

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E
CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE – DNS

Direttore: Prof. Edoardo Stellini

U.O.C. DI CHIRURGIA MAXILLO-FACCIALE

Direttore: Prof. Stefano Fusetti

TESI DI LAUREA

**Sicurezza e stabilità a lungo termine di dispositivi protesici
CAD-CAM individualizzati per la ricostruzione mandibolare:
risultati dello studio di coorte “REPLICA”**

Relatore: Prof. Alberto Bedogni

Correlatrice: Prof.ssa Giorgia Saia

Laureanda: Sara Nardin

Matricola: 1203970

Anno Accademico 2023 – 2024

*A mia nonna Luigina,
che mi ha insegnato
più o meno tutto:
dalla tabellina del tre
alle glomerulonefriti*

INDICE

1. RIASSUNTO.....	1
2. ABSTRACT.....	3
3. INTRODUZIONE AL PROBLEMA CLINICO	5
3.1. ANATOMIA FUNZIONALE DELLA MANDIBOLA	6
<i>Generalità</i>	6
<i>Corpo</i>	7
<i>Rami</i>	8
<i>Disco articolare</i>	9
<i>Muscoli</i>	11
3.2. BIOMECCANICA DELLA MANDIBOLA	16
<i>Generalità</i>	16
<i>Meccanica dei movimenti mandibolari</i>	17
<i>Moti generali della mandibola</i>	18
<i>Movimenti liberi della mandibola</i>	18
<i>Movimenti masticatori della mandibola</i>	19
3.3. STATO DELL'ARTE RIGUARDO LA RICOSTRUZIONE MANDIBOLARE	20
<i>Generalità</i>	20
<i>Lesioni patologiche</i>	22
<i>Tipi di difetto e approccio ricostruttivo</i>	22
<i>Obiettivi della ricostruzione</i>	24
<i>Tecniche ricostruttive per l'osso mandibolare attualmente in uso</i>	25
4. SCOPO DELLO STUDIO.....	37
<i>Disegno dello studio</i>	38
<i>Setting dello studio</i>	38
<i>Popolazione dello studio</i>	38
<i>Protocollo di ricostruzione</i>	39

<i>Definizione degli outcomes dello studio</i>	53
<i>Variabili che concorrono alla genesi degli outcomes</i>	54
<i>Variabili ancillari di studio</i>	57
<i>Analisi statistica</i>	59
6. BIAS	61
<i>Bias di selezione</i>	61
<i>Bias di informazione</i>	62
<i>Bias di confondimento</i>	62
7. RISULTATI	65
<i>Caratteristiche basali dei pazienti</i>	65
<i>Chirurgia e perioperatorio</i>	70
<i>Outcome primario composito clinico-radiologico: sicurezza e stabilità a lungo termine</i>	73
<i>Outcome secondario: valutazione della qualità di vita</i>	73
<i>Outcomes accessori: tasso di mortalità e integrità protesica</i>	75
8. DISCUSSIONE DEI RISULTATI	77
<i>Sintesi dei risultati</i>	77
<i>Outcome primario composito clinico-radiologico: sicurezza e stabilità a lungo termine</i>	77
<i>Outcome secondario: qualità di vita</i>	79
<i>Outcomes accessori</i>	82
<i>Variabili ancillari di studio</i>	85
<i>Protesi e protocollo ricostruttivo</i>	88
9. PROSPETTIVE FUTURE	93
10. CONCLUSIONI	95
11. BIBLIOGRAFIA	97
12. APPENDICI	105
13. RINGRAZIAMENTI	1

1. RIASSUNTO

Introduzione Il volto umano è fondamentale per l'interazione sociale e per funzioni essenziali come la respirazione, fonazione, e alimentazione. La mandibola, costituendo il terzo inferiore del volto, ha un ruolo cruciale sia morfologicamente che funzionalmente. Le tecniche principali per la ricostruzione mandibolare includono il lembo di osso autologo e la placca di ricostruzione standard 2.4, che presenta però frequenti complicanze rispetto all'opzione precedente. La ricostruzione mandibolare è una sfida per i pazienti con condizioni generali compromesse, varianti anatomiche o fallimento delle tecniche standard.

Scopo Lo studio mira ad analizzare la stabilità e sicurezza dei dispositivi protesici alloplastici custom-made (REPLICA) per la ricostruzione mandibolare, con un focus sugli effetti clinici e radiologici a lungo termine.

Materiali e Metodi Questo studio prospettico longitudinale di coorte è stato condotto presso U.O.C. di Chirurgia Maxillo-Facciale dell'Azienda Ospedale-Università di Padova, in collaborazione con SINTAC S.r.l. e 3Dfast S.r.l. che hanno realizzato materialmente il dispositivo. Lo studio ha coinvolto pazienti maggiorenni, con ASA score > 2 e Karnofsky score ≥ 60 , difetti ossei segmentari della mandibola e fallimento o rifiuto delle procedure ricostruttive standard, previo consenso informato scritto. Dopo la valutazione preoperatoria, includente anamnesi, esame obiettivo, e TC, è stata progettata e prodotta una protesi personalizzata con tecnologie CAD-CAM e stampa 3D. Previo accesso cervicale e intraorale, si generano osteotomie guidate da dime del difetto mandibolare, il dispositivo, quindi, viene fissato ai monconi ossei con viti bicorticali. Il monitoraggio post-operatorio è avvenuto presso il reparto di Terapia Intensiva o Chirurgia Maxillo-Facciale, dipendentemente dalla complessità dell'intervento e dallo stato globale del paziente. Tramite con follow-up a lungo termine (36, 60 e 72 mesi) sono indagati l'outcome primario composito che descrive la stabilità e sicurezza dei dispositivi, l'outcome secondario che include la qualità della vita percepita tramite i questionari EORTC QLQ C-30 e H&N35 e, infine, gli outcome accessori che descrivono la mortalità all'interno della popolazione e il mantenimento dell'integrità protesica.

Risultati Tra settembre 2012 e gennaio 2024 sono stati reclutati 40 pazienti (26 uomini, 14 donne), con un'età mediana di 66(63;73) anni, tutti caucasici. Le principali diagnosi operatorie sono state la necrosi ossea della mandibola (MRONJ, 30%) e il carcinoma squamocellulare (SCC, 18%). Le complicanze perioperatorie, distinte tra sistemiche (35%) e locale (68%), nel secondo caso includevano prevalentemente deiscenza delle ferite (25%) e infezioni (15%). La rialimentazione orale è stata ripresa dopo una media di 4(1;16) giorni e la degenza ospedaliera mediana è stata di 15(6;22) giorni. A lungo termine, i tassi di successo, in termini di raggiungimento dell'outcome primario, sono stati del 75%, 100% e 75% rispettivamente a 36, 60 e 72 mesi, con miglioramenti significativi nella qualità della vita. La mortalità globale riscontrata, invece, è stata del 30% e l'integrità protesica a 72 mesi del 63%.

Conclusioni I risultati dimostrano che la ricostruzione mandibolare con il REPLICA si fattibile, sicura ed efficace a lungo termine, per pazienti fragili e compromessi, offrendo miglioramenti significativi nella qualità della vita. I risultati suggeriscono, inoltre, che REPLICA potrebbe rappresentare una valida alternativa alle tecniche ricostruttive standard anche nei soggetti più sani e giovani. Per questa ragione futuri studi dovrebbero, infatti, concentrarsi sullo sviluppo di protesi simili che consentano l'inserimento di denti protesici, migliorando ulteriormente la funzionalità e la qualità della vita dei pazienti.

2. ABSTRACT

Introduction: The human face is crucial for social interaction and essential functions such as breathing, phonation, and alimentation. The mandible, constituting the lower third of the face, plays a critical role both morphologically and functionally. Gold-standard mandibular reconstruction techniques include the autologous bone flaps and the standard 2.4 reconstruction plates, the latter often associated with frequent complications. Due to this, the mandibular reconstruction introduces significant challenges for patients with compromised health, anatomical variations, or failure of standard techniques.

Aim: This study aims to analyze the stability and safety of custom-made alloplastic prosthetic devices (REPLICA) for mandibular reconstruction, focusing on the long-term clinical and radiological effects.

Materials and Methods: This prospective longitudinal cohort study was conducted at the Maxillofacial Surgery Unit of the Padua University Hospital, in collaboration with SINTAC S.r.l. and 3Dfast S.r.l., who manufactured the device. The study involved adult patients with an ASA score > 2 and a Karnofsky score ≥ 60 , presenting with segmental mandibular bone defects and either failure or refusal of standard reconstructive procedures, following written informed consent. After preoperative evaluation, including medical history, physical examination, and CT scan, a customized prosthesis was designed and produced using CAD-CAM technology and 3D printing. Via cervical and intraoral access, guided osteotomies of the mandibular defect were performed, and the device was fixed to the bone stumps with bicortical screws. Postoperative monitoring took place in the Intensive Care Unit or Maxillofacial Surgery Unit, depending on the complexity of the intervention and the patient's overall condition. Long-term follow-up (36, 60, and 72 months) assessed the primary composite outcome of device stability and safety, the secondary outcome of perceived quality of life using the EORTC QLQ C-30 and H&N35 questionnaires, and ancillary outcomes such as mortality within the population and maintenance of prosthetic integrity.

Results: From September 2012 to January 2024, 40 patients (26 men, 14 women) with a median age of 66 (63;73) years, all Caucasian, were recruited. The main

operative diagnoses were mandibular bone necrosis (MRONJ, 30%) and squamous cell carcinoma (SCC, 18%). Perioperative complications, categorized into systemic (35%) and local (68%), predominantly included wound dehiscence (25%) and infections (15%) in the latter category. Oral refeeding was resumed after an average of 4 (1;16) days, and the median hospital stay was 15 (6;22) days. In the long term, success rates in terms of achieving the primary outcome were 75%, 100%, and 75% at 36, 60, and 72 months respectively, with significant improvements in quality of life. The overall mortality rate was 30%, and prosthetic failure at 72 months was 38%.

Conclusions: Mandibular reconstruction using the REPLICA prosthetic device has proven to be safe, and effective in the long term, for compromised patients, offering significant improvements in quality of life. The results also suggest that REPLICA could represent a valid alternative to standard reconstructive techniques for healthier and younger individuals. Therefore, future studies should focus on developing similar prostheses that allow for the insertion of dental prosthesis, further improving the functionality and quality of life for patients.

3. INTRODUZIONE AL PROBLEMA CLINICO

Il volto di ciascun essere umano rappresenta il ‘biglietto da visita’ tramite il quale egli si interfaccia con il mondo che lo circonda sotto numerosi aspetti differenti.

La regione facciale ospita, infatti, le sedi anatomiche dei principali organi di senso (occhio, orecchio, naso, bocca e cute) che insieme alla muscolatura facciale concorrono ad alcune tra le più importanti e principali funzioni del nostro organismo.

Tuttavia, oltre all’aspetto funzionale, si associa anche un aspetto psicologico e sociale che permette al soggetto di essere riconosciuto e di riconoscersi allo specchio in quanto se stesso e di avere, quindi, una identità ben definita che gli permette di relazionarsi con gli altri componenti della società.

Se consideriamo il volto stesso come diviso in terzi (superiore, medio ed inferiore) si può chiaramente intuire come, quando vi è una lesione, di qualsiasi natura essa sia, a carico del terzo inferiore questo sia particolarmente impattante sia dal punto di vista funzionale che psicologico. Per questo motivo, nel corso degli anni, si sono implementate diverse tecniche ricostruttive che potessero permettere di supplire alle carenze funzionali ed estetiche, tuttavia, non tutte applicabili a pazienti estremamente fragili come quelli considerati in questo studio (principalmente appartenenti a classe ASA 3 e 4).

Al fine di ricostruire il terzo medio di un paziente garantendogli una migliore qualità di vita possibile dal punto di vista funzionale e psicologico, è stata progettata REPLICA, ovvero una protesi in titanio custom-made ottenuta tramite design CAD-CAM basato sulla ricostruzione radiologica in CT dell’anatomia del singolo paziente.

La storia di REPLICA nasce nel 2012 con l’impianto in una prima paziente affetta da Mieloma Multiplo (MM) che sviluppò un’osteonecrosi dell’emimandibola dx da uso di farmaci antiangiogenetici per la patologia di base. La paziente inizialmente fu sottoposta ad una resezione mandibolare e ricostruzione con placca da ricostruzione standard che purtroppo andò incontro a fallimento per ben tre volte rendendo impossibile installare un nuovo dispositivo analogo. Per questo motivo si pensò di progettare e sviluppare una protesi customizzata che presentasse caratteristiche

morfologiche diverse dalla placca standard rendendo possibile l'alloggiamento e la fissazione della stessa ai monconi della mandibola residua: a questo innovativo dispositivo da ricostruzione si diede il nome di REPLICA.

Grazie all'esperienza maturata nel corso del tempo, le indicazioni per l'impianto della protesi sono state estese anche a chi rifiutava l'intervento gold-standard.

3.1. ANATOMIA FUNZIONALE DELLA MANDIBOLA

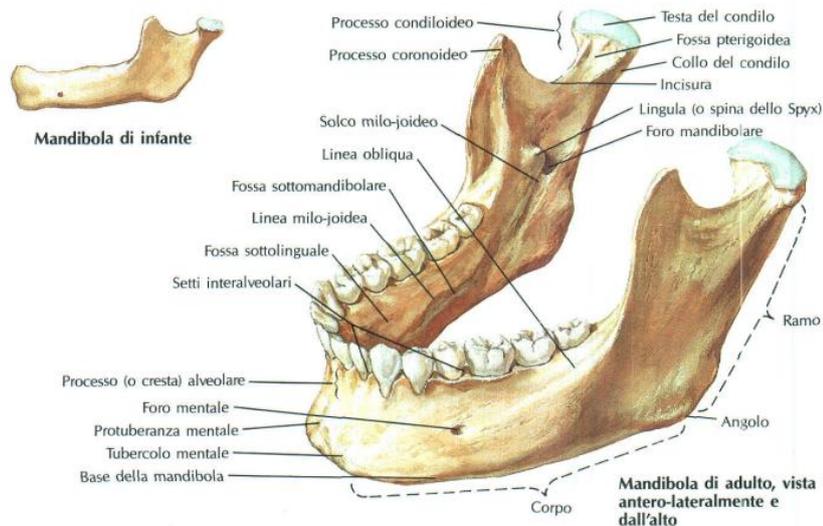


Figura 1: visione laterale dell'osso mandibolare.(1)

Generalità

La mandibola (Figura 1) rappresenta l'unico osso del cranio dotato di articolazioni sinoviali o diartrosi (nello specifico le articolazioni temporomandibolari che si collegano alle ossa temporali), per cui riveste un ruolo anatomo-funzionale di rilievo. Classificata come osso impari e mediano, essa costituisce la parete antero-laterale della cavità orale e ospita i denti dell'arcata dentale inferiore nella sua porzione alveolare. La struttura dell'osso in questione è caratterizzata da tre componenti principali: il corpo, che rappresenta la parte centrale dall'analogia morfologica di un ferro di cavallo con una concavità posteriore, e due rami (2).

Il corpo si dispone approssimativamente in una posizione orizzontale, mentre i due rami divergono posteriormente, seguendo una traiettoria ascendente, quasi sagittale. Questa disposizione anatomica dà luogo a un angolo ottuso, noto come angolo della mandibola, il quale si proietta in avanti rispetto al corpo dell'osso mandibolare (2).

Corpo

Il corpo della mandibola possiede una faccia esterna e una interna, delimitate da un margine superiore che continua con la parte alveolare e da un margine inferiore, detto base della mandibola.

La faccia esterna, convessa, delimita il vestibolo della bocca. Nella parte mediana si trova la sinfisi mandibolare, punto di fusione dei due abbozzi iniziali dell'osso, che termina inferiormente con la protuberanza mentoniera o mentale.

Lateralmente alla sinfisi mandibolare, in corrispondenza del primo e secondo dente premolare, si apre il forame mentoniero o mentale, emergenza esterna del canale mandibolare.

Il canale mandibolare, infatti, origina sulla faccia mediale del ramo della mandibola e prosegue lungo tutto il corpo dell'osso, dando passaggio ai vasi e al nervo alveolare inferiore (NAI), che si distribuiscono ai denti, agli alveoli dentali e alla tonaca mucosa della parte inferiore del vestibolo della bocca, oltre che alla cute del mento (2). Lateralmente al forame mentoniero si identifica la linea obliqua del corpo della mandibola che prosegue nella base del processo coronoideo del ramo della mandibola (Figura 2). Dietro a quest'ultimo e anteriormente agli ultimi due denti molari è presente un solco che dà inserzione al muscolo buccinatore (2).

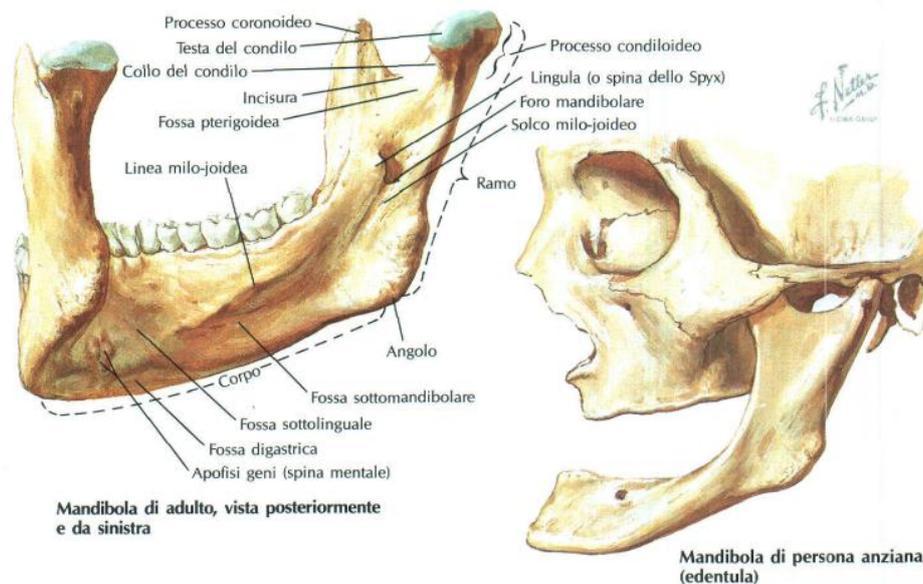


Figura 2: visione postero-laterale dell'osso mandibolare e articolazione ATM. (1)

La faccia interna della mandibola, contrariamente alla sua controparte esterna, mostra una conformazione concava. Ai lati della linea mediana sono presenti le spine mentoniere, suddivise in una porzione superiore, che fornisce attacco ai muscoli genioglossi, e una inferiore, che serve da punto d'ancoraggio per i muscoli genioioidei (2).

Lateralmente alle spine mentoniere si evidenzia la presenza della linea miloioidea, la quale segue un percorso ascendente e posteriore fino a raggiungere la faccia mediale del ramo mandibolare, fungendo, quindi, da sito d'inserzione per il muscolo miloioideo, il quale separa la cavità orale dal collo. La linea miloioidea delinea, inoltre, la fossetta sottomandibolare, localizzata inferiormente e posteriormente, nelle vicinanze dei denti molari: tali depressioni ospitano le ghiandole sottomandibolari (2).

Il margine inferiore, noto anche come base della mandibola, presenta una forma arrotondata. Infatti, in prossimità della sinfisi mandibolare, sul lato interno, si individua la fossa digastrica, dove si inserisce il ventre anteriore del muscolo digastrico. Il margine superiore si solleva nella regione alveolare, la quale è delimitata da una lamina interna e da una lamina esterna, separate dai setti interalveolari che definiscono gli alveoli dentali ospitanti le radici dei denti inferiori. Analogamente al processo alveolare della mascella, gli alveoli dentali dei denti monoradicoli anteriori mostrano cavità singole, mentre quelli dei denti pluriradicoli posteriori presentano setti interarticolari. La faccia esterna della parte alveolare, inoltre, si solleva nei cosiddetti “gioghi alveolari”, ovvero dei rilievi definiti dalle radici dei denti. Posteriormente all'ultimo molare si osserva il triangolo retro-molare: ovvero, una regione triangolare situata nel corpo della mandibola (2).

Rami

Ogni ramo mandibolare presenta una superficie laterale che continua dalla faccia esterna del corpo mandibolare e una superficie mediale che si estende dalla faccia interna del corpo. Queste superfici sono delimitate da quattro margini: anteriore, posteriore, superiore e inferiore (2).

Dal margine superiore emergono il processo coronoideo anteriormente e il processo condilare posteriormente. Sulla superficie mediale si trovano la tuberosità

ptorigoidea, per l'inserzione del muscolo pterigoideo mediale, e il forame mandibolare, origine del canale mandibolare. La lingula mandibolare, un rilievo osseo triangolare, segna il bordo mediale del forame e serve da punto di ancoraggio per il legamento sfeno-mandibolare. Dal forame parte il solco miloioideo, che ospita il nervo miloioideo. La faccia laterale del ramo si estende verso la faccia esterna del corpo mandibolare e presenta la tuberosità masseterina, punto di inserzione per il muscolo massetere. Il margine superiore forma il processo coronoideo, punto di inserzione per il muscolo temporale, e l'incisura mandibolare, attraverso cui passano i vasi e i nervi masseterini. Posteriormente, il processo condilare comprende il collo del condilo e la testa del condilo mandibolare, che si articola con la fossa mandibolare dell'osso temporale, formando l'articolazione temporo-mandibolare (ATM) (2).

La fossetta pterigoidea, sulla superficie mediale del collo del condilo, accoglie l'inserzione del muscolo pterigoideo laterale. Il margine anteriore forma il triangolo retromolare, delimitato dalla cresta temporale e dalla linea obliqua. Il margine posteriore connette il collo del condilo all'angolo mandibolare e continua verso il basso con il margine inferiore, in continuità con il margine inferiore del corpo mandibolare. Anteriormente all'angolo mandibolare si trova l'incisura antegoniale, una depressione sulla parte inferiore del corpo (2).

Disco articolare

L'articolazione temporomandibolare (ATM) è una struttura complessa sia morfologicamente che funzionalmente (Figure 3 e 4). Il disco articolare, situato tra l'osso temporale e la mandibola, è composto da tessuto connettivo denso e fibrocartilagine, e divide lo spazio articolare in un compartimento superiore e uno inferiore. I movimenti di scivolamento avvengono principalmente nel compartimento superiore, mentre quelli di rotazione si verificano nel compartimento inferiore, classificando l'ATM come un'articolazione a cerniera con cavità mobile. Il disco articolare origina dal tessuto mesenchimale, lo stesso che forma la capsula dell'ATM e il muscolo pterigoideo laterale; infatti, negli adulti, il muscolo pterigoideo laterale mantiene spesso la sua connessione con la capsula e il disco articolare (3).

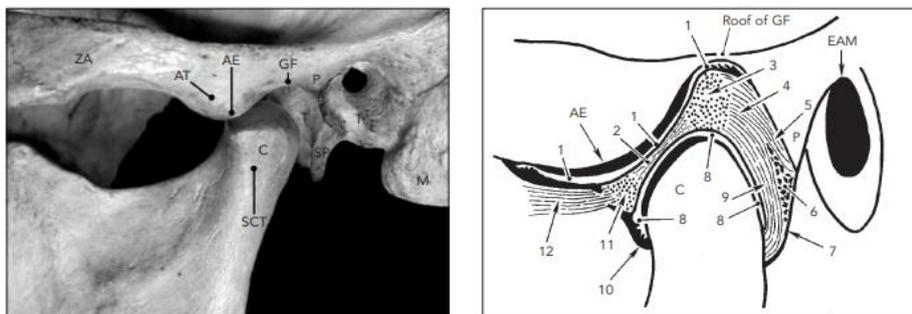


Figura 3: visione laterale dell'articolazione temporo-mandibolare. ZA - Arco Zigomatico, AT - Tubercolo Articolare, AE - Eminenza Articolare, GF - Fossa Glenoidea, P - Processo Postglenoideo, SP - Spina dello Sfenoide, M - Mandibola, C - Condilo SCT, - Tubercolo Condilare Superiore.(3)

Figura 4: AE - Eminenza Articolare, C - Condilo, EAM - Meato Acustico Esterno, P - Processo Postglenoideo, GF - Fossa Glenoidea, AT - Tubercolo Articolare, ZA - Arco Zigomatico. (1) - Disco Articolare, (2) - Capsula dell'ATM, (3) - Muscolo Pterigoideo Laterale, (4) - Spazio Articolare Superiore, (5) - Spazio Articolare Inferiore, (6) - Fossa Mandibolare, (7) - Lamina Timpanica, (8) - Membrana Sinoviale, (9) - Tessuto Retrodiscale, (10) - Legamento Sfenomandibolare, (11) - Legamento Stilo-mandibolare, (12) - Legamento Laterale.(3)

Tale disco è una struttura ovale, solida e fibrosa, situata tra il condilo mandibolare e la fossa articolare, con una zona intermedia più sottile rispetto alle bande anteriori e posteriori. Anteriormente, il disco è fuso con la capsula dell'articolazione, mentre posteriormente si estende con la zona bilaminare, composta da uno strato fibroelastico superiore e uno strato fibroso inferiore (3).

L'attacco posteriore del disco è ricco di nervi e vasi sanguigni, mentre la zona intermedia è priva di queste strutture. Inoltre, il disco non è unito alla capsula né lateralmente né medialmente, ma è collegato ai poli del condilo mandibolare. La posizione del disco rispetto al condilo può essere influenzata dal muscolo pterigoideo laterale, anche se l'influenza precisa di questo muscolo sui movimenti del disco non è chiara. La mancanza di vasi sanguigni e nervi nella zona intermedia e negli strati fibrosi avascolari della superficie articolare è compatibile con l'ipotesi di una significativa forza di reazione in queste aree. Infine, si ritiene che una delle principali funzioni del disco articolare sia ridurre lo stress tra le superfici articolari del condilo mandibolare e dell'osso temporale squamoso, contribuendo a distribuire uniformemente la forza di reazione (3).

Muscoli

I cinque potenti muscoli che permettono la motilità della mandibola sono: il massetere, il temporale, lo pterigoideo mediale, lo pterigoideo laterale e digastrico. Questi muscoli agiscono insieme ai gruppi muscolari del viso, della lingua, del palato e dell'osso ioide per garantire la masticazione (3)

Massetere

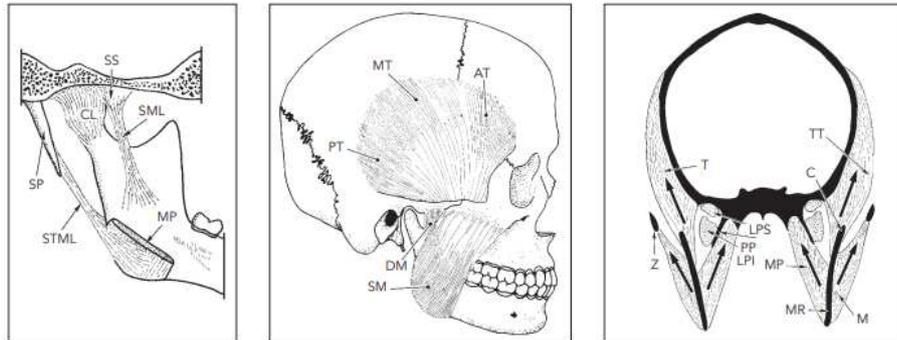


Figura 5: Vista mediale della mandibola e dei legamenti sfenomandibolare e stilomandibolare. (SP) Processo stiloideo (CL) legamento capsulare; (SS) spina sfenoidale; (SML) legamento sfenomandibolare; (STML) legamento stilomandibolare; (MP) muscolo pterigoideo mediale (4)

Figura 6: Muscoli massetere e temporale. (PT) Temporale posteriore; (MT) Temporale medio; (AT) Temporale anteriore; (DM) Massetere profondo; (SM) Massetere superficiale (4)

Figura 7: Sezione coronale dei muscoli della masticazione. (T) Temporale; (TT) Tendine centrale del muscolo temporale; (Z) Arco zigomatico; (C) Processo coronoideo; (LPS) Pterigoideo laterale, testa superiore; (PP) Processo pterigoideo (laterale); (LPI) Pterigoideo laterale, testa inferiore; (MP) Pterigoideo mediale; (MR) Ramo mandibolare; (M) Massetere. (frecche grosse) Direzione generale di trazione del temporale anteriore, del massetere superficiale e dei muscoli pterigoidei mediali. (4)

Il muscolo massetere (Figure 6 e 7) è una lamina rettangolare che si estende dall'arco zigomatico alla superficie laterale del ramo mandibolare, diviso in una parte superficiale e una profonda. Il massetere superficiale nasce dal bordo inferiore dell'arco zigomatico e si inserisce lungo l'angolo della mandibola. Si estende, infatti, lungo il terzo inferiore del bordo posteriore del ramo mandibolare e il bordo inferiore della mandibola, coprendo circa la metà inferiore del ramo. Le fibre muscolari sono dirette verso il basso e all'indietro lateralmente, e verso il basso e medialmente frontalmente. L'inserzione mandibolare presenta creste e scanalature per i tendini e le fibre muscolari e la superficie esterna del massetere superficiale è

coperta da un robusto strato tendineo. Le fibre posteriori si avvolgono intorno all'angolo della mandibola, unendosi al muscolo pterigoideo mediale in un rafe tendineo, formando la "*fionda pterigomasseterica*". Anteriormente, le porzioni profonde e superficiali del massetere si fondono, mentre posteriormente possono separarsi (3).

Il massetere profondo origina dall'intera lunghezza dell'arcata zigomatica e si inserisce sopra il massetere superficiale lungo il ramo mandibolare con un'inserzione triangolare. Le sue fibre, quasi verticali, formano un angolo di 30-40 gradi rispetto al massetere superficiale. Funzionalmente, il massetere è un potente elevatore della mandibola, con il massetere profondo che applica una forza principalmente verticale e il massetere superficiale una forza verticale e leggermente anteriore. Nel complesso, l'intero massetere contribuisce anche con una forza laterale sulla mandibola (3). Il muscolo massetere deriva dalla prima arcata branchiale ed è innervato dal nervo trigemino, precisamente dal nervo masseterino, un ramo del nervo mandibolare (V3), che passa sopra il muscolo pterigoideo laterale e dietro il tendine del muscolo temporale per entrare nel massetere profondo (3).

Muscolo temporale

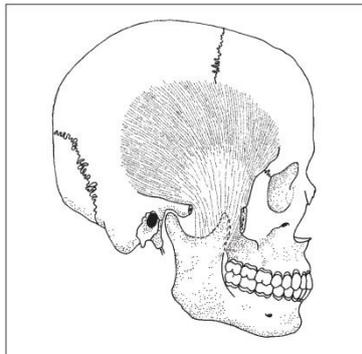


Figura 8: Muscolo temporale. Il muscolo massetere e l'arco zigomatico sono stati rimossi.(3)

Il muscolo temporale (Figure 6 e 8) ha una forma a ventaglio ed è rivestito da una densa fascia. Si attacca alla fossa temporale, circondata superiormente dalla linea temporale, e origina dall'osso temporale, la squama temporale, l'osso frontale e l'ala maggiore dello sfenoide. Inoltre, le fibre muscolari provengono anche dal setto post-orbitale; tali fibre si attaccano alla superficie mediale della fascia temporale, che si ispessisce e si separa in due strati: uno superficiale che continua sul periostio

dell'arco zigomatico, e uno esterno più sottile. I fasci muscolari convergono verso il forame temporale, situato tra l'arco zigomatico e la superficie laterale del cranio, dove si inseriscono sul processo coronoideo. Nello specifico le fibre anteriori sono principalmente verticali, quelle centrali oblique, e le posteriori quasi orizzontali (3).

Il muscolo temporale è bipennato, con un tendine centrale che lo divide in modo disuguale. Le fibre si inseriscono sul tendine, rendendo le fibre del temporale notoriamente più lunghe rispetto a quelle dei muscoli masseteri e pterigoideo mediale. In particolare, le fibre anteriori si attaccano all'apice e alla superficie anteriore del processo coronoideo e al ramo mandibolare, mentre quelle profonde si attaccano alla superficie anteriore mediale del ramo mandibolare (3).

Il tendine interno è più forte e lungo di quello superficiale, e si estende fino alla regione del terzo molare inferiore: l'area tra questi tendini è chiamata fossa retromolare. Il muscolo temporale solleva la mandibola e, grazie alla sua forma a ventaglio, la direzione di trazione varia: le fibre posteriori possono ritrarre la mandibola, mentre le porzioni medie e anteriori esercitano una trazione verticale e retrattile. Il muscolo temporale è innervato dai rami temporali profondi del tronco anteriore del nervo mandibolare (V3). Questi rami si dividono subito dopo la fuoriuscita del nervo trigemino attraverso il forame ovale. Il ramo anteriore è inizialmente unito al nervo buccale e si separa dopo che il nervo buccale passa tra i due capi del muscolo pterigoideo laterale (3).

Pterigoideo Mediale

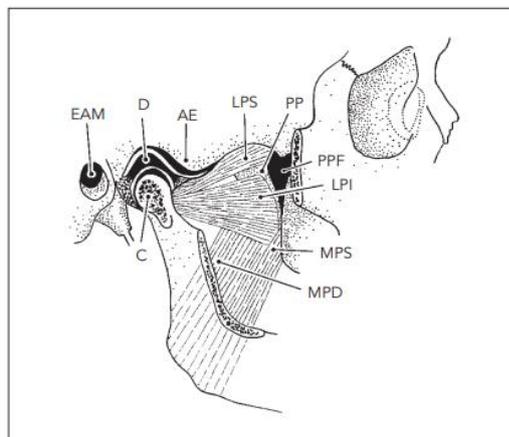


Figura 9: Muscoli pterigoidei mediale e laterale. (EAM) Meato uditivo esterno; (D) disco articolare; (C) condilo mandibolare; (AE) eminenza articolare; (LPS) pterigoideo laterale, capo superiore; (PP) lamina pterigoidea (laterale); (PPF)

fossa pterigopalatina; (LPI) pterigoideo laterale, capo inferiore; (MPS) pterigoideo mediale, porzione superficiale; (MPD) pterigoideo mediale, porzione profonda. L'arco zigomatico e il processo coronoideo sono stati rimossi e l'ATM è stata sezionata in modo parasagittale.(3).

Il muscolo pterigoideo mediale (Figure 9 e 7), situato sul lato mediale del ramo mandibolare, è un muscolo rettangolare più piccolo del massetere ma potente. Originariamente si trova nella fossa pterigoidea tra le lamine pterigoidee mediale e laterale dell'osso sfenoide; nello specifico, le fibre anteriori provengono dalla superficie esterna e inferiore del processo piramidale dell'osso palatino e dalla tuberosità mascellare, costituendo il capo superficiale del muscolo. La parte più grande, il capo profondo, si trova, invece, medialmente al muscolo pterigoideo laterale. Le fibre del muscolo pterigoideo mediale decorrono verso il basso, all'indietro e lateralmente, inserendosi sulla superficie mediale dell'angolo della mandibola in un campo triangolare tra l'angolo mandibolare e il solco miloioideo. Le fibre del muscolo pterigoideo mediale spesso si incontrano con quelle del massetere in un rafe tendineo dietro e sotto l'angolo mandibolare, formando la "fionda pterigo-masseterina" (3).

Il muscolo presenta una struttura interna complessa, alternando porzioni muscolari e tendinee in una disposizione bipennata, simile a quella del massetere e del temporale: tale configurazione permette, infatti, di generare grandi forze. Le fibre del muscolo pterigoideo mediale esercitano una componente mediale della forza sulla mandibola, diversamente dal massetere che esercita una componente laterale. Il muscolo pterigoideo mediale è innervato dal nervo pterigoideo mediale, che origina dal nervo mandibolare (V3) prima della sua divisione in tronco anteriore e posteriore. Tale nervo innerva anche il muscolo tensore del timpano e il muscolo tensore del velo palatino, raggiungendo il muscolo pterigoideo mediale sul bordo posteriore superiore (3).

Pterigoideo laterale

Il muscolo pterigoideo laterale è costituito da due capi (Figure 8 e 10), il capo inferiore, tre volte più grande del capo superiore. Quest'ultimo origina dalla superficie infratemporale dell'ala maggiore dello sfenoide e le sue fibre decorrono quasi orizzontalmente all'indietro e lateralmente. Il capo inferiore origina dalla superficie esterna della lamina pterigoidea laterale, con le fibre che passano

all'indietro e lateralmente verso l'alto con un angolo di circa 45 gradi rispetto al capo superiore. I due capi si uniscono davanti all'articolazione temporo-mandibolare (ATM). Le fibre del capo superiore si attaccano principalmente alla fovea pterigoidea sul collo condilare e, in parte, alla capsula dell'ATM e al disco articolare. Le fibre del capo inferiore, invece, si inseriscono tutte nella fovea pterigoidea o lungo la sua periferia (3). La forza del capo superiore è diretta in avanti e medialmente, stabilizzando il condilo mandibolare contro l'eminenza articolare durante il morso e la masticazione. Anche la forza del capo inferiore è diretta in avanti e medialmente, ma con una direzione di trazione più tangenziale rispetto a quella del capo superiore. La contrazione bilaterale del capo inferiore trazione i condili mandibolari e i dischi articolari verso il basso e in avanti, causando la protrusione mandibolare; mentre la contrazione unilaterale del capo inferiore sposta la linea mediana della mandibola verso il lato opposto, causando l'escursione laterale. Se reclutato durante la chiusura mandibolare, il muscolo pterigoideo laterale subisce una contrazione eccentrica, facilitando la stabilità articolare e controllando i movimenti condilari (3). Il nervo del muscolo pterigoideo laterale è solitamente un ramo del nervo buccale, che appartiene al tronco anteriore del nervo mandibolare (V3) (3).

Digastrico

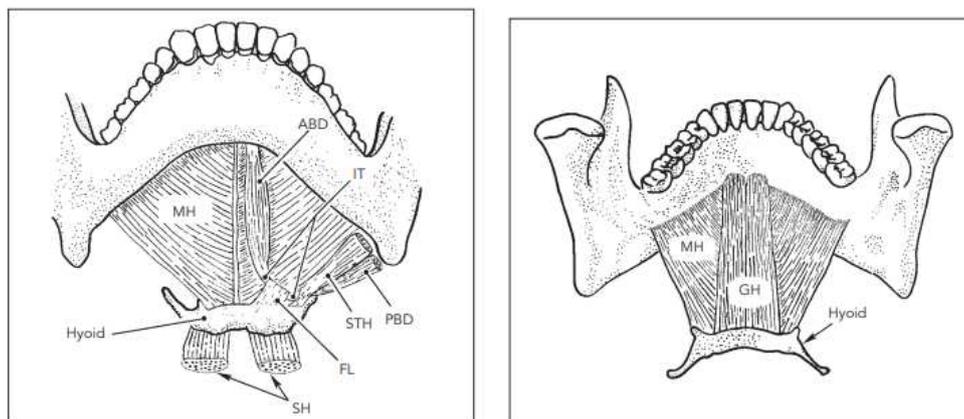


Figura 10: Muscoli ioidei. (MH) Miloioideo; (ABD) ventre anteriore del digastrico; (SH) sternoioideo; (STH) stiloioideo; (PBD) ventre posteriore del digastrico. Nota il laccio fasciale (FL) che circonda il tendine intermedio (IT) del digastrico;(4)

Figura 11: Muscoli genioioideo (GH) e miloioideo (MH) (3).

Il muscolo digastrico è composto da due ventri muscolari, uno anteriore e uno posteriore (Figura 11), collegati da un tendine intermedio.

Il ventre posteriore origina dall'incavo mastoideo e si collega al tendine intermedio, è più lungo del ventre anteriore, solo leggermente appiattito e continua assottigliandosi verso il tendine intermedio. Il ventre anteriore è più corto, con una parte laterale spessa e una parte mediale sottile, si attacca alla fossa digastrica della mandibola. È appiattito dorso-ventralmente e l'inserzione è sia muscolare che tendinea. Il tendine intermedio, forte e rotondo, collega i due ventri muscolari e si attacca all'osso ioide tramite una fascia cervicale profonda, che a volte è separata da una borsa sinoviale (3).

Le variazioni del muscolo digastrico sono frequenti, soprattutto nel ventre anteriore: possono verificarsi, infatti, connessioni mediane tra le parti del ventre anteriore e fasci muscolari accessori che riempiono lo spazio tra i segmenti destro e sinistro del ventre anteriore. La contrazione del muscolo digastrico, con l'osso ioide fissato dai muscoli infraioidei, tira la mandibola indietro e in basso, facilitando i movimenti di retrazione e apertura della mandibola. Tuttavia, l'osso ioide non è mai completamente fisso durante la masticazione (3).

Il ventre anteriore è innervato dal nervo mioioideo, un ramo del nervo alveolare inferiore, mentre il ventre posteriore è innervato da un ramo del nervo facciale (VII nervo cranico) (3).

3.2. BIOMECCANICA DELLA MANDIBOLA

Generalità

L'analogia biomeccanica più utilizzata per descrivere la mandibola è quella di una leva di classe III, dove il condilo funge da fulcro, la pressione del morso agisce come resistenza e i muscoli masticatori forniscono la forza applicata(4,5) . In questa configurazione, per raggiungere l'equilibrio meccanico, la forza del morso deve essere inferiore alla forza applicata dai muscoli, risultando in un vantaggio meccanico inferiore a uno(4).

È stato proposto, inoltre, che i vettori di forza associati alle azioni del massetere e del temporale, insieme alla forza del morso, possono formare un triangolo chiuso, eliminando così qualsiasi forza di reazione aggiuntiva sul condilo(4,6). Tuttavia, poiché mancano dati precisi sulla direzione e l'entità delle tre forze coinvolte, la formazione di un triangolo di forze in equilibrio rimane puramente ipotetica(4,7).

Meccanica dei movimenti mandibolari

Il movimento mandibolare consiste in una serie complessa di attività rotazionali e traslazionali tridimensionali, limitate dai legamenti e dalle superfici articolari dell'ATM, nonché dalla morfologia e dall'allineamento dei denti. La mandibola può eseguire movimenti di azioni di blocco, apertura, chiusura, protrusione e retrusione grazie alla combinazione delle azioni di vari muscoli masticatori, che agiscono in grandi gruppi e talvolta in modo antagonista(4).

I muscoli che influenzano i movimenti mandibolari sono suddivisi in tre gruppi principali:

1. Elevatori: temporale, massetere e pterigoideo mediale;
2. Depressori: muscoli digastrici;
3. Protrattori: muscolo pterigoideo laterale.

Durante l'apertura e la chiusura della mandibola, questa ruota attorno a un asse frontale che passa attraverso i centri dei due condili, avanzando nello spazio(4,8). Secondo l'analisi EMG di Moyers del 1950, l'apertura è causata dall'attività combinata dei muscoli pterigoidei laterali e digastrici senza resistenza, per cui i muscoli depressori agiscono con lieve forza(4,9). Infatti, la mandibola si apre grazie ai ventri anteriori del digastrico e alle teste inferiori dei pterigoidei laterali. Se gli adduttori mantengono tensione, il condilo rimane in contatto con l'eminanza articolare finché non la supera. Durante l'apertura massima, i muscoli masseteri e pterigoidei mediali guidano i movimenti, mentre i muscoli pterigoidei laterali e i muscoli deputati all'apertura agiscono come principali depressori(4,10).

I movimenti protrusivi e retrusivi si verificano quando la mandibola si sposta rispettivamente in avanti e indietro rispetto alla posizione di occlusione centrica. La protrusione è il risultato della contrazione del capo inferiore dello pterigoideo laterale e dell'azione di contenimento del massetere e dello pterigoideo mediale, con i depressori attivi solo in minima parte e il temporale inattivo (4,9,11,12).

Nel movimento di retrazione, le fibre medie e posteriori del temporale si combinano con i muscoli depressori, mentre gli elevatori mostrano variabili quantità di attività.(4,11).

Moti generali della mandibola

Considerando la meccanica funzionale dell'ATM, si possono distinguere diversi tipi di movimenti. Innanzitutto, è opportuno considerare i movimenti liberi (o a vuoto) della mandibola; tali movimenti si verificano in assenza di cibo nella cavità orale e si contrappongono ai movimenti masticatori e morditori della mandibola, che sono invece associati all'incisione e alla masticazione del cibo(3).

Movimenti liberi della mandibola

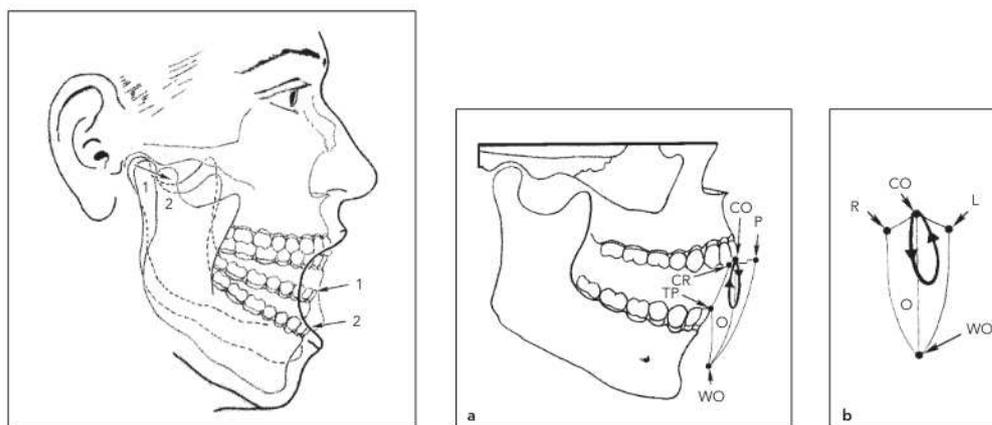


Figura 12: Rotazione e traslazione del condilo mandibolare durante l'apertura. (freccia attraverso il condilo) Direzione della traslazione condilare durante l'apertura; (1) apertura moderata della mandibola; (2) apertura quasi totale. (3) Figura 13: (a) Movimenti di confine della mandibola nel piano sagittale. Le linee sottili scure indicano il movimento della punta degli incisivi centrali mandibolari rispetto ai denti mascellari. (CR) Relazione centrica; (CO) occlusione centrica; (P) protrusione massima; le linee di movimento di confine tracciate tra i punti sopracitati sono posizioni determinate dai denti. (WO) Posizione di massima apertura (TP) punto di transizione in cui l'apertura continua comporta la traslazione anteriore del condilo. L'arco CR-TP coinvolge la rotazione pura del condilo con il condilo in posizione retrusa. L'arco TP-WO combina rotazione e traslazione del condilo. L'arco P-WO riflette l'apertura nella posizione di massima protrusione. L'arco O riflette i movimenti di apertura e chiusura abituali a vuoto. Le linee spesse con le frecce indicano i movimenti degli incisivi mandibolari durante la masticazione sul lato sinistro. (b) Movimenti di confine della mandibola nel piano frontale. Sono mostrate le posizioni laterali massime lungo i lati sinistro (L) e destro (R). I punti R, CO e L e gli archi R-CO e CO-L sono posizioni determinate dai denti. (3)

Si possono distinguere due movimenti di base della mandibola:

1. il movimento rotatorio (o a cerniera), che è una rotazione della mandibola intorno a un asse trasversale che passa attraverso il centro dei condili mandibolari;

2. il movimento traslatorio (o di scivolamento), che è un movimento corporeo della mandibola in direzione anteroposteriore e/o medio-laterale (Figura 12).

Il movimento rotatorio si verifica principalmente tra il disco e il condilo nel compartimento articolare, mentre i movimenti traslatori anteroposteriore e mediolaterale si verificano principalmente tra l'eminenza e il disco articolare nel compartimento superiore dell'articolazione temporomandibolare (Figura 12). Inoltre, i movimenti di traslazione non devono essere necessariamente simmetrici a livello dell'ATM destra e sinistra, poiché la traslazione avviene, nella maggior parte dei casi, durante i normali movimenti rotatori dove il centro di rotazione non si trova all'interno della mandibola o del condilo (3,13).

I movimenti liberi della mandibola, che combinano rotazione e traslazione, comprendono l'apertura e la chiusura, la protrusione e la retrusione (movimenti simmetrici in avanti e indietro) e gli spostamenti laterali della mandibola. I limiti estremi o esterni delle varie combinazioni di questi movimenti definiscono quelli che sono stati chiamati i “*border movements of the mandible*” (Figura 13)(3,14).

Movimenti masticatori della mandibola

I movimenti della mandibola durante la masticazione richiedono l'applicazione di una forza considerevole. Inoltre, sebbene esista un modello generale di movimento della mandibola durante la masticazione, i movimenti effettivi della stessa variano nei dettagli sia tra gli individui sia tra le persone. Nello specifico, in un dato individuo, questi movimenti dipendono in parte dalla forma e dalle proporzioni delle mascelle e dei denti, dal tipo di cibo masticato e dallo stadio di formazione del bolo. I movimenti di masticazione sono combinazioni di rotazione e di traslazione: ovvero i due movimenti mandibolari di base (3).

Ovviamente, tutti i movimenti masticatori della mandibola si verificano all'interno o lungo i suoi movimenti di confine. Pertanto, con l'eccezione dei movimenti occlusali, conoscere l'estensione dei movimenti di confine fornisce poche informazioni per dedurre i movimenti effettivi della mandibola durante la masticazione. Infine, è bene considerare che i movimenti masticatori della mascella sono di due tipi: un movimento di taglio, come quando si morde un pezzo di cibo, e un movimento di frantumazione e macinazione che sminuzza un pezzo di cibo. Il

taglio del cibo in pezzi di dimensioni ridotte, spesso indicato come incisione, è effettuato principalmente dagli incisivi; anche se i canini e i premolari coadiuvano spesso tale azione. La frantumazione e la macinazione ritmica e ripetitiva del cibo, detta masticazione, è effettuata quasi esclusivamente dai premolari e dai molari. Infine, quando si mangiano alimenti meccanicamente resistenti, la masticazione avviene di solito in modo unilaterale, cioè su un solo lato dell'arcata dentale (3).

3.3. STATO DELL'ARTE RIGUARDO LA RICOSTRUZIONE MANDIBOLARE

Generalità

La ricostruzione mandibolare a seguito di resezione di un tumore benigno, un tumore maligno, una osteomielite o per una osteo-radionecrosi della mandibola rimane una sfida della chirurgia maxillo-facciale.

I difetti mandibolari conseguenti a chirurgia ablativa, per tumori maligni della regione testa-collo hanno, infatti, un impatto sia sulla morfologia che sulla funzione dell'osso mandibolare e richiedono un approccio multidisciplinare al fine di ottimizzare i risultati funzionali e cosmetici(15).

Le strategie ricostruttive totali consentono il ripristino delle dimensioni del viso, inclusa la larghezza, l'altezza e la proiezione. Al fine di ottenere risultati funzionali ed estetici ottimali, i chirurghi ricostruttivi devono essere in grado di sostituire i contrafforti scheletrici, ripristinare l'involucro esterno/interno dei tessuti molli, eliminare le fistole e fornire una base stabile per la riabilitazione dentale.

Il margine del bordo inferiore della mandibola definisce il profilo estetico del terzo inferiore del viso. Tale piano mandibolare definisce un parametro cefalometrico dei tessuti molli formato da una linea che collega il menton al gonion (Figura 14)(15).

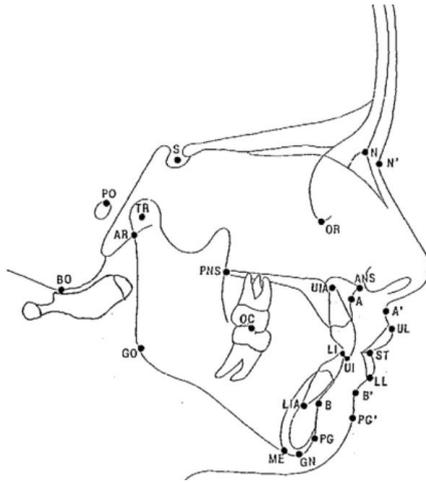


Figura 14: radiogramma cefalometrico che identifica diversi punti: N (Nasion): Il punto di intersezione delle ossa frontale e nasale. S (Sella): Il punto medio della sella turcica, una depressione a forma di sella nell'osso sfenoide. Co (Condylion): Il punto più superiore sul condilo della mandibola. Ba (Basion): Il punto medio del margine anteriore del forame magno. PNS (Spina Nasale Posteriore): Il limite posteriore del palato duro. ANS (Spina Nasale Anteriore): Il limite anteriore del palato duro. Punto A (Subspinale): Il punto più profondo sul contorno del premaxillare. Punto B (Supramentale): Il punto più profondo sul contorno della mandibola. Gn (Gnathion): Il punto medio tra il punto più anteriore (Pogonion) e il punto più inferiore (Menton) del mento osseo. Me (Menton): Il punto più basso sulla sinfisi mandibolare. Go (Gonion): Il punto più posteriore-inferiore sull'angolo della mandibola. LAFH (Altezza Faciale Anteriore Inferiore): La distanza verticale dall'ANS al Me. Questi punti di riferimento aiutano a valutare le relazioni scheletriche e i modelli di crescita delle ossa del viso(16).

La sostituzione del segmento dento-alveolare consente il posizionamento ideale di impianti endostali e l'eventuale riabilitazione con una protesi implanto-ossea a livello del piano oclusale. La mandibola “a forma di U” funge da arco della cavità orale, sostenendo la lingua e i muscoli del pavimento orale, permettendo così la masticazione, l'articolazione, la deglutizione e la respirazione. Inoltre, il deficit funzionale associato alla perdita di sensibilità della cavità orale ricostruita è immediatamente evidente quando si valuta criticamente la funzionalità orale (15).

Al giorno d'oggi la chirurgia tumorale della regione maxillo-facciale in ambito oncologico richiede non solo l'asportazione radicale del tumore con ricostruzione primaria o secondaria; ma il paziente necessita anche di una completa riabilitazione dentale. Bisogna ricordare, infatti, che avere un aspetto tale da poter essere un membro accettato della società è talvolta più importante per il paziente del successo della tumorectomia radicale e della possibilità di recidive(15).

Lesioni patologiche

Le cause più frequenti dei difetti segmentali acquisiti della mandibola sono tipicamente una conseguenza di terapie ablative per tumori o lesioni traumatiche. Altre cause, meno comuni includono condizioni infiammatorie o infettive che portano alla necrosi dell'osso mandibolare, richiedendo un intervento chirurgico di debridement (15).

Nonostante ciò, si può notare come vi sia un numero rilevante di casi in cui il soggetto va incontro ad osteonecrosi in quanto facente uso di farmaci antiassorbitivi (MRONJ) per malattia oncologica localizzata in altra sede o, in seguito a radioterapia localizzata, ha sviluppato un'osteoradionecrosi (ORN).

Nello specifico della casistica oncologica, i difetti segmentali derivanti dalla terapia tumorale possono originare dalla gestione di tumori benigni aggressivi che si sviluppano all'interno della mandibola, come l'ameloblastoma, oppure da carcinomi o sarcomi che si sviluppano nei tessuti molli circostanti e invadono la mandibola. Infatti, La gestione del carcinoma orale a cellule squamose (SCC) costituisce una priorità nella pratica oncologica, richiedendo un approccio interdisciplinare per affrontare le sue molteplici sfaccettature diagnostiche e terapeutiche. Il carcinoma orale a cellule squamose (SCC), quindi, emerge come la neoplasia dominante associata ai difetti segmentali acquisiti della mandibola, presentando una sfida clinica e significativa che richiede un planning chirurgico adeguato. Le lesioni segmentali avulsive della mandibola, invece, richiedono un'attenta valutazione e un tempestivo intervento chirurgico per garantire il trattamento e il recupero funzionale del paziente. Tali lesioni, spesso, sono originate da traumi ad alta energia quali, ad esempio, proiettili d'arma da fuoco (15).

Tipi di difetto e approccio ricostruttivo

Le disfunzioni della mandibola possono essere categorizzate in base alla loro localizzazione anatomica e suddivise in difetti della mandibola anteriore, laterale e del ramo o condilo(15).

Jewer et al. (17) hanno proposto un sistema classificativo mirato a cogliere la complessità delle procedure ricostruttive. Tale classificazione fornisce una guida per la categorizzazione dei difetti mandibolari, offrendo una rappresentazione accurata delle sfide implicite nella ricostruzione. I difetti centrali che coinvolgono

entrambi i canini sono identificati con la lettera C, mentre quelli laterali che escludono il condilo sono indicati con la lettera L (15,17).

Quando vi è la resezione simultanea del condilo e della porzione laterale della mandibola, si colloca il difetto nella categoria H, conosciuta anche come emi-mandibola (Figura 15).

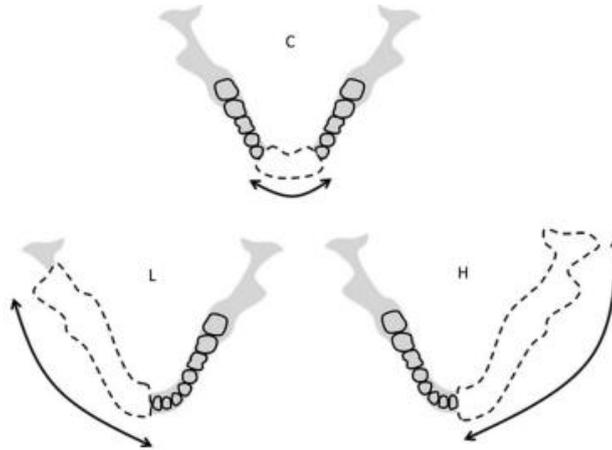


Figura 15: Basi del metodo HCL per la classificazione dei difetti mandibolari(17)

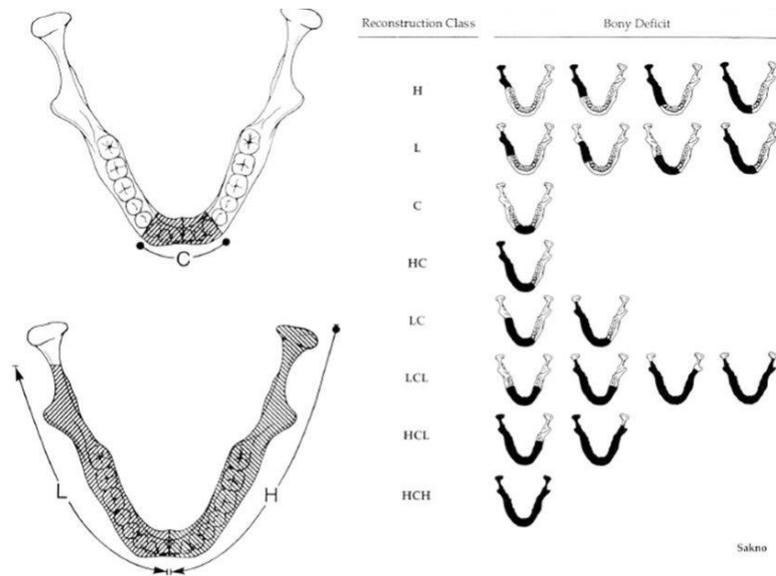


Figura 16: Classificazione secondo Jewer (1989), secondariamente implementata da Boyd (1993)(17,18)

Tale classificazione contempla, quindi, otto possibili combinazioni di lettere maiuscole e corrispondenti difetti: C, L, H, LC, HC, LCL, HCL e HH (Figura 16)(18). Questa constatazione implica che la ricostruzione di un difetto laterale della mandibola può essere ottenuta mediante l'utilizzo di un segmento osseo lineare, mentre un difetto centrale richiede interventi osteotomici. La classificazione è stata ulteriormente sviluppata per includere una valutazione dei tessuti molli, con "t" che indica un difetto significativo della lingua, "m" un difetto della mucosa e "s" un difetto della pelle esterna. Inoltre, Boyd et al. hanno apportato miglioramenti a questo sistema di classificazione, considerando l'inclusione della componente mucosa e/o dei tessuti molli associati al difetto mandibolare. Tale miglioramento è stato implementato attraverso l'aggiunta dei caratteri minuscoli "o", "m" e "s" per specificare se il difetto fosse esclusivamente osseo, coinvolgesse la mucosa e/o coinvolgesse la pelle esterna, rispettivamente(15,18,19).

Obiettivi della ricostruzione

Gli obiettivi della ricostruzione mandibolare comprendono il ripristino della morfologia del terzo inferiore del viso e il recupero delle funzioni masticatorie, permettendo al paziente di mangiare in pubblico e di comunicare chiaramente sia con individui addestrati che non addestrati(15).

Inoltre, mira a garantire la pervietà delle vie aeree, consentendo lo svolgimento delle attività quotidiane. Maggiore è la riduzione del volume della lingua, maggiore è l'effetto negativo sulla prognosi del paziente per quanto riguarda il recupero della funzione orale. Di conseguenza, l'approccio alla ricostruzione deve prioritariamente considerare l'impatto dell'intervento chirurgico sulla lingua del paziente. Nella maggior parte dei casi, ottimizzare la funzionalità linguale risulta essere cruciale per il recupero funzionale post-operatorio rispetto alla gestione del deficit osseo(15,20).

La diminuzione della mucosa nel pavimento della cavità orale riveste un ruolo critico nell'analisi della necessità di ripristinare questa componente del difetto con tessuti non nativi. La prevenzione dell'adesione della lingua alla neo-mandibola è di primaria importanza per mantenere la sua mobilità. Il ripristino della spazialità linguale e la conservazione della sua mobilità agevolano il contatto palato-glossale,

elemento cruciale per migliorare l'articolazione durante la fonazione e la manipolazione del bolo alimentare durante la deglutizione. Inoltre, la ricostruzione orale deve prendere in considerazione la funzione del labbro inferiore, aspirando a ottenere una competenza orale che preservi il movimento espressivo delle labbra, fondamentale per la mimica facciale normale(15).

Gli obiettivi e i criteri per una ricostruzione mandibolare efficace includono (15):

1. Il ripristino della continuità;
2. Il ripristino dell'altezza alveolare;
3. La riproduzione della forma dell'arco dentale;
4. La ricostruzione della larghezza dell'arco dentale;
5. Il mantenimento delle strutture ossee;
6. Il miglioramento dei contorni del viso.

Tecniche ricostruttive per l'osso mandibolare attualmente in uso

La pratica contemporanea della ricostruzione mandibolare impone ai chirurghi la necessità di avere a disposizione una vasta gamma di competenze e risorse ricostruttive. Per cui, sono numerose le modalità esplorate e documentate, tra cui l'utilizzo di placche di ricostruzione con o senza lembi miocutanei peduncolati, innesti alloplastici ossei, innesti ossei liberi contenenti osso particolato o corticale, lembi osteo-miocutanei peduncolati e una diversificata selezione di lembi ossei liberi vascolarizzati. Nello specifico, per quanto riguarda la trasposizione di un lembo osseo è necessaria la soddisfazione di una serie di prerequisiti non sempre presenti e che, quindi, possono inficiare l'esecuzione della ricostruzione considerata(15).

Tra questi si possono riconoscere:

1. Innesto osseo in tessuti sani mediante procedura di trapianto;
2. Sviluppo di un significativo contatto interfacciale tra l'osso donatore e l'osso ospitante;
3. Assicurazione di una sede di ricezione adeguatamente vascolarizzata;

4. Attuazione di una fissazione ottimale al fine di garantire la stabilità del trapianto(15).

Nessuna metodologia ricostruttiva si dimostra esaustiva nel contemplare tutte le variabili pertinenti a ciascun paziente affetto da difetto mandibolare. Pertanto, va considerata anche l'importanza dell'opzione di non procedere con la ricostruzione mandibolare stessa (15,21,22).

Komisar, infatti, ha riscontrato che il ripristino della continuità mandibolare non ha concorso a migliorare la riabilitazione funzionale nella maggior parte dei pazienti inclusi nello studio e affetti da tumori maligni dell'orofaringe(15,23).

Peled et al. (15,24), inoltre, hanno delineato un protocollo per la ricostruzione funzionale dei difetti causati dalla discontinuità mandibolare, articolato in una serie di fasi distinte.

1. In prima istanza, il protocollo prevede la resezione del tumore con margini adeguati, seguita dalla ricostruzione immediata del difetto mandibolare tramite l'utilizzo di un lembo osteo-cutaneo vascularizzato:
2. L'esecuzione di una vestibuloplastica, mediante l'utilizzo di un lembo cutaneo, viene attuata con l'obiettivo di fornire una quantità adeguata di mucosa cheratinizzata, un intervento condotto sei mesi successivamente alla resezione mandibolare e alla ricostruzione mediante un lembo fibulare.
3. L'inserimento di impianti dentali a vite, che si attua quattro mesi dopo l'innesto cutaneo;
4. Successivamente, viene eseguito l'inserimento di una protesi dentaria, anch'esso programmato a quattro mesi di distanza dall'inserimento degli impianti.

Il lembo libero osteo-cutaneo fibulare (FOFF) è universalmente riconosciuto come il principale sito donatore per la ricostruzione mandibolare. Un numero significativo di ricerche attesta un tasso di sopravvivenza del lembo che supera il 95%, con il cuscinetto cutaneo mantenuto in uno stato vitale in oltre il 90% dei casi (15,24).

Storicamente, l'utilizzo dell'osso vascularizzato è stato riservato a ricostruzioni secondarie di natura più complessa, in contesti caratterizzati dalla presenza di difetti

significativi, dall'inadeguatezza dei tessuti molli circostanti o dalla compromissione del sito ricevente a causa di fattori quali radiazioni, infezioni croniche o interventi chirurgici pregressi; nonostante i contesti avversi come quelli menzionati, il tasso di successo rimane notevolmente elevato. Successivamente, tale approccio è stato esteso con successo anche alla ricostruzione primaria in casi di tumori odontogeni aggressivi(15,25).

Placche da ricostruzione

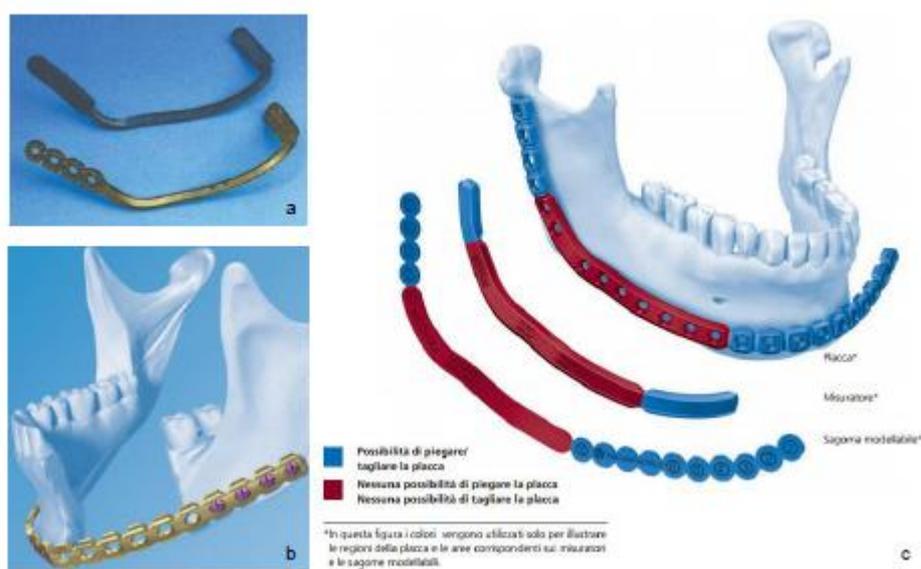


Figura 17: a) placca da ricostruzione e template in stagno(26); b) placca da ricostruzione UniLOCK 2.4 c) MatrixMANDIBLE Preformed Reconstruction Plate

Le placche e le viti costituiscono i dispositivi alloplastici principali per la ricostruzione mandibolare ed i metalli più comunemente impiegati per la loro produzione che includono l'acciaio inossidabile, il vitallium e il titanio. Il vitallium, composto da cobalto, cromo e molibdeno, inizialmente veniva considerato un materiale ideale, presenta tuttavia limitazioni legate alla sua malleabilità, che possono complicare il processo di applicazione (Figura 17)(15).

Le placche per la ricostruzione secondo gli standard AO, realizzate in acciaio inossidabile e titanio, sono state sviluppate con l'intento di fornire un'opzione di ricostruzione mandibolare rapida, a singola fase e affidabile, che conservi sia la funzione che la forma orale. L'efficacia di tali dispositivi varia in base all'esperienza clinica e chirurgica ed alle specifiche esigenze del paziente(15,27).

Il sistema di ricostruzione in titanio (THORP) introduce un'innovativa vite cava perforata in titanio, concepita per agevolare sia la crescita ossea che l'osteointegrazione, con l'obiettivo teorico di potenziare la stabilità dell'interfaccia osso-vite (15).

Un'apprezzabile strategia spesso adottata consiste nell'utilizzo di un bullone di espansione, il quale viene attentamente inserito nel capo della vite. Questa pratica è finalizzata a garantire un solido fissaggio della placca alla vite interossea, con l'obiettivo di evitare la compressione della placca stessa all'interno del tessuto mandibolare circostante. Tale configurazione assume un'importanza peculiare nella prevenzione del rischio di necrosi ossea da pressione, conseguentemente riducendo il pericolo di cedimento della placca nell'interfaccia tra la vite e l'osso adiacente(15,28).

L'applicazione delle placche utilizzate nella ricostruzione mandibolare non controindica la somministrazione di terapia radiante post-operatoria. Nel 1991, Gullane condusse, infatti, un'analisi su 64 casi al fine di valutare la dose di radiazione all'interfaccia, impiegando sia placche di acciaio inossidabile che di titanio e avvalendosi di una tecnica di radioterapia a fascio parallelo. L'autore osservò che l'incremento della dose di radiazione all'interfaccia tra placca e tessuto osseo risultava essere del solo 15% a un livello di energia di 6 mV, mentre la diffusione dell'eccesso di dose nei tessuti molli circostanti estendeva solamente di 1,1 mm(15,22)

Inizialmente, questa metodica era preferita poiché permetteva una rapida opzione ricostruttiva mandibolare, da eseguire in un'unica seduta chirurgica, capace di mantenere la forma e la funzionalità orale(15).

Sono disponibili in commercio diverse misure di placche per la ricostruzione, tutte caratterizzate da uno spessore e una resistenza sufficienti per sopportare gli stress che si stabiliscono tra l'osso e la placca, mantenendo in sede i monconi ossei (Figura 18) (15,29).Le placche da ricostruzione possono essere fissate ai monconi ossei residui mediante un sistema di fissazione locking o non locking.

Studi recenti indicano che il tasso di successo della chirurgia ricostruttiva mediante l'uso di placche, successiva alla resezione di neoplasie maligne, è di circa il 63%(19,29–33). In particolare, sono stati osservati tassi di successo più elevati per

la ricostruzione di difetti laterali con l'utilizzo di placche, il che si traduce anche in un miglioramento della qualità della vita percepita dai pazienti(29,30,34–37).

Tuttavia, questa metodica ricostruttiva non è priva di svantaggi; infatti, le frequenti complicanze hanno portato a una riduzione del suo utilizzo. Tra queste si annoverano la deiscenza, l'insorgenza di infezioni, l'esposizione della placca, la perdita delle viti e la rottura delle placche o delle viti stesse (29,38).

Il tasso complessivo di complicanze può raggiungere il 37%(29,38); in particolare, l'esposizione della placca è una complicanza molto frequente, con un'frequenza che può arrivare fino al 48%(29,32).

Secondo alcuni studi, l'frequenza di frattura delle placche ricostruttive è del 10,7%(29,39). Le placche, infatti, devono essere adattate il più possibile alla superficie e ai monconi ossei e dovrebbero essere fabbricate con una forma che si avvicini quanto più possibile a quella della mandibola rimanente. Al fine di evitare un eccessivo rimodellamento manuale da parte del chirurgo (sebbene esso in minima parte sia sempre richiesto). Il processo di modellamento della placca, infatti, crea punti di maggiore fragilità, predisponendola alla frattura quando sottoposta a carico(29,40). Nello specifico, i punti più frequentemente soggetti a rottura sono quelli che ricostituiscono la curvatura della mandibola, in particolare l'angolo e la sinfisi(29,41).

Alcune complicanze sono associate alla ricostruzione di determinati tipi di difetti e a specifici fattori, come il tabagismo (19,29) e la radioterapia(29,31,32,36,38). Anche se, nonostante persista questo rischio, l'utilizzo delle placche ricostruttive non è controindicato per i pazienti che devono essere sottoposti a radioterapia(28,29).

Infatti, la ricostruzione mandibolare, specialmente quando coinvolge la parte anteriore della mandibola e supera la linea mediana, rappresenta una situazione ricostruttiva frequentemente associata a complicanze che spesso portano alla rimozione del dispositivo, in particolare in combinazione con la radioterapia(29,32,42,43).

Un ulteriore svantaggio delle placche utilizzate in queste procedure è la generazione di artefatti nelle scansioni TC (artefatti da indurimento del fascio) e

RM (interferenza locale con il campo magnetico, riducendone l'omogeneità), anche se tali effetti sono limitati quando le placche sono costruite in titanio(29,44).

Le complicanze derivanti dalla perdita delle viti e dalla frattura delle placche hanno stimolato la ricerca per l'ottimizzazione del design, che tuttavia non ha ancora portato a un miglioramento significativo nel successo delle placche da ricostruzione(19,29).

Tuttavia, recentemente, è stato introdotto sul mercato un sistema di placche load-bearing denominato matrixMANDIBLE Preformed Reconstruction Plates (MMPRPs), con l'obiettivo di ridurre la necessità di modellamento manuale intraoperatorio delle placche da ricostruzione. Tale sistema è stato sviluppato a partire dall'analisi di oltre 2000 scansioni TC di pazienti di diversa etnia, caucasica e asiatica(29,45).

Il design delle placche matrixMANDIBLE include tre parti: una parte centrale non pieghevole e due parti alle estremità mesiale e distale che possono essere flesse e quindi modellate. Questo sistema di placche presenta tre differenti misure per un miglior adattamento alle dimensioni del ramo mandibolare e quindi alla mandibola del paziente(29,46).

Teoricamente, la minor necessità di rimodellamento intraoperatorio dovrebbe conferire alle placche MMPRPs una maggiore resistenza alla rottura rispetto alle placche da ricostruzione standard. Tuttavia, riguardo ad altre complicanze associate, le MMPRPs mostrano una tendenza all'esposizione simile a quella di altri tipi di placche da ricostruzione. Nonostante il premodellamento delle placche matrixMANDIBLE, anche queste richiedono ulteriore adattamento manuale e taglio delle estremità in fase intraoperatoria(29,45,47).

L'esito della ricostruzione mandibolare con placche è influenzato, quindi, da vari fattori biologici e biomeccanici che determinano il successo o il fallimento della metodica(19,29).

I fattori biologici includono:

1. l'età del paziente;
2. il consumo di alcol;
3. il tabagismo;

4. la radioterapia.

Dal punto di vista biomeccanico, le complicanze dipendono dall'estensione e dalla localizzazione del difetto mandibolare, nonché dall'attraversamento della linea mediana(29,34,48). Il carico masticatorio causa stress all'interfaccia vite-osso, provocando il riassorbimento osseo e la perdita delle viti(29,49).

Dal punto di vista pratico, la fissazione può avvenire tramite due sistemi: locking e non locking(29).

Le prime placche utilizzate per la ricostruzione mandibolare erano del tipo non-locking e richiedevano un adattamento preciso alla superficie ossea, difficile da ottenere a causa della rigidità e dello spessore delle placche stesse(29,38,50). Queste placche erano bicorticali e offrivano risultati subottimali se non adeguatamente adattate, con il rischio di spostamento dei monconi ossei durante l'avvitamento, che poteva ridurre lo spazio tra placca e osso e aumentare quello tra i monconi. Nel sistema non-locking, la pressione della vite sulla placca veniva trasmessa all'osso, con il rischio di necrosi avascolare e assorbimento osseo, portando all'allentamento del sistema di fissazione(29,51).

Successivamente, è stato introdotto il sistema di fissazione locking, che riduce le pressioni grazie a un meccanismo di fissazione interna-esterna(29,50,51). In tale sistema, la vite si avvita alla placca formando un'unità funzionale unica, minimizzando la trasmissione di pressioni all'osso sottostante(29,38). Non è necessario un adattamento preciso della placca all'osso per garantire la stabilità dei monconi(29,52). Tuttavia, anche il sistema locking può presentare spostamenti dei monconi, soprattutto quando le prime due viti sono posizionate vicino alla frattura(29,51).

La seconda generazione di fissazione mediante placche e viti locking (LPR) è la più utilizzata oggi, ma non è esente da complicazioni(29,38). Anche se dovrebbe limitare l'insorgenza di fratture, queste si verificano ancora, senza differenze sostanziali tra i vari design locking(29,38). Altre complicanze includono l'allentamento delle viti e la deformazione della loro testa, che può portare a forze tangenziali e, di conseguenza, alla rottura della vite(29,51).

Tuttavia, le complicanze più comuni, come precedentemente accennato, consistono nella frattura della placca, tipicamente vicino ai monconi, lo swelling e la perdita delle viti, specialmente in aree di alto stress come l'angolo mandibolare e il mento(29,50).

Inoltre, è osservato che la lunghezza del difetto superiore a 5 cm e la radioterapia aumentano il tasso di complicanze(29,53). La frattura della placca è spesso causata dallo stress residuo generato durante l'intervento chirurgico e si verifica generalmente entro uno-due anni dall'operazione(29,38,40). Modelli biomeccanici indicano che le placche in titanio mostrano maggior stress nei difetti centrali rispetto a quelli laterali. Aggiungere viti nei difetti centrali riduce la tensione, mentre nei difetti laterali può aumentare lo stress locale a causa della ridotta flessione della placca. (29,54)

Nonostante le complicanze frequenti, le placche rimangono una delle poche opzioni ricostruttive per pazienti che non possono affrontare interventi più complessi. Inoltre, si può notare come una corretta gestione dello stress e del posizionamento delle viti può migliorare i risultati, ma il tasso di complicanze rimane elevato(29,49).

In conclusione, la ricostruzione mandibolare con placche presenta numerosi vantaggi, ma anche svantaggi significativi(29,55). Nonostante le innumerevoli complicanze, rimane spesso l'unica possibilità ricostruttiva nei pazienti non idonei a interventi più complessi, che rappresentano il gold standard ricostruttivo(29).

Tecniche di sostituzione ossea autologa

Per quanto riguarda la sostituzione ossea autologa si possono sfruttare due tecniche: innesti ossei non vascolarizzati e lembi liberi vascolarizzati. Tra le due opzioni, la scelta della tecnica da adottare dipende da diversi fattori: in particolare, la quantità e la qualità dei tessuti molli circostanti. Questo ultimo aspetto è influenzato in maniera particolare dalla storia di radioterapia, precedenti insuccessi chirurgici e infezioni che possono compromettere il successo dell'intervento. La dimensione e il contorno del difetto sono anch'essi fattori determinanti nella selezione della tecnica chirurgica più appropriata. Infine, l'esperienza del chirurgo gioca un ruolo fondamentale nel garantire il successo dell'intervento(15).

Innesti ossei non vascolarizzati

L'impiego di innesti ossei non vascolarizzati viene sfruttato per piccoli difetti della mandibola con poca o nessuna perdita di tessuto molle. L'innesto osseo viene posizionato in un contesto tissutale ben vascolarizzato; infatti, i frammenti ossei adiacenti vengono privati del periostio in modo che si stabilisca un adeguato contatto osseo a osso. I siti donatori comuni per gli innesti ossei non vascolarizzati sono rappresentati dalle coste e dalla cresta iliaca; le coste, nello specifico, possono essere impiegate sia come innesti interi che divisi. Tuttavia, l'uso dell'innesto intero della costa è associato a una minore probabilità di successo, in quanto il processo di riavvicinamento è rallentato dalla mancanza di esposizione della componente spugnosa dell'osso. Al contrario, gli innesti divisi delle coste offrono ampie porzioni di osso spugnoso esposto, agevolando così la sua rapida rivascularizzazione. Inoltre, per la ricostruzione completa della mandibola, possono essere anche impiegati due innesti divisi delle coste: poi congiunti anteriormente e inseriti nei rami posteriormente su ciascun lato, seguendo la tecnica di Fry(15,56).

Per quanto riguarda l'altra sede prediletta per il prelievo e la realizzazione di innesti ossei non vascolarizzati, in virtù dell'ampia disponibilità di osso corticale e spugnoso e della facilità di accesso chirurgico, è rappresentato dalla cresta iliaca. Infatti, tale sede, a causa della curvatura naturale, può essere modellata per ricostruire efficacemente l'emimandibola. Tuttavia, è necessaria un'attenta pianificazione preoperatoria, la progettazione del modello e la selezione del lato da cui effettuare il prelievo(15).

Lembi ossei vascolarizzati

Il principale vantaggio dell'innesto osseo vascolarizzato rispetto al non vascolarizzato è che l'osso vascolarizzato facilita il processo di guarigione senza dipendere dallo stato compromesso del letto di ricezione. Infatti, come descritto precedentemente, l'osso non vascolarizzato guarisce attraverso il riassorbimento dell'osso preesistente e il deposito di nuovo tessuto osseo (processo noto come sostituzione progressiva). Al contrario, i lembi liberi microvascolari consentono affidabilità e stabilità a lungo termine insieme alla capacità di osteointegrarsi in un unico stadio primario.

Inoltre, per i difetti mandibolari anteriori, nessun altro metodo di ricostruzione possiede la capacità intrinseca dei lembi ossei vascolarizzati di fornire un solido arco necessario per ripristinare sia la forma che la funzionalità mandibolare(15).

Al fine di coprire completamente il difetto (esistente o generato chirurgicamente), idealmente, l'osso deve presentare una lunghezza sufficiente, con una larghezza e un'altezza adeguate ad ospitare gli impianti endostali e resistere alle forze masticatorie (15). Inoltre, la ricostruzione dei tessuti molli è essenziale per il ripristino completo della funzionalità. Pertanto, quando il difetto coinvolge i tessuti molli, il lembo deve anche fornire una quantità adeguata di tessuto molle per garantire il completo ripristino della funzionalità(15).

Tra i lembi liberi più impiegati si riconoscono i seguenti: peroneale, scapola, e cresta iliaca

Lembo libero fibulare

Il lembo libero fibulare è vascolarizzato dall'arteria peroneale attraverso rami endostali e periostali. Per cui, la presenza di una fornitura sanguigna periostale segmentale di alta qualità consente la realizzazione di osteotomie multiple secondo necessità, senza compromettere la vascolarizzazione dell'osso(15,57). La fibula offre, inoltre, una lunghezza ossea fino a 25 cm, superiore a quella di qualsiasi altro sito donatore e la sua posizione agevola un approccio chirurgico a due team(15). Sebbene l'osteointegrazione sia oggetto di dibattito, studi condotti da Frodel et al. (15,57) hanno evidenziato un adeguato quantitativo di osso disponibile in studi su cadaveri, mentre Hayder ha dimostrato il successo clinico del processo di osteointegrazione (15,57).

La principale preoccupazione associata a questo lembo in passato è stata rappresentata da un lembo cutaneo non affidabile con perforanti settocutanee variabili. L'inclusione di una cuffia di muscolo soleo o la dissezione delle perforanti cutanee attraverso il muscolo soleo ha eliminato la maggior parte di tali preoccupazioni (15,58).

Hayder, inoltre, ha individuato la presenza di un nervo sensoriale cutaneo nel lembo omonimo, conferendogli quindi una sensibilità osteocutanea(15,59). Tra i vantaggi del lembo fibulare figurano un'abbondante disponibilità di osso bicorticale per la

ricostruzione di difetti di dimensioni medie, la possibilità di inserire successivamente impianti dentali, la praticità della dissezione simultanea della fibula durante interventi cranici, e la ridotta morbilità del sito donatore(15).

Grazie alla qualità eccellente dell'osso bicorticale, che favorisce l'osteointegrazione, questo lembo può essere impiegato sia per la ricostruzione del segmento laterale che dell'arco anteriore (15,60). I vasi peroneali, infatti, offrono condizioni favorevoli per l'anastomosi con i rami dell'arteria carotide esterna e della vena giugulare, tramite un peduncolo vascolare di circa 4 cm, che si accorcia solo se viene utilizzata l'intera lunghezza disponibile dell'osso(15,61). La morbilità secondaria al prelievo è notevolmente ridotta, grazie alla preservazione di almeno 7 cm di fibula, che impedisce l'instabilità dell'articolazione della caviglia(15). Nonostante ciò, la procedura di prelievo della fibula può causare dolore prolungato durante la deambulazione in alcuni pazienti(15).

Dal punto di vista ricostruttivo, il perone può essere modellato per riparare difetti ampi, inclusi quelli angolari, grazie alla sua doppia vascolarizzazione. Infatti, grazie ad una lunghezza disponibile fino a 25 cm e un adeguato supporto osseo per gli impianti dentali, la fibula può ricostruire l'intera mandibola se necessario(15).

Dal punto di vista cutaneo, i tegumenti della gamba laterale inferiore sono sottili e flessibili, consentendo la sensibilità dopo il trapianto. La cute del lato inferiore della gamba si distingue per la sua delicatezza e duttilità, caratterizzata da una cospicua disponibilità di tessuto cutaneo, il quale può essere trasferito preservando la sensibilità tattile. Nei contesti di prelievo di piccole porzioni di pelle, il difetto donatore può essere prontamente suturato. In situazioni di difetti cutanei più estesi, si opta invece per l'utilizzo di un trapianto cutaneo a spessore parziale(15,61).

È opportuno, inoltre, accertare in fase preoperatoria, la presenza di un flusso sanguigno adeguato nei tre vasi verso l'estremità inferiore distale, al fine di evitare eventuali problemi vascolari al piede dopo il prelievo dell'arteria peroneale con il lembo(15)(15). Il principale svantaggio associato al lembo fibulare consiste nelle restrizioni della sua componente cutanea; infatti, la quantità di cute disponibile risulta insufficiente per difetti tissutali di ampie dimensioni e per la maggior parte dei difetti che coinvolgono più strati, rendendo necessario l'utilizzo di un secondo

lembo per la riparazione dei tessuti molli. Se non è prevista la posa di impianti dentali, si usano delle osteotomie che comporta la genesi di una neomandibola dalla conformazione ampia e arrotondata, la quale risulta poco adatta per l'ancoraggio di una protesi (15,62).

Lembo libero di cresta iliaca

L'osso prelevato consiste principalmente di osso spugnoso ed è caratterizzato da un'elevata altezza e spessore, costituendo, pertanto, un eccellente substrato per l'impianto in ambito di ricostruzione mandibolare. La conformazione dell'osso iliaco, infatti, può essere modellata per adattarsi alla maggior parte dei difetti segmentari della mandibola; ragion per cui la cresta iliaca è stata inizialmente scelta per l'utilizzo a causa della sua similitudine nella forma all'emimandibola(15).

Le osteotomie di apertura eseguite nell'osso iliaco consentono una ricostruzione affidabile dei difetti mandibolari anteriori(15,63). Per l'appunto, l'emimandibola può essere ricreata utilizzando l'ileo ipsilaterale, nello specifico, utilizzando la spina iliaca anterosuperiore per ripristinare l'angolo mandibolare(15,64).

Il lembo osteocutaneo si basa sull'arteria circonflessa iliaca profonda (DCIA) e, quindi, il muscolo obliquo interno che può essere prelevato e utilizzato per la ricostruzione dei difetti mucosi intraorali. Il muscolo obliquo interno, infatti, è un muscolo sottile, flessibile e può essere manovrato in modo più facile e affidabile rispetto al lembo cutaneo sovrastante, in modo indipendente dall'osso. Inoltre, la grande quantità di osso fornibile e la forma naturale rendono l'ileo rendo tale sede una scelta popolare per la sostituzione della mandibola resecata(15,64).

Le limitazioni all'impiego di questo lembo includono la scarsa flessibilità della cute sovrastante e il volume complessivo del lembo che può creare delle difficoltà durante la trasposizione del lembo stesso. Le morbidità conseguenti al prelievo dal sito donatore includono la capacità di ripristinare la parete addominale per prevenire la formazione di ernie, oltre che la riabilitazione necessaria per ottenere un'ambulazione normale(15,60,65).

Mandible swing

I difetti ossei della mandibola postero-laterale, in prossimità dell'angolo o del ramo ascendente, possono anche essere lasciati da ricostruire, causando una condizione nota come "mandibola fluttuante" (29). Le conseguenze della mancata ricostruzione possono comportare significative menomazioni estetiche e funzionali, tra cui la deformità del contorno del volto nel suo terzo inferiore e malocclusione. Per mitigare la rotazione della mandibola dovuta all'assenza di muscolatura dal lato del difetto, con conseguente frequenza dell'azione dei muscoli controlaterali, può essere applicato un voluminoso lembo di tessuti molli(29,55,66). Tuttavia, questa metodica non è applicabile ai difetti anteriori, che coinvolgono parti della mandibola fisiologicamente sottoposte a notevoli stress biomeccanici. Infatti, tali difetti possono portare allo sviluppo della deformità di Andy Gump, caratterizzata da difficoltà nella nutrizione orale, ostruzione delle vie aeree e necessità di tracheostomia permanente. Per cui, per tali difetti, è imprescindibile la ricostituzione dell'integrità dell'arco mandibolare(20,29).

4. SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo primario dello studio in questione consiste nell'analizzare la stabilità e l'affidabilità clinica dei dispositivi protesici alloplastici custom-made (REPLICA), impiegati per la ricostruzione mandibolare.

La valutazione si concentra primariamente sull'impatto clinico-radiologico a lungo termine di questa nuova metodica chirurgica.

5. MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

Studio longitudinale prospettico di coorte, in cui l'evento esaminato è la ricostruzione mandibolare mediante un dispositivo protesico individualizzato (REPLICA).

Setting dello studio

Il presente studio descrive le attività svolte presso l'Unità Operativa Complessa di Chirurgia Maxillo-facciale dell'Azienda Ospedale-Università di Padova.

Nello specifico, l'opzione terapeutica è stata sviluppata a partire dal marzo 2012 presso l'U.O.C. di Chirurgia Maxillo-Facciale dell'Azienda Ospedale-Università di Padova e, più precisamente, dal Centro di Riferimento per la Regione Veneto per quanto riguarda la Diagnosi e Terapia delle Malattie Radio-Farmaco Indotte del distretto testa-collo, sito nella medesima U.O.C.

La realizzazione pratica dell'impianto dei dispositivi protesici CUSTOM-MADE è stata resa possibile tramite la collaborazione con SINTAC S.r.l. (parte del Gruppo GPI) di Trento e 3Dfast S.r.l. di Padova.

Il presente studio ha ricevuto l'approvazione del comitato etico locale dell'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.

Popolazione dello studio

I criteri di inclusione della popolazione sono stati i seguenti:

1. Età > 18 anni;
2. ASA score > 2;
3. Karnkofsy score \geq 60;
4. Difetti ossei segmentari della mandibola, primari o secondari;
5. Fallimento (2) o rifiuto di procedure ricostruttive standard, con la necessità comunque di ricostruzione;

6. 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.

Protocollo di ricostruzione

Valutazione preoperatoria

Ogni paziente viene valutato clinicamente in regime ambulatoriale. Inizialmente, la valutazione prende avvio indagando approfonditamente la storia clinica del soggetto recente e remota e completata l'anamnesi integrando i dati fisiologici, familiari e farmacologici.

Successivamente, viene eseguito un esame obiettivo locale (EOL) a livello orale che include la valutazione della componente dolorosa in termini di VAS permette una oggettivizzazione dell'andamento del dolore nel post-operatorio e nel follow-up. A livello intraorale, nello specifico, viene osservata:

1. l'apertura orale;
2. la presenza di infezione;
3. il coinvolgimento mucoso e/o cutaneo con eventuali fistole in sede intraorale o a livello cervicale;
4. la mobilità preternaturale della mandibola;
5. il mantenimento dell'intercuspidazione di almeno due elementi dentali sul piano occlusale;
6. la simmetria del terzo inferiore del volto;
7. La competenza, riposo, del labbro inferiore nel mantenimento del sigillo labiale.

Inoltre, al fine del monitoraggio, in questa fase, vengono effettuate delle foto cliniche. Quindi vengono prescritti degli esami radiologici necessari al fine di ottenere una caratterizzazione della lesione patologica e un preciso studio del difetto e per la successiva progettazione del dispositivo su misura. Nello specifico, l'esame impiegato per lo studio è la tomografia computerizzata (TC) includente totalmente il massiccio facciale in termini di tessuti molli e osso; è altresì opportuno specificare che, in caso di sospetto o certezza oncologica, l'esame radiologico deve essere eseguito con m.d.c., al fine di permettere lo studio della malattia.

Una volta visionati, quindi, gli esami radiologici si può definire correttamente la patologia, caratterizzandola in termini di estensione ed eventuale passibilità di trattamento chirurgico. Successivamente si presentano e discutono col paziente le possibili alternative terapeutiche e ricostruttive, considerano il suo quadro clinico generale e tutte le caratteristiche anamnestiche, precedentemente raccolte, che lo definiscono. In particolare, si valutano se siano presenti i criteri di eleggibilità per la ricostruzione mandibolare con dispositivo protesico REPLICA, come indicato nei paragrafi precedenti. In base alle esigenze ricostruttive, è possibile richiedere ulteriori indagini per valutare le condizioni dei tessuti molli e dell'asse vascolare; infatti, può rendersi necessaria l'esecuzione di lembi liberi e non. Pertanto, è necessario considerare la qualità dei tessuti in sede di ricezione di lembi autologhi e lo stato vascolare della sede donatrice, in previsione anche della pianificazione dell'intervento di prelievo stesso.

Virtual Surgical Planning e CAD-CAM

La sintesi della protesi individualizzata richiede, come precedentemente menzionato, una scansione TC preliminare. A partire da essa è possibile, quindi, avviare un flusso operativo, grazie al quale si giunge alla produzione del dispositivo protesico. Esso include (Figure 18,19,20):

1. Segmentazione ed estrapolazione dell'elemento tridimensionale;
2. Pianificazione e progettazione;
3. Sintesi del dispositivo protesico tramite stampa 3D.

Nello specifico, segue un'analisi di ciascuno step produttivo.

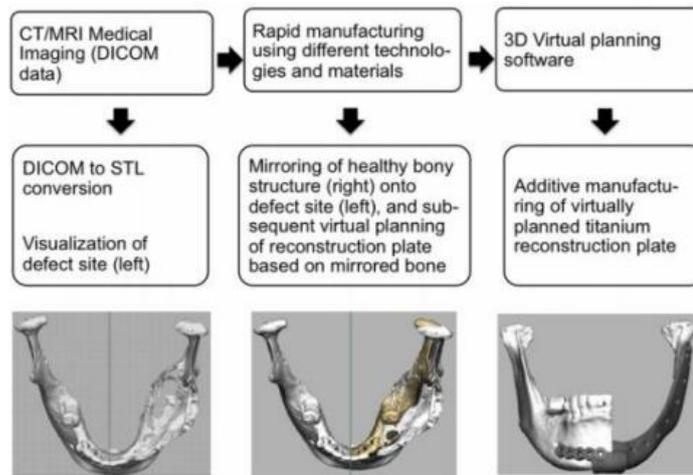


Figura 18: Schema riassuntivo della tecnologia CAD-CAM e Rapid Prototyping(67)

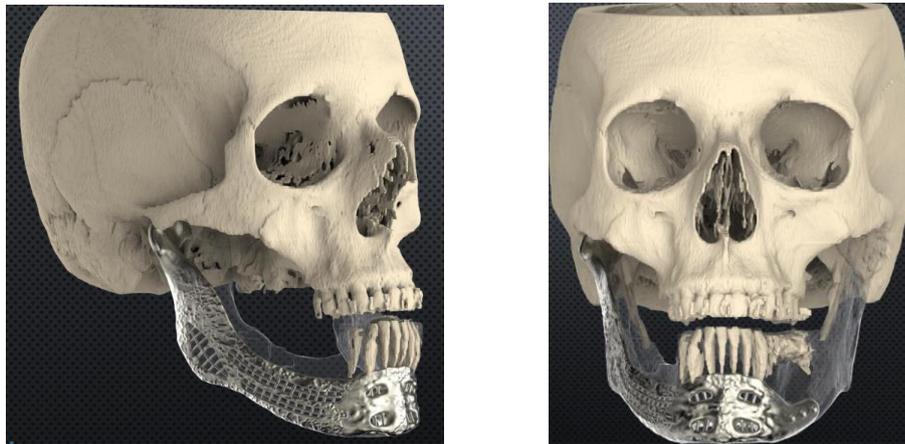


Figura 19-20: esempio di progettazione di REPLICA customizzata in CAD-CAM a partire da una TC preliminare del paziente

Segmentazione ed estrapolazione dell'elemento tridimensionale

Nella fase di progettazione, il dataset TC in formato DICOM viene segmentato per isolare le regioni di interesse. Questo processo utilizza i software Mimics e 3-matic (Materialise, NV, Leuven, Belgium). Inoltre, la segmentazione sfrutta la tecnica del thresholding, che permette di estrarre automaticamente o manualmente le regioni di interesse. Tale tipo di estrazione si basa sulla densità ossea, misurata tramite scala di Hounsfield (bone thresholding)(29,68).

In fine, viene generato un modello tridimensionale in formato STL, esportato in alta risoluzione per la progettazione del dispositivo protesico REPLICA(29,68).

Pianificazione e Progettazione del dispositivo custom-made

Durante la fase di progettazione, l'elemento 3D importato viene sottoposto a ulteriori modifiche utilizzando software come Geomagic Freeform (3D Systems, Inc., South Carolina, USA) e 3-matic (Materialise NV, Leuven, Belgio). In particolare, la superficie viene resa più curva e levigata per consentire una migliore progettazione attraverso la modalità "clay" (ClayTools) per la modifica.

La pianificazione, al contrario, viene definita in base alle esigenze specifiche dell'intervento chirurgico. Durante questa fase, i piani di osteotomia per la resezione della porzione di mandibola affetta vengono tracciati sul modello 3D, e viene deciso il numero e la posizione delle viti necessarie. Inoltre, sempre in questa fase, viene definito il design del dispositivo protesico(29,68).

Nei casi in cui venga coinvolto l'angolo mandibolare o una vasta porzione dell'arco mandibolare, si procede con la ricostruzione virtuale dell'anatomia del paziente mediante un processo di mirroring. Tale procedura richiede che la parte sana della mandibola venga riflessa sul lato opposto, affetto da patologia: grazie a questo espediente progettuale, viene garantita una ricostruzione simmetrica. Per l'appunto, quando il difetto interessa ampiamente la mandibola, alterandone significativamente la forma, tale da impedire la ricostruzione tramite la specularizzazione, al fine di ottenere comunque la progettazione di un dispositivo protesico che si conformi al paziente in esame, vengono impiegati dei riferimenti morfologici fisiologici, distinti per età ed etnia, contenuti in banche dati specifiche.

Nella fase di progettazione, utilizzando software quali Geomagic Freeform (3D Systems, Inc., South Carolina, USA), 3-matic (Materialise, NV, Leuven, Belgio) e Magics (Materialise, NV, Leuven, Belgio), oltre a software dedicati alla tecnologia di modellazione aptica (Freeform Modeling Plus software e Phantom Desktop Haptic - Sensable Technologies, Wilmington, MA); si procede con la progettazione del dispositivo protesico vero e proprio e delle dime di taglio e foratura, ossia delle guide in poliammide per le osteotomie (29,68).

Sintesi del dispositivo protesico tramite stampa 3D

Il dispositivo viene realizzato tramite stampa 3D additiva, utilizzando le tecnologie SLS (Selective Laser Sintering) per la stampa delle dime di osteotomia e SLM (Selective Laser Melting) per la stampa della protesi in metallo, tramite macchinari come l'EOS M280. Dopo la stampa, al fine di ridurre le tensioni molecolari che si formano all'interno della lega metallica, il dispositivo protesico viene sottoposto a un trattamento termico in forno (29,68).

Successivamente, i supporti vengono rimossi manualmente e il pezzo viene sabbiato con polvere di silicio al fine di eliminare lo strato superficiale di ossidazione. La fase finale della preparazione prevede un controllo qualità conforme al progetto: i fori vengono valutati utilizzando campioni di viti e, se necessario, alcune superfici vengono lucidate a specchio (in genere si tratta della superficie del condilo protesico, se presente) (29,68).

La protesi in titanio e le dime preposte al taglio e foratura in poliammide, corredati dalla “Dichiarazione di conformità per dispositivi protesici su misura”, vengono quindi inviati all’Azienda Ospedaliera (29,68).

Prima dell’invio, si procede con la pulizia, la sterilizzazione e l’imballaggio dei prodotti. La pulizia consiste nel lavaggio con detergente neutro e acqua tiepida, seguito dall’asciugatura, che può essere effettuata con un panno assorbente privo di residui, con un asciugatore industriale o in una cabina di essiccazione. La sterilizzazione avviene in autoclave a vapore (132°-135°C) per una durata di 60 minuti. Infine, i prodotti vengono imballati per garantire il mantenimento delle condizioni di sterilità fino al momento dell’intervento (29,68).

Caratteristiche del dispositivo protesico



Figura 21: Dispositivo protesico individualizzato per difetto HLC destro con replica anatomica di mandibola nativa. a) proiezione $\frac{3}{4}$ destra: sono visibili il condilo lucidato a specchio, le griglie per la sospensione dei muscoli del pavimento del cavo orale; b) proiezione inferiore: è visibile la riproduzione del volume delle spine geniene, con prolungamento dei punti di ancoraggio per i muscoli; c) proiezione frontale; d) proiezione laterale (profilo destro)(29,68)

Materiali

Ogni dispositivo protesico (Figura 21) è realizzato in una lega di titanio e vanadio (Ti6Al4V), nota per la sua biocompatibilità, resistenza alla corrosione e basso peso specifico. La robustezza del dispositivo è attribuibile a diversi fattori chiave (29,68):

1. Innanzitutto, la lega metallica utilizzata, composta da titanio e vanadio, conferisce al dispositivo una resistenza notevole, combinata con un'elevata compatibilità biologica. Questa combinazione di proprietà rende la lega particolarmente adatta per applicazioni protesiche, dove la durabilità e la sicurezza sono fondamentali;
2. In secondo luogo, il metodo di produzione utilizzato, che impiega le tecnologie SLS (Selective Laser Sintering) per la stampa delle dime di taglio

- e SLM (Selective Laser Melting) per la realizzazione del dispositivo protesico, contribuisce significativamente alla resistenza del dispositivo;
- Infine, la possibilità di progettare una protesi su misura per ogni singolo paziente elimina la necessità di modellare il dispositivo post-produzione, una pratica spesso eseguita in fase intra-operatoria. La realizzazione di un dispositivo individualizzato permette di riprodurre con precisione la forma della mandibola e il contorno dell'arco mandibolare in maniera paziente specifico. In particolare, viene riprodotta fedelmente la superficie esterna della mandibola, garantendo un adattamento ottimale e un funzionamento efficiente del dispositivo protesico.

In sintesi, la combinazione di materiali avanzati, metodologie di produzione innovative e la possibilità di personalizzazione su misura rendono i dispositivi protesici in lega di titanio e vanadio estremamente resistenti e adatti a rispondere alle specifiche esigenze dei pazienti (29,68).

Design

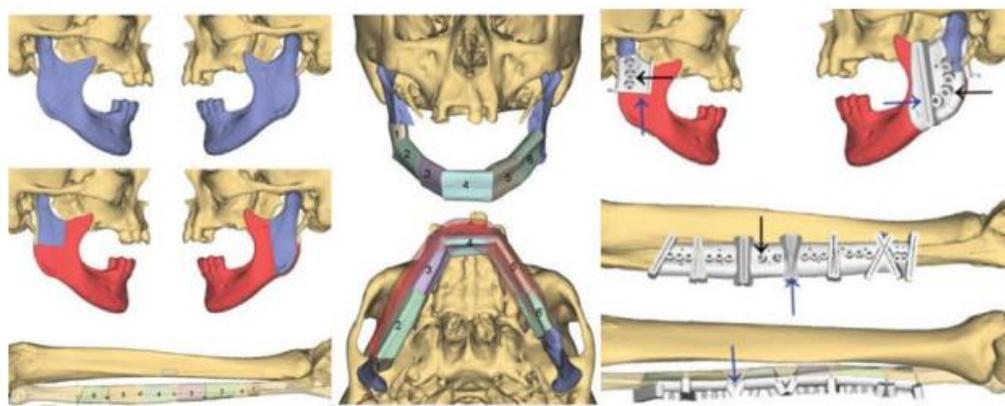


Figura 22: Esempio di progettazione della ricostruzione di difetto mandibolare LCL mediante tecnologia CAD-CAM. a) delineazione dei piani di taglio per la resezione del difetto; b) segmentazione del perone per la costruzione della porzione di arco mandibolare da ricostruire mediante lembo di osso autologo; c) proiezione frontale (sopra) e inferiore (sotto) della progettazione della ricostruzione mediante lembo segmentato di perone; c) dime di taglio e foratura mandibolari per la resezione del difetto (sopra) e dime di taglio e foratura per la segmentazione del perone (sotto) con piani di osteotomia coincidenti (frecche blu e nere)(29,69)

In fase di progettazione (Figura 22), le dimensioni verticali della protesi vengono ridotte del 10-20% rispetto alle dimensioni dell'osso del paziente e in base alla disponibilità di mucosa (tessuti molli); tale riduzione, personalizzata per ciascun paziente, viene effettuata con l'obiettivo di diminuire il potenziale estrusivo della

protesi. Generalmente, l'estrusione si verifica più frequentemente nella regione sinfisaria e a livello del trigono retromolare (tra il corpo e il ramo montante della mandibola). Le altezze del dispositivo non superano quindi i 25 mm per la regione sinfisaria, i 20 mm per il corpo e i 25 mm per l'angolo mandibolare e lo spessore globale massimo del dispositivo solitamente non eccede i 2,2 mm(29,68,70).

In caso di sostituzione condilare (difetto H), il progetto del dispositivo con condilo protesico parte dal condilo nativo che viene sostituito, oppure dal condilo controlaterale (mirroring), con una riduzione del volume complessivo del 10% circa. Inoltre, come annunciato in precedenza, in corrispondenza del condilo protesico viene effettuata una lucidatura a specchio; in aggiunta, i bordi superiore e inferiore del dispositivo sono smussati e ridotti progressivamente in spessore, raggiungendo la massima sottigliezza nelle porzioni che entrano in contatto con i monconi ossei. Alle estremità del dispositivo sono presenti margini di ritenzione per i monconi di mandibola nativa, garantendo il massimo contatto possibile tra osso e dispositivo protesico per incrementare la stabilità(29,68,70).

Va sottolineato, inoltre, il fatto che, nella realizzazione della protesi da ricostruzione viene esclusa la riproduzione del processo coronoideo. È importante altrettanto evidenziare come, alcune parti della superficie del dispositivo sono ruvide per incrementare l'aderenza dei tessuti molli e ridurre lo scorrimento lungo la superficie di interfaccia; tuttavia, la rugosità non è eccessivamente fine per evitare la formazione di biofilm in caso di colonizzazione batterica (29,68,70).

Sistema di aggancio muscolare

Il dispositivo protesico in esame è progettato per facilitare la sospensione dei muscoli che si inseriscono fisiologicamente a livello mandibolare, ancorandoli al dispositivo stesso. L'obiettivo principale è garantire la normale funzionalità del distretto e fornire un adeguato supporto alla lingua attraverso la ricostruzione del pavimento muscolare del cavo orale. Nello specifico, il dispositivo include fori e griglie progettati per permettere l'aggancio dei muscoli genioglosso e sovraioidei. Nello specifico i secondi includono il genioioideo, il digastrico anteriore, il miloioideo e il muscolo mentale, al fine di sostenere il labbro inferiore (29,68,70). Tali punti di ancoraggio si estendono creando delle docce su cui poggiano tendini e

muscoli, offrendo ulteriore supporto e ausilio alla sospensione dei muscoli stessi (29,68,70).

Con REPLICA, quindi, è possibile ripristinare quanto più possibile le condizioni anatomiche e fisiologiche originarie, riducendo al contempo la sensazione di corpo estraneo nel paziente (29,68,70). Questo duplice scopo di ricostituzione anatomica e comfort del paziente sottolinea l'approccio innovativo adottato nella progettazione di questo dispositivo protesico. Infatti, ancorando muscoli critici e fornendo supporto strutturale, il dispositivo protesico mira a mantenere le normali funzioni orali e a ridurre il disagio dettato dalla sensazione di oggetto alieno a livello del terzo inferiore, migliorando così la qualità della vita del paziente (29,68,70).

Sistema di fissazione

Il sistema di fissazione impiegato è di carattere bridging rigido totale, comunemente impiegato nella chirurgia maxillo-facciale per garantire la stabilità e l'integrazione di placche e fissatori esterni, in questo caso convertiti per l'impianto della protesi (29,68,70).

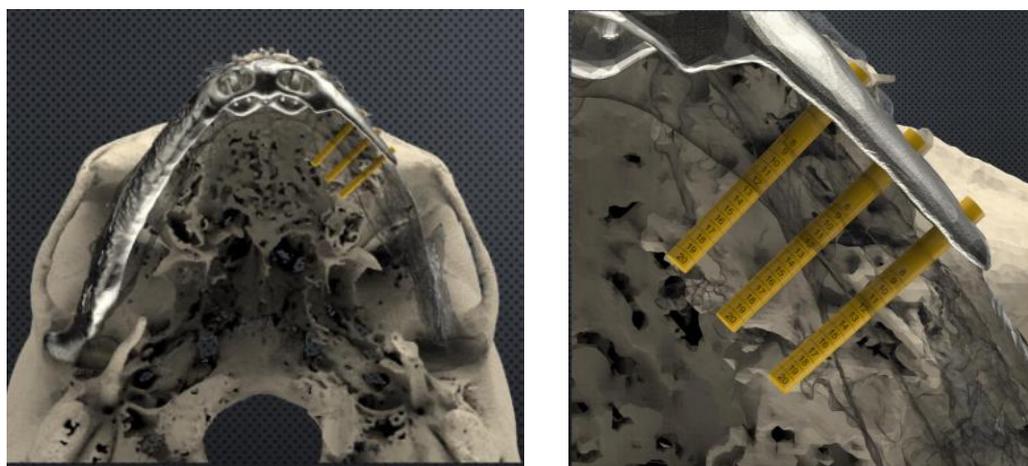


Figure 23-24: esempio di progetto CAD-CAM di REPLICA, con dettaglio riguardo la localizzazione delle viti bicorticali.

Questo sistema utilizza una tecnica di fissazione a compressione corticale (Figure 23-24), che si avvale di viti bicorticali per minimizzare il rischio di dislocazione: infatti, tali viti attraversano entrambe le cortecce ossee, fornendo una fissazione stabile e robusta. Inoltre, questo tipo di approccio garantisce l'integrazione ottimale della protesi con i monconi ossei della mandibola nativa. Il dispositivo richiede un numero minimo di tre fori per la fissazione, progettati con un diametro adeguato ad

accogliere le viti fornite nei sistemi tradizionali. In particolare, le viti utilizzate hanno un diametro della testa di 2,4 mm e la posizione dei fori delle viti è strategicamente determinata in base allo spessore dell'osso sottostante (29,68,70).

Tecnica e protocollo chirurgico

Anestesia, decubito e accesso

Il paziente viene posizionato sul tavolo operatorio secondo le esigenze chirurgiche, sottoposto a terapia antibiotica profilattica e indotto in anestesia generale. (29,68,70). Dopo di che, si procede con l'infiltrazione della cute con anestetico locale combinato a vasocostrittore, si procede, quindi, soprattutto nel caso di resezioni estese, con due accessi chirurgici: uno cutaneo cervicotomico, uno sottomandibolare in corrispondenza del difetto e un accesso mucoso a livello intraorale. Per eseguire l'accesso cervicotomico, si identifica la piega cutanea sottomandibolare e si esegue l'infiltrazione: l'anestetico, associato al vasocostrittore, mira a rendere il campo operatorio il più esangue possibile al fine di ottenere una maggiore visibilità e un campo operatorio più pulito (Figura 25) (29,68,70)

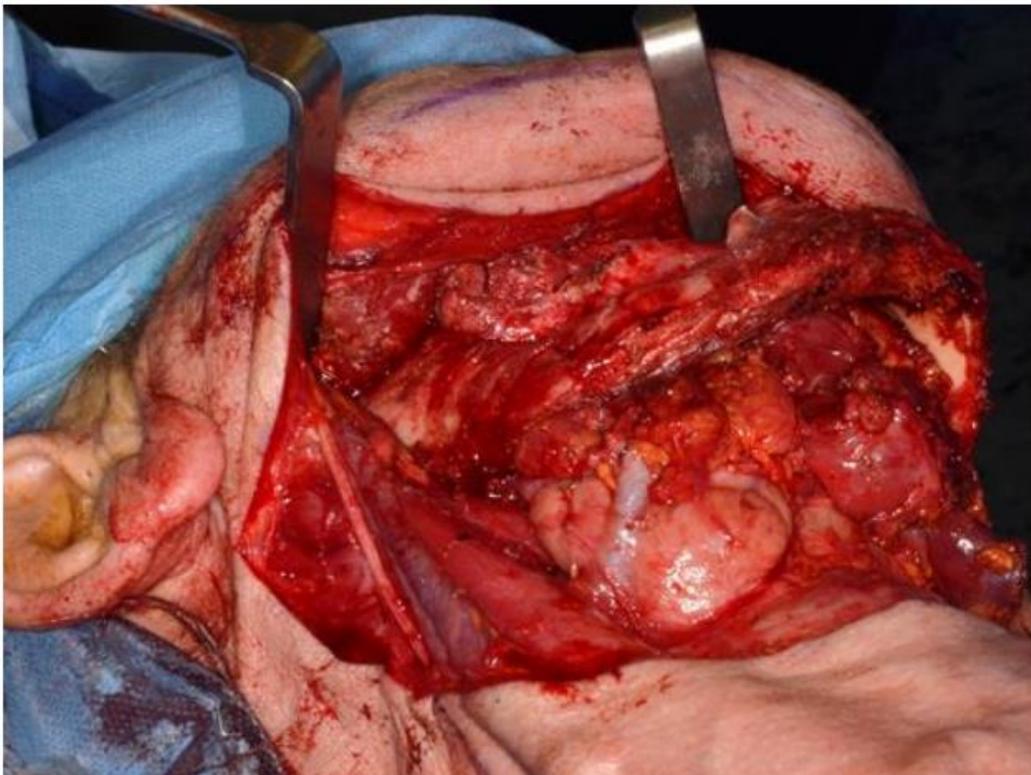


Figura 25: Scheletrizzazione della mandibola (accesso cervicale) (29,68,70)

Si procede, quindi, con un'ampia incisione cutanea; nello specifico, si esegue la dissezione del piano sottoplatismatico, identificando e preservando, ove possibile (in assenza di coinvolgimento patologico), le strutture anatomiche nobili. Si incide la fascia cervicale superficiale fino al bordo mandibolare inferiore, procedendo con la scheletrizzazione mandibolare sovrapariosteale fino ai margini di resezione e con ulteriore scheletrizzazione sottopariosteale nelle regioni adiacenti al difetto (Figura 25) (29,68,70).

Incisione intraorale e osteotomie

Successivamente, si esegue l'incisione mucosa intraorale in regione paramarginale con scarico vestibolare e resezione mucosa. Le osteotomie vengono eseguite previo posizionamento delle dime di taglio in poliammide sui piani di resezione (Figure 26 e 27), in corrispondenza dei margini scheletrizzati sotto il periostio. Le dime presentano, infatti, un elemento rettilineo all'estremità che funge da guida per l'osteotomia e fori per viti che guidano la determinazione dei punti di fissazione della protesi sui monconi di mandibola (o sul singolo moncone, in caso di sostituzione condilare); tali fori vengono poi completati in fase resettiva (29,68,70).

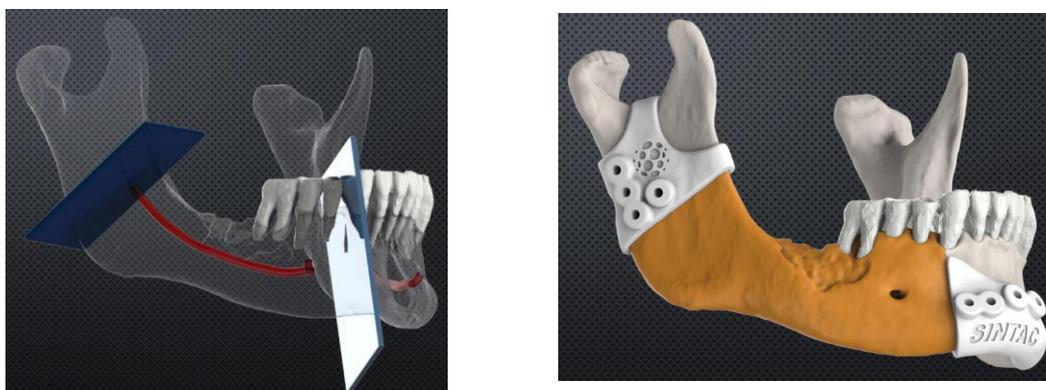


Figura 26: progettazione in CAD-CAM dei piani di osteotomia condivisi con l'equipe chirurgica.

Figura 27: progettazione in CAD-CAM delle dime di taglio (poi stampate in 3D con poliammide) al fine di guidare le osteotomie

Le dime si agganciano, per l'appunto, all'osso mediante un meccanismo di press-fit, garantendo un'aderenza ottimale e pressoché univoca alla posizione stabilita durante la programmazione. Inoltre, al fine di stabilizzare ulteriormente la dima di taglio stessa, la si fissa con una vite (Figura 28). Una volta effettuata la resezione mediante sega oscillante, si esegue l'emostasi e si rimuovono le dime (29,68,70).

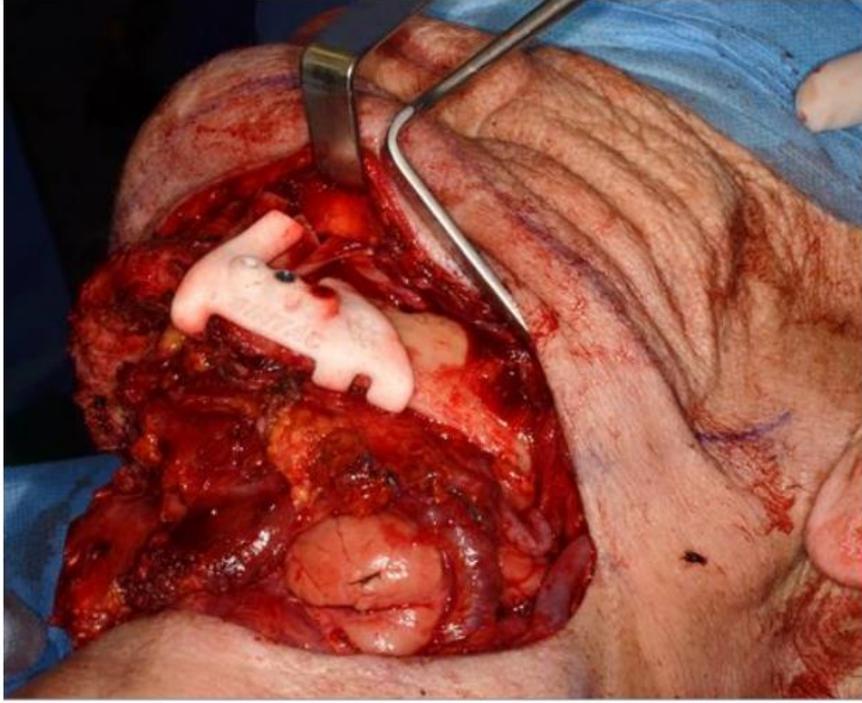


Figura 28: posizionamento e fissazione della dima di taglio (visione da accesso cervicale) (1,37,84)

I muscoli in corrispondenza della zona di resezione, se non coinvolti dalla patologia, vengono resecati dalla loro inserzione sull'osso mandibolare e sospesi con fili di trazione prolene 2.0 (Figura 29) (29,68,70).

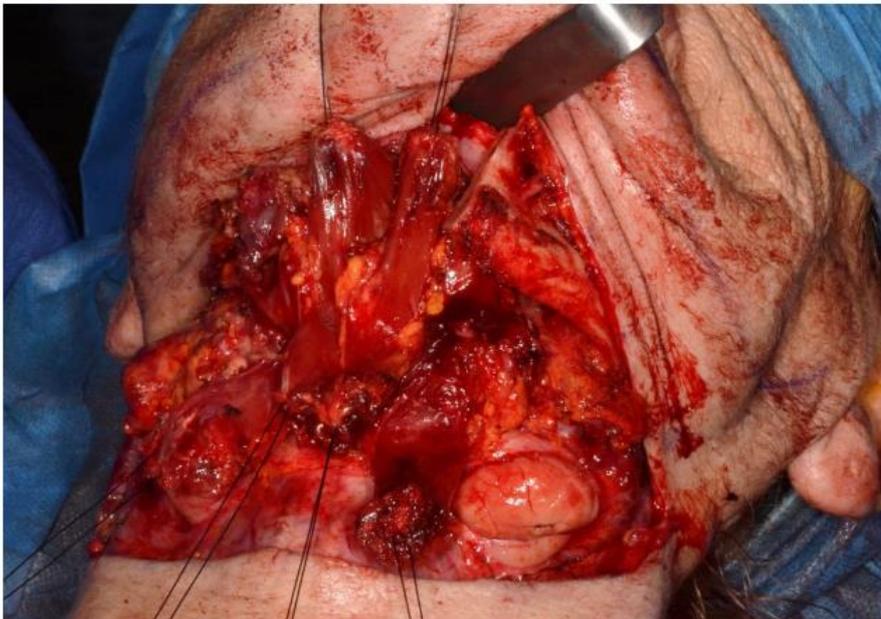


Figura 29: Sospensione dei muscoli mediante fili di trazione prolene 2.0 (visione da accesso cervicale) (29,68,70).

Ricostruzione dell'integrità anatomica e funzionale

A questo punto, viene posizionata in sede la protesi su misura per la ricostruzione mandibolare (Figura 30) (29,68,70). Al fine di garantire la ricostituzione anatomica e allocazione corretta di REPLICA, i muscoli precedentemente identificati e sospesi con fili vengono ancorati attraverso i fori delle griglie progettate sulla protesi custom-made (Figure 30 e 31) (29,68,70).

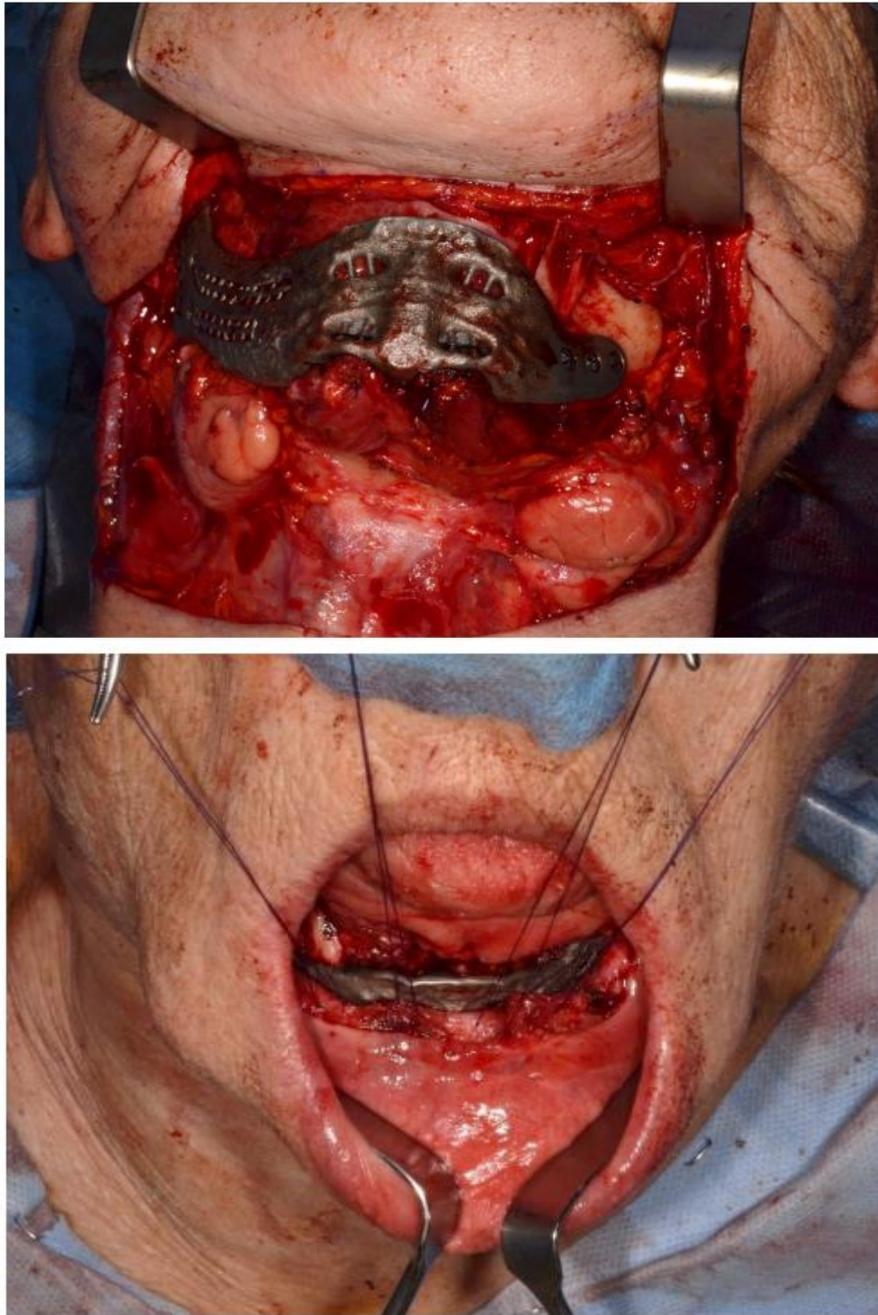


Figure 30 e 31: Posizionamento della protesi e ancoraggio dei muscoli alle griglie (visione da accesso cervicale e intraorale) (29,68,70).

Infine, la fissazione del dispositivo protesico avviene tramite quattro viti bicorticali nei fori già eseguiti, secondo un sistema di fissazione rigido load-bearing non-locking (sistema Synthes 2.4, lo stesso utilizzato per le placche da ricostruzione standard, come definito nei paragrafi precedenti) (29,68,70).

Controllo dell'escursione mandibolare, posizionamento dei drenaggi e sutura degli accessi chirurgici

A ciò fa seguito il controllo dell'apertura mandibolare, dei movimenti di escursione e dell'occlusione, prima di procedere con il posizionamento del drenaggio in aspirazione, al fine di prevenire complicanze come emocollo o sieromi. Infine, si chiudono gli accessi chirurgici mediante sutura a strati della mucosa intraorale e cutanea (29,68,70).

Procedure chirurgiche aggiuntive

Durante l'intervento di ricostruzione, possono essere necessarie delle procedure chirurgiche aggiuntive, antecedenti l'impianto della protesi, a seconda del tipo di patologia e del grado di coinvolgimento di mucosa, cute o denti (29,68,70). Tra queste si elencano:

1. Tracheostomia;
2. Resezione di lesione oncologica;
3. Dissezione dei linfonodi del collo;
4. Estrazione dentaria;
5. Maxillectomia;
6. Coronoidectomia;
7. Escissione di fistole;
8. Tonsillectomia;
9. Esecuzione di lembi liberi di copertura locale o extraregionale;
10. Applicazione del sondino naso-gastrico (SNG) o gastrostomia endoscopica percutanea (PEG).

A seconda dell'estensione della patologia e del grado di coinvolgimento dei tessuti molli, il paziente può necessitare, in fase ricostruttiva, di ripristino della morfologia e funzionalità locale, tramite il confezionamento di lembi di copertura (sia liberi che locali) o ricostruzione linguale (29,68,70).

Gestione del paziente in fase perioperatoria

Nel post-operatorio il paziente viene monitorato presso il reparto di Terapia Intensiva o quello di Chirurgia Maxillo-Facciale, a seconda della gravità e complessità dell'operazione.

Dal punto di vista farmacologico per ciascun paziente, oltre alla propria terapia specifica, viene mantenuta la copertura antibiotica, iniziata prima di accedere alla sala operatoria; e, inoltre, viene sottoposto un'adeguata terapia antalgica (29,68,70).

L'alimentazione per via orale viene ripristinata in base al tipo di intervento eseguito e alle condizioni cliniche generali del soggetto, quindi nel primo giorno postoperatorio o dopo la rimozione dell'accesso tracheostomico. Nonostante ciò, è necessario evidenziare come alcuni soggetti siano stati dimessi con una alimentazione non totalmente per os, ma avvalendosi di PEG (Gastrostomia Endoscopica Percutanea), rimossa in regime di post-ricovero (29,68,70).

Definizione degli outcomes dello studio

Outcome primario composito: sicurezza e stabilità a lungo termine

Essendo l'obiettivo dello studio la valutazione della stabilità e sicurezza dei dispositivi protesici individualizzati (REPLICA) a lungo termine dall'intervento di ricostruzione, l'outcome primario, centrato sul paziente, è di carattere clinico-radiologico e la sua verifica viene compiuta attraverso l'analisi di variabili testate tramite un follow-up a lungo termine, descritto da controlli a 36, 60 e 72 mesi dall'impianto. L'outcome primario viene calcolato anche a breve termine (12 mesi) al fine di operare un confronto, sempre in termini di stabilità e sicurezza, con quella eseguita nei successivi follow-up a lungo termine a 36, 60 e 72 mesi.

Outcome secondario: qualità di vita generale e specifica H&N

L'outcome secondario valuta gli aspetti soggettivi della ricostruzione mandibolare da parte dello stesso paziente. Nello specifico, viene indagata la qualità di vita percepita dal paziente dopo la ricostruzione mandibolare mediante l'impianto dei dispositivi protesici custom-made. L'analisi dei dati soggettivi viene surrogata mediante somministrazione di questionari generali (EORTC QLQ C-30) e specifici (EORTC QLQ H&N35), che permettono la loro quantificazione obiettiva in termini

scalari (attribuzione di un punteggio da 1 a 4 per ogni item: 1= completamente in disaccordo; 4 = completamente d'accordo).

Outcomes accessori: tasso di mortalità e integrità protesica

Due ulteriori outcomes, definiti accessori, sono stati individuati al fine di valutare il quadro di salute globale dei pazienti trattati ed il tasso di successo degli impianti nel tempo.

Variabili che concorrono alla genesi degli outcomes

Variabili che costituiscono l'outcome primario: sicurezza e stabilità a lungo termine

Per determinare la stabilità e la sicurezza del dispositivo a lungo termine (i.e. outcome primario), tutti i seguenti criteri devono essere soddisfatti:

1. Riduzione del dolore (misurato in termini di scala VAS: 0= assenza di dolore; 10= massimo dolore esperibile) rispetto al baseline preoperatorio: criterio soddisfatto per valori pari o inferiori al valore basale, che descrive la condizione clinica generale del soggetto in fase preoperatoria;
2. Assenza di fistole (intra-orali/extra-orali): criterio soddisfatto per assenza di tramiti fistolosi intra-orali e cervicali;
3. Assenza di mobilità preternaturale della mandibola: criterio soddisfatto in caso di assenza di discontinuità mandibolare;
4. Stabilità radiologica del dispositivo: criterio soddisfatto per assenza di frattura o dislocazione delle viti, assenza di dislocazione e assenza di frattura della protesi;
5. Rialimentazione per os.

Variabili che costituiscono l'outcome secondario: valutazione della qualità di vita

Durante la valutazione preoperatoria e il follow-up postoperatorio (ad almeno sei mesi dall'intervento) vengono somministrati al paziente il questionario per la valutazione della qualità della vita generale (EORTC QLQ-C30 3.0) e quello specifico per la patologia del distretto testa-collo (EORTC QLQ H&N35). I questionari EORTC (European Organisation for Research and Treatment of

Cancer) sono validati in italiano dal EORTC Quality of Life Department e permettono una valutazione dettagliata e strutturata della qualità della vita dei pazienti, offrendo un quadro completo delle diverse dimensioni del benessere psicofisico. L'impiego di tali questionari, infatti, definisce, attraverso il confronto pre e postoperatorio, l'eventuale miglioramento della qualità di vita che rappresenta l'outcome secondario dello studio. Si vedano Appendici 1a,1b,2a,2b

I questionari sono composti specificamente come segue:

Il QLQ-C30 rappresenta il questionario generale che contiene un totale di 30 domande che coprono vari aspetti della salute e del benessere globale del paziente. In particolare, le domande sono così suddivise (29,68,70):

1. Stato di salute globale e qualità della vita: 2 domande;
2. Funzioni motorie: 5 domande;
3. Condizioni lavorative: 2 domande;
4. Stato emozionale: 4 domande;
5. Funzioni cognitive: 2 domande;
6. Stato sociale: 2 domande;
7. Fatica: 3 domande;
8. Nausea e vomito: 2 domande;
9. Dolore: 2 domande;
10. Dispnea: 1 domanda;
11. Insonnia: 1 domanda;
12. Inappetenza: 1 domanda;
13. Costipazione: 1 domanda;
14. Diarrea: 1 domanda;
15. Difficoltà finanziarie: 1 domanda.

Il QLQ-H&N35, invece, è specificamente progettato per la valutazione della qualità della vita in pazienti affetti da patologie del distretto testa-collo, come descritto da Bjordal et al. nel 1999. Questo questionario include un totale di 35 domande (numerare da 31 a 65) e si concentra su sette principali aspetti della qualità della vita del paziente (29,68,70):

1. Dolore;
2. Deglutizione;

3. Sensibilità;
4. Comunicazione verbale;
5. Alimentazione in pubblico;
6. Rapporti sociali;
7. Sessualità.

Oltre a questi, il QLQ-H&N35 indaga ulteriori 11 aspetti individualmente (29,68,70):

1. Problemi ai denti;
2. Difficoltà nell'apertura della bocca;
3. Secchezza orale o alterazioni della consistenza della saliva;
4. Tosse;
5. Raucedine;
6. Malore;
7. Sensazione di fastidio per il proprio aspetto;
8. Uso di antidolorifici;
9. Uso di integratori alimentari;
10. Uso di sondino nutrizionale;
11. Variazioni di peso.

I questionari sono stati inizialmente sviluppati per la valutazione della qualità della vita nei pazienti oncologici sottoposti a terapie antitumorali, motivo per cui sono stati scelti in questo studio come metodo oggettivo per descrivere la percezione soggettiva dell'andamento della propria qualità di vita. Infatti, la maggior parte dei pazienti arruolati per la ricostruzione con REPLICA presenta una patologia neoplastica sottostante (29,68,70).

Tuttavia, la necessità di ricostruzione non è sempre determinata dalla neoplasia stessa. In alcuni casi, infatti, la patologia a carico dell'osso mandibolare è principalmente causata da ORN (osteonecrosi da radiazioni della mandibola) o MRONJ (osteonecrosi della mandibola correlata a farmaci). Inoltre, i questionari di valutazione EORTC sono già stati utilizzati in studi precedenti per patologie primarie non neoplastiche(29,71–74), stabilendo così un precedente per la loro applicazione in questo contesto di ricerca (29,68,70).

Variabili che descrivono gli outcomes accessori: mortalità e integrità protesica

Durante lo svolgimento dello studio, sono state analizzate ulteriori variabili che, sebbene non influenzino direttamente la definizione dell'outcome primario, forniscono un contributo significativo alla descrizione dettagliata del protocollo di ricostruzione e alla definizione degli outcomes accessori (29,68,70).

Le variabili che sono state indagate a questo fine includono:

1. Uscita dal follow-up;
2. Motivo di uscita del paziente dal follow-up: morte o failure protesico, nel secondo caso è stato ulteriormente specificato tramite variabili incluse anche nella definizione dell'outcome primario, il motivo del fallimento. Nello specifico si definiscono failures di REPLICA l'estrusione (intra o extra orale), la frattura del dispositivo protesico e/o la dislocazione dello stesso o dei mezzi di fissazione;
3. Data di uscita dal follow-up categorizzata in virtù motivo di drop-out del paziente dalla popolazione di partenza (morte o failure protesico tra due controlli consecutivi).

Variabili ancillari di studio

Si definiscono variabili ancillari un insieme di variabili descrittive che rappresentano le peculiarità della popolazione reclutata e variabili intra-, peri- e postoperatorie. Si tratta di variabili che non definiscono l'outcome primario, ma che, tuttavia, potrebbero influenzarlo, per cui la loro descrizione risulta rilevante ai fini delle inferenze che si possono trarre rispetto ai valori di soddisfazione che l'outcome primario stesso raggiunge ai diversi follow-up.

Variabili di popolazione

Le variabili ancillari riguardanti la popolazione sono:

1. Etnia;
2. Età;
3. Indicazione chirurgica e Patologia di Base che può averla fatta scaturire;

4. Comorbidità (diabete mellito di tipo II (DMII); insufficienza renale cronica (CDK); ipertensione; malattie cardiovascolari (CVDs); altre comorbidità);
5. Esecuzione (ed eventuale numero) di interventi chirurgici nel distretto testa-collo;
6. Esecuzione di radioterapia precedente l'intervento in sede testa-collo (ed eventuale data di termine);
7. Esecuzione di chemio-radioterapia concomitante precedente l'intervento (ed eventuale data di termine);
8. Esecuzione di precedente chemioterapia adiuvate;
9. Esecuzione di precedente chemioterapia neoadiuvante;
10. Uso (ed eventuale descrizione del tipo), al momento del reclutamento, di farmaci non chemioterapici comunque relazionati al trattamento oncologico;

Variabili intraoperatorie

Le variabili ancillari intraoperatorie considerate nello studio sono:

1. Tipo di difetto (secondo la classificazione di Jewer-Boyd et al.(17));
2. Necessità di accesso tracheostomico temporaneo;
3. Durata dell'intervento (in minuti);
4. Procedure chirurgiche necessarie in aggiunta alla ricostruzione mandibolare: tumorectomia, dissezione laterocervicale, estrazione dentale, maxillectomia posteriore, tonsillectomia, parotidectomia, escissione di percorsi fistolosi cervicali, esecuzione di lembi liberi di copertura, applicazione del sondino nasogastrico (SNG) o gastrostomia endoscopica percutanea (PEG);

Variabili perioperatorie

Le variabili descrittive perioperatorie considerate nello studio includono:

1. Durata totale della degenza, espressa in giorni;
2. Eventuale drop-out per morte perioperatoria e causa della stessa;

3. Complicanze insorte durante l'atto chirurgico, quali fallimento dei lembi di copertura, deiscenza delle ferite chirurgiche, formazione di fistole salivari, ematomi, sanguinamenti, sieromi, infezioni e complicazioni sistemiche;
4. Esecuzione di eventuali interventi chirurgici di salvataggio a causa di complicanze perioperatorie. Tra queste si riscontrano: revisione anastomotica, chiusura di fistole intra e/o extra-orali, re-copertura tramite lembi liberi intra e/o extra-orali, coronoidectomia, sterilizzazione e reimpianto di REPLICA, drenaggio degli ascessi, iniezione di tossina botulinica, escarotomia addominale (in quanto sede di prelievo del lembo libero);
5. Guarigione dei tessuti molli al momento della dimissione;
6. Trattamenti oncologici adiuvanti: radioterapia, chemioterapia esclusiva o chemio-radioterapia concomitante.

Analisi statistica

Outcome primario composito: stabilità e sicurezza a lungo termine

Per quanto riguarda l'analisi dell'outcome primario composito è stata eseguita un'analisi statistica di tipo descrittivo. Le variabili continue sono state riportate come percentili: cinquantesimo percentile (50°), ovvero la mediana dei risultati, e 25° e 75° percentile. Le variabili descrittive discrete, invece, sono state riportate come numero e proporzione percentuale di soggetti presentanti le caratteristiche di interesse.

Outcome secondario: qualità di vita

I risultati sono stati analizzati in conformità alle istruzioni di scoring riportate nel manuale EORTC (EORTC Quality of Life Group, 2001). L'analisi dei questionari somministrati ai pazienti è stata condotta utilizzando una metodologia statistica descrittiva. Infatti, le variabili sono state valutate attraverso l'uso di percentili, con particolare attenzione al 50° percentile (mediana), nonché al 25° e 75° percentile.

Inoltre, per un campione di 13 pazienti, è stata effettuata una comparazione della qualità della vita percepita nel periodo preoperatorio rispetto a quello

postoperatorio, mediante la somministrazione del questionario riguardante la percezione della qualità di vita generale (EORTC QLQ-C30 (versione 3)) e specifica per le patologie del distretto testa-collo (EORTC QLQ-H&N35) almeno sei mesi dopo l'intervento chirurgico. Questo confronto ha permesso di esaminare le variazioni nella percezione della qualità della vita (generale e specifica H&N) dei pazienti a seguito della procedura chirurgica.

6. BIAS

Tra le ricerche epidemiologiche analitiche, gli studi di coorte presentano una minore propensione al bias rispetto agli studi caso-controllo, in particolare riguardo al bias di memoria. Tuttavia, come in qualsiasi altra tipologia di studio epidemiologico, diversi bias possono comunque manifestarsi anche negli studi di coorte. Pertanto, è necessario limitare tali bias fin dall'inizio e considerarli attentamente durante la selezione dei partecipanti, la progettazione dello studio (compresi gli strumenti di raccolta dati), la registrazione dei dati durante il lavoro sul campo (progettazione del database) e, successivamente, durante l'analisi e l'interpretazione dei dati (analisi statistica).(75,76)

Tra i bias principali si riconoscono(75,77,78):

1. Bias di selezione: dipende dal modo in cui i partecipanti allo studio sono selezionati o seguiti e può influenzare l'apparente associazione tra esposizione ed esito;
2. Bias di informazione: deriva dagli individui osservati, dagli osservatori o dagli strumenti utilizzati per valutare gli esiti;
3. Bias di confondimento: ha origine nella relazione che altre variabili, diverse dall'esposizione, hanno con l'esito e possono modulare l'effetto dell'esposizione, contribuendo a generare una associazione spuria.

Bias di selezione

Negli studi di coorte, come è stato fatto per quello in oggetto, sono fondamentali i criteri di selezione che devono essere chiaramente definiti dall'inizio dello studio in modo tale da evitare bias(75).

Un ulteriore tipo di bias di selezione è noto come bias dei non rispondenti o della mancata partecipazione, che è meno frequente negli studi di coorte prospettici a causa della necessità di un rigoroso follow-up dei partecipanti, rafforzando le valutazioni durante le visite di follow-up e incoraggiando i partecipanti e gli osservatori a rispondere sempre e/o registrare correttamente i dati, come ci si è impegnati a fare nello studio in oggetto(75).

Infatti, Negli studi di coorte prospettici, può verificarsi una perdita di follow-up, dando origine a bias di selezione. Il bias di perdita di follow-up è causato dalla perdita di individui da uno o più gruppi di esposizione. Poiché, come in questo caso in cui lo studio si estende per un tempo prolungato fino a cinque anni, è prevedibile che le situazioni di vita varino nel tempo, causando la perdita di alcuni partecipanti durante lo sviluppo dello studio.(75)

Bias di informazione

Solitamente, nelle coorti prospettiche, è facile eludere il bias di informazione, poiché possono essere adottate misure durante la progettazione includendo tutte le variabili nei moduli di registrazione, in modo da non perdere variabili di interesse. D'altra parte, nelle coorti retrospettive, possono essere utilizzati registri già esistenti: in tal caso, potrebbero esserci dati mancanti a causa della scarsa qualità della registrazione o di variabili che non erano state considerate per la registrazione in anticipo. In entrambi i casi, l'origine delle informazioni mancanti può portare a un bias di informazione(75).

Per minimizzare questo effetto in coorti su larga scala basate sulla popolazione, è possibile escludere dalle analisi gli individui che hanno dati mancanti, come è stato operato nel presente studio. Tuttavia, questa è una decisione che è possibile prendere solo quando la dimensione della coorte rimanente consente ancora una sufficiente potenza statistica per convalidare i risultati(75).

Inoltre, può accadere che le persone, sapendo di essere sotto osservazione, cambino il loro comportamento o la loro percezione del dolore, parametro che nel presente studio contribuisce alla definizione dell'outcome primario. Tale effetto è stato definito effetto Hawthorne ed è dovuto agli effetti che la ricerca può produrre nei partecipanti (osservatori e/o individui studiati). C'è ancora qualche controversia sull'effetto reale della predisposizione all'osservazione del partecipante e sulla quantità di bias che potrebbe causare(75).

Bias di confondimento

Le variabili di confusione più comuni da considerare durante la progettazione di qualsiasi studio epidemiologico sono il sesso e l'età. Poiché gli studi di coorte sono osservazionali, le persone non sono assegnate casualmente al gruppo di esposizione

e non esposizione; non è sempre possibile abbinare entrambi i gruppi per certe variabili come sesso, età o altri confondenti. A seconda dell'esposizione o degli eventi in studio, altre variabili potrebbero funzionare come confondenti; pertanto, prima di progettare qualsiasi studio, è importante, come operato in questo caso, avere coscienza di studi precedenti e sviluppare il design con tutte le evidenze che mettono in luce i confondenti(75).

Le variabili di confondimento possono essere controllate in diversi modi: restrizione, abbinamento, stratificazione e tecniche multivariate più sofisticate(75,77).

La restrizione è un modo semplice per evitare l'introduzione di confondenti già noti, escludendo dall'inizio le persone che presentano quel fattore. Il problema è che questo potrebbe limitare il reclutamento e la rappresentatività di alcuni gruppi di popolazione. Quindi, pur aumentando la validità interna, ciò potrebbe ridurre la validità esterna(75).

La stratificazione è una semplice tecnica statistica che potrebbe essere utilizzata durante l'analisi, ma richiede una considerazione preliminare riguardo alle possibili variabili di confusione e alla loro registrazione. La tecnica consiste nel separare l'analisi dell'associazione, secondo i livelli del fattore di confusione; ad esempio, eseguire analisi separate di uomini e donne quando si sospetta che il genere possa essere un confondente. Quindi, quando la differenza tra il rischio grezzo calcolato e il rischio calcolato per strati è superiore al 15%, potremmo dire che è presente confusione(75).

Oltre alla confusione, abbiamo il concetto di interazione, che si riferisce all'effetto che due o più fattori hanno nell'aumentare o ridurre l'incidenza di una complicanza (nello specifico di questo studio) quando sono insieme; l'incidenza risultante quando i fattori sono insieme differisce dall'incidenza quando i fattori sono isolati. Tornando al controllo del bias di confusione, le tecniche di aggiustamento che utilizzano modelli statistici richiedono competenze informatiche e hanno il vantaggio di lavorare con due o più possibili variabili di confusione, al contrario della stratificazione che permette di lavorare su un solo fattore(75).

I confondenti, quindi, non sono un errore nella ricerca, ma un fenomeno che deve essere compreso dai ricercatori per poterli considerare nell'interpretazione dei risultati dello studio(75,78).

7. RISULTATI

Caratteristiche basali dei pazienti

Generalità e dati anagrafici

Nel periodo settembre 2012-gennaio 2024, sono stati inclusi dei pazienti reclutati sono stati 40 (Tabella I).

Di questi 40 individui, 4 sono stati successivamente sottoposti a reimpianto di una nuova protesi personalizzata. Essendo le caratteristiche cliniche, anagrafiche e farmacologiche dei quattro pazienti sostanzialmente modificate al reimpianto, questi soggetti sono stati inclusi come nuovi pazienti nello studio.

Il 100% del campione è di etnia caucasica, prevalentemente di sesso maschile (14F;26M) con un'età mediana di 66 (63;73) anni al momento della chirurgia.

La maggior parte dei pazienti è stato classificato come ASA score di 3(2;3), ovvero una grave patologia sistemica che non preclude tuttavia l'intervento. La totalità dei pazienti presenta uno score Karnofsky ≥ 60 .

General and Demographic Data		
<i>Total number of recruited patients</i>		40
<i>Gender</i>	Male	26 (65%)
	Female	14 (35%)
<i>Age (Expressed in years at the time of REPLICA implantation)</i>		66(63;73)
<i>Ethnicity</i>	Caucasian	40 (100%)
<i>ASA score</i>		3(2;3)
<i>Karnofsky score</i>	≥ 60	40 (100%)

Tabella I: General and Demographic Data

Indicazione chirurgica e patologia di base

La principale patologia che costituisce l'indicazione chirurgica ai fini ricostruttivi è stata la MRONJ (Medication-related osteonecrosis of the jaw) con una frequenza del 30% (12 pazienti su 40), seguita dal carcinoma squamocellulare della cavità orale (SCC) con una frequenza del 18% (7 pazienti su 40). Per la descrizione dettagliata della diagnosi operatoria nei singoli pazienti si rimanda alla Tabella II

Operational diagnosis		
<i>Disease</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>Ameloblastoma</i>	3	8
<i>Custom prosthesis failure</i>	4	10
<i>Facial asymmetry (surgical sequelae)</i>	2	5
<i>Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ)</i>	12	30
<i>ORN</i>	1	2
<i>Osteoradionecrosis (ORN): Chronic radiodermatitis (IV grade)</i>	1	2
<i>Osteomyelitis</i>	1	2
<i>Osteosarcoma</i>	1	2
<i>Recon plate failure</i>	4	10
<i>SCC oral cavity</i>	7	18
<i>rSCC oral cavity</i>	2	5
<i>rSCC oral cavity: Osteoradionecrosis (ORN)</i>	1	2
<i>rSCC oral cavity: Osteoradionecrosis (ORN): Chronic radiodermatitis (IV grade)</i>	1	2

Tabella II: Diagnosi operatoria

Nella maggior parte dei casi, la patologia sottostante che ha fatto scaturire l'evento patologico che ha definito la diagnosi operatoria è assente. Per quanto riguarda invece i casi in cui è riscontrabile una patologia sottostante, è evidenziabile come in un numero consistente di casi si evidenzia la presenza di una patologia oncologica che ha determinato la necessità di terapie, farmacologiche, responsabili della malattia a carico dell'osso (38%), per le distribuzioni delle prevalenze delle varie forme oncologiche e delle ulteriori condizioni sistemiche più rare nella popolazione considera si rimanda alla Tabella III.

Underling Diseases		
<i>Disease</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>Drugs induced immunosuppression</i>	1	2
<i>Metastatic breast cancer</i>	6	15
<i>Metastatic prostate cancer</i>	3	8
<i>Metastatic thyroid cancer</i>	2	5
<i>Multiple Myeloma</i>	4	10
<i>None</i>	14	35
<i>History of oral cavity cancer (SCC)</i>	5	12
<i>History of orofaringeal cancer (SCC)</i>	1	2
<i>History of ossifying fibroma</i>	2	5
<i>Chronic radiodermatitis (II grade)</i>	1	2
<i>Rheumatoid Arthrytis</i>	1	2

Tabella III: Underling Diseases

Comorbidità

Per quanto riguarda le comorbidità presentate in anamnesi dai pazienti che possono influenzare l'esito della chirurgia, si identifica la presenza di ipertensione nella metà dei casi. In maniera congruente con l'epidemiologia globale, si riscontra la presenza nel 45% dei pazienti di patologie cardiovascolari e di dislipidemia associata nel 22% dei casi. Per quanto riguarda la frequenza nella popolazione in studio delle comorbidità più raramente riscontrate in anamnesi si rimanda alla Tabella IV.

Comorbidities		
<i>Diseases</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>Dyslipidemia</i>	9	22
<i>Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)</i>	2	5
<i>Hashimoto thyroiditis</i>	1	2
<i>Major depression</i>	4	10
<i>Dysphagia</i>	2	5
<i>Obesity</i>	6	15
<i>Osteoporosis</i>	1	2
<i>History of Pulmonary embolism</i>	1	2
<i>History of Tuberculosis (TBC)</i>	1	2
<i>History of Hepatocarcinoma (HCC)</i>	1	2
<i>Psoriatic arthritis</i>	1	2
<i>History of Larynx cancer</i>	1	2
<i>Type II diabetes mellitus</i>	4	10
<i>Chronic kidney disease (CKD)</i>	2	5
<i>Hypertension</i>	20	50
<i>Cardiovascular disease</i>	18	45
<i>Asthma</i>	1	2
<i>Hypothyroidism</i>	2	5
<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>	1	2
<i>Lymphedema</i>	2	5
<i>Goiter</i>	1	2
<i>Beta thalassemia</i>	1	2
<i>Chronic viral hepatitis</i>	3	8

Tabella IV: Comorbidites.

Terapie mediche, interventistiche e chirurgiche pregresse ed in atto

Come si può osservare in Tabella V, più della metà del campione di studio era già stata sottoposta a chirurgia del distretto testa-collo all'arruolamento (57%) per un totale di 23 interventi, con una mediana di interventi chirurgici pari a 2(1,3). Inoltre, 6 pazienti erano già stati sottoposti a trattamento radiante loco-regionale del testa-collo prima dell'arruolamento, in associazione o meno a chemioterapia. Per i restanti trattamenti eseguiti o in atto all'arruolamento si rimanda alla tabella V

Previous Treatments and Medical History		
<i>Type of Therapy</i>	<i>N</i>	<i>% or 50°(25°; 75°),</i>
<i>Previous surgery Head & Neck</i>	23	57
		2(1;3)
<i>Previous radiotherapy</i>	3	8
<i>Previous concomitant Chemo-Radio Therapy (CHRT)</i>	3	8
<i>Previous adjuvant chemotherapy</i>	0	0
<i>Previous Neoadjuvant chemotherapy</i>	2	5
<i>Ongoing cancer-related drugs</i>	12	30

Tabella V: Previous Treatments and Medical History.

Obiettività clinica preoperatoria

Esame obiettivo locale

La valutazione dell'obiettività clinica preoperatoria descrive l'esito dell'ultima visita ambulatoriale preoperatoria. La maggioranza dei pazienti presentava interessamento patologico delle mucose intraorali (75%) e più di un terzo del campione esprimeva segni di infezione attiva (38%). Era presente trisma nel 18% dei pazienti. Per le altre caratteristiche cliniche si rimanda alla Tabella VI.

Preoperative clinical features		
<i>Features</i>	<i>N</i>	<i>% or 50° (25°;75°)</i>
<i>Mouth opening (mm)</i>	38*	30 (25;36)
<i>Trismus</i>	40	7 (18%)
<i>Infection</i>	40	15 (38%)
<i>VAS</i>	39**	0 (0;4)
<i>Mucosal involvement</i>	40	30 (75%)
<i>Cervical fistula</i>	40	12 (30%)
<i>Preternatural mandibular mobility</i>	40	12 (30%)
<i>Preserved Occlusion</i>	40	24 (60%)
<i>Lower 3rd simmetry</i>	40	20 (50%)
<i>Lower Lip support</i>	40	32 (80%)

Tabella VI: Descrizione percentile 50° (25°; 75°) della variabile continua che definisce la VAS e l'apertura orale (descritta in mm). Al contrario, sono state espresse in termini di frequenza percentuale le variabili discrete.

**è stato possibile indagare il dato esclusivamente in 38 pazienti*

***Il dato è stato indagato esclusivamente in 39 pazienti.*

Difetti mandibolari

Per quanto riguarda il tipo di lesione, la maggior parte dei difetti mandibolari da ricostruire contenevano il condilo (45%), la regione sinfisaria, (32%) o entrambi (15%), configurando un quadro di elevata complessità ricostruttiva (tabella VII).

Defects Summary		
<i>Type of defect</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>C</i>	13	32
<i>H</i>	18	45
<i>C&H</i>	6	15
<i>Others (L)</i>	3	8

Tabella VII: riassunto della distribuzione della frequenza dei difetti mandibolari nella popolazione di studio, descritti secondo la classificazione di Jewer et al.(17)

Per la distribuzione delle prevalenze del tipo specifico di difetto si rimanda alla Tabella VIII.

Defects' Set		
<i>Type of defect</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
H left	12	30
H right	6	15
HC left	2	5
HC right	1	2
HCL left	1	2
HCL right	2	5
L right	3	8
LC left	2	5
LC right	6	15
LCL	4	10
LCL left	1	2

Tabella VIII: distribuzione della frequenza dei difetti mandibolari nella popolazione di studio, descritti secondo la classificazione di Jewer et al.(17)

Chirurgia e perioperatorio

Intraoperatorio

La Tabella XI sottostante descrive, nel complesso, l'attività intraoperatoria in termini di procedure chirurgiche aggiuntive eseguite durante l'intervento di impianto del dispositivo protesico. Il posizionamento del Sondino Naso-Gastrico (SNG) o di una Gastrostomia Endoscopica Percutanea (PEG) si è reso necessario nella metà dei casi (52%).

Adjunctive Surgery		
Type of surgery	N	%
<i>Tracheostomy</i>	17	42
<i>Neck dissection</i>	12	30
<i>Maxillectomy</i>	3	8
<i>Coronoidectomy</i>	2	5
<i>Neck sinus track excision</i>	7	18
<i>Tonsillectomy</i>	1	2
<i>Parotidectomy</i>	2	5
<i>Intra-oral local flap</i>	0	0
<i>Intra-oral free flap</i>	18	45
<i>Extra-oral local flap</i>	0	0
<i>Extra-oral free flap</i>	5	12
<i>NG tube or PEG</i>	21	52

Tabella XI: distribuzione delle frequenze della chirurgia aggiuntiva esercitata.
Osservando la distribuzione e il tipo di procedure chirurgiche aggiuntive eseguite, si può comprendere come vi sia una variabilità nella durata degli interventi descritta con una mediana di 377' (268';672').

Perioperatorio

Complicanze

Le complicanze sistemiche si presentano con una frequenza del 35%. Queste, in quattro casi (10%) hanno portato al decesso (Tabella XII).

Perioperative Death		
Cause of Death	N	%
<i>ARDS bilateral pneumothorax;</i>	1	2
<i>Legionella pneumoniae sepsis;</i>	1	2
<i>Massive GI bleeding due to Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST);</i>	1	2
<i>Pulmonary embolism (PE);</i>	1	2

Tabella XII: distribuzione delle frequenze delle varie cause di morte nella popolazione dei soggetti deceduti.

Per quanto riguardale complicanze locali, invece, quelle locali, si riconoscono con la frequenza indicata in Tabella XIII.

Perioperative complications		
<i>Type of complications</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>Wound dehiscence</i>	10	25
<i>Salivary fistula</i>	2	5
<i>Hematoma</i>	3	8
<i>Bleeding</i>	2	5
<i>Seroma</i>	0	0
<i>Infection</i>	6	15
<i>Flap failure</i>	4	10

Tabella XIII: distribuzione delle frequenze delle varie complicanze locali incorse

Tali complicanze, in 9 pazienti su 40 (22%), hanno reso necessaria l'esecuzione di chirurgia di salvataggio, a seconda del tipo di complicanza insorta come si evince dalla Tabella XIV sottostante.

Redo-Surgery		
<i>Type of redo surgery</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>Anastomosis revision;</i>	1	2
<i>Redo flap surgery (LCFAPF);</i>		
<i>Neck sinus track closure</i>		
<i>Bilateral coronoidectomy;</i>	1	2
<i>Neck sinus track excision;</i>		
<i>Sterilization and reimplantation of custom prosthesis;</i>		
<i>Intra-extraoral soft-tissue reconstruction with loco-regional flap (PMF)</i>	1	2
<i>Hemostasis</i>		
<i>Intraoral sinus track closure</i>		
<i>Abscess drainage;</i>	1	2
<i>Sterilization and reimplantation of custom prosthesis;</i>		
<i>Intraoral soft-tissue reconstruction with free flap</i>		
<i>Anastomosis revision</i>	1	2
<i>Intraoral sinus track closure;</i>		
<i>Botulinum toxin injections</i>		
<i>Neck skin abscess drainage;</i>	1	2
<i>Botulinum toxin injections</i>		
<i>Redo flap surgery (TMF);</i>		
<i>Abdominal escharotomy;</i>	1	2
<i>Intraoral sinus track closure</i>		

Tabella XIV: distribuzione delle frequenze dalla chirurgia di salvataggio eseguite nei pazienti che hanno sviluppato complicanze locali dopo l'impianto.

Rialimentazione e Dimissione

Successivamente all'intervento, i pazienti sono stati rialimentati per os in tempi diversi. In particolare, si registra un valore mediano di 4 (1;16) giorni. Tali valori sono calcolati su un campione di 37 pazienti, in quanto 3 dei 4 deceduti prima della

dimissione sono morti antecedentemente alla ripresa dell'alimentazione e uno successivamente alla riassunzione di cibo per os.

Considerando i 36 pazienti che sono arrivati al momento della dimissione, si calcola un valore mediano di degenza di 15 (6; 22) giorni. Di questi 36 pazienti 30 (83%) aveva raggiunto uno stato di guarigione alla dimissione.

Terapie oncologiche postoperatorie: radioterapia, chemioterapia e altre terapie farmacologiche

Il 20% dei pazienti inclusi nello studio ha necessitato di terapia adiuvante loco-regionali, dopo l'intervento ricostruttivo. Nello specifico, radioterapia con o senza chemioterapia concomitante (Tabella XV). Per quanto riguarda la descrizione delle singole

Postoperative Oncological Treatments		
<i>Type of Treatment</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>Radiotherapy H&N</i>	6	17
<i>Concomitant CH-RT</i>	2	6
<i>Tumor-related drugs</i>	10	28

Tabella XV: distribuzione delle frequenze dei trattamenti postoperatori nei 36 pazienti sopravvissuti all'intervento.

La Tabella XVI, invece, descrive come si distribuisce la ripresa dei vari tipi di farmaci non chemioterapici (comunque somministrati a causa della patologia oncologica).

Tumor-related drugs		
<i>Type of Tumor-related drugs</i>	<i>N</i>	<i>Results</i>
<i>GnRH agonist</i>	1	2
<i>HER2 inhibitors</i>	1	2
<i>Immunomodulatory drugs</i>	1	2
<i>VEGFR inhibitors</i>	1	2
<i>Alkylating antineoplastic agents</i>	1	2
<i>Antimetabolite drugs</i>	1	2
<i>Aromatase inhibitor; m-Tor inhibitor</i>	1	2
<i>Aromatase inhibitor; Taxane drugs</i>	1	2
<i>Immunomodulatory drugs</i>	1	2

Tabella XVI: distribuzione dei trattamenti farmacologici postoperatori (non chemioterapici) nei dieci pazienti sopravvissuti all'intervento.

Outcome primario composito clinico-radiologico: sicurezza e stabilità a lungo termine

Nelle Appendici 3a, 3b, 3c e 3d sono riportati i risultati delle variabili sia cliniche che radiologiche concorrenti alla determinazione dell'outcome primario.

Nello specifico, si può notare, come riportato in Appendice 3a, che 28 su 40 pazienti iniziali (70%), raggiungono il follow-up a 12 mesi. Di questi, 26 pazienti (86%) raggiungono l'outcome primario. Al follow-up dei 36 mesi, (Appendice 3b), giungono 12 pazienti. Di questi, 9 pazienti (75%) hanno raggiunto l'outcome. Al follow-up dei 60 mesi, giungono 6 pazienti; di questi il 100% dei soggetti raggiunge l'outcome obiettivo (Appendice 3c). Al 72° mese di follow-up (Appendice 3d), l'outcome primario composito viene raggiunto da 3 soggetti che rappresentano il 75% dei 4 pazienti che valutabili in quest'epoca di follow-up.

Outcome secondario: valutazione della qualità di vita

I risultati dei questionari somministrati ai 24 pazienti che hanno completato almeno sei mesi di follow-up post-operatorio sono stati oggetto di analisi statistica. I dati relativi a tale analisi sono illustrati nelle tabelle sottostanti (Tabelle XVII e XVIII).

QLQ-C30	Acronym(QLQ-C30 Manual)	50° (25°;75°)
<i>Global health status/QOL</i>	QL2	66,67(50;83,33)
<i>Scale Funzionali</i>		
<i>Physical Functioning</i>	PF2	93,33(66,67;100)
<i>Role Functioning</i>	RF2	100(66,67;100)
<i>Emotional Functioning</i>	EF	83,33(62,5;91,67)
<i>Cognitive Functioning</i>	CF	100(83,33;100)
<i>Social Functioning</i>	SF	83,33(83,33;100)
<i>Sintomi</i>		
<i>Fatigue</i>	FA	16,65(0;44,44)
<i>Pain</i>	NV	0(0;0)
<i>Nausea and Vomiting</i>	PA	8,33(0;33,33)
<i>Dyspnea</i>	DY	0(0;16,65)
<i>Insomnia</i>	SL	0(0,33,33)
<i>Appetite Loss</i>	AP	0(0;0)
<i>Constipation</i>	CO	0(0;0)
<i>Diarrhea</i>	DI	0(0;0)
<i>Financial Impact</i>	FI	0(0,33,33)

Tabella XVII: Scala QLQ-C30 nel follow up, somministrata ad almeno 6 mesi dall'intervento.

QLQ-H&N35	Acronym(QLQ-C30 Manual)	50°(25°;75°)
<i>Sintomi</i>		
<i>Pain</i>	HNPA	8,33(0;25)
<i>Swallowing</i>	HNSW	8,31(0;18,75)
<i>Senses</i>	HNSE	0(0;16,67)
<i>Speech</i>	HNSP	11,11(0;22,22)
<i>Social Eating</i>	HNSO	13,89(0;3,33)
<i>Social Contact</i>	HNSC	13,33(0;26,25)
<i>Sexuality</i>	HNSX	16,66(0;58,33)
<i>Teeth</i>	HNTE	0(0;16,65)
<i>Opening Mouth</i>	HNOM	33,33(0;33,33)
<i>Dry Mouth</i>	HNDR	33,33(0;33,33)
<i>Sticky Saliva</i>	HNSS	16,66(0;33,33)
<i>Coughing</i>	HNCO	0(0;33,33)
<i>Feeling Ill</i>	HNFI	0(0;0)
<i>Use of Painkillers</i>	HNPK	0(0;100)
<i>Use of Nutritional Supplements</i>	HNNU	0(0;100)
<i>Feeding Tube</i>	HNFE	0(0;0)
<i>Weight Loss</i>	HNWL	0(0;0)
<i>Weight Gain</i>	HNWG	0(0;0)

Tabella XVIII: Scala QLQ-H&N35 nel follow up, somministrata ad almeno 6 mesi all'intervento.

Inoltre, a 13 di questi 24 pazienti, sono stati ulteriormente somministrati dei questionari in fase preoperatoria, in maniera tale da poter confrontare statisticamente come l'intervento chirurgico abbia modificato la percezione della qualità di vita, globale e specifica per il distretto testa-collo, dei pazienti stessi come si evince dai dati sottostanti (Tabella XVIII e XIX).

QLQ-C30	Acronym (QLQ-C30)	Preoperative 50° (25°;75°)	Postoperative 50°(25°;75°)
<i>Global health status/QOL</i>	QL2	66,67(50;75)	66,67(50;83,33)
<i>Scale Funzionali</i>			
<i>Physical Functioning</i>	PF2	86,67(73,33;93,33)	93,33(73,33;100)
<i>Role Functioning</i>	RF2	83,33(66,67;100)	100(83,33;100)
<i>Emotional Functioning</i>	EF	75(50;83,33)	83,33(58,33;100)
<i>Cognitive Functioning</i>	CF	100(83,33;100)	83,33(50;100)
<i>Social Functioning</i>	SF	75(50;83,33)	100(50;100)
<i>Sintomi</i>			
<i>Fatigue</i>	FA	22,22(0;44,44)	22,22(50;33,33)
<i>Pain</i>	NV	0(0;0)	0(11,11;0)
<i>Nausea and Vomiting</i>	PA	16,67(0;50)	16,67(0;33,33)
<i>Dyspnea</i>	DY	0(0;33,33)	0(0;0)
<i>Insomnia</i>	SL	0(0;66,67)	33,33(0;33,33)
<i>Appetite Loss</i>	AP	0(0;66,67)	0(0;0)
<i>Constipation</i>	CO	0(0;66,67)	33,33(0;33,33)
<i>Diarrhea</i>	DI	0(0;0)	0(0;0)
<i>Financial Impact</i>	FI	33,33(0;33,33)	0(0;33,33)

Tabella XIX: Confronto tra scala QLQ-C30 nel preoperatorio e nel follow up, somministrata ad almeno 6 mesi all'intervento.

QLQ-H&N35	Acronym (QLQ-C30 Manual)	Preoperative 50° (25°;75°)	Postoperative 50° (25°;75°)
<i>Sintomi</i>			
<i>Pain</i>	HNPA	25(8,33;58,33)	8,33(0;25)
<i>Swallowing</i>	HNSW	0(0;16,67)	8,33(0;25)
<i>Senses</i>	HNSE	0(0;16,67)	0(0;16,67)
<i>Speech</i>	HNSP	22,22(0;22,22)	16,67(0;22,92)
<i>Social Eating</i>	HNSO	4,15(0;18,75)	16,67(8,33;50)
<i>Social Contact</i>	HNSC	6,67(0;25,42)	20,84(0;28,34)
<i>Sexuality</i>	HNSX	50(12,50;75)	33,33(0;66,67)
<i>Teeth</i>	HNTE	33,33(0;66,67)	0(0;0)
<i>Opening Mouth</i>	HNOM	33,33(33,33;66,67)	33,33(0;33,33)
<i>Dry Mouth</i>	HNDR	0(0;33,33)	33,33(33,33;33,33)
<i>Sticky Saliva</i>	HNSS	0(0;33,33)	0(0;33,33)
<i>Coughing</i>	HNCO	0(0;33,33)	0(0;33,33)
<i>Feeling Ill</i>	HNFI	0(0;0)	0(0;0)
<i>Use of Painkillers</i>	HNPk	100(0;100)	100(0;100)
<i>Use of Nutritional Supplements</i>	HNNU	0(0;0)	0(0;100)
<i>Feeding Tube</i>	HNFE	0(0;0)	0(0;0)
<i>Weight Loss</i>	HNWL	100(0;100)	0(0;0)
<i>Weight Gain</i>	HNWG	0(0;0)	0(0;100)

Tabella XX: Confronto tra scala QLQ-H&N35 nel preoperatorio e nel follow up, somministrata ad almeno 6 mesi all'intervento.

Outcomes accessori: tasso di mortalità e integrità protesica

A partire dal periodo perioperatorio e, successivamente, nel corso del follow-up, sono stati persi una globalità di 12 pazienti per decesso dovuto a cause non legate all'impianto protesico (mortalità 30%).

Per quanto riguarda l'integrità protesica essa è stimata al valore di 63% delle protesi impiantate. Mentre, il fallimento protesico, definito come l'estrusione, la dislocazione e/o la frattura del dispositivo si attesta al 38%.

Nello specifico, La maggior causa di fallimento è rappresentata dall'estrusione (intra o extraorale) del dispositivo (86% dei casi di fallimento). Infatti, si è manifestato un picco di failures protesico entro i 12 mesi con un valore pari al 28%

(10 pazienti su 36, ID: 11,6,2,20,22,30,37,24,33,13), tutti per esposizione protesica e una dislocazione. Tra i 12 e i 36 mesi, hanno subito fallimento protesico altri 4 soggetti (ID 10,16,21,27), tre per esposizione protesica e uno per dislocazione. Tra i 36 e i 72 si manifesta una ulteriore esposizione (ID4).

8. DISCUSSIONE DEI RISULTATI

Sintesi dei risultati

Lo studio dimostra che la stabilità clinico-radiologica delle protesi è buona a lungo termine.

Molti soggetti muoiono con protesi integra durante il follow-up, per cui vengono esclusi dalla coorte che prosegue i controlli ambulatoriali ai fini dello studio; pertanto, le variabili di outcome sono state testate su un numero limitato di pazienti che raggiungono le valutazioni a lungo termine (36, 60, 72 mesi), riducendo in parte l'effetto atteso.

In secondo luogo, le protesi si dimostrano stabili meccanicamente, con solo due insuccessi per dislocazione, ma, nonostante ciò il rischio di estrusione rappresenta la causa più frequente di perdita della protesi, con un picco di casi entro il primo anno dall'impianto, mentre tale frequenza si riduce a lungo termine. Ciò significa che se il dispositivo si mantiene integro ad un anno, tende a persistere in questa condizione di funzionalità e salubrità protesica per lungo tempo. Una buona parte delle estrusioni è legata al deterioramento delle condizioni generali di salute a causa della progressione di malattie sistemiche o della recidiva di malattie locali, che portano infine alla morte del paziente.

I risultati sulla qualità di vita percepita si sono dimostrati in ogni caso favorevoli.

Outcome primario composito clinico-radiologico: sicurezza e stabilità a lungo termine

L'outcome primario è stato definito utilizzando dei predeterminati criteri clinico-radiologici, definiti al capitolo 5, "*Variabili che concorrono alla genesi degli outcomes*" (si veda anche il capitolo 5, "*Definizione degli outcomes dello studio*"). Tali criteri danno un'indicazione sulla realizzabilità di questa metodica in termini di sicurezza ed efficacia dal punto di vista clinico e radiologico, appunto.

A 12 mesi di follow-up, la maggior parte dei pazienti valutabili in ambulatorio ha raggiunto l'outcome primario, così come avviene ai follow-up successivi (36°, 60° e 72° mese). Si vedano Appendici 3a,3b,3c,3d

I pazienti che raggiungono l'outcome primario dimostrano, nella maggior parte dei casi, un miglioramento della clinica a seguito della ricostruzione: si conferma, quindi, quanto già valutato nello studio short-term(68). In particolare, si evidenzia come i soggetti che raggiungono l'outcome primario ai 12 mesi, nel presente studio long-term ai successivi follow-up di 36, 60 e 72, continuano, in gran parte, a mantenere soddisfatto l'outcome primario composito clinico-radiologico. Da ciò si può inferire che, superati i primi dodici mesi, se il dispositivo è mantenuto integro in sede entro questo arco temporale, tenderà a mantenersi tale anche per tutta la durata del follow-up.

Nello specifico, elaborando in percentili i risultati della VAS a 12, 36, 60 e 72 mesi (Si veda Appendice 3a,3b,3c,3d) si deduce che: a 12 mesi la mediana del dolore post-operatorio è nulla, indicando che la maggior parte dei pazienti non ha riportato dolore significativo. Analogamente, ai 36 mesi la mediana del dolore post-operatorio rimane nulla, tuttavia, si nota come il 75° percentile sia lievemente diminuito, suggerendo una leggera ulteriore riduzione del dolore in alcuni pazienti entro i 36 mesi di follow-up. Al 60° mese si presenta un valore di VAS nullo per ogni percentile indicando che tutti i pazienti che hanno raggiunto queste epoche di follow-up non hanno riportato dolore. Infine. Al 72° mese di follow-up la mediana permane comunque nulla con un aumento del percentile maggiore, tale aspetto rispecchia il fatto che una paziente (ID 19), ha sperimentato un valore di VAS pari a 6, tuttavia esso non può essere dettato dalla presenza protesica ma da prevalentemente da una componente derivata da un disordine dell'articolazione temporo-mandibolare (ATM), risolto tramite l'impiego di FANS e fisioterapia. La diminuzione del dolore riportato a 12, 36, 60 e 72 mesi indica un miglioramento nel tempo e una buona gestione del dolore a lungo termine.

Rispetto al primo studio short-term, riguardo all'impianto di dispositivi protesici mandibolari custom-made(68) eseguito su 18 pazienti (che costituiscono anche 18 pazienti della presente coorte), si può osservare come, per la prima volta, in due soggetti (ID 16 e 22) non sia stato possibile raggiungere l'outcome per ragioni radiologiche. Infatti, questi soggetti sono andati incontro a dislocazione protesica; tale evenienza, in ogni caso, è da riferirsi ad anomale forze masticatorie in un caso (ID 16) e alla presenza di margini ossei infiltrati da patologia cancerosa che, erodendo l'osso, ha permesso la dislocazione protesica nell'altro (ID 22).

Per quanto riguarda i valori assunti dalle altre variabili che compongono l'outcome primario, osservati nel corso del follow-up a lungo termine trattato in questo studio, si può notare come non si discostino dai valori attesi sulla base dello studio short-term proposto nel 2021(68).

È opportuno sottolineare come, in questo secondo studio a lungo termine, siano stati arruolati diversi pazienti oncologici che, a causa di questa patologia e delle terapie ad essa associate, possono sperimentare la condizione di trisma a prescindere da cause protesiche; infatti, quasi tutti i soggetti continuano ad alimentarsi per bocca, da che si evince che l'apertura della stessa deve essere presente e soddisfacente. Quindi, la variabile continua che definisce l'apertura orale in millimetri e la variabile "Trisma", da essa derivata, sono state eliminate dalla composizione dell'outcome primario in quanto non direttamente collegabili alla tecnica di protesizzazione (si veda anche il capitolo 5 "*Variabili che concorrono alla genesi degli outcomes*").

Outcome secondario: qualità di vita

Per ulteriori riferimenti si rimanda alle Tabelle XVII, XVIII, XIX e XX

Valutazione post-operatoria tramite EORTC QLQ-C30 e H&N35

I risultati relativi all'outcome secondario mostrano una notevole positività, sia per quanto riguarda la valutazione soggettiva della qualità della vita generale, sia per la valutazione specifica nei pazienti affetti da patologie del distretto testa-collo.

Nello specifico, analizzando i dati relativi alla qualità di vita postoperatoria generale (Tabella XVII), il punteggio mediano per lo stato di salute globale e la qualità della vita (QL2) è di 67. Ciò indica che i pazienti, in media, riportano una qualità della vita moderata, con una significativa variabilità tra loro. Per quanto riguarda le scale funzionali (fisica, di ruolo ed emozionale) i pazienti dimostrano un alto livello di funzionalità e stabilità, fatta eccezione per alcuni casi che riportano limitazioni significative. Mentre, per quanto riguarda i sintomi si rileva come la maggior parte dei pazienti non sperimenti dolore, perdita di appetito, stitichezza o diarrea; la fatica, la nausea e vomito, la dispnea, l'insonnia e l'impatto della malattia sulla vita finanziaria indicano una variabilità tra pazienti, ovvero alcuni non ne risentono per nulla; invece, per altri è particolarmente significativo.

Nel confronto con i dati presenti in letteratura (79–81) si evidenzia come la qualità della vita generale (indagata con il questionario EORTC QLQ-C30) riferita dai pazienti sottoposti a ricostruzione mandibolare con lembo di osso autologo (ovvero il gold-standard) risulta essere generalmente in linea (o addirittura talora inferiore) ai i risultati del presente studio che valuta l'impianto di dispositivi protesici costumizzati.

Per quanto riguarda invece la qualità della vita percepita in relazione agli outcome specifici per patologia testa-collo (indagati con il questionario EORTC QLQ-H&N35) (Tabella XVIII) si nota come la deglutizione, la capacità di articolare parole, l'alimentazione in ambito sociale così come il contatto sociale, la sessualità, l'aumento di viscosità della saliva, la tosse, l'uso di antidolorifici e di integratori alimentari risultano molto variabili, descrivendo la sensibilità individuale delle variabili indagate. Al contrario il dolore della regione indagata, l'uso di antidolorifici e i problemi dentali sono scarsamente riportati: infatti vengono descritti da punteggi bassi, indicando un buon esito sintomatologico della chirurgia. Nonostante si noti un miglioramento, sicuramente, per alcuni pazienti, permangono come problemi la secchezza della bocca, l'apertura della stessa, l'alimentazione e il contatto in ambito sociale; ambito nel quale la chirurgia stessa impatta in maniera importante e che, quindi, garantiscono ancora margine di implementazione.

Confrontando i dati raccolti con quelli presenti in letteratura si può notare come i risultati siano sovrapponibili, anche nel caso del questionario EORTC specifico testa-collo(79–81). L'unico valore che sicuramente definisce, in maniera non trascurabile, un vantaggio nell'applicazione della tecnica di ricostruzione gold-standard con osso autologo su cui possono essere applicati degli impianti dentari, è l'ambito sociale, una volta avvenuta la riabilitazione dentaria. (81) Infatti, per quanto riguarda REPLICA, non essendo isolata dai tessuti circostanti, non gode della facoltà di inserzione di denti protesici, i quali determinerebbero, una volta riabilitata la nutrizione per os dei "*loci minoris resistentiae*" che permetterebbero l'infezione della protesi stessa.

La comparazione dei risultati di questo studio con quelli di altre metodiche ricostruttive presenti in letteratura è resa complessa dall'utilizzo di diversi questionari e dalla variabilità dei gruppi di popolazione di partenza. Queste eterogeneità, sia negli strumenti di misurazione adottati che nelle caratteristiche

della popolazione studiata, ostacolano una valutazione comparativa precisa e puntuale.

Comparazione della percezione della qualità di vita (generale e specifica) tra pre e post-operatorio tramite EORTC QLQ-C30 e H&N35

A 13 dei 24 pazienti inclusi nello studio, sono stati somministrati questionari aggiuntivi in fase preoperatoria, al fine di permettere un confronto statistico riguardo a come l'intervento chirurgico abbia influenzato la percezione della qualità della vita dei pazienti (Tabelle XIX e XX)

Per quanto riguarda il confronto della percezione della qualità della vita generale, valutata mediante il questionario EORTC QLQ-C30, si possono evidenziare diversi aspetti (Tabella XIX), approfonditi nei seguenti paragrafi.

Non si registrano variazioni significative nel punteggio globale di salute (QoL) tra il periodo preoperatorio e quello postoperatorio, indicando che la qualità della vita percepita rimane relativamente stabile. Tuttavia, l'intervallo di valori nel periodo postoperatorio si amplia, suggerendo una maggiore variabilità nelle risposte dei pazienti.

Inoltre, analizzando le scale funzionali, si osserva un miglioramento del funzionamento fisico e del funzionamento di ruolo. In particolare, si nota un incremento della mediana e una riduzione del 25° percentile per il funzionamento di ruolo, evidenziando come molti pazienti raggiungano il pieno funzionamento. Si rileva anche un lieve miglioramento nel funzionamento emotivo. Tuttavia, sia il funzionamento cognitivo che quello sociale mostrano una certa variabilità: il primo subisce una diminuzione, mentre il secondo evidenzia un miglioramento.

Per quanto concerne i sintomi, infine, si riscontra una lieve riduzione dell'affaticamento, una diminuzione del dolore, un lieve aumento della nausea e del vomito, una riduzione della perdita di appetito e della costipazione, un lieve incremento della diarrea, e una significativa riduzione dell'impatto finanziario nel periodo postoperatorio. Non si rilevano variazioni significative per quanto riguarda l'insonnia e la dispnea.

Il confronto della percezione della qualità della vita specifica del distretto testa-collo, valutata mediante il questionario EORTC QLQ-H&N35, rivela ulteriori aspetti significativi (Tabella XX).

In primo luogo, i livelli di dolore diminuiscono sensibilmente, indicando un miglioramento rispetto alla condizione preoperatoria con ricostruzione REPLICA. Si osserva anche un notevole miglioramento della capacità di parola e una diminuzione dei problemi legati alla dentizione e alla sessualità.

In secondo luogo, tuttavia, si registra un aumento della variabilità e della difficoltà nella deglutizione, così come delle difficoltà legate all'alimentazione e ai contatti sociali. Si osserva inoltre un incremento della secchezza orale postoperatoria e una crescita della necessità di assumere integratori nutrizionali.

Infine, non si rilevano cambiamenti significativi nella percezione sensoriale, nella capacità di apertura della bocca, nei livelli di saliva appiccicosa, tosse e sensazione di malessere. Anche l'uso di analgesici, l'impiego del sondino naso-gastrico e le variazioni di peso non mostrano modifiche rilevanti.

Outcomes accessori

Mortalità

Nella coorte considerata la mortalità totale nel corso dei cinque anni indagati, inclusi anche i decessi nel perioperatorio, risulta legata prevalentemente alle condizioni di salute precarie dei soggetti, ed, in particolare, al numero di soggetti arruolati che presentavano malattia oncologica locale e/o sistemica. Tale reperto a cinque anni, comunque, è in linea con la mortalità riportata in letteratura per la ricostruzione con tecniche standard(82).

Nello specifico, si può osservare come i soggetti morti nel perioperatorio rappresentino tutti i soggetti deceduti entro il primo anno e come questi siano morti per cause non direttamente legate alla procedura di protesizzazione (Tabella XII). Tutti i decessi sono, quindi, da mettere in relazione alla fragilità intrinseca dei pazienti (Tabelle I e II), più che alla metodica di ricostruzione utilizzata.

Per quanto riguarda le cause di morte degli altri soggetti deceduti nel corso del follow-up, è possibile evidenziare come queste siano dovute prevalentemente ad

una progressione sistemica della patologia oncologica di base (Si veda Tabella II, III e IV), associata ad ulteriore scadimento delle condizioni generali del soggetto.

Integrità protesica

Alla luce dei risultati, la probabilità estrusiva di queste protesi è piuttosto elevata ed è maggiore entro il primo anno. Tuttavia, si osserva come le protesi che si mantengono integre e stabili entro i primi 12 mesi, tendono a perseverare in tale condizione di integrità fino al decesso del soggetto per altra causa. Dai dati raccolti emerge, infatti, che REPLICA mantiene la sua funzione fin tanto che il soggetto permane in equilibrio clinico, permettendo, quindi, ai pazienti oncologici di accedere a terapie adiuvanti radio e/o chemio.

La causa prevalente (che accomuna tutti i pazienti usciti dal follow-up per failure protesica prima del 12° mese) è rappresentata dalla estrusione, intra o extraorale, del dispositivo.

Tale tipo di dato è verosimilmente dettato dal fatto che la coorte arruolata è particolarmente scandete dal punto di vista dello stato di salute generale (Tabelle I, II). Infatti, molti pazienti erano già stati sottoposti a interventi chirurgici e/o radioterapia prima di essere arruolati in questo studio. È opportuno precisare che la radioterapia determina distrofia e avascolarità tissutale, rendendo più complesso l'innesto del lembo libero di copertura e, di conseguenza, favorendo una maggior predisposizione all'estrusione nel tempo. Per cui, condizioni di Osteoradionecrosi (ORN), sono considerate controindicazioni all'impianto del dispositivo protesico.

Una condizione, notevolmente diffusa nella popolazione, è la presenza di patologia oncologica locale e sistemica che, seppur con meccanismi diversi, favorisce l'estrusione.

Nello specifico, per quanto riguarda la progressione di malattia oncologica sistemica, il meccanismo che porta alla esposizione è dettato dallo sviluppo di una condizione di cachessia neoplastica severa. Tale condizione, assottigliando notevolmente il sottocute, provoca la superficializzazione della protesi e la successiva estrusione. Mentre, per quanto riguarda la patologia oncologica locale, il tumore, infiltrando il tessuto di copertura, determina l'esposizione protesica.

Nonostante ciò, la patologia oncologica non può essere considerata una controindicazione alla ricostruzione con REPLICA. Infatti, questo dispositivo è stato dedicato, fin dalla sua progettazione, ad un target di pazienti con molteplici comorbidità e una prognosi a lungo termine scarsa (tale, infatti, da non poter farli accedere alle tecniche di ricostruzione standard con osso vascolarizzato). Rispetto alle placche da ricostruzione standard, REPLICA ha dimostrato superiori proprietà in termini di integrità a lungo termine, in quanto, a differenza delle prime, non ha mai dimostrato casi di frattura(83).

In un unico caso l'estrusione extraorale della protesi non è stata causata dai meccanismi fisiopatologici descritti in precedenza. Infatti, in tale occasione l'estrusione è stata causata dalla negligenza da parte del paziente nel gestire la terapia medica domiciliare. Per l'appunto, l'esposizione è stata procurata da un'ustione mediante l'uso di impacchi caldo-umidi, prescritti per la terapia antalgica locale e lasciati in sede troppo a lungo (complice l'insensibilità cutanea postoperatoria della sede mentoniera). Ciò ha causato una necrosi dei tessuti cutanei del mento che ha richiesto la rimozione della protesi.

Diversamente dallo studio short-term del 2021(68), nello studio attuale si sono verificati due casi di failure per dislocazione. Si tratta di due casi molto particolari: uno riconducibile, comunque, a patologia oncologica e uno determinato, verosimilmente, da un eccesso di tessuto cicatriziale e sovraccarico muscolare.

Nello specifico, un primo caso vedeva come protagonista un paziente affetto da MRONJ e sottostante patologia oncologica sistemica che, determinando infiltrazione carcinomatosa del moncone di ancoraggio della protesi, ha portato a dislocazione della stessa per perdita di ancoraggio delle viti di fissazione. Il paziente, quindi, è stato sottoposto ad intervento chirurgico di recupero e nuova protesizzazione con esito favorevole fino al decesso avvenuto per progressione sistemica di malattia.

Mentre la seconda paziente, operata per scardinamento di placca di ricostruzione, è andata incontro a dislocazione sinfisaria del dispositivo protesico probabilmente causato da un eccesso di cicatrizzazione dei tessuti ed a un sovraccarico muscolare. La paziente, tuttavia, è stata sottoposta a sostituzione protesica solamente tre anni dopo la dislocazione. Ciò si è verificato in quanto, da un lato, il dato radiologico

non è stato immediatamente fruibile e, dall'altro, l'assenza iniziale di dolore, complice il periodo pandemico di lockdown, ha fatto sì che la paziente latitasse ai follow-up programmati, fino a quando non si è ripresentata all'attenzione medica per l'insorgenza di dolore ed è stata appurata la presenza della dislocazione. Questa paziente è stata nuovamente protesizzata con successo ed è attualmente in follow-up.

Variabili ancillari di studio

Popolazione di partenza

Se si considera la popolazione di partenza (Tabella I), si mette in evidenza come i pazienti che ne fanno parte non presentino, nella maggior parte dei casi, condizioni ottimali per un intervento chirurgico, per di più se si considera che l'operazione in oggetto rappresenta un intervento di chirurgia maggiore che, spesso, richiede diverse demolizioni e ricostruzioni (soprattutto nei casi oncologici).

Infatti, come si può notare dalle numerose comorbidity e dall'anamnesi globale (che include la considerazione dell'età medio-avanzata dei soggetti), si tratta, nel complesso, di pazienti che presentano condizioni generali compromesse, che rendono impegnativo sia il tempo intra- che perioperatorio. In più della metà dei casi, inoltre, l'intervento di ricostruzione con REPLICA non rappresenta la prima chirurgia della regione testa-collo, il che rende il campo operatorio ancora più difficoltoso da affrontare per via delle numerose aderenze generate in precedenza e la conseguente modifica dei piani anatomici.

Oltre a ciò, molti di questi pazienti oncologici sono stati radio e/o chemio trattati; mentre altri sono stati sottoposti a chemioterapia adiuvate precedentemente all'intervento. Al momento dell'arruolamento, inoltre, la gran parte dei soggetti oncologici era sottoposta ad altri farmaci, non chemioterapici, ma pur sempre relazionati al trattamento della patologia neoplastica. Tali aspetti incidono notevolmente sulla salubrità sia dei tessuti locali che sulla fragilità globale del soggetto che si approccia all'intervento. Infatti, ciò esita in un aggravamento ulteriore del prezzo, in termini di difficoltà, da pagare per ottenere una ricostruzione soddisfacente a livello di tessuti molli. Ovviamente, ciò determina anche un forte rischio di deiscenze che questa malacia

tissutale, determinata dalla patologia oncologica o dalle sue complicanze, può determinare.

Intraoperatorio

La durata degli interventi e della degenza ha mostrato variazioni significative. Infatti, nei casi di singola resezione mandibolare e impianto di REPLICA, si è osservato un tempo chirurgico estremamente favorevole per la rapida ripresa del paziente. L'intervento di ricostruzione con dispositivo protesico su misura non richiede, infatti, tempi lunghi, soprattutto se confrontato con i tempi chirurgici del gold-standard ricostruttivo. Tale vantaggio comporta una riduzione dell'esposizione al rischio anestesilogico e al rischio di complicanze intraoperatorie per i pazienti, che risultano particolarmente elevate dato il fatto che si tratta di pazienti particolarmente comorbidi nella maggioranza dei casi (si veda Tabella IV)

Inoltre, osservando le Tabelle VII e VIII, si nota come la maggior parte dei difetti trattati siano molto complessi, prevedendo la necessità di ricostruire il condilo, la regione centrale della mandibola, o entrambe nello stesso atto. Nonostante ciò, considerando pazienti affetti da questo tipo di lesione (ad esempio ID 7,8,12,19,29), si può osservare, valutando outcomes secondario e primario, come REPLICA sia sicura e stabile a lungo termine, esprimendo quindi un'ottima funzionalità ricostruttiva anche nei difetti più complessi.

Per quanto riguarda la chirurgia aggiuntiva, meno della metà dei soggetti ha necessitato di tracheostomia. In particolare, essa non è stata necessaria per i pazienti sottoposti a resezione anche in "regione C" (a patto che non si trattasse di pazienti oncologici, si tratta ad esempio pazienti con diagnosi operatoria di MRONJ). IN questi soggetti tale dispositivo non è stato necessario in quanto, tramite l'aggancio dei muscoli sovraioidei alla protesi, il paziente viene riabilitato velocemente alle funzioni fisiologiche.

In più della metà dei casi è stato richiesto il posizionamento in sala del sondino naso-gastrico (SNG) o della gastrostomia endoscopica percutanea (PEG) per l'alimentazione. Tale reperto, insieme alle comorbidità e alle patologie di base sistemiche e locali, precedentemente elencate, unite al fatto che i pazienti rientrano prevalentemente in scala ASA 3, sottolinea ulteriormente come i casi trattati siano estremamente complessi, tanto che non erano candidabili in larga misura alla

ricostruzione gold-standard. Rapportando tale aspetto ai risultati ottenuti in termini di stabilità e affidabilità a lungo termine, si ha un'ulteriore validazione riguardo alle potenzialità della tecnica ricostruttiva, in particolare nella sua estensione anche a pazienti appartenenti a classi ASA inferiori.

Tutti gli aspetti precedentemente elencati, uniti alla rapida ripresa dell'alimentazione per via orale consentita da questo tipo di ricostruzione (soprattutto quando non è richiesta ulteriore chirurgia nella medesima seduta operatoria), hanno contribuito a una rapida ripresa postoperatoria del paziente e a una riduzione dei tempi di degenza.

Perioperatorio: complicanze

Tra le complicanze maggiormente manifestate si riscontra la deiscenza delle ferite, facilmente imputabile alla scarsa qualità dei tessuti di pazienti in gran parte oncologici, sottoposti a chemioterapia sistemica e/o terapia cortisonica, che indebolisce e assottiglia il sottocute, e radioterapia locale, che determina lo sviluppo di cicatrici attiniche e rende il tessuto meno elastico, come precedentemente accennato. Tale tipo di risultato, comunque, risulta peggiore rispetto a quanto si osserva confrontando la letteratura (84)

La seconda complicanza, in termini percentuali più rilevante, è l'infezione, che risulta facilmente comprensibile fintanto che la maggior parte dei soggetti presenta uno scarso sistema immunitario per via della patologia di base e/o delle terapie a cui è sottoposto e le ampie soluzioni di continuo che vengono generate in sala operatoria, presso cui il paziente rimane molte ore (anche se questo aspetto dipende dal tipo di chirurgia aggiuntiva eseguita), e l'impossibilità (come in qualunque altro tipo di chirurgia) di avere l'asepsi assoluta. In ogni caso, si consideri che la sede di intervento include il cavo orale che, per definizione, è l'esatto opposto di una sede priva di patogeni contaminanti. Nonostante ciò, anche in questo caso, dal confronto con la letteratura emerge la superiorità di REPLICA per questo tipo di complicanza. Infatti, si evince come in letteratura questa complicanza si manifesta con un tasso lievemente superiore rispetto a quello sperimentato in questo studio.

Inoltre, va sempre ricordato che l'età mediana dei soggetti è medio-avanzata; quindi, per ottenere un confronto onesto, è necessario valutare studi come che descrivano l'uso di lembi microchirurgici in una popolazione della stessa fascia

d'età (e quindi le stesse condizioni tissutali dovute all'età) di quella considerata nel presente lavoro(84).

Per quanto riguarda le complicanze che hanno condotto a morte 4 pazienti (ID 3, 26, 35, 31) nel peri-operatorio post-chirurgico, si può osservare come esse fossero completamente non relazionate all'impianto protesico (Tabella XIV) e quindi non confrontabili con la letteratura riguardo al decorso delle altre tecniche gold-standard di ricostruzione

Postoperatorio: terapie oncologiche e mediche

Nel postoperatorio, una quota dei pazienti oncologici è stata sottoposto a radioterapia adiuvante esclusiva della regione testa-collo mentre, la quota rimanente, è stata sottoposto a radio-chemioterapia concomitante (Tabelle XV, XVI). Si nota che per entrambi i tipi di terapia l'frequenza è notevolmente variabile: ciò, infatti, dipende dallo stadio della patologia locale che affligge il soggetto e dalle sue condizioni sistemiche. Nonostante ciò, il fatto che l'impianto di REPLICA permetta al paziente di mantenere un performance status sufficiente per la somministrazione delle necessarie terapie adiuvanti, nonostante le comorbidità di partenza, indica quanto l'intervento garantisca un rapido ed efficiente recupero anche in pazienti fragili

Protesi e protocollo ricostruttivo

Come documentato da Bedogni et al. nel primo studio a breve termine sulla sicurezza e sull'affidabilità di REPLICA, condotto su un campione di 18 pazienti (68), il protocollo di ricostruzione presenta vantaggi significativi. Il processo, per l'appunto, inizia con la pianificazione preoperatoria e prosegue nella fase intraoperatoria mediante l'uso di guide per la resezione. Grazie a questa pianificazione del protocollo chirurgico, si osservano una riduzione dei tempi operatori, un miglioramento della precisione chirurgica e una diminuzione del rischio di errore durante l'intervento.

Le caratteristiche del dispositivo protesico hanno subito una costante evoluzione, con numerosi miglioramenti progettuali derivanti dall'esperienza clinica e tecnica, anche in risposta alle complicanze osservate nei vari casi di ricostruzione, come la deiscenza e il distacco delle componenti muscolari dalla protesi. Tale tipo di

asserzione, infatti, è evidenziabile confrontando il presente studio con il precedente sviluppato dal medesimo gruppo di ricerca(68).

Attualmente, il principale limite del dispositivo protesico personalizzato è l'impossibilità di effettuare una riabilitazione dentaria tramite l'applicazione di denti protesici, a differenza della metodica ricostruttiva standard con lembo di osso autologo. Tuttavia, esistono margini di miglioramento che diversi gruppi di ricerca stanno tentando di estendere, come, ad esempio, accade nel case-report descritto da Touré et al(85).

In riferimento ai metodi ricostruttivi gold-standard, dalla letteratura si evince come il lembo osseo vascolarizzato, abbia percentuali molto basse di failure e, di conseguenza, il tasso di successo complessivo è elevato(29,86–88). Lo stesso non si può dire della placca da ricostruzione standard, con un tasso di complicanze che riguarda poco meno della metà dei soggetti trattati (29–31,35,38,89,90). I dati riguardanti REPLICA, invece, evidenziano come questa non presenti alcune delle complicanze comuni alle placche di ricostruzione standard 2.4: in particolare, non si sono riscontrati casi di rottura del dispositivo.

Tra i vantaggi di questo protocollo ricostruttivo si annovera la possibilità di progettare un dispositivo su misura che elimina la necessità di modellare la placca post-produzione, spesso durante l'intervento chirurgico, a differenza delle attuali pratiche con le placche di ricostruzione standard 2.4, che comportano ulteriori complicanze(39,40). Tuttavia, analogamente alla ricostruzione con dispositivi alloplastici standard, anche l'utilizzo di protesi personalizzate può comportare il rischio di estrusione. La letteratura riporta che il tasso di esposizione per le placche standard può arrivare fino a metà del campione (29,32), mentre nell'attuale studio la percentuale di esposizione globale si attesta circa su un terzo della popolazione considerata.

Vantaggi e limiti dello studio

Sicuramente uno dei principali punti di forza dello studio in questione è rappresentato dal fatto di essere la continuazione ed estensione dello studio short-term valutante affidabilità e sicurezza di replica ad un anno(68) Lo studio attuale è composto, infatti, di una coorte comprendente 40 pazienti, di cui 18

provenienti dalla coorte dello studio precedente e 22 arruolati *de novo* secondo i medesimi criteri stringenti. Il che ha permesso di porre rimedio alle limitazioni riscontrate nel primo studio come la mancata esecuzione del questionario EORTC QLQ-C30 e H&N35.

Inoltre, il grande valore di questo studio risiede nella descrizione di un follow-up a lungo termine che considera in toto il background clinico-farmacologico del paziente, i precedenti chirurgici e radio-chemioterapici, nonché i trattamenti eventualmente succeduti alla chirurgia. Lo studio, infatti, esamina sia come la chirurgia sia influenzata dai trattamenti precedenti nel contesto dei tessuti molli, sia la stabilità e la sicurezza del dispositivo dopo analoghi trattamenti successivi.

Questo lavoro di ricerca presenta, tuttavia, alcune limitazioni, molte delle quali sono inerenti alla natura del tipo di ricerca condotta. Una di queste è la ridotta dimensione del campione, sebbene sia stato ampliato a 40 pazienti rispetto ai 18 inizialmente reclutati nello studio a breve termine(68), che, per definizione, costituisce un limite intrinseco di tale tipologia di studi.

Un'altra significativa limitazione, seppur intenzionale, risiede nella selettività dei criteri di inclusione dei pazienti. Nonostante i pazienti siano stati reclutati consecutivamente, l'inclusione è avvenuta secondo criteri di eleggibilità molto rigidi, selezionando in ultima analisi pazienti con condizioni cliniche particolarmente gravi per sottoporsi all'intervento chirurgico. Tale aspetto fa sì intrinsecamente che i soggetti presentino una aspettativa di vita ridotta, il che porta molti soggetti a non raggiungere i follow-up prestabiliti, benché, per tutta la durata della loro vita, REPLICA si sia mantenuta integra e stabile. Tale implicazione, infatti, porta a sottostimare, purtroppo, la percentuale di raggiungimento dell'outcome primario composito, soprattutto ai follow-up più distanti nel tempo dall'impianto.

Riguardo sempre la selezione e l'arruolamento dei pazienti un limite sicuramente è costituito dal fatto che la popolazione è totalmente composta di soggetti di etnia caucasica, il che limita le estensioni delle conclusioni a soggetti che non appartengano a questa categoria.

La scelta di utilizzare dati clinici e radiologici come outcome primario è stata senza dubbio un vantaggio, nonostante il numero limitato di pazienti. Infatti, i risultati di questo studio, rispondendo a esigenze ricostruttive in pazienti con situazioni cliniche complesse, rivestono un'importanza significativa nella pratica clinica.

Un'ulteriore limitazione riguarda la valutazione della qualità della vita, dovuta alla mancanza di dati preoperatori per undici pazienti che hanno raggiunto il follow-up di sei mesi e compilato esclusivamente il questionario post-operatorio. Di conseguenza, è stato possibile confrontare la qualità della vita percepita dai pazienti prima e dopo la ricostruzione solo per i 13 pazienti che hanno compilato entrambi i questionari. Tuttavia, questo tipo di analisi rappresenta un unicum nella letteratura, conferendo particolare valore allo studio stesso.

In conclusione, sarebbe auspicabile la realizzazione di ulteriori studi con follow-up a lungo termine e l'arruolamento di un numero maggiore di pazienti per incrementare la varietà dei background etnici e patologici dei partecipanti. Ciò permetterebbe di adattare la tecnica chirurgica a una gamma più ampia di condizioni cliniche e di gestire le potenziali complicanze conseguenti.

Inoltre, sarebbe interessante applicare questa tecnica anche a pazienti con condizioni cliniche generali migliori, come alternativa abituale al gold-standard, per confermare che la tecnica chirurgica risulta vantaggiosa anche per pazienti con classi ASA meno elevate rispetto a quelle considerate in questo studio.

9. PROSPETTIVE FUTURE

Per quanto riguarda le frontiere di espansione della tecnica, due sono gli aspetti principali che dovranno essere sviluppati nel prossimo futuro.

Sebbene le caratteristiche biomeccaniche dei dispositivi protesici REPLICA abbiano dimostrato una grande resistenza a rottura e dislocazione a lungo termine, diversamente dalle placche da ricostruzione tradizionali, e una grande versatilità nella ricostruzione di difetti mandibolari complessi, rimane la necessità stringente di sviluppare una migliore interfaccia con i tessuti molli di copertura della protesi, per contrastare il fenomeno estrusivo alla base degli insuccessi riportati in questo studio. Si tratterà in linea di principio di trasformare la componente strutturale in titanio di Replica in un framework strutturale intorno al quale sperimentare un nuovo sistema di rivestimento in grado di meglio interagire con i tessuti periprotetici ed assicurare la biointegrazione del dispositivo nel tempo.

Il secondo aspetto necessario alla definitiva applicazione di REPLICA su larga scala è una vera sfida e consisterà nell'implementazione della componente dentale nella struttura per assicurare una riabilitazione estetico-funzionale immediata per i pazienti sottoposti a chirurgia ricostruttiva del volto. Questo risultato dipenderà in larga misura dal raggiungimento di una stabilità ottimale dell'interfaccia protesica con i tessuti molli, che dovrà avere caratteristiche di effetto barriera contro il rischio di contaminazione batterica prevalenti in larga misura dal cavo orale.

In definitiva, studi come quello in oggetto possono costituire una solida base per lo sviluppo futuro di tali tecniche.

10. CONCLUSIONI

In questo studio sono stati valutati gli esiti a lungo termine (36, 60 e 72 mesi), in termini di stabilità e sicurezza, di una nuova metodica di ricostruzione mandibolare. REPLICA è un dispositivo protesico individualizzato per la ricostruzione mandibolare sviluppato attraverso la tecnologia CAD-CAM come alternativa alle tecniche ricostruttive tradizionali in condizioni anatomiche complesse e in pazienti con condizioni di salute scadenti.

La valutazione degli esiti è stata orientata primariamente al paziente, è stata condotta su molteplici dimensioni: primariamente clinica e radiologica; successivamente è stata valutata anche la percezione soggettiva del paziente riguardo alla qualità della vita percepita.

I risultati di questo studio sono da considerarsi promettenti. I pazienti reclutati nello studio presentavano, nella maggior parte dei casi, condizioni di salute generale compromesse. L'outcome primario delineato dalla clinica e accompagnato dal controllo radiologico, è stato raggiunto da quasi la totalità dei pazienti valutabili nei singoli follow-up a lungo termine (36,60 e 72 mesi).

La qualità della vita indagata nei pazienti dopo almeno sei mesi di follow-up ha indicato risultati molto buoni, sia per la salute globale percepita che per aspetti più specifici legati alle patologie del distretto testa-collo, quali la capacità di espressione verbale, l'alimentazione, l'apertura orale e i rapporti sociali.

In questo studio a lungo termine, inoltre, per 13 pazienti è stato effettuato un confronto tra la percezione della qualità di vita nel post-operatorio e quella nel preoperatorio, dimostrando una percezione della qualità di vita stabile, con miglioramento del funzionamento fisico, di ruolo ed emozionale. Si è riscontrata, inoltre, una sensibile riduzione del dolore e dell'affaticamento, un miglioramento della capacità di parola, nonostante persistano difficoltà variabili legate all'alimentazione e ai contatti sociali, dipendenti dal mosaico di comorbilità che caratterizza ciascun soggetto. Nonostante il principale limite rappresentato dall'esigua popolazione, i risultati di questo studio sono promettenti e propositivi, suggerendo che la ricostruzione con un dispositivo protesico personalizzato sia una

metodica chirurgica perseguibile, sicura ed efficace nella pratica clinica a lungo termine per pazienti particolarmente fragili e compromessi. Una delle grandi sfide, in questo contesto, è la possibilità di sviluppare una protesi simile che consenta l'inserimento di denti protesici, con l'obiettivo di garantire la riabilitazione dentale stessa e migliorare ulteriormente la funzionalità individuale e sociale percepita dal paziente. Tali aspetti, soprattutto considerati pazienti giovani e in buona salute, rappresentano un obiettivo centrale per implementare la qualità di vita.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Netter FH. Atlas of Human Anatomy. Vol. 1. Elsevier Health Sciences; 2010.
2. Standring S, Pula G, Letterio T. Anatomia del Gray: Le basi anatomiche per la pratica clinica. 42^a ed. Barni T; B, curatore. Vol. 2. Milano, Italia: Edra; 2022.
3. Hylander W. Functional Anatomy of the TMJ [Internet]. 2006. Disponibile su: <https://www.researchgate.net/publication/268449085>
4. Choi AH, Conway RC, Taraschi V, Ben-Nissan B. Biomechanics and functional distortion of the human mandible. Vol. 6, Journal of investigative and clinical dentistry. 2015. pag. 241–51.
5. Smith RJ. Mandibular biomechanics and temporomandibular joint function in primates. *Am J Phys Anthropol.* 1978;49(3):341–50.
6. Roberts D. The etiology of the temporomandibular joint dysfunction syndrome. *Am J Orthod.* 1974;66:498–515.
7. Roberts D, Tattersall I. Skull form and the mechanics of mandibular elevation in mammals. *Am Mus Novit.* 1974;2356:1–9.
8. Gibbs CH, Reswick JB, Messerman T. Investigation of functional mandibular movement. *Dent Clin North Am.* 1969;13:629.
9. Moyers RE. EMG analysis of certain muscles involved in a temporomandibular movement. *American Journal of Orthodontics.* 1950;36:481.
10. Lehr RP, Blarton PL, Biggs NL. An electromyographic study of the mylohyoid muscle. *Anatomical Record.* 1971;169:651–60.
11. Woelfel JB, Hickey JC, Stacy RW, Rinear LL. Electromyographic analysis of jaw movements. *Journal of Prosthetic Dentistry.* 1960;10:688–98.
12. Moller E. The chewing apparatus: an EMG study of the action of the muscles of mastication and its correlation to facial morphology. *Acta Physiol Scand.* 1966;69:280.
13. Merlini L, Palla S. The relationship between condylar rotation and anterior translation in healthy and clicking temporomandibular joints. *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin.* 1988;98:1191–9.
14. Posselt U. *Physiology of Occlusion and Rehabilitation.* Oxford: Blackwell Scientific; 1968.
15. Kumar BP, Venkatesh V, Kumar KAJ, Yadav BY, Mohan SR. Mandibular Reconstruction: Overview. Vol. 15, *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery.* Springer; 2016. pag. 425–41.
16. Ferrario VF, Sforza C, Germano D, Dalloca LL, Miani A. Head posture and cephalometric analyses: An integrated photographic/radiographic technique. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* settembre 1994;106(3):257–64.

17. Jewer D, Boyd J, Manktelow R, Zuker R, Rosen I, Gullane P, 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.* 1989;84(3):391–403.
18. Boyd J, Gullane P, Rotstein L, Brown D, Irish J. Classification of mandibular defects. *Plast Reconstr Surg.* 1993;92(7):1266–75.
19. Maurer P, Eckert AW, Kriwalsky MS, Schubert J. Scope and limitations of methods of mandibular reconstruction: a long-term follow-up. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2010;48:100–4.
20. Bak M, Jacobson AS, Buchbinder D, Urken ML. Contemporary reconstruction of the mandible. *Oral Oncol.* 2010;46(2):71–6.
21. Urken ML. Composite free flaps in oro-mandibular reconstruction. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* 117:724–32.
22. Gullane PJ, Holmes H. Mandibular reconstruction: New concept. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* 1976;112:714–9.
23. Komisar A. The functional result of mandibular reconstruction. *Laryngoscope.* 1990;100:364–74.
24. Peled M, El-Naaj I, Lipin Y, Ardekian L. The use of free fibular flap for functional mandibular reconstruction. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2005;63:220–4.
25. Haughey BH, Fredrickson JM, Lerrick AJ. Fibular and iliac crest osteomuscular free flap reconstruction of the oral cavity. *Laryngoscope.* 1994;104:1305.
26. Lopez et al. Use of Mandibular Plates in Reconstruction Surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2004;62(5):507–12.
27. Vuillemin T, Sutter F, Raveh J. Mandibular reconstruction with the titanium hollow screw reconstruction plate (THORP) system: evaluation of 62 cases. *Plast Reconstr Surg.* 1998;82:804.
28. Gullane PJ, Holmes H. Mandibular reconstruction new concept. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1976;112:714–9.
29. Menapace G. Studio prospettico longitudinale sulla precisione e affidabilità della progettazione CAD-CAM di dispositivi protesici individualizzati per la ricostruzione mandibolare: impatto clinico in termini di sicurezza, funzione ed estetica ad 1 anno. 2017.
30. Spencer KR, Sizeland A, Taylor GI, Wiesenfeld D. The use of titanium mandibular reconstruction plates in patients with oral cancer. *International Journal of Oral and Maxillofacial .* 1999;28(4):288–90.
31. Klotch DW, Gal TJ, Gal RL. Assessment of Plate Use for Mandibular Reconstruction: Has Changing Technology Made a Difference? *Otolaryngology–Head and Neck Surgery.* 21 ottobre 1999;121(4):388–92.

32. Kim MR, Donoff RB. Critical analysis of mandibular reconstruction using AO reconstruction plates. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1992;50(11):1152–7.
33. Heller KS, Dubner S, Keller A. Long-term evaluation of patients undergoing immediate mandibular reconstruction. *Am J Surg*. 1995;170:517–20.
34. Boyd JB, Mullholland RS, Davidson J. The free flap and plate in oromandibular reconstruction: long-term review and indications. *Plast Reconstr Surg*. 1995;95:1018.
35. Schöning H, Emshoff R. Primary temporary AO plate reconstruction of the mandible. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. dicembre 1998;86(6):667–72.
36. Mariani PB, Kowalski LP, Magrin J. Reconstruction of large defects postmandibulectomy for oral cancer using plates and myocutaneous flaps: a long-term follow-up. *Int J Oral Maxillofac Surg*. maggio 2006;35(5):427–32.
37. Nicholson RE, Schuller DE, Forrest LA, Mountain RE, Ali T, Young D. Factors involved in long- and short-term mandibular plate exposure. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 1997;123(2):217–22.
38. Coletti DP, Ord R, Liu X. Mandibular reconstruction and second generation locking reconstruction plates: Outcome of 110 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. settembre 2009;38(9):960–3.
39. Shibahara T, Noma H, Furuya Y, Takaki R. Fracture of mandibular reconstruction plates used after tumor resection. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. febbraio 2002;60(2):182–5.
40. Martola M, Lindqvist C, Hänninen H, Al-Sukhun J. Fracture of titanium plates used for mandibular reconstruction following ablative tumor surgery. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 18 febbraio 2007;80B(2):345–52.
41. Goh BT, Lee S, Tideman H, Stoelinga PJW. Mandibular reconstruction in adults: a review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. luglio 2008;37(7):597–605.
42. Okura M, Isomura ET, Iida S, Kogo M. Long-term outcome and factors influencing bridging plates for mandibular reconstruction. *Oral Oncol*. settembre 2005;41(8):791–8.
43. Ettl T, Driemel O, Dresch B V., Reichert TE, Reuther J, Pistner H. Feasibility of alloplastic mandibular reconstruction in patients following removal of oral squamous cell carcinoma. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. luglio 2010;38(5):350–4.
44. Fiala TG, Paige KT, Davis TL, Campbell TA, Rosen BR, Yaremchuk MJ. Comparison of artifact from craniomaxillofacial internal fixation devices: Magnetic resonance imaging. 1994;93(4):725–31.
45. Duttonhoefer F, Probst FA, Vach K, Cornelius CP, Zens M, Schmelzeisen R, et al. Clinical analysis of MatrixMANDIBLE Preformed Reconstruction Plate design. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. settembre 2017;45(9):1521–5.

46. Metzger MC, Vogel M, Hohlweg-Majert B, Mast H, Fan X, Rüdell A, et al. Anatomical shape analysis of the mandible in Caucasian and Chinese for the production of preformed mandible reconstruction plates. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. settembre 2011;39(6):393–400.
47. Probst FA, Metzger M, Ehrenfeld M, Cornelius CP. Computer-Assisted Designed and Manufactured Procedures Facilitate the Lingual Application of Mandible Reconstruction Plates. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. settembre 2016;74(9):1879–95.
48. Curtis DA, Plesh O, Hannam AG, Sharma A, Curtis TA. Modeling of jaw biomechanics in the reconstructed mandibulectomy patient. *J Prosthet Dent*. febbraio 1999;81(2):167–73.
49. Kimura A, Nagasao T, Kaneko T, Tamaki T, Miyamoto J, Nakajima T. Adequate fixation of plates for stability during mandibular reconstruction. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. giugno 2006;34(4):193–200.
50. Wong RCW, Tideman H, Kin L, Merckx MAW. Biomechanics of mandibular reconstruction: a review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. aprile 2010;39(4):313–9.
51. Coletti DP, Caccamese JF, Norby C, Edwards S, von Fraunhofer JA. Comparative Analysis of the Threaded and Tapered Locking Reconstruction Plates. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. dicembre 2007;65(12):2587–93.
52. Haug RH, Street CC, Goltz M. Does plate adaptation affect stability? A biomechanical comparison of locking and nonlocking plates. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. novembre 2002;60(11):1319–26.
53. Arden RL, Rachel JD, Marks SC, Dang K. Volume-Length Impact of Lateral Jaw Resections on Complication Rates. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1 gennaio 1999;125(1):68.
54. Yi Z, Jian-Guo Z, Guang-Yan Y, Ling L, Fu-Yun Z, Guo-Cheng Z. Reconstruction plates to bridge mandibular defects: a clinical and experimental investigation in biomechanical aspects. *Int J Oral Maxillofac Surg*. dicembre 1999;28(6):445–50.
55. Cannon TY, Strub GM, Yawn RJ, Day TA. Oromandibular reconstruction. *Clinical Anatomy*. 16 gennaio 2012;25(1):108–19.
56. Chow J, Hill J. Primary mandibular reconstruction using the A–O reconstruction plate. *Laryngoscope*. 1986;96:768–73.
57. Frodel JL, Funk GF, Capper DT, Fridrich KL, Blumer JR, Haller JR, et al. Osseointegrated Implants. *Plast Reconstr Surg*. settembre 1993;92(3):456–8.
58. Kuriloff DB, Sullivan MJ. Mandibular Reconstruction Using Vascularized Bone Grafts. *Otolaryngol Clin North Am*. dicembre 1991;24(6):1391–418.
59. O’Leary MJ, Martin PJ, Hayden RE. The Neurocutaneous Free Fibula Flap In Mandibular Reconstruction. *Otolaryngol Clin North Am*. dicembre 1994;27(6):1081–96.

60. Chim H, Salgado C, Mardini S, Chen HC. Reconstruction of Mandibular Defects. *Semin Plast Surg.* 21 maggio 2010;24(02):188–97.
61. Gilbert A. Free vascularized bone grafts. *Int Surg.* 1981;66(1):27–31.
62. Wol KD, Ervens J, Herzog K, Hoefmister B. Experience with the osteocutaneous fibula flap: an analysis of 24 consecutive reconstructions of composite mandibular defects. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* 1996;24:330–8.
63. Urken ML, Buchbinder D, Costantino PD. Oromandibular reconstruction using microvascular composite flaps: report of 210 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124:46–55.
64. MANCHESTER WM. Some technical improvements in thereconstruction of the mandible and temporomandibular joint. *Plast Reconstr Surg.* settembre 1972;50(3):249–56.
65. Rogers SN, Lakshmiah SR, Narayan B, Lowe D, Brownson P, Brown JS, et al. A Comparison of the Long-Term Morbidity following Deep Circumflex Iliac and Fibula Free Flaps for Reconstruction following Head and Neck Cancer. *Plast Reconstr Surg.* novembre 2003;112(6):1517–25.
66. Shpitzer T, Gullane PJ, Neligan PC, Irish JC, Freeman JE, Van den Brekel M, et al. The Free Vascularized Flap and the Flap Plate Options: Comparative Results of Reconstruction of Lateral Mandibular Defects. *Laryngoscope.* 2 dicembre 2000;110(12):2056–60.
67. Farré-Guasch E, Wolff J, Helder MN, Schulten EAJM, Forouzanfar T, Klein-Nulend J. Application of Additive Manufacturing in Oral and Maxillofacial Surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* dicembre 2015;73(12):2408–18.
68. Bedogni A, Bettini G, Bedogni G, Menapace G, Sandi A, Michelon F, et al. Safety of boneless reconstruction of the mandible with a CAD/CAM designed titanium device: The replica cohort study. *Oral Oncol.* 1 gennaio 2021;112.
69. Wilde F, Cornelius CP, Schramm A. Computer-Assisted Mandibular Reconstruction using a Patient-Specific Reconstruction Plate Fabricated with Computer-Aided Design and Manufacturing Techniques. *Cranio-maxillofac Trauma Reconstr.* 1 giugno 2014;7(2):158–66.
70. Bedogni A, Bettini G, Ferronato G, Fusetti S, Saia G. Replacement of fractured reconstruction plate with customized mandible implant: A novel technique. *Laryngoscope.* febbraio 2014;124(2):401–4.
71. Kyrgidis A, Triaridis S, Kontos K, Patrikidou A, Andreadis C, Constantinidis J, et al. Quality of Life in Breast Cancer Patients with Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws and Patients with Head and Neck Cancer: A Comparative Study Using the EORTC QLQ-C30 and QLQ-HN35 Questionnaires *JO - Anticancer Research. Anticancer Res.* 2012;32(8):3527–34.

72. Oteri G, De Ponte FS, Runci M, Peditto M, Marcianò A, Cicciù M. Oral-Health-Related Quality of Life After Surgical Treatment of Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Craniofacial Surgery*. marzo 2018;29(2):403–8.
73. Jacobson AS, Zevallos J, Smith M, Lazarus CL, Husaini H, Okay D, et al. Quality of life after management of advanced osteoradionecrosis of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg*. settembre 2013;42(9):1121–8.
74. Baumann DP, Yu P, Hanasono MM, Skoracki RJ. Free flap reconstruction of osteoradionecrosis of the mandible: A 10-year review and defect classification. *Head Neck*. 12 giugno 2011;33(6):800–7.
75. Ramirez-Santana M. Limitations and Biases in Cohort Studies. In: *Cohort Studies in Health Sciences*. InTech; 2018.
76. Richiardi L, Pizzi C, Pearce N. Commentary: Representativeness is usually not necessary and often should be avoided. *Int J Epidemiol*. agosto 2013;42(4):1018–22.
77. Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *The Lancet*. gennaio 2002;359(9302):248–52.
78. Gordis L. *Epidemiology*. Philadelphia: Elsevier; 2009.
79. Yang W, Zhao S, Liu F, Sun M. Health-related quality of life after mandibular resection for oral cancer: Reconstruction with free fibula flap. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;e414–8.
80. Zavalishina L, Karra N, Zaid WS, El-Hakim M. Quality of Life Assessment in Patients After Mandibular Resection and Free Fibula Flap Reconstruction. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. agosto 2014;72(8):1616–26.
81. Hundepool AC, Dumans AG, Hofer SOP, Fokkens NJW, Rayat SS, van der Meij EH, et al. Rehabilitation after mandibular reconstruction with fibula free-flap: clinical outcome and quality of life assessment. *Int J Oral Maxillofac Surg*. novembre 2008;37(11):1009–13.
82. Pu JJ, Choi WS, Wong MCM, Wu S, Leung PH, Yang W fa, et al. Long-term stability of jaw reconstruction with microvascular bone flaps: A prospective longitudinal study. *Oral Oncol*. 1 maggio 2024;152.
83. Molteni G, Gazzini L, Sacchetto A, Nocini R, Comini LV, Arietti V, et al. Mandibular reconstruction in head and neck cancer: which is the gold standard? Vol. 280, *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023. pag. 3953–65.
84. Tarsitano A, Pizzigallo A, Sgarzani R, Oranges CM, Cipriani R, Marchetti C. Head and neck cancer in elderly patients: is microsurgical free-tissue transfer a safe procedure? *Acta Otorhinolaryngol Ital*. dicembre 2012;32(6):371–5.
85. Touré G, Gouet E. Use of a 3-Dimensional Custom-Made Porous Titanium Prosthesis for Mandibular Body Reconstruction With Prosthetic Dental Rehabilitation and Lipofilling. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1 giugno 2019;77(6):1305–13.

86. Brown JS, Lowe D, Kanatas A, Schache A. Mandibular reconstruction with vascularised bone flaps: a systematic review over 25 years. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. febbraio 2017;55(2):113–26.
87. Kim BC, Kim SM, Nam W, Cha IH, Kim HJ. Mandibular Reconstruction with Vascularized Osseous Free Flaps: a Review of the Literature. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 29 febbraio 2012;13(2):553–8.
88. Preidl RHM, Wehrhan F, Schlittenbauer T, Neukam FW, Stockmann P. Perioperative factors that influence the outcome of microsurgical reconstructions in craniomaxillofacial surgery. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. luglio 2015;53(6):533–7.
89. Miles BA, Goldstein DP, Gilbert RW, Gullane PJ. Mandible reconstruction. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. agosto 2010;18(4):317–22.
90. Irish JC, Gullane PJ, Gilbert RW, Brown DH, Birt BD, Boyd JB. Primary mandibular reconstruction with the titanium hollow screw reconstruction plate: Evaluation of 51 cases. *Plast Reconstr Surg*. 1995;96(1):93–9.



EORTC QLQ - H&N35

Talvolta i pazienti accusano i seguenti sintomi. La preghiamo di indicare il grado con cui ha provato questi sintomi durante gli ultimi sette giorni. Risponda tracciando un cerchio intorno al numero che meglio definisce la sua situazione.

Durante gli ultimi sette giorni:	No	Un- po'	Parrec- chio	Moltis- simo
31. Ha avuto dolore alla bocca?	1	2	3	4
32. Ha avuto dolore alla mascella?	1	2	3	4
33. Ha avuto infiammazione in bocca?	1	2	3	4
34. Ha avuto dolore alla gola?	1	2	3	4
35. Ha avuto problemi a deglutire liquidi?	1	2	3	4
36. Ha avuto problemi a deglutire cibi passati?	1	2	3	4
37. Ha avuto problemi a deglutire cibi solidi?	1	2	3	4
38. Si soffoca quando deglutisce?	1	2	3	4
39. Ha avuto problemi ai denti?	1	2	3	4
40. Ha avuto problemi ad aprire bene la bocca?	1	2	3	4
41. Ha avuto secchezza alla bocca?	1	2	3	4
42. Ha avuto la saliva appiccicosa?	1	2	3	4
43. Ha avuto problemi con il senso dell'odorato?	1	2	3	4
44. Ha avuto problemi con il senso del gusto?	1	2	3	4
45. Ha avuto tosse?	1	2	3	4
46. Ha avuto raucedine?	1	2	3	4
47. Si è sentito male?	1	2	3	4
48. E' stato infastidito dal suo aspetto?	1	2	3	4

[Continuare alla pagina successiva](#)

Appendice 2a: versione italiana del modulo EORTC QLQ-H&N35

Durante gli ultimi sette giorni:	No	Un- po'	Parec- chio	Moltis- simo
17. Ha avuto problemi di diarrea?	1	2	3	4
18. Ha sentito stanchezza?	1	2	3	4
19. Il dolore ha interferito con le Sue attività quotidiane?	1	2	3	4
20. Ha avuto difficoltà a concentrarsi su cose come leggere un giornale o guardare la televisione?	1	2	3	4
21. Si è sentito(a) teso(a)?	1	2	3	4
22. Ha avuto preoccupazioni?	1	2	3	4
23. Ha avuto manifestazioni di irritabilità?	1	2	3	4
24. Ha avvertito uno stato di depressione?	1	2	3	4
25. Ha avuto difficoltà a ricordare le cose?	1	2	3	4
26. Le Sue condizioni fisiche o il Suo trattamento medico hanno interferito con la Sua vita <u>familiare</u> ?	1	2	3	4
27. Le Sue condizioni fisiche o il Suo trattamento medico hanno interferito con le Sue attività <u>sociali</u> ?	1	2	3	4
28. Le Sue condizioni fisiche o il Suo trattamento medico Le hanno causato difficoltà finanziarie?	1	2	3	4

Per le seguenti domande ponga un cerchio intorno al numero da 1 a 7 che meglio corrisponde alla Sua risposta

29. Come valterebbe in generale la Sua salute durante gli ultimi sette giorni?
- 1 2 3 4 5 6 7
- Pessima Ottima
30. Come valterebbe in generale la Sua qualità di vita durante gli ultimi sette giorni?
- 1 2 3 4 5 6 7
- Pessima Ottima

Clinical FU recall at 12th Month											
ID	Clinical						Radiological			Primary outcome	
	Pre-operative Pain (VAS)	Post-operative Pain (VAS)	Intra oral fistula/expense	Extra oral fistula/expense	Preternatural mandibular mobility	Oral feeding	Screws loosening/fracture	REPLICA displacement	REPLICA fracture	Reached	exit/na reason
1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none
2	8	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure
3	6	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death
4	3	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none
5	6*	6*	0	0	0	1	0	0	0	1	none
6	6	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure
7	4	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none
8	3	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none
9	3	3	0	0	0	1	0	0	0	1	none
10	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	none
11	9	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure
12	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none
13	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	none
14	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none
15	9	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none
16	6	5	0	0	0	1	0	0	0	1	none
17	8	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none
18	3	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none
19	3	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none
20	8	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure
21	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none
22	1	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure
23	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none
24	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure
25	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none
26	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death
27	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	none
28	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none
29	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	none
30	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure
31	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death
32	5	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none
33	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	none
34	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none
35	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death
36	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none
37	3	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death
38	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	none
39	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none
40	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none

Appendice 3a: 12° mese di follow-up, variabili che compongono l'outcome primario. 1=sì;0=no; na= not available

Clinical FU recall at 36th Month												
ID	Clinical						Radiological			Primary outcome		
	Pre-operative Pain (VAS)	Post-operative Pain (VAS)	Intra oral fistula/exposure	Extra oral fistula/exposure	Preterminal mandibular mobility	Oral feeding	Screws loosening/fracture	REPLICA displacement	REPLICA fracture	Reached	exit/na reason	
1	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
2	8	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
3	6	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
4	3	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none	
5	6	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
6	6	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
7	4	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none	
8	3	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none	
9	3	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
10	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
11	9	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
12	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none	
13	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
14	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none	
15	9	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
16	6	2	0	0	0	1	1	1	0	0	none	
17	8	na	na	na	na	na	na	na	na	na	FU not already reached	
18	3	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
19	3	1	0	0	0	1	0	0	0	1	none	
20	8	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
21	0	6	1	1	0	1	0	0	0	0	none	
22	1	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
23	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
24	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
25	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none	
26	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
27	0	2	1	0	0	1	0	0	0	0	none	
28	0	na	na	na	na	na	na	na	na	na	FU not already reached	
29	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none	
30	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
31	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
32	5	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none	
33	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
34	0	na	na	na	na	na	na	na	na	na	FU not already reached	
35	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
36	0	na	na	na	na	na	na	na	na	na	FU not already reached	
37	3	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
38	0	na	na	na	na	na	na	na	na	na	FU not already reached	
39	0	na	na	na	na	na	na	na	na	na	FU not already reached	
40	0	na	na	na	na	na	na	na	na	na	FU not already reached	

Appendice 3b: 36° mese di follow-up, variabili che compongono l'outcome primario. 1=si;0=no; na= not available

Clinical FU recall at 60th Month												
ID	Clinical						Radiological			Primary outcome		
	Pre-operative Pain (VAS)	Post-operative Pain (VAS)	Intra oral fistula/exposure	Extra oral fistula/exposure	Preterminal mandibular mobility	Oral feeding	Screws loosening/fracture	REPLICA displacement	REPLICA fracture	Reached	exit/na reason	
1	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
2	8	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
3	6	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
4	3	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
5	6*	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
6	6	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
7	4	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none	
8	3	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none	
9	3	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
10	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
11	9	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
12	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none	
13	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
14	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none	
15	9	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
16	6	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
17	8	na	na	na	na	na	na	na	na	na	FU not already reached	
18	3	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
19	3	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none	
20	8	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
21	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
22	1	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
23	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
24	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
25	0	na	na	na	na	na	na	na	na	na	FU not already reached	
26	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
27	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
28	0	na	na	na	na	na	na	na	na	na	FU not already reached	
29	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none	
30	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
31	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
32	5	na	na	na	na	na	na	na	na	na	FU not already reached	
33	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
34	0	na	na	na	na	na	na	na	na	na	FU not already reached	
35	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
36	0	na	na	na	na	na	na	na	na	na	FU not already reached	
37	3	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
38	0	na	na	na	na	na	na	na	na	na	FU not already reached	
39	0	na	na	na	na	na	na	na	na	na	FU not already reached	
40	0	na	na	na	na	na	na	na	na	na	FU not already reached	

Appendice 3c: 60° mese di follow-up, variabili che compongono l'outcome primario. 1=si;0=no; na= not available

Clinical FU recall at 72th Month												
ID	Clinical						Radiological			Primary outcome		
	Pre-operative Pain (VAS)	Post-operative Pain (VAS)	Intra oral fistula/exposure	Extra oral fistula/exposure	Preterminal mandibular mobility	Oral feeding	Screws loosening/fracture	REPLICA displacement	REPLICA fracture	Reached	exit/na reason	
1	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
2	8	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
3	6	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
4	3	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
5	6*	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
6	6	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
7	4	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
8	3	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none	
9	3	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
10	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
11	9	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
12	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none	
13	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
14	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	none	
15	9	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
16	6	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
17	8	na	na	na	na	na	na	na	na	na	FU not already reached	
18	3	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
19	3	6*	0	0	0	1	0	0	0	0*	none	
20	8	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
21	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
22	1	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
23	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
24	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
25	0	na	na	na	na	na	na	na	na	na	FU not already reached	
26	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
27	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
28	0	na	na	na	na	na	na	na	na	na	FU not already reached	
29	0	na	na	na	na	na	na	na	na	na	FU not already reached	
30	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
31	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
32	5	na	na	na	na	na	na	na	na	na	FU not already reached	
33	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	custom prothesis failure	
34	0	na	na	na	na	na	na	na	na	na	FU not already reached	
35	0	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
36	0	na	na	na	na	na	na	na	na	na	FU not already reached	
37	3	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	exit	death	
38	0	na	na	na	na	na	na	na	na	na	FU not already reached	
39	0	na	na	na	na	na	na	na	na	na	FU not already reached	
40	0	na	na	na	na	na	na	na	na	na	FU not already reached	

Appendice 3d: 72° mese di follow-up, variabili che compongono l'outcome primario. 1=si;0=no; na= not available

13. RINGRAZIAMENTI

Scrivere questo capitolo è senza ombra di dubbio la parte più complessa della stesura di questo lavoro. Infatti, sono innumerevoli le persone che hanno contribuito a vari tratti del mio percorso, sia professionale che personale, supportandomi e accompagnandomi in questo cammino fino a qui.

Innanzitutto, desidero esprimere il mio profondo ringraziamento al mio relatore, Prof. Alberto Bedogni, alla mia correlatrice, Prof.ssa Giorgia Saia e alla Prof.ssa Giordana Bettini per avermi accolto nel loro gruppo di ricerca, oramai oltre due anni fa. La loro guida, in questo biennio, è stata fondamentale per svolgimento del lavoro finalizzato alla costruzione del dettagliato database che sta alla base di questo studio, frutto di oltre dieci anni di scrupoloso follow-up. Nello specifico, sento di dover ringraziare il Prof. Bedogni per avermi offerto l'opportunità di entrare per la prima volta in sala operatoria, facendomi sentire un "supereroe", e mostrandomi, tramite il suo esempio, l'essenza di un vero chirurgo. Grazie alla sua guida, ho, infatti, scoperto che la natura profonda di questo mestiere è composta da integrità, precisione, umiltà, voglia costante di scoprire e imparare, unita ad una profonda empatia verso i pazienti e comprensione approfondita delle loro storie personali e cliniche. Senza dimenticare la fondamentale apertura al dialogo priva di pregiudizi, condita da un prezioso senso dell'umorismo, necessario per affrontare le difficoltà quotidiane.

Inoltre, non posso tralasciare il contributo della Prof.ssa Saia alla mia carriera universitaria. Ho avuto la fortuna di averla come docente al quarto anno, durante il quale, con le sue lezioni concrete, appassionate, coinvolgenti ha “acceso” in noi studenti la passione per il lavoro di medico e in me la voglia di approfondire la branca della Chirurgia Maxillo-Facciale, che fino a quel momento non avevo minimamente considerato.

Se sono arrivata fino a questo punto lo devo tantissimo a mia nonna Luigina che, fin dai miei primi respiri, mi è stata accanto ad ogni passo e che mi ha cresciuta, trasmettendomi i valori di trasparenza, coraggio e umanità di cui vado fiera. Se sono chi sono lo devo in gran parte a lei, che non si è mai risparmiata di mettermi davanti alla verità delle cose, che mi ha ascoltata e ha dispensato consigli per le questioni

II

grandi e piccole, che mi ha spronata a ripartire ogni volta che sono caduta (fisicamente e moralmente) e gioito dei miei successi. Un ringraziamento immenso va a lei che si è sempre “aggiornata” per rimanere al passo col mio mondo, che ha raccolto le mie lacrime e i miei sorrisi fin da quando mi rifiutavo di andare all’asilo, di imparare la tabellina del tre o la classificazione e dettagli delle vasculiti e dei sarcomi. Questa laurea è in gran parte tua Nonna, congratulazioni Dottoressa!

Un immenso ringraziamento va alla mia famiglia. In primis, ai miei genitori, che mi hanno fornito i mezzi concreti e morali e l’appoggio per arrivare fino a questo punto e raggiungere i miei sogni. Pur essendo molto impegnati dal punto di vista lavorativo, hanno sempre fatto in modo di esserci per me, appoggiando anche le mie scelte che non comprendevano, ma che si sono dimostrate essenziali per la mia salute, crescita e maturazione. Per questo e per avermi insegnato, con l’esempio, il significato di famiglia e sacrificio sarò loro per sempre grata.

Ringrazio di cuore le mie zie per essermi sempre state accanto in questi anni, per avermi supportato e per essere, insieme a mia madre, una costante ispirazione sia dal punto di vista umano che professionale di tre grandi Donne realizzate nei loro ambiti lavorativi.

In particolare, ringrazio mia zia Paola per avermi insegnato come si paga L’Ufficiale Giudiziario e cosa voglia dire esserci, per qualsiasi cosa e dare una mano, senza giudicare, in ogni situazione. Per avermi insegnato come ingegnarsi con furbizia e simpatia al fine di uscire da qualsiasi situazione e per aver condiviso con me le vette e le albe dolomitiche più belle che io abbia mai visto. Inoltre, ringrazio mia zia Lorella per avermi iniziata alla medicina, per avermi fatto provare a pilotare Leone quando avevo cinque anni e per essere la mia guida come professionista.

Ringrazio, inoltre, mia nonna Giselda che ha assistito alla mia evoluzione nel tempo, ricordandomi sempre quali sono le mie risorse e di sfruttarle al massimo. Inoltre, in questo giorno così felice, un pensiero vola verso i miei due nonni che non ci sono più, ma che so sarebbero stati tra i più orgogliosi di sedere in aula di Medicina al Bo oggi.

Infine, ringrazio mia sorella Anna, per tutti i dibattiti accesi con cui mi ha tratta un po’ più coi piedi per terra invece di lasciarmi vivere, da brava sognatrice,

III

costantemente con la testa tra le nuvole. A lei va un grazie che non dico molto spesso, per via dei suoi modi molto “concreti” nei miei confronti, ma che ritengo importante. Infatti, anche se non lo sa, il suo giudizio talvolta non richiesto, è uno dei più centrati e reali che conosca e per me ha un valore inestimabile.

Un grandissimo grazie, detto con un po' di nodo in gola stretto dalla nostalgia anticipata che sento, va ai miei compagni di questa lunga traversata che è stata Medicina: Chiara, Irene, Kristi, Marco, Paulina, Alex, Alice e Giuseppe. Senza di loro le lezioni infinite, i pranzi in mensa, gli aperitivi, le cene, il lockdown, i vari mesi di Maggio Blu a Padova in questi anni non sarebbero stati la stessa cosa, mi hanno davvero fatto sentire parte di una famiglia.

Un pensiero particolare va a Jacopo, per avermi insegnato cosa vuol dire veramente la parola amicizia, per essere stato il mio compagno di studio, per avermi guardato le spalle sia dal punto di vista accademico che personale e per esserci stato quando ho toccato il fondo dei miei abissi più profondi. Sono convinta che diventerà un grande Medico, perché una grande persona lo è già e, spero, continui ad essere parte della mia vita.

Una grande sorpresa che mi è stata riservata recentemente è stato Matteo, un regalo di Natale fuoristagione. Grazie per la pazienza, il sostegno, gli sguardi, la curiosità nello scoprire la medicina e il mondo, le risate, le passeggiate le chiacchierate infinite e per aver riletto questo lavoro almeno un milione di volte.

Infine, non posso dimenticare da dove sono partita, quindi grazie alle Vispe Volpine, che ora sono tutte farmaciste realizzate, per avermi spronata a seguire la mia strada e per aver continuato ad alimentare una amicizia che sento più vera che mai. Inoltre, non posso dimenticare di ringraziare Giulia, per l'amicizia, le nostre telefonate infinite e il grande Medico che è. Anche se dopo il Liceo abbiamo preso strade diverse so che in te posso sempre trovare un ancora a cui è sospesa una cima che riavvolge tutto il mio percorso fino ad ora.