

# Dalla prevenzione alla riabilitazione funzionale del paziente affetto da cancro orale

F. Carini, M. Ciaravino, D. Lauritano, G. Porcaro, M. Baldoni, R. Gaini,  
\*R. Borloni, \*\*L. Sbordone

Università degli Studi di Milano-Bicocca – Corso di Laurea in Odontoiatria e Protesi Dentaria – Corso di Laurea in Igiene Dentale – Scuola di Specializzazione in Chirurgia Odontostomatologica – Direttore: prof. M. Baldoni  
UO Anatomia Patologica, Citologia Diagnostica e Laboratorio di Genetica Medica – Direttore: prof. G. Cattoretto

\* Università degli Studi di Milano – Clinica Otorinolaringoiatrica II – **Direttore?**

\*\* Università degli Studi di Pisa – Corso di Laurea in Igiene Dentale – Presidente: prof. L. Sbordone



**F. Carini**

Ricercatore confermato e Professore Aggregato presso la Clinica Odontoiatrica dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca; titolare dell'Insegnamento di Chirurgia Orale presso il CLOPD e il CLID; Coordinatore della Scuola di Specialità in



**R. Borloni**

Professore Straordinario di Otorinolaringoiatria presso l'Università degli Studi di Milano-Bicocca; Direttore della Scuola di Specializzazione in Otorinolaringoiatria; titolare del corso di Otorinolaringoiatria e Coordinatore del Corso di



**M. Baldoni**

Professore Ordinario di Clinica Odontoiatrica presso l'Università degli Studi di Milano-Bicocca; Direttore della Scuola di Specializzazione in Chirurgia Odontostomatologica; Direttore del Dipartimento di



**R. Borloni**

Neuroscienze e Tecnologie Biomediche. Assistente presso la Clinica Otorinolaringoiatrica II dell'Università degli Studi di Milano; Aiuto corresponsabile presso il Reparto di Chirurgia Maxillo-Facciale e Direttore dell'Istituto Stomatologico Italiano di Milano; docente del



**L. Sbordone**

Professore Ordinario di Parodontologia e Implantologia nell'Università di Pisa; Direttore del Master di II Livello in Implantologia, del Master in Parodontologia e del Master in Igiene Dentale Avanzata e Presidente del CLID

## Indice

1. Introduzione
2. Fattori di rischio
3. Diagnosi
4. Stadiazione e principi base di trattamento
5. Procedure terapeutiche
6. Aspetti protesici nella riabilitazione dei pazienti resecati
7. Complicanze della radio e/o chemioterapia
8. Conclusioni

## ■ Conoscenze di base

1. Fisiopatologia delle mucose orali.
2. Principi di oncologia.
3. Elementi di chirurgia orale.

## ■ Obiettivi

1. Individuare i fattori di rischio del cancro orale.
2. Prendere in esame i principi diagnostici.
3. Descrivere le procedure terapeutiche e di riabilitazione.

## ■ Punti chiave

1. Oltre il 95% dei tumori del cavo orale sono carcinomi squamosi; la restante percentuale comprende adenocarcinomi, a insorgenza dalle ghiandole mucose, melanomi e altri tipi di tumore quali sarcomi e linfomi.
2. I principali fattori di rischio per i carcinomi della testa e del collo sono l'uso di tabacco e il consumo di bevande alcoliche; sono inoltre da tenere in considerazione una dieta particolarmente povera di frutta e verdura e il cattivo stato dento-parodontale. La correlazione tra presenza di HPV e carcinomi del cavo orale è ancora controversa.
3. Nell'eziopatogenesi dei tumori del cavo orale è di grande importanza la presenza di lesioni precancerose locali nella mucosa come, l'eritroplachia e la leucoplachia. Si ritiene che circa il 6% delle leucoplachie evolva in carcinoma, e che per l'eritroplachia la percentuale di trasformazione maligna sia attorno al 50%.
4. La diagnosi presunta di carcinoma del cavo orale può essere effettuata con il semplice esame clinico. La valutazione di un paziente con

sospetta neoplasia del cavo orale si basa sulla raccolta anamnestica, sull'esame obiettivo, sulla diagnosi istopatologica mediante biopsia della lesione e, quando necessaria, sulla diagnosi per immagini.

5. Alla base della pianificazione del trattamento vi è una corretta stadiazione della patologia. In base alla classificazione TNM si possono riconoscere 9 stadi della malattia. Per semplificare, gli stadi I e II sono valutati come precoci e i restanti come avanzati, considerando la presenza di recidive e metastasi come indicatori di uno stadio terminale.
6. La terapia chirurgica e la radioterapia rappresentano gli elementi cardine nel trattamento del cancro orale, coadiuvati dalla chemioterapia. Non ci potrebbe essere però una completa guarigione se non vi fosse una riabilitazione estetica e funzionale del distretto trattato. In quest'ottica il ruolo della terapia implantare in combinazione alla terapia iperbarica diventa fondamentale.
7. La riabilitazione protesica e funzionale di pazienti parzialmente o totalmente edentuli sottoposti a chirurgia resettiva è molto più complessa e meno predicibile rispetto alla riabilitazione di pazienti non oncologici con difetti similari. La soluzione implantologica offre indiscutibili vantaggi rispetto alla soluzione riabilitativa tradizionale, ma il suo successo dipende da una selezione dei casi molto accurata.
8. Le complicanze orali della radio e/o chemioterapia possono essere suddivise in base alla loro modalità di comparsa in immediato (infezioni orali, mucosite, disgeusia, glossidinia, xerostomia), a medio termine (carie, necrosi mucosa, trisma) e a lungo termine (osteoradionecrosi).

## Modalità di partecipazione al corso

L'iscrizione dovrà avvenire tramite compilazione della scheda di adesione disponibile sul nostro portale [www.Odontoconsult.it](http://www.Odontoconsult.it), che permetterà al Provider di fornire via e-mail all'utente uno UserName e una PassWord appositi con tutte le istruzioni utili alla corretta fruizione del corso.

Per maggiori informazioni [www.Odontoconsult.it](http://www.Odontoconsult.it)

## Dalla prevenzione alla riabilitazione funzionale del paziente affetto da cancro orale

### 1. Introduzione

Il distretto oro-maxillo-facciale è composto da una varietà di tessuti in grado di dare origine a molteplici neoplasie maligne. Queste possono prendere origine sia da tessuti molli che dal tessuto osseo (1). Il tumore maligno di gran lunga più frequente in questa sede è il carcinoma a cellule squamose e spinocellulare, il quale origina da uno dei tre strati strati germinativi dell'epitelio di rivestimento.

#### 1.1 Epidemiologia

I tumori della testa e del collo, che comprendono il cancro del cavo orale, risultano al settimo posto per quel che riguarda l'incidenza, con circa

400.000 nuovi casi ogni anno in tutto il mondo. Nel Regno Unito il cancro del cavo orale ha un'incidenza vicina al 7,5 per 100.000, e una mortalità di 2,7 per 100.000 (2).

Oltre il 95% dei tumori del cavo orale sono carcinomi squamosi, mentre la restante percentuale comprende adenocarcinomi, a insorgenza dalle ghiandole mucose, melanomi maligni e altri tipi di tumore, quali sarcomi e linfomi (2).

L'incidenza e la mortalità del cancro orale variano sensibilmente nelle diverse aree geografiche.

In genere i tassi più elevati si registrano in alcuni paesi in via di sviluppo quali India e Pakistan.

Tuttavia anche all'interno dell'Europa vi è una grande variabilità nell'incidenza di questo carcinoma, con picchi di mortalità in Ungheria e Francia.

#### Riassunto

**OBIETTIVI.** Lo scopo di questo lavoro è illustrare i punti chiave del programma di gestione clinica dei pazienti affetti da cancro orale. **Materiali e metodi.** Nelle fasi iniziali della patologia, radioterapia e resezione chirurgica costituiscono le terapie di riferimento e possono avere risultati sovrapponibili. Negli stadi avanzati, le stesse vengono variamente combinate, con l'obiettivo di embricare i rispettivi meccanismi di azione. Negli stadi avanzati, la chemioterapia rappresenta l'opzione di riferimento, spesso con funzioni solamente palliative. Le sequele post-chirurgiche spesso prevedono alterazioni anatomiche e fisiologiche che rendono impossibile l'utilizzo di presidi protesici tradizionali e richiedono l'utilizzo di tecniche di osteintegrazione avanzata. **RISULTATI.** Nonostante i buoni risultati della terapie chirurgiche e radianti nella fasi precoci, il rischio di insorgenza di lesioni primarie in altre sedi resta del 4% ogni anno. In caso di lesioni avanzate in assenza di metastasi, il rischio di recidive locali e a distanza risulta elevato, nonostante l'utilizzo della radioterapia post-chirurgica. La prognosi della patologie metastatiche e delle recidive resta grave, indipendentemente dalle terapie applicate. La riabilitazione orale di questi pazienti richiede un approccio multidiscipli-

nare e una complessa pianificazione pre-chirurgica. **CONCLUSIONI.** Negli stadi precoci, l'obiettivo terapeutico è ridurre l'incidenza di secondarismi, eradicando la patologia con un attento bilancio tra efficacia e tossicità dei farmaci. Negli stadi avanzati, la terapia deve essere volta a incrementare la sopravvivenza del paziente, riducendo l'incidenza delle metastasi a distanza e delle complicanze correlate alla tossicità dei farmaci. Nelle patologie metastatiche e ricorrenti, occorre implementare l'efficacia della chemioterapia, assicurando un'adeguata qualità di vita al paziente. Le attuali tecniche di chirurgia ricostruttiva, combinate agli impianti osteointegrati, hanno modificato sensibilmente la qualità di vita di questi pazienti, segnando la strada per una vera riabilitazione funzionale.

**Parole chiave** [odontoconsult.it](http://odontoconsult.it)

Cancro orale  
Chirurgia ricostruttiva  
Radioterapia  
Implantologia orale  
Prevenzione



sizione da parte della cellula di un fenotipo maligno, caratterizzato dalla perdita della differenziazione e dalla capacità invasiva (6).

## 2. Fattori di rischio

I principali fattori di rischio per i carcinomi a cellule squamose della testa e del collo sono l'uso di tabacco e il consumo di bevande alcoliche (7-11). Nell'eziopatogenesi di questi tipi di tumore sembrano importanti anche altri fattori, tra cui una dieta particolarmente povera di frutta e verdura e il cattivo stato della dentatura.

Secondo alcuni autori l'aumentata incidenza dei carcinomi a cellule squamose della testa e del collo nei giovani sarebbe associata proprio alla tendenza al minor consumo di verdura nelle fasce giovanili (8-12). È stata inoltre ipotizzata una correlazione tra carcinomi del cavo orale e la presenza di HPV, sebbene a oggi i dati ottenuti siano ancora piuttosto controversi (13,14). Tutti questi fattori in realtà possono definirsi solo corresponsabili dell'eziopatogenesi dei carcinomi del cavo orale, in quanto non è stato fino a ora chiarito il preciso ruolo cancerogeno di ognuno di essi.

### Il consumo di tabacco

Il consumo di tabacco è generalmente accettato come il principale fattore di rischio per i carcinomi del cavo orale. Circa il 90% del rischio di sviluppare un tumore del cavo orale è attribuibile al fumo; la percentuale aumenta proporzionalmente al numero di sigarette fumate al giorno. Inoltre i rischi aumentano sensibilmente con l'uso di tabacco da masticare in combinazione con quello fumato (7,12-15).

Uno studio recente condotto in Italia e in Svizzera su un campione di pazienti con età inferiore ai 45 anni ha dimostrato come i forti fumatori abbiano un rischio 20 volte maggiore di carcinoma orale rispetto ai non fumatori. Il rischio era 5 volte maggiore per i bevitori, mentre l'azione sinergica di fumo e alcool comporta una probabilità di carcinoma 50 volte superiore (8,13-16).

Il tabacco contiene diversi cancerogeni chimici, che possono causare direttamente lo sviluppo di una grande varietà di cancro. Oltre 60 cancerogeni sono stati trovati nel fumo di sigaretta. Tra questi si trovano piccole quantità di forti cancerogeni, come i Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAH), nitrosammine e amine aromatiche. Inoltre sono presenti in quantità maggiori cancerogeni deboli come l'acetaldeide (12).

I PAH sono forti cancerogeni ad azione locale. Addotti di DNA con PAH sono stati trovati in carcinomi orali e le mutazioni del gene p53 trovate in alcuni campioni tumorali risultano molto simili a quelle prodotte in vitro da PAH (11,15,16).

Il tabacco non combusto contiene una minore quantità di sostanze cancerogene, poiché molte di queste vengono prodotte proprio durante la combustione. Nel tabacco non fumato sono prevalenti N'-nitrosornicotina (NNN) e metilnitrosammina-1-(3-pyridyl)-I-butanone (NNK). Queste sostanze hanno origine dagli alcaloidi del tabacco durante il processo di raffinamento. I livelli di nitrosammine nel tabacco non fumato sono centinaia di volte superiori rispetto a quelli contenuti in qualunque altra sostanza destinata all'ingestione.

Le NNK sono un forte cancerogeno sistemico, il quale in modelli animali può causare tumori indipendentemente dalla via di somministrazione (13). Oltre all'azione dovuta ai cancerogeni diretti, il fumo ha anche un'azione a livello delle mucose, associata in particolare al calore sviluppato dalla sigaretta, in grado di provocare irritazioni croniche nell'epitelio (7,14-17).

È stato dimostrato anche l'effetto nocivo della masticazione del tabacco. In alcuni Paesi, come l'India, dove è diffusa l'abitudine di masticare tabacco, è molto elevata l'incidenza del tumore orale, che per altro in queste regioni rappresenta oltre il 50% di tutti i tipi di cancro (15-17).

Alcuni studi propongono che anche il consumo di marijuana possa essere un fattore di rischio; ciò potrebbe spiegare l'aumentata incidenza delle neoplasie del cavo orale tra i giovani (12-15,18).

### Alcool

A oggi non è del tutto chiaro come un elevato consumo di alcool porti a un aumentato rischio di cancro orale. Sono stati proposti diversi meccanismi. In primo luogo l'alcool può agire come un semplice solvente e facilitare in questo modo il passaggio dei cancerogeni attraverso le membrane cellulari.

Inoltre, il consumo di alcool aumenta la capacità metabolizzante dell'organismo e quindi può portare all'attivazione di sostanze cancerogene. È nota l'azione di induzione dell'alcool nei confronti dell'enzima CYP2E 1 del citocromo P450, il quale è coinvolto nell'attivazione di numerosi procancerogeni (17).

Infine, l'alcool potrebbe giocare un ruolo determinante nell'alterare il metabolismo delle cellule epiteliali nei siti target. È probabile che l'alcool agisca come co-cancerogeno, essendo metabolizzato in

acetaldeide. Questa sostanza può agire come promotore della cancerogenesi: può infatti danneggiare il DNA e sequestrare il glutatione, un peptide fondamentale per la detossificazione delle sostanze cancerogene (13).

Bisogna inoltre considerare l'effetto irritativo locale dell'alcool e il suo effetto sistemico legato alla malnutrizione e all'epatopatia alcolica (15,16).

Inoltre, un effetto oncogenico dell'alcool potrebbe dipendere dall'inibizione degli enzimi coinvolti nella riparazione del DNA e dall'immunodepressione (14,16,17).

Diversi studi hanno tentato di valutare l'effetto cancerogeno delle specifiche sostanze contenute nelle diverse bevande alcoliche. Per esempio è stato valutato l'effetto del tannino, una sostanza cancerogena contenuta nel vino e non in altri alcolici, quali la birra. I risultati ottenuti indicano che tutti i tipi di bevanda contribuiscono al rischio di sviluppare il cancro in maniera proporzionale al loro contenuto alcolico.

### Dieta

Un'associazione tra dieta e cancro orale è stata proposta da molto tempo (15,16,20).

La mancanza di ferro, fin dalla sua prima descrizione all'inizio del secolo scorso, è stata associata alle neoplasie del cavo orale. Tuttavia i tumori del cavo orale non risultano correlati alla carenza di ferro in diversi studi condotti su modelli animali. Quindi altre carenze alimentari potrebbero essere implicate nello sviluppo di queste neoplasie.

Negli ultimi decenni diversi studi analitico-epidemiologici sono stati pubblicati a proposito di possibili correlazioni tra dieta e tumori del cavo orale. I lavori sembrano essere concordi nel mostrare una diminuzione del rischio con l'aumentato consumo di frutta fresca e verdura (7,20-22).

Da trial clinici di chemoprevenzione sembra che sia la vitamina A sia il suo precursore, il  $\beta$ -carotene, abbiano qualche effetto nel ridurre le lesioni precancerogene nella mucosa orale, tuttavia queste sono evidenze ancora preliminari che non hanno a oggi trovato effettive applicazioni in clinica.

### Apparato dento-parodontale

Il cattivo stato dell'apparato dento-parodontale, per protesi incongrue, scarsa igiene o anomalie dentali è stato indicato come un possibile fattore di rischio, poiché può essere responsabile di un'irritazione cronica delle mucose orali.

Una delle zone più colpite dal carcinoma del cavo orale risulta il pavimento della bocca, questo è

infatti il punto dove la mucosa è più sottile e dove con più facilità vi può essere ristagno di sostanze cancerogene.

### HPV

L'Human papilloma virus (HPV) è classificato nella famiglia dei *papilloma viridae*. È noto ormai da lungo tempo l'importante ruolo delle infezioni da HPV nella cancerogenesi del cancro alla cervice uterina. Negli ultimi anni è stata proposta una possibile correlazione tra la presenza di HPV e lo sviluppo di carcinomi orali; questo virus infatti è in grado di infettare l'epitelio squamoso sia della cervice uterina sia della mucosa orale (17,20,24).

Diversi studi epidemiologici sembrano confermare un ruolo dello HPV nello sviluppo di tumori del cavo orale. Alcuni autori riportano che su quasi 5.000 casi di carcinoma orale analizzati ben il 22% sono risultati positivi per HPV (14,24). In particolare il ceppo HPV-16 risulta presente nell'85% dei pazienti positivi per la presenza di DNA virale. Tuttavia altri lavori mostrano dati discordanti, in particolare due studi effettuati su un campione di pazienti thailandesi mostrano una positività per il DNA di HPV rispettivamente del 5,4 % e del 74 % (17,24).

Questa diversità nei risultati è probabilmente dovuta alle diverse metodiche utilizzate per valutare la presenza del DNA virale, che vanno dal Southern Blotting alla proteina C reattiva (PCR) e alla PCR in situ. Non è del tutto chiaro il meccanismo con cui lo HPV potrebbe partecipare al processo di cancerogenesi. Questo virus possiede strategie replicative e di assemblaggio strettamente legate al differenziamento epidermico (19,21,25). Due geni virali in particolar modo, E6 ed E7, sono responsabili di questo legame con il differenziamento epidermico, e inoltre sono sufficienti per immortalizzare cellule epiteliali umane.

Sono state identificate proteine cellulari che possono interagire con E6 ed E7, e si è tentato di spiegare con queste interazioni l'associazione fra il ciclo replicativo virale e fondamentali processi cellulari, quali la replicazione del DNA e la regolazione della morte cellulare. Le interazioni di E6, E7 con le proteine che regolano il ciclo cellulare, p53 e pRB, e l'attivazione da parte di E6 del Telomerase Reverse Transcriptase (TERT) sono ritenute fondamentali per l'immortalizzazione di cellule epiteliali umane infettate da HPV (20-22,26).

In un lavoro di Chakrabarti et al. (25) è stato evidenziato un aumentato livello di attivazione di Extracellular Regulated Kinase (ERK) 1 e 2, e delle

Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK), in presenza dell'oncoproteina E6 e in modo particolare della sua variante L83V (25,26). Probabilmente il legame fra E6 e l'attivazione della MAPK è rappresentato dal pathway di Rap1, una proteina in grado di attivare la via della MAPK attraverso il reclutamento della forma attivata di Raf (una serina-treonina kinase). Un segnale deregolato di Rap1 è coinvolto nello sviluppo di diverse neoplasie (26). L'attivazione di ERK 1/2 da parte di E6 può inibire il differenziamento e al contrario stimolare la proliferazione cellulare, portando a una crescita incontrollata.

### Leuplachie ed eritroplachie

Nell'eziopatogenesi dei tumori del cavo orale è di grande importanza la presenza di lesioni precancerose locali nella mucosa. Nel cavo orale insorgono con una certa frequenza lesioni precancerose, come l'eritroplachia e la leucoplachia. La leucoplachia è un'alterazione prodotta da numerose condizioni che comprendono varie forme di proliferazione epiteliale. Si definisce leucoplachia una placca bianca della membrana mucosa, che non può essere rimossa attraverso il semplice raschiamento (figg. 1,2).

Questa può variare da un semplice ispessimento epiteliale completamente benigno a una lesione atipica con modificazioni displastiche, che può mutare lentamente in carcinoma in situ. Le leucoplachie in genere si presentano lisce, leggermente sopraelevate e indurite. Meno comune, ma più insidiosa, è l'eritroplachia, che si presenta come un'area rossa, vellutata e a volte erosa. In genere possiede una morfologia piana o leggermente

depressa, data da un ispessimento epiteliale locale. In questo tipo di lesione le modificazioni epiteliali tendono a essere marcatamente atipiche, con un rischio di trasformazione maligna maggiore rispetto alle leucoplachie. Il tipico aspetto rossastro dell'eritroplachia è dovuto all'intensa reazione infiammatoria sottoepiteliale e alla conseguente vasodilatazione locale. Si ritiene che circa il 6% delle leucoplachie evolva in carcinoma, mentre per l'eritroplachia la percentuale di trasformazione maligna si ritiene sia attorno al 50% (11,27).

### 3. Diagnosi

Il cavo orale risulta facilmente esplorabile attraverso un esame obiettivo, per questo la diagnosi presunta di carcinoma del cavo orale può essere effettuata con il semplice esame clinico. La valutazione di un paziente con sospetta neoplasia del cavo orale si basa sulla raccolta anamnestica, sull'esame obiettivo, sulla diagnosi istopatologica della lesione e, quando necessaria, sulla diagnosi per immagini.

#### Anamnesi

L'anamnesi consiste nella raccolta di informazioni riguardo alla sede, alla modalità e ai tempi di insorgenza della lesione. Si valuta la comparsa del sintomo dolore, il quale può essere locale, ma anche presentarsi a distanza.

#### Esame obiettivo

Nel corso dell'esame obiettivo si effettua un'attenta analisi del cavo orale e del collo.



**Fig. 1** Immagine di leucoplachia del pavimento orale in paziente ricostruito con lembo radiale per esiti di resezione oncologica



**Fig. 2** Immagine di leucoplachia del bordo linguale

Le sedi più frequenti di insorgenza del carcinoma a cellule squamose all'interno della cavità orale sono il pavimento, la base della lingua e il palato duro. Le strutture anatomiche coinvolte sono differenti a seconda delle popolazioni prese in esame, a causa di abitudini alimentari, stile di vita e predisposizione genetica differenti (28,29) (tabella II). In realtà la difficoltà è costituita dal fatto che molti pazienti si pongono all'attenzione dello specialista solo quando le lesioni sono accompagnate da un severo e persistente dolore, che purtroppo è indice di uno stadio avanzato della patologia, corrispondente alla fase ulcerativa del tumore. Il carcinoma orale si manifesta con cambiamenti della mucosa orale, che variano da una lesione bianca o rossa a un'area ulcerativa o a una tumefazione. La morfologia clinica muta in funzione delle modalità di crescita del tumore, per cui si possono osservare lesioni esofitiche di aspetto papillare o verrucose o lesioni a crescita endofitica, che assumono l'aspetto di ulcere penetranti. La diffusione metastatica del carcinoma orale coinvolge i linfonodi sottomandibolari e laterocervicali, inizialmente dallo stesso lato del tumore primitivo. I linfonodi metastatici associati al carcinoma orale sono palpabili e appaiono di consistenza dura/elastica (30,31). Per il fatto che negli stadi iniziali il carcinoma del cavo orale si presenta come una placca rilevata, dall'aspetto perlaceo, facilmente confondibile con una leucoplachia, è necessaria un'analisi approfondita di quelle lesioni che non regrediscono nell'arco dei 15 giorni successivi alla rimozione della presunta causa.

In presenza di una lesione si valuta:

- la grandezza in centimetri;
- la localizzazione;
- l'aspetto e le caratteristiche morfologiche generali;
- lo spessore stimabile.

### Diagnosi istologica

A causa dell'estrema variabilità dei segni e dei sintomi che caratterizzano il carcinoma orale, la biopsia rappresenta l'unico esame efficace e valido per diagnosticare con certezza la presenza della patologia.

La tecnica bioptica deve essere escissionale per tutte quelle lesioni di dimensioni ridotte e localizzate in zone accessibili e non debilitanti per il paziente. In alternativa, si esegue la tecnica incisoria a livello dei bordi della lesione, facendo attenzione a includere le aree cliniche più sospette ed evitando le zone necrotiche (31).

La citologia esfoliativa non rappresenta un'indagine efficace per la diagnosi di lesioni cancerose in quanto il numero dei falsi negativi è molto elevato.

È molto importante valutare lo stato della dentizione, poiché il tumore potrebbe causare, come sintomo precoce, lo spostamento o la perdita di elementi dentari. Deve essere considerata anche la funzionalità dei nervi cranici, in particolare del mandibolare, del faciale e dell'ipoglosso. La funzionalità di quest'ultimo viene valutata osservando la motilità della lingua.

In genere l'anamnesi, l'esame obiettivo e l'eventuale analisi istologica della lesione sono sufficienti per programmare un opportuno trattamento chirurgico. A volte tuttavia si ricorre alla diagnostica per immagini per valutare le lesioni più profonde. A completamento delle metodiche diagnostiche del carcinoma orale, estrema importanza va riposta per le varie tecniche d'imaging. Per identificare un'eventuale invasione ossea a opera della massa tumorale, l'ortopantomografia delle arcate dentarie (OPT) e le radiografie endorali rappresentano gli esami strumentali preliminari più efficaci e immediati.

**Tabella II** Confronto tra l'incidenza dei siti di distribuzione del carcinoma squamocellulare in Europa e in Africa

EUROPA	AFRICA
A1. Labbra	1. Lingua
2. Lingua	2. Palato
3. Pavimento orale	3. Labbra
4. Ossa mascellare	4. Ossa mascellare
5. Ossa mandibolare	5. Ossa mandibolare
6. Palato	6. Pavimento orale
7. Guance	7. Guance
8. Gengiva	8. Gengiva

### **Tomografia assiale computerizzata, risonanza magnetica**

La tomografia assiale computerizzata (TAC) è la metodica diagnostica più utilizzata per definire l'estensione della lesione tumorale. La TAC ha il vantaggio di evidenziare i tessuti molli, l'interfaccia tra questi e le ossa, e di identificare i vasi.

Gli svantaggi di questa metodica sono invece l'uso delle radiazioni, e gli errori derivanti dalla possibile presenza di artefatti, dovuti a protesi o ai materiali utilizzati per le cure dentarie.

La risonanza magnetica nucleare (RMN) possiede una migliore capacità di definizione dei tessuti molli, con un'ottima visualizzazione del sistema nervoso centrale. Gli svantaggi sono rappresentati da tempi più lunghi per l'esecuzione dell'esame e dai costi maggiori.

### **Ecografia**

L'ecografia è una tecnica che permette una buona analisi dei tessuti molli in tempi brevi e a costi contenuti. Per queste caratteristiche, e per l'innocuità degli ultrasuoni, l'ecografia è ampiamente utilizzata per il follow-up di pazienti sottoposti a interventi d'asportazione chirurgica di tumori del cavo orale. Lo svantaggio di questa metodica è la scarsa riproducibilità, molto condizionata dall'abilità e dall'esperienza dell'operatore.

Nella diagnosi del carcinoma orale la stadiazione clinica della massa tumorale risulta d'estrema importanza, poiché le modalità di trattamento e la prognosi sono condizionati da una corretta e uniforme descrizione della patologia e dal sito mucoso in cui essa si manifesta.

Ciò ha reso indispensabile l'introduzione di una classificazione clinica standardizzata che permetta:

- la scelta e il confronto tra le varie modalità terapeutiche;
- la formulazione di un giudizio prognostico;
- la valutazione del risultato del trattamento;
- la comparazione dei dati con altri centri di cura e ricerca.

Attualmente il sistema più utilizzato per la stadiazione clinica del carcinoma orale è la classificazione Tumor Node Metastasis (TNM), introdotta dall'American Joint Committee on Oral Cancer (AJCC) nel 1988, in cui ogni singolo tumore viene catalogato in base alle dimensioni (T), all'interessamento linfonodale (N) e alle eventuali metastasi a distanza (M).

La stadiazione clinica può essere eseguita anche con la classificazione di Broders, ma a causa della complessità dei suoi criteri e dell'incertezza del suo

significato terapeutico e prognostico, questa classificazione citologica viene poco utilizzata (30,31).

### **In sintesi**

Questa analisi della letteratura mette in evidenza le caratteristiche cliniche e istologiche del carcinoma del cavo orale, le modalità diagnostiche e le classificazioni di stadiazione neoplastica. È importante valutare le modalità diagnostiche della lesione, in modo da poter impostare un piano di trattamento efficace, sia esso di natura puramente chirurgica oppure chirurgica e radio-terapica. In tal senso è fondamentale sottolineare la necessità di una diagnosi precoce, che consenta di ridurre notevolmente i costi biologici in fase terapeutica, per questo motivo si pone la necessità di introdurre tecniche diagnostiche estremamente raffinate. Certamente una modalità diagnostica avanzata è la valutazione di appositi marker (Ras, c-myc, MAPK), che esprimono la presenza di alterazioni a livello dell'architettura cellulare (32-36). Tali marker consentono inoltre di effettuare una diagnosi differenziale tra patologie neoplastiche e preneoplastiche, in base all'aumentata espressione dei questi fattori di crescita (37-41). Lo studio di questi marker mette in evidenza la necessità di un'analisi più approfondita delle modalità di valutazione e delle caratteristiche di funzionamento.

## **4. Stadiazione e principi base di trattamento**

Alla base della pianificazione del trattamento vi è una corretta stadiazione della patologia. Attualmente le analisi biomolecolari stanno modificando in modo sostanziale il concetto di stadiazione: è ormai riconosciuto che lesioni in stadio precoce possano avere prognosi peggiore rispetto ad altre in stadio avanzato, nonostante una classificazione favorevole con il sistema TNM. Tuttavia l'utilizzo di marker biomolecolari non è ancora in grado di assicurare un metodo affidabile per individualizzare le terapie e il sistema TNM resta il punto di riferimento per il trattamento del carcinoma a cellule squamose (42). In base alla classificazione TNM possiamo riconoscere 9 stadi di malattia (43) (*tabella III*).

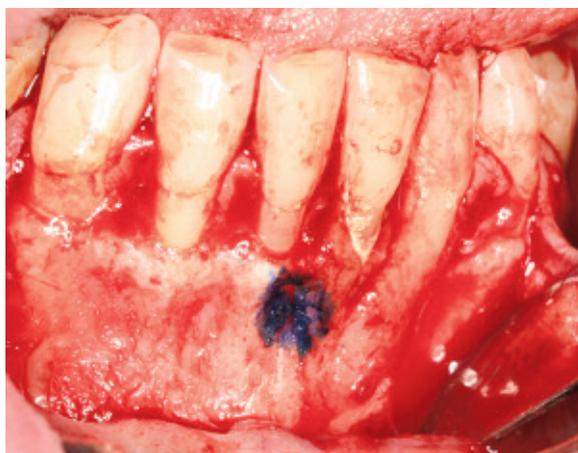
Per poter identificare attraverso questi parametri lo stadio di una patologia è necessario elaborare con attenzione tutti i dati ottenuti mediante esame clinico, indagini di laboratorio (esami ematochimici, ricerca di indicatori tumorali ecc.), esami strumen-

**Tabella III** Classificazione TNM

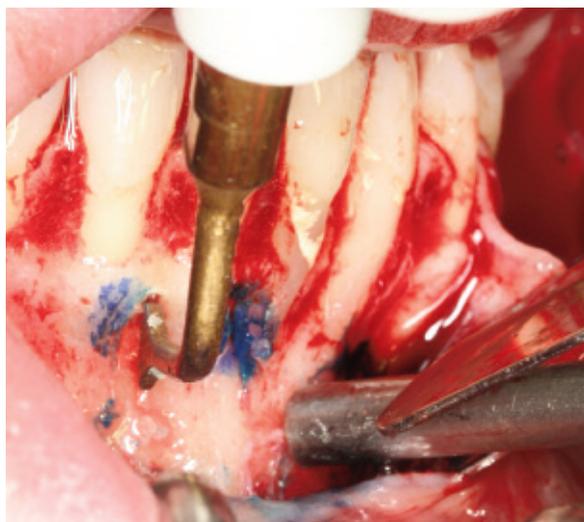
Stadio malattia	Dimensione	Interessamento linfonodi	Metastasi a distanza
Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio II	T2	N0	M0
Stadio III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0,N1	M0
Stadio IV	T4	N1	M0
	Any T	N2,N3	M0
	Any T	Any N	M1



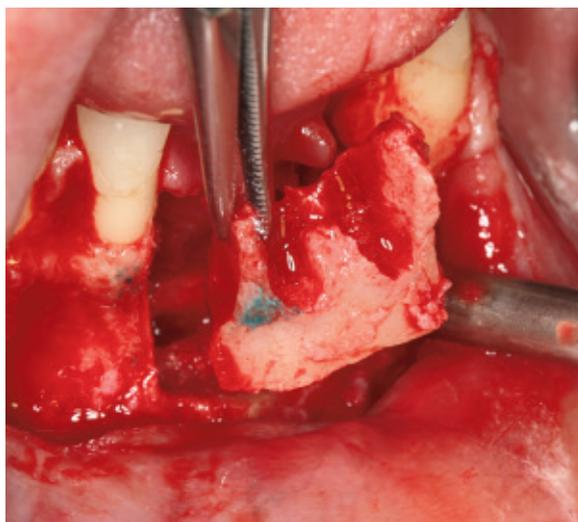
**Fig. 3** Resezione marginale per localizzazione interdentale di lesione neoplastica: presentazione clinica



**Fig. 4** Resezione marginale per localizzazione interdentale di lesione neoplastica: evidenziazione con blu di metilene della porzione interessata



**Fig. 5** Resezione marginale per localizzazione interdentale di lesione neoplastica: osteotomie con bisturi piezoelettrico



**Fig. 6** Resezione marginale per localizzazione interdentale di lesione neoplastica: asportazione del frammento resecato

tali (TAC, RMN, tomografia a emissione di positroni, PET) e analisi istopatologiche. Per semplificare valuteremo gli stadi I e II come precoci e i restanti come avanzati, considerando la presenza di recidive e metastasi come indicatori di uno stadio terminale della patologia.

### Stadio precoce

Gli stadi precoci della patologia (45) prevedono un approccio combinato chirurgico-radioterapico che ha due capisaldi:

- individualizzazione del trattamento;
- controllo delle lesioni secondarie.

Nelle fasi iniziali della patologia, radioterapia e resezione chirurgica possono avere risultati sovrapponibili; per questo motivo è possibile individualizzare il protocollo terapeutico, considerando con attenzione non solo le caratteristiche del tumore (sede, estensione) ma anche quelle del paziente (età, condizioni fisiche generali, aspettati-

ve ecc.), con l'obiettivo di salvaguardare la qualità di vita del malato.

L'eliminazione dei principali fattori di rischio, come fumo e alcool, costituisce il principale strumento per ridurre il rischio di lesioni secondarie al tumore primitivo. Sono state proposte in letteratura anche procedure di chemoprevenzione, ma non vi è accordo sulla loro reale efficacia per questo tipo di neoplasia.

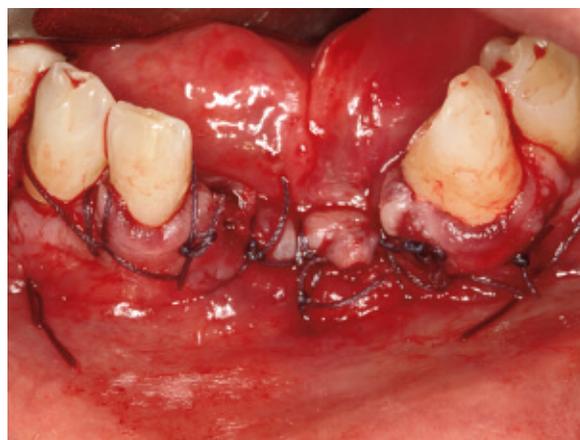
### Stadio avanzato

In caso di lesioni in stadio avanzato (45) ma senza complicanze metastatiche, il gold standard è rappresentato dall'enucleazione chirurgica con ampi margini di sicurezza, combinata con radioterapia postoperatoria.

L'intervento chirurgico deve avere come obiettivo l'eradicazione completa della lesione e l'eventuale ricostruzione contestuale con lembi chirurgici peduncolati o liberi.



**Fig. 7** Resezione marginale per localizzazione interdentale di lesione neoplastica: particolare della sede resecata



**Fig. 8** Resezione marginale per localizzazione interdentale di lesione neoplastica: sutura in sede



**Fig. 9** Resezione marginale per localizzazione interdentale di lesione neoplastica: frammento resecatto

L'elevato rischio di recidiva locale o a distanza può essere in parte ridotto dalla radioterapia postoperatoria in combinazione con una terapia chemioterapica.

Occorre però tenere in considerazione l'intrinseca tossicità di tali combinazioni di terapie, ove, oltre a embricarsi i benefici dei diversi meccanismi di azione, si sovrappongono le specifiche complicanze locali e sistemiche.

In caso di lesioni avanzate non trattabili chirurgicamente, la radioterapia rappresenta la scelta di elezione, in combinazione, quando le condizioni generali del paziente lo consentono, con la chemioterapia.

### Stadio terminale

In caso di recidive e presenza di lesioni metastatiche multiple (45), la chemioterapia rappresenta l'opzione di riferimento, spesso con funzioni solamente palliative.

La re-irradiazione di lesioni primarie ricorrenti sembra ottenere buoni successi, ma non c'è attualmente pieno accordo in letteratura (46).

## 5. Procedure terapeutiche

Più del 40% dei pazienti affetti da carcinoma spinocellulare sono soggetti a lesioni metastatiche, che si localizzano a livello polmonare, epatico, osseo e comprendono le stazioni linfonodali mediastiniche (47).

La sopravvivenza di questi pazienti risulta strettamente correlata allo stadio della malattia e anche alle condizioni generali di salute: la presenza di comorbidità tende infatti a peggiorare la prognosi, che comunque prevede una costante percentuale di sviluppo di lesioni secondarie alla sede primitiva del 4% annuo (48).

La *terapia chirurgica* e la *radioterapia* rappresentano gli elementi cardine nel trattamento del cancro orale, coadiuvati dalla *chemioterapia*. Non ci potrebbe essere però una completa guarigione se non vi fosse una riabilitazione estetica e funzionale del distretto trattato. In quest'ottica, il ruolo della *terapia implantare* in combinazione con la *terapia iperbarica* diventa fondamentale (49).

### 5.1 Terapia chirurgica

#### Principi di trattamento resettivo

Le principali tecniche resettive (50) possono essere così riassunte:

1) *Enucleazione e/o curettaggio*: rimozione locale della lesione, con strumenti in diretto contatto con la stessa; utilizzata per tumori di comprovata benignità.

2) *Resezione in blocco*: rimozione del tumore incidendo in tessuti sani, evitando il diretto contatto con la lesione:

- *resezione marginale o segmentale*: senza soluzione di continuo ossea;
- *resezione parziale*: rimozione a tutto spessore di una porzione del mascellare;
- *resezione totale*: rimozione dell'osso coinvolto;
- *resezione composita*: rimozione del tumore insieme all'osso coinvolto, ai tessuti molli adiacenti e ai linfonodi contigui.

Lo scopo dell'intervento resettivo non consiste solo nella rimozione completa della lesione, eradicando quindi le cellule neoplastiche che potrebbero proliferare e dar luogo a una recidiva, ma anche nell'ottimizzare le conseguenze funzionali dell'intervento: le procedure ricostruttive, quindi, devono essere pianificate prima dell'intervento resettivo e il loro obiettivo ha un ruolo determinante nella scelta tra le diverse tecniche a disposizione.

I metodi utilizzati per raggiungere questo scopo variano enormemente in funzione della natura della lesione: l'identificazione istologica della lesione è un elemento imprescindibile nella formulazione del piano di trattamento (*figg. 3-9*).

Sono numerosi i fattori da considerare nella scelta tra le diverse modalità resettive:

- *aggressività della lesione*: la diagnosi istologica identifica e dirige il trattamento, poiché più di ogni altro singolo fattore, è in grado di condizionare la prognosi;
- *sede anatomica della lesione*: la dislocazione della lesione può complicare l'escissione chirurgica, e influenzare negativamente la prognosi, andando a viziare la radicalità dell'intervento che potrebbe risultare scarsamente controllabile;
- *prossimità di lesioni benigne a denti e strutture neurovascolari*: il tentativo di preservare queste strutture può minare la radicalità dell'intervento;
- *dimensioni del tumore*;
- *durata della lesione*: le lesioni a lenta crescita sembrano avere una prognosi post-chirurgica migliore.

In caso di tumori maligni come il carcinoma a cellule squamose, il trattamento è sempre radicale e richiede una rimozione con ampi margini di tessuto sano.

Risulta inoltre necessario porre l'attenzione anche su altre problematiche, come la presenza e il grado di metastasi, la radiosensibilità e chemiosensibilità del tumore, l'età e le condizioni fisiche generali del paziente e le sue aspettative.

#### Principi di trattamento ricostruttivo

La chirurgia oncologica può comportare diverse conseguenze:

- alterazione dei contorni facciali dovute a soluzioni di continuo a livello osseo;
- comunicazioni oro-nasali;
- comunicazioni oro-antrali;
- menomazioni fonetiche;
- problemi nella deglutizione;
- problemi nella ritenzione della saliva;
- perdita di elementi dentari con alterazione dell'occlusione e della funzione masticatoria;
- possibile compromissione dei tessuti molli.

L'obiettivo della chirurgia ricostruttiva (51) è la riabilitazione funzionale e morfologica, e quindi anche estetica e psicologica, del paziente che ha subito un intervento resettivo, attuabile attraverso diverse fasi:

- ricostruzione dei tessuti molli;
- ricostruzione dei tessuti duri;
- ripristino delle funzioni compromesse.

La valutazione preoperatoria prevede l'analisi della sede e della perdita di sostanza avvenuta in seguito all'intervento chirurgico resettivo, e la scelta dei tempi e delle modalità ricostruttive più idonee.

Le procedure a disposizione del chirurgo sono numerose e differiscono a seconda che si tratti di una ricostruzione *immediata* (al tempo della resezione) o *differita*, e che ci si trovi di fronte a una patologia *benigna* o *maligna*.

Sarà il chirurgo, di volta in volta, a scegliere la metodica più adatta in funzione della natura della patologia, della qualità dei tessuti e delle percentuali di riuscita delle stesse metodiche.

Le diverse opzioni possono essere così riassunte:

1) *Uso di lembi peduncolati o di lembi liberi rivascolarizzati di tessuti molli* (52). Si tratta di lembi costituiti da uno o più tessuti vascolarizzati da un peduncolo, che nel primo caso viene conservato col riposizionamento del lembo, mentre nel secondo caso viene isolato, sezionato e rianastomizzato con tecnica microchirurgica a vasi precedentemente isolati (fig. 10). Indicazioni specifiche sono le comunicazioni oro-antrali e oro-nasali, la ricostruzione del pavimento orale e delle guance.

I limiti di questo tipo di soluzione possono essere l'eccessivo spessore dei tessuti e la mancata ricostruzione della continuità ossea.

La carenza di stabilità delle protesi rimovibili, conseguente a questo tipo di soluzione, non assicura un sufficiente ripristino della masticazione che non può essere riabilitata con terapia implantare.

2) *Stabilizzazione con fissazioni rigide utilizzando placche metalliche con o senza lembi peduncolati miocutanei* (53). In questo caso la soluzione di continuo mandibolare è risolta con una struttura metallica in titanio che vicaria la porzione persa.

I lembi peduncolati miocutanei sono costituiti da tessuto muscolare, cute e sottocute, irrorati da un peduncolo contenente un'arteria, una vena e un nervo, che li nutre con vasi perforanti.

La tecnica risulta di semplice esecuzione, rapida e affidabile.

I vantaggi ascrivibili sono la scarsa morbilità, i costi contenuti e la ridotta ospedalizzazione.

I limiti di questo tipo di soluzione sono l'insufficiente ripristino della masticazione, dovuto alla carenza di stabilità delle protesi rimovibili e all'impossibilità di posizionare impianti.

3) *Innesto autologo mandibolare irradiato* (51). In questo caso la porzione di mandibola associata al tumore viene rimossa in blocco, includendo il condilo e il coronoide del lato interessato; viene poi rimossa la lesione tumorale e i tessuti attigui, quindi si irradia la porzione restante con 100 Gy e la si reimpianta.

La percentuale di successo riportata in letteratura è del 66%, e non ci sono esperienze con impianti (54).

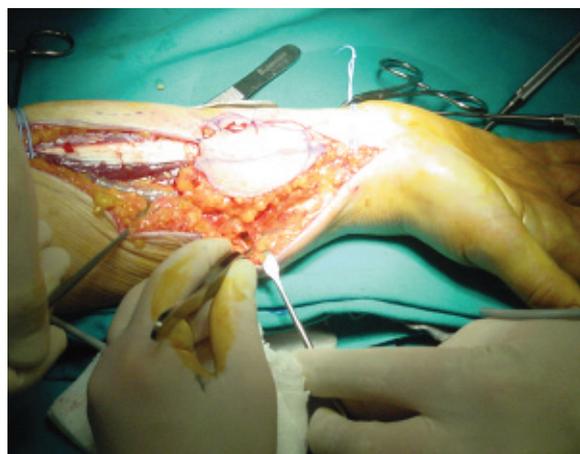


Fig. 10 Allestimento di lembo radiale

4) *Docce in titanio a rete, con innesti di osso autologo*. Si tratta di strutture in titanio che risolvono la soluzione di continuo ossea e consentono il posizionamento al loro interno di innesti ossei sia in blocco che particolati.

Le prime esperienze riportate in letteratura sono associate a un'alta percentuale di fallimento e non prevedono l'utilizzo di impianti (55).

Dall'analisi della letteratura (56) emergono invece dati differenti, che verranno discussi nella sezione del lavoro che tratta le modalità di trattamento correntemente consigliate per la chirurgia ricostruttiva.

5) *Innesti di osso autologo, lembi pedunculati osteomiocutanei o osteomuscolari, lembi liberi rivascolarizzati*. La letteratura riporta il successo del loro utilizzo per il restauro della continuità ossea e il ripristino del contorno facciale:

- innesti autologhi (57);
- lembi pedunculati osteomiocutanei o osteomuscolari (58);
- lembi liberi rivascolarizzati (fig. 11) (59).

I problemi legati a queste metodiche interessano principalmente il ripristino della funzione masticatoria, perché spesso aree ricostruite vengono lasciate senza dentizione, oppure riabilite con protesi mobili, riportando scarsi risultati, data l'instabilità dovuta all'eccessivo spessore dell'osso o della porzione cutanea, e all'assenza del fornice vestibolare; il successo di una protesi mobile in un'area ricostruita è stato indicato inferiore al 20% (60).

Come già accennato precedentemente, esistono sostanziali differenze nel trattamento delle neoplasie in relazione al loro comportamento biologico.

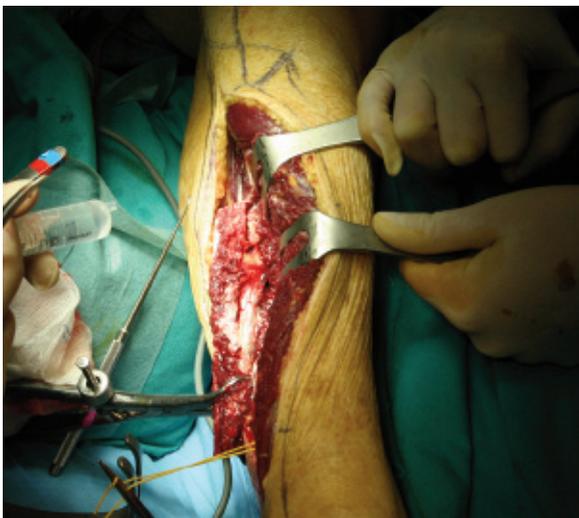


Fig. 11 Allestimento di lembo di fibula

In caso di resezione per tumore *benigno*, ci si trova nelle condizioni migliori per una ricostruzione *immediata* per via endorale. In questi casi la qualità del letto ricevente, non irradiato e non sclerotico, nonché l'abbondanza di tessuti molli e la presenza del periostio, consentono il posizionamento di un innesto, con una sutura ermetica delle parti molli, in un letto ricevente ottimale per il suo attecchimento (periostio).

L'accesso endorale permette di evitare cicatrici più o meno visibili in pazienti spesso giovani, permette di salvaguardare la funzionalità del nervo *marginalis mandibulae*, nonché i tessuti molli e il letto periosteico; particolare attenzione deve essere posta a evitare sovrainfezioni, controllando la carica batterica endorale con un'adeguata terapia antibiotica. L'esecuzione di una sutura endorale ermetica in più strati, che dia garanzia di tenuta e riduca al minimo il rischio di deiscenza, è una condizione necessaria al successo della ricostruzione.

La resezione in caso di tumori *maligni* si accompagna spesso a una perdita più o meno estesa di tessuti molli; l'indicazione assoluta alla ricostruzione immediata viene posta quando i deficit estetici e funzionali (masticazione, deglutizione, fonazione) siano particolarmente gravi, come nel caso di resezione della parte anteriore della mandibola.

La ricostruzione *differita* viene attuata a guarigione oncologica avvenuta e trova applicazione nei casi in cui si ritiene che la malattia possa evolvere in modo rapido, nonostante l'intervento chirurgico o la radioterapia, o quando la demolizione non sia gravata da una notevole perdita delle funzioni e della morfologia.

## 5.2 Radioterapia

La radioterapia (61) ha un ruolo importante nel trattamento delle lesioni maligne del distretto maxillo-facciale e può associarsi al trattamento chirurgico. Il suo impiego dipende in larga misura dalla radiosensibilità intrinseca del tumore, rispetto a quella dei tessuti normali limitrofi.

Viene effettuata mediante l'applicazione di radiazioni ionizzanti di natura elettromagnetica sul tumore, il cui scopo è la morte cellulare mitotica, ossia l'alterazione irreversibile del DNA di cellule rapidamente proliferanti.

In linea teorica dovrebbe distruggere la massa tumorale, causando un danno trascurabile alle strutture normali circostanti. In realtà, induce importanti variazioni nell'integrità fisiologica e anatomica dei tessuti attigui. Gli effetti precoci interessano soprattutto i tessuti molli e comprendono

xerostomia e mucositi diffuse; gli effetti tardivi colpiscono tutti i tessuti, causando ipocellularità, ipovascolarizzazione e un'ipossia gravemente deleteria per le cellule endoteliali e lo stroma connettivale. Si rileva una riduzione al 25-30% della densità vascolare tissutale, responsabile di numerose conseguenze:

- compromissione della rigenerazione ossea;
- aumento del potenziale di infezione della ferita;
- aumento della probabilità di deiscenza della ferita;
- scarsa resistenza dei tessuti molli e duri al trauma chirurgico.

Il possibile sviluppo di osteoradionecrosi dopo radioterapia e trauma chirurgico varia dal 5,8 al 44,2%, e i fattori che contribuiscono a questa evenienza sono (62):

- l'abuso di tabacco;
- l'abuso di alcool;
- la scarsa igiene orale;
- la compromissione dello stato nutrizionale;
- l'intervallo di tempo trascorso tra la terapia radiante e la procedura chirurgica;
- il diverso frazionamento della radioterapia;
- la fonte di radiazioni;
- la dose totale di radiazioni.

Occorre inoltre considerare che dosi superiori ai 65 Gy e un frazionamento maggiore di quello standard risultano spesso associati a un'alta percentuale di complicanze, che raramente incorrono utilizzando fonti di radiazioni ad alta energia e dosi minori ai 48 Gy (63).

#### Modalità di impiego

Il suo impiego (64) dipende in larga misura dalla radiosensibilità intrinseca del tumore, rispetto a quella dei tessuti normali limitrofi. Viene effettuata mediante l'applicazione di radiazioni elettromagnetiche, il cui scopo è quello di provocare un danno irreversibile al DNA delle cellule tumorali.

Le tecniche radioterapiche più frequentemente utilizzate sono la radioterapia interna e la radioterapia esterna.

1) La *radioterapia interna*, utilizzata solitamente per lesioni endocavitarie, comprende:

- la *brachioterapia*, che si avvale di un impianto di iridio collocato a meno di 10 cm dalla massa tumorale;
- la *plesioterapia*, che si avvale di un impianto di iridio collocato all'interno della massa tumorale in modo da ridurre la quantità di radiazione a carico dei tessuti circostanti.

2) La *radioterapia esterna* comprende:

- la *radioterapia a fotoni* che sfrutta raggi a elevata energia

- radioterapia a raggi, ottenuta dal decadimento di isotopi radioattivi di elementi come il cobalto e il radio;

- radioterapia a raggi X, ottenuta con un acceleratore di particelle lineare.

- la *radioterapia a particelle*, che sfrutta particelle subatomiche, il cui uso è però limitato dalla complessità d'uso e dal costo delle apparecchiature, pur mostrando notevoli vantaggi in termini di efficacia biologica relativa (RBE) e trasferimento lineare di energia (LET). Attualmente le subparticelle più frequentemente usate sono i protoni e gli ioni di carbonio.

I vantaggi apportati dalla *high-LET therapy*, rispetto alla radioterapia a fotoni, come dimostrato in diversi lavori, sono i seguenti: le cellule ipossiche, solitamente radioresistenti alla radioterapia convenzionale, vengono eliminate; diminuisce la variazione della radiosensibilità legata alle diverse fasi del ciclo cellulare; diminuisce la possibilità per le cellule tumorali di riparare al danno indotto e, infine, la *high-LET therapy* si è dimostrata essere più efficace sui tumori a lenta crescita.

Le indicazioni per l'uso della radioterapia a particelle sono:

- a) tumori radio resistenti;
- b) vicinanza di organi sani radiosensibili;
- c) basso rischio di metastasi a distanza.

### 5.3 Terapia iperbarica

L'ossigenoterapia iperbarica (HBO) è considerata l'unico presidio in grado di lenire le conseguenze dell'irradiazione.

Risulta in grado di aumentare i livelli di ossigeno nei tessuti ipossici, di stimolare l'angiogenesi e la fibroplasia tissutale e possiede un'azione antibatterica.

Il suo effetto complessivo sull'osso, mediato dall'aumentata ossigenazione, è supportare la sopravvivenza delle cellule osteogenetiche e di sostentarne le richieste metaboliche (63).

L'utilizzo della HBO è indipendente dall'ampiezza dei tessuti irradiati e richiede un rigido protocollo; quello proposto da Marx et al. nel 1985 è il seguente (65):

- 20 sedute di HBO a 2,4 atmosfere assolute, per 90 minuti di ossigeno inspirato, 1 volta al dì per 5-6 giorni alla settimana;
- esecuzione della chirurgia elettiva;

- 10 sedute di HBO a 2,4 atmosfere assolute, per 90 minuti di ossigeno inspirato, 1 volta al dì per 5-6 giorni alla settimana.

È stato dimostrato che questo protocollo aumenta la densità vascolare dei tessuti irradiati fino al 75-80% rispetto ai tessuti non irradiati, mentre la densità dei tessuti irradiati non trattati con HBO risulta del 25-30% rispetto ai tessuti non irradiati.

È di grande rilevanza il fatto che l'aumento della densità vascolare indotto dalla HBO non decresca nel tempo più di quanto avvenga per i normali processi di invecchiamento (66).

La HBO rappresenta un trattamento costoso, che prevede alcuni rischi e alcune controindicazioni.

Esistono controindicazioni assolute, come la presenza di neurite ottica, stati di immunodeficienza e stadi terminali di affezioni polmonari con carattere cronico ostruttivo.

Esistono anche controindicazioni relative che possono essere così elencate:

- gravidanza;
- sferocitosi congenita;
- disturbi apoplettici;
- infezioni dei tratti respiratori superiori;
- stati febbrili;
- disturbi psichiatrici, come la claustrofobia.

In pazienti non correttamente selezionati, si possono verificare svariate conseguenze;:

- disfunzione delle tube di Eustachio;
- rottura della membrana timpanica;
- tossicità da ossigeno;
- sindromi algiche ai denti, ai seni paranasali, alle orecchie;
- embolia gassosa arteriosa;
- pneumotorace;
- problemi da decompressione;
- emorragie dell'orecchio medio;
- sordità;
- cecità o alterazione della vista.

## 5.4 Chemioterapia

Il ruolo della chemioterapia (46,67) nei pazienti affetti da cancro orale in stadio avanzato è coadiuvare l'azione di controllo locoregionale della patologia in combinazione con la terapia chirurgica e la radioterapia. I farmaci impiegati in questo tipo di trattamento sono in grado di colpire sia le cellule tumorali sia quelle normali, e per esercitare il loro effetto hanno bisogno che esista un'elevata proliferazione cellulare; quindi possono agire in determinate fasi del ciclo riproduttivo o limitatamente a certi passaggi del ciclo di replicazione

cellulare. L'azione di questi farmaci antitumorali nell'organismo è indiscriminata, i tessuti con elevato ricambio cellulare, come il midollo osseo, i follicoli piliferi e l'epitelio oro-digestivo sono i più colpiti. I farmaci più utilizzati nel trattamento del carcinoma a cellule squamose sono il metotrexate, il 5-fluoracile, la cisplatina e la bleomicina. In associazione con la radioterapia si somministrano idroxicina, bleomicina o 5-fluoracile. A volte si utilizzano in combinazione 5-fluoracile e cisplatino, metotrexate e 5-fluoracile, e cisplatino e bleomicina.

Nonostante la potenziale capacità di ridurre il numero di metastasi a distanza, nei pazienti con recidive e localizzazioni secondarie multiple resta una terapia di tipo palliativo.

Si riconoscono sostanzialmente due tipi di trattamento chemioterapico:

1) *chemioterapia nel trattamento delle lesioni metastatiche*: la scelta di ricorrere alla chemioterapia deve essere soppesata valutando attentamente il bilancio costi/benefici. La combinazione di terapia chirurgica e radioterapia può deteriorare le condizioni generali del paziente, rendendo inaccettabile il rischio legato alla tossicità dei farmaci chemioterapici;

2) *chemioterapia primaria*: la chemioterapia può essere utilizzata prima o dopo la terapia locale, in combinazione con la radioterapia, con lo scopo di migliorare le condizioni del paziente, ridurre le dimensioni del tumore ed eradicare le micrometastasi, prevenendo lesioni a distanza.

## 6. Aspetti protesici nella riabilitazione dei pazienti resecati

La riabilitazione protesica e funzionale di pazienti parzialmente o totalmente edentuli, sottoposti a chirurgia resettiva, è molto più complessa e meno predicibile rispetto alla riabilitazione di pazienti non oncologici con difetti similari.

I limiti alla riabilitazione dentaria sono imputabili alla distorsione dell'anatomia orale, con alterata qualità delle mucose sottoposte a radioterapia, presenza di tessuto cicatriziale o di cute, modificazione della topografia ossea e scomparsa del fornice.

### 6.1 Soluzioni senza l'utilizzo di impianti

Nelle soluzioni senza utilizzo di impianti (50), per ciò che riguarda il *mascellare superiore* la valutazione prechirurgica da parte del protesista gioca un

ruolo fondamentale: la presa delle impronte e l'allestimento di modelli permette al chirurgo di indicare i possibili margini di resezione.

È infatti necessario preservare la maggior quantità di osso mascellare possibile: anche solo un piccolo supporto osseo offerto dalla regione premaxillare o retrotuberale aumenta drammaticamente la stabilità del presidio protesico.

Il successivo adattamento della protesi removibile risulta più complesso in caso di edentulismo totale, per la scarsa ritentività e la mobilità eccessiva durante la funzione masticatoria.

Nel momento in cui viene creata una soluzione di continuo nell'osso mascellare, viene meno il meccanismo di suzione che normalmente assicura ritenzione alla protesi tradizionale.

Il difetto creato chirurgicamente va efficacemente ingaggiato dall'*otturatore*, per assicurare ritenzione, stabilità, supporto.

La banda cicatriziale che si forma alla giunzione della mucosa buccale con i tessuti molli innestati deve essere usata per migliorare la ritenzione, come anche il rimanente margine del palato molle.

La prognosi di questo tipo di riabilitazione è strettamente legata alla dimensione del difetto e alla sua sede.

La resezione chirurgica in una *mandibola* edentula crea un difetto significativamente più difficile da riabilitare, rispetto a uno simile in un paziente parzialmente edentulo.

Più il difetto è in sede posteriore, più è probabile un buon adattamento al presidio protesico.

Maggiore è la deviazione della mandibola verso il lato resecatto, maggiore sarà l'instabilità della protesi.

Anche la mobilità della lingua ha un importante ruolo nel determinare il successo protesico: nel paziente non oncologico è la prima responsabile del mantenimento della protesi in sede.

È solo grazie alla sua estrema sensibilità e alla complessità dei suoi movimenti che la lingua riesce nello scopo e sono questi gli aspetti che il chirurgo deve assolutamente preservare nella resezione dei settori anteriori del cavo orale.

## 6.2 Soluzioni con l'utilizzo di impianti

Per ciò che riguarda la riabilitazione con impianti osteointegrati, sono possibili due diverse opzioni:

- *protesi fissa supportata da impianti;*
- *protesi mobile assistita da impianti.*

Non c'è accordo in letteratura su quale sia la soluzione migliore.

Alcuni autori, evidenziando l'incapacità dei tessuti molli irradiati a sopportare la sollecitazione meccanica di una protesi removibile su impianti senza andare incontro a irritazione, ulcerazione e osteoradionecrosi, sostengono l'impossibilità di utilizzare, in un paziente irradiato, una protesi che preveda il contatto con i tessuti molli. Altri autori, invece, riconoscono i numerosi vantaggi di una protesi removibile. Sono numerosi i fattori da considerare nella scelta tra una protesi su impianti fissa o removibile (68,69) (*figg. 12-15*).

La *protesi fissa* è completamente sostenuta dagli impianti, con un positivo effetto biomeccanico sull'osso di supporto. Non prevede nessun contatto con la mucosa orale, prevenendo lesioni ulcerative da frizionamento: questo aspetto è molto importante in pazienti resecati, dove i tessuti sono spesso fragili e secchi, per la xerostomia indotta dalla terapia radiante.

Tuttavia è necessario l'inserimento di un numero maggiore di impianti rispetto alla soluzione removibile e anche un posizionamento molto più preciso.

La *protesi assistita* permette invece la sostituzione di tutta la dentatura mancante e lo spessore della flangia protesica può essere modificato per migliorare il supporto delle labbra, il contorno facciale, e per aumentare il controllo della saliva e migliorare la fonetica.

L'accessibilità per le manovre di igiene è massima ed è possibile correggere efficacemente le discrepanze nei rapporti tra le arcate.

Nei pazienti con dentizione attigua alla zona resecata, è in grado di compensare la differenza di altezza che può residuare dopo la ricostruzione.

Esistono però problemi legati all'effetto cantilever che si esercita sugli impianti, dovuto all'estrema ampiezza delle sovrastrutture utilizzate: studi su animali hanno dimostrato che un eccessivo carico di questo genere è in grado di suscitare il rimodellamento dell'osso perimplantare, con perdita di altezza nella porzione più coronale e riduzione del contenuto minerale nella zona più prossima al corpo dell'impianto.

Nella pianificazione della protesi occorre tener conto dell'arcata opposta, della formula dentaria, della forma del processo alveolare residuo, della precedente esperienza protesica e dell'estensione della chirurgia demolitiva, soprattutto se comporta un'alterazione della motilità della lingua.

Il successo di una protesi su impianti nell'arcata mandibolare non è sempre raggiungibile in concomitanza di una protesi convenzionale mascella-

re: questo sembra essere il risultato di forze occlusali, relativamente alte, generate dalla protesi mandibolare su impianti e dalla carenza nel controllo della funzione neuromuscolare consecutiva alla chirurgia.

È richiesta una grossa esperienza nella fabbricazione della protesi convenzionale opposta, specialmente nel rispetto della competenza dei margini e del bilanciamento articolare.

#### *Indicazioni agli impianti*

La soluzione implantologica (51) offre indiscutibili vantaggi rispetto alla soluzione riabilitativa tradizionale. È infatti possibile ottenere una migliore stabilizzazione della protesi, nonostante i limiti imposti dalla modificazione del contorno facciale, dalla carenza di un'adeguata cresta alveolare e dall'alterazione dei movimenti della lingua.

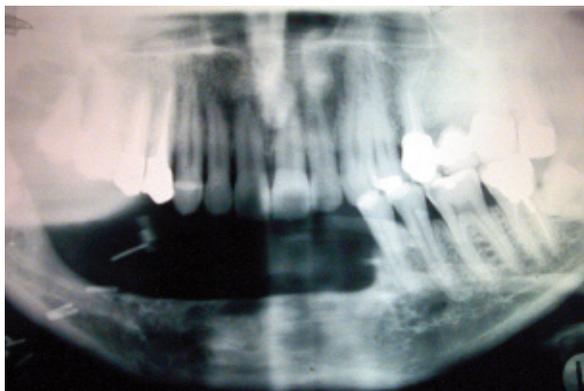
La riduzione o l'eliminazione del problema del sovraccarico dei tessuti molli incide significativamente sulla possibilità di incorrere in ulcerazioni e discomfort.

Intraprendere un piano ricostruttivo che preveda l'utilizzo di impianti osteointegrati significa, però, affrontare procedure chirurgiche aggiuntive, incrementare i costi, allungare i tempi e aumentare i rischi del piano di cure.

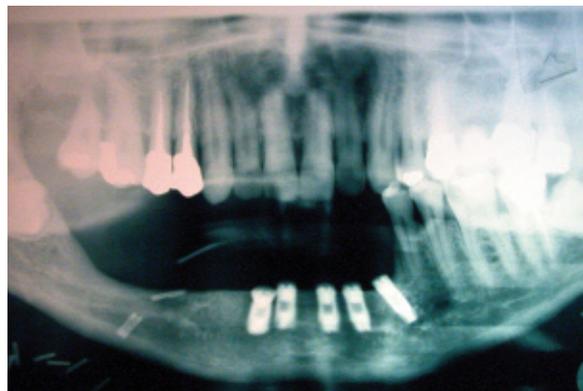
Il successo della terapia implantare dipende molto da un'attenta selezione dei candidati, i cui criteri dovranno considerare parametri specifici dei pazienti oncologici, come la benignità o malignità della patologia.

La letteratura suggerisce di limitare le indicazioni ai seguenti casi (70):

- adeguato rapporto intermascellare;
- sufficiente funzione della lingua;



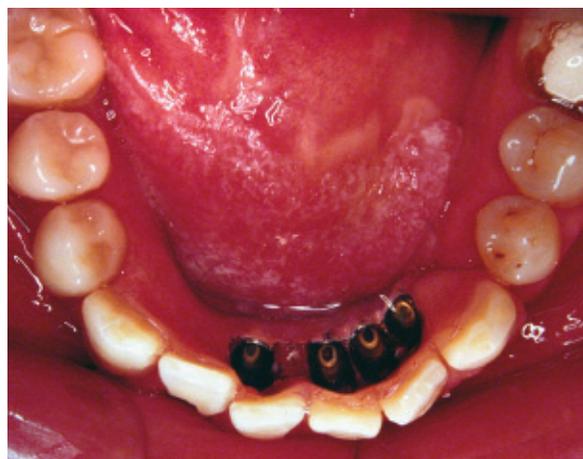
**Fig. 12** Esiti di resezione mandibolare marginale: presentazione radiologica



**Fig. 13** Esiti di resezione mandibolare marginale: riabilitazione con impianti interforaminali, aspetto radiologico



**Fig. 14** Esiti di resezione mandibolare marginale: riabilitazione con protesi fissa su impianti, aspetto clinico, visione frontale



**Fig. 15** Esiti di resezione mandibolare marginale: riabilitazione con protesi fissa su impianti, aspetto clinico, visione occlusale

- potenziale raggiungimento di una sufficiente competenza delle funzioni orali, con l'utilizzo di una protesi;
- sufficiente cooperazione e igiene orale;
- aspettative realistiche;
- buona prognosi del tumore;
- buona salute dei tessuti locali;
- adeguate risorse economiche del paziente.

Sarà opportuno pensare a questo tipo di soluzione solo in previsione di un effettivo miglioramento nella qualità di vita del paziente.

## 7. Complicanze della radio e/o della chemioterapia

Le complicanze della radio e/o della chemioterapia (71,72) possono manifestarsi a livello dei tessuti orali e a livello implantare.

### 7.1 Complicanze a livello dei tessuti orali

Possiamo suddividere le complicanze, in base alla loro modalità di comparsa, in tre gruppi: immediate, a medio termine e a lungo termine.

1) Immediate:

- *infezioni orali*;
- *mucosite*;
- *disgeusia*;
- *glossidinia*;
- *xerostomia*.

2) A medio termine:

- *carie*;
- *necrosi mucosa*;
- *trisma*.

3) A lungo termine:

- *osteoradionecrosi*.

Le *infezioni orali* più comuni sono l'Herpes Simplex e la candidosi, e sono la diretta conseguenza della leucopenia dovuta alla tossicità midollare esercitata dagli antitumorali.

La *mucosite*, che consiste principalmente in atrofia e ulcerazioni multiple della mucosa orale, è conseguenza del danno metabolico sulle cellule epiteliali in replicazione, causato dall'azione degli antitumorali e delle radiazioni; compare dopo 7-15 giorni dall'inizio della radioterapia e scompare dopo 15-20 giorni dalla sua conclusione.

La *disgeusia* (alterazione del gusto) e la *glossidinia* (sindrome della lingua infiammata) sono altre complicazioni causate dalle lesioni delle

papille e dei recettori dei corpuscoli gustativi a seguito dell'irradiazione dei tessuti orali.

La *xerostomia* è dovuta a un danno delle ghiandole salivari maggiori, che rimangono incluse nel campo di irradiazione dei carcinomi orali. Il calo della produzione di saliva inizia dopo circa una settimana dalla terapia radiante con dosi superiori a 20 Gy e può persistere per svariati mesi o anni, a seconda dell'entità del danno sul tessuto ghiandolare.

La diminuzione della quantità di saliva dovuta alla necrosi delle cellule ghiandolari e, di conseguenza, la riduzione dell'effetto tampone sul pH orale, ha come effetto l'insorgenza di *carie rampanti* a rapida evoluzione.

Il *trisma* è un'altra complicanza che si evidenzia dai 3 ai 4 mesi dopo la radioterapia e può essere dovuto a svariate cause, tra cui la fibrosi dei muscoli masticatori dovuta a *necrosi mucose* o per una recidiva del tumore localizzata alla fossa pterigomandibolare.

L'*osteoradionecrosi* è la conseguenza di un danno permanente del letto capillare osseo e degli osteociti causato dalle radiazioni; si manifesta dai 3 ai 6 mesi dopo l'inizio della terapia radiante provocando un'esposizione ossea. I fattori predisponenti lo svilupparsi dell'osteoradionecrosi sono: dosi superiori ai 50 Gy, localizzazione del tumore in prossimità del tessuto osseo e tipo di osso irradiato. L'osso di tipo corticale si danneggia più velocemente rispetto a quello di tipo midollare e ciò spiega come la mandibola venga colpita con maggior frequenza da questo fenomeno, rispetto al mascellare superiore.

### 7.2 Complicanze implantari

La *radioterapia* può provocare una progressiva fibrosi dei vasi e dei tessuti molli orali, provocando in entrambe le strutture una diminuita capacità di guarigione. L'interazione tra le radiazioni ionizzanti e i tessuti provoca un danno a carico dell'osso, del periostio, del tessuto connettivo circostante e dell'endotelio dei vasi (73).

L'osteoradionecrosi rappresenta quindi un fattore di rischio potenziale associato al trattamento implantare, specialmente se le ossa mandibolare e mascellare vengono esposte a radiazioni superiori ai 50 Gy (74).

Con il ricorso al trattamento preventivo con ossigeno iperbarico il tasso di insuccesso della terapia implantare può ridursi dal 60 al 5% circa (75); inoltre, alcuni studi (76) hanno indicato un più

basso rischio di insuccesso se la dose di irradiazione prechirurgica è stata inferiore ai 40 Gy e somministrata 2 o 3 anni prima dell'inserimento dell'impianto.

La *chemioterapia* rappresenta un limitato fattore di rischio per la terapia implantare, sia che gli impianti vengano posizionati prima sia che vengano collocati dopo l'assunzione del farmaco. Sono state invece riportate percentuali di fallimento più elevate in caso di terapia implantare durante l'assunzione del farmaco o nel caso in cui la chemioterapia venga associata alla radioterapia (77).

## 8. Conclusioni

I cardini del trattamento di queste neoplasie sono: la chirurgia, la radioterapia, la chemioterapia, la riabilitazione orale ed extraorale e il follow-up.

L'estensione della neoplasia, le sue caratteristiche di aggressività guidano la scelta tra le diverse terapie, che possono essere utilizzate singolarmente o variamente embricate tra loro.

La riabilitazione orale ed extraorale rappresenta una parte integrante del trattamento di queste neoplasie e deve essere programmata contestualmente alle precedenti (78).

Le procedure a disposizione del chirurgo sono numerose e differiscono a seconda che si tratti di una ricostruzione immediata (al tempo della resezione) o differita, e che ci si trovi di fronte a una patologia benigna o maligna.

L'obiettivo della terapia ricostruttiva è un'adeguata riabilitazione funzionale e morfologica, e quindi anche estetica e psicologica, del paziente che ha subito un intervento resettivo, attuabile attraverso la ricostruzione dei tessuti duri e molli e il ripristino delle funzioni compromesse.

Per ciò che riguarda la terapia riabilitativa esistono due opzioni terapeutiche in relazione al tipo di protesi utilizzata:

- 1) la riabilitazione mediante protesi intraorali;
- 2) la riabilitazione mediante protesi extraorali, che può essere attuata nei casi in cui il ripristino dei difetti conseguenti alla chirurgia resettiva non preveda una fase chirurgica ricostruttiva.

L'alterazione della forma dello scheletro facciale in seguito alla chirurgia resettiva e la sfavorevole anatomia tissutale pongono spesso problemi insormontabili al corretto funzionamento di una protesi, così come era concepita prima dell'utilizzo di impianti osteointegrati.

Tessuto cicatriziale, ripetuti interventi e terapia radiante contribuiscono a disidratare i tessuti mucosi e submucosi, rendendoli meno elastici e inadeguati alle soluzioni convenzionali.

Estese ricostruzioni dei tessuti orali con lembi liberi cutanei o miocutanei, associati o meno a tessuto osseo, comportano spessori e volumi che minano la stabilità e la ritenzione di protesi removibili.

È per questi pazienti che gli impianti osteointegrati hanno aperto una nuova prospettiva di trattamento (79). Il loro sempre più frequente utilizzo li ha resi un elemento fondamentale per il funzionamento dei manufatti protesici nei pazienti oncologici.

Tuttavia, sono numerosi gli aspetti che rendono il posizionamento di impianti osteointegrati in questo particolare tipo di pazienti una difficile sfida sia per il chirurgo che per il protesista.

Il chirurgo deve confrontarsi con un tessuto ricevente che può essere osso nativo, oppure, più di frequente, osso innestato, o che risulta o verrà irradiato. Spesso, poi, sono coinvolte sedi atipiche come gli zigomi, i processi pterigoidei, l'area orbitale; gli impianti potrebbero richiedere innesti di tessuti molli per essere funzionali.

Il protesista, dal canto suo, deve confrontarsi con tessuti caratterizzati da ridotta propriocezione, tessuti cicatriziali, xerostomia, con altezze disomogenee dei processi alveolari e impianti che emergono in un tessuto diverso da quello nativo.

La soluzione implantologica offre indiscutibili vantaggi rispetto alla soluzione riabilitativa tradizionale. È infatti possibile ottenere una migliore stabilizzazione della protesi, nonostante i limiti imposti dalla modificazione del contorno facciale, dalla carenza di un'adeguata cresta alveolare e dall'alterazione dei movimenti della lingua.

La riduzione o l'eliminazione del problema del sovraccarico dei tessuti molli incide significativamente sulla possibilità di incorrere in ulcerazioni e discomfort.

Intraprendere un piano ricostruttivo che preveda l'utilizzo di impianti osteointegrati significa, però, affrontare procedure chirurgiche addizionali, incrementare i costi, allungare i tempi e aumentare i rischi del piano di cure.

Le nuove metodiche ricostruttive assicurano risultati estetici e funzionali migliori delle precedenti, residuando comunque una condizione assolutamente non fisiologica che richiede un attento protocollo di mantenimento e specifiche competenze tecniche. Da qui l'importanza cruciale del follow-

up: i controlli post-trattamento permettono di controllare l'evoluzione della malattia, instaurando precocemente trattamenti di recupero, di programmare una precoce riabilitazione masticatoria e di monitorare il successo a lungo termine di quest'ultima.

### Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

### Bibliografia

- Ramzi S, Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins pathological basis of disease. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1999.
- Cancer Research UK, Online Database, 2005.
- La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Levi F, Corrao G, Negri E. Epidemiology and prevention of oral cancer. *Oral Oncol* 1997;33(5):302-12.
- Rhee JC, Khuri FR, Shin DM. Advances in chemoprevention of head and neck cancer. *Oncologist* 2004;9(3):302-11.
- Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature* 2001;411(6835):355-65.
- Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res* 2003;63(8):1727-30.
- Wreesmann VB, Shi W, Thaler HT, et al. Identification of novel prognosticators of outcome in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2004;22(19):3965-72.
- Kuo WP. Overview of bioinformatics and its application to oral genomics. *Adv Dent Res* 2003;17:89-94.
- Rennefahrt U, Janakiraman M, Ollinger R, Troppmair J. Stress kinase signaling in cancer: fact or fiction? *Cancer Lett* 2005;217(1):1-9.
- Hunter KD, Parkinson EK, Harrison PR. Profiling early head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2005;5(2):127-35.
- Todd R, Donoff RB, Wong DT. The molecular biology of oral carcinogenesis: toward a tumor progression model. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55(6):613-23; discussion 623-5.
- Ha PK, Califano JA. The molecular biology of mucosal field cancerization of the head and neck. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14(5):363-9.
- Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya S. An analysis of risk factors for oral cancer in young people: a case-control study. *Oral Oncol* 2004;40(3):304-13.
- Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nat Rev Cancer* 2003;3(10):733-44.
- Rodriguez T, Altieri A, Chatenoud L, et al. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in young adults. *Oral Oncol* 2004;40(2):207-13.
- D'Alessandro A, Barone A, Aggio A, Giannoni M. Ruolo dell'alimentazione nel cancro orale. *Dent Cadmos* 2008;76(8):37-49.
- Saranath D. Integrated biology and molecular pathology of oral cancer. In: Saranath D. Contemporary Issues in Oral Cancer. New Delhi: Oxford University Press, 2000:30-71.
- Silverman S Jr. Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancers. The outcomes, the trends, the challenge. *J Am Dent Assoc* 2001;132 Suppl:7S-11S.
- Shah JP. Cancer of head and neck. Hamilton: BC Decker, 2001.
- La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Boyle P, Franceschi S. Dietary indicators of oral and pharyngeal cancer. *Int J Epidemiol* 1991;20(1):39-44.
- Rossing MA, Vaughan TL, McKnight B. Diet and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 1989;44(4):593-7.
- Yang YY, Koh IW, Tsai JH, et al. Involvement of viral and chemical factors with oral cancer in Taiwan. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34(4):176-83.
- Syrjänen S. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. *J Clin Virol* 2005;32 Suppl 1:S59-66.
- Tamura K, Sudo T, Senfleben U, Dadak AM, Johnson R, Karin M. Requirement for p38alpha in erythropoietin expression: a role for stress kinases in erythropoiesis. *Cell* 2000;102(2):221-31.
- Chakrabarti O, Veeraghavalu K, Tergaonkar V, et al. Human papillomavirus type 16 E6 amino acid 83 variants enhance E6-mediated MAPK signaling and differentially regulate tumorigenesis by notch signaling and oncogenic Ras. *J Virol* 2004;78(11):5934-45.
- Meissner JD. Nucleotide sequences and further characterization of human papillomavirus DNA present in the CaSki, SiHa and HeLa cervical carcinoma cell lines. *J Gen Virol* 1999;80(Pt 7):1725-33.
- Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988;48(11):3282-7.
- Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in African children. *Br J Surg* 1958;46(197):218-23.
- Burkitt D. A children's cancer dependent on climatic factors. *Nature* 1962;194:232-4.
- Bascones A, Seoane JM, Aguado A, Suarez JM. Cancer y pre-cancer oral. Madrid: Avances, 2003.
- Ficarra G. Manuale di Patologia e Medicina Orale. 3ª Ed. Milano: McGraw-Hill, 2006.
- Greenberg AK, Basu S, Hu J, et al. Selective p38 activation in human non-small cell lung cancer. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26(5):558-64.
- Gum R, Wang H, Lengyel E, Juarez J, Boyd D. Regulation of 92 kDa type IV collagenase expression by the jun aminoterminal kinase- and the extracellular signal-regulated kinase-dependent signaling cascades. *Oncogene* 1997;14(12):1481-93.
- Holvoet S, Vincent C, Schmitt D, Serres M. The inhibition of MAPK pathway is correlated with down-regulation of MMP-9 secretion induced by TNF-alpha in human keratinocytes. *Exp Cell Res* 2003;290(1):108-19.
- Liang B, Wang S, Zhu XG, Yu YX, Cui ZR, Yu YZ. Increased expression of mitogen-activated protein kinase and its upstream regulating signal in human gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005;11(5):623-8.
- Nagler RM, Barak M, Peled M, Ben-Aryeh H, Filatov M, Laufer D. Early diagnosis and treatment monitoring roles of tumor markers Cyfra 21-1 and TPS in oral squamous cell carcinoma. *Cancer* 1999;85(5):1018-25.
- Nagler RM, Kerner H, Laufer D, Ben-Eliezer S, Minkov I, Ben-Itzhak O. Squamous cell carcinoma of the tongue: the prevalence and prognostic roles of p53, Bcl-2, c-erbB-2 and apoptotic rate as related to clinical and pathological characteristics in a retrospective study. *Cancer Lett* 2002;186(2):137-50.

38. Nicolini G, Rigolio R, Scuteri A, et al. Effect of transveratrol on signal transduction pathways involved in paclitaxel-induced apoptosis in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Neurochem Int* 2003;42(5):419-29.
39. Olson JM, Hallahan AR. p38 MAP kinase: a convergence point in cancer therapy. *Trends Mol Med* 2004;10(3):125-9.
40. Todd R, Lingner MW, Kuo WP. Gene expression profiling using laser capture microdissection. *Expert Rev Mol Diagn* 2002;2(5):497-507.
41. Wada T, Penninger JM. Mitogen-activated protein kinases in apoptosis regulation. *Oncogene* 2004;23(16):2838-49.
42. Akervall J. Genomic screening of head and neck cancer and its implications for therapy planning. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263(4):297-304.
43. Silverman S. *Oral Cancer*. 5<sup>th</sup> Ed. Hamilton, ON: BC Decker, 2003.
44. Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ, Bestic N, Zuraw L. Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative Head and Neck Cancer Disease Site Group. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis. *Head Neck* 2001;23(7):579-89.
45. Kowalski LP, Carvalho AL. Natural history of untreated head and neck cancer. *Eur J Cancer* 2000;36(8):1032-7.
46. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, et al. RTOG 96-10: re-irradiation with concurrent hydroxyurea and 5-fluorouracil in patients with squamous cell cancer of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(5):1299-304.
47. Lefebvre JL. Current clinical outcomes demand new treatment options for SCCHN. *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 6:vi7-vi12.
48. Tepperman BS, Fitzpatrick PJ. Second respiratory and upper digestive tract cancers after oral cancer. *Lancet* 1981;2(8246):547-9.
49. Chiapasco M, Abati S, Ramundo G, Rossi A, Romeo E, Vogel G. Behavior of implants in bone grafts or free flaps after tumor resection. *Clin Oral Implants Res* 2000;11(1):66-75.
50. Batsakis JG. *Tumours of the head and neck. Clinical and pathological considerations*. 2<sup>nd</sup> Ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1979.
51. Chiapasco M, Ghisolfi M, Romeo E, et al. Implants for patients with maxillofacial defects and following irradiation. *European Workshop on Periodontology, Charterhouse at Ittingen, Thurgau, Switzerland, 1999*.
52. Brusati R, Chiapasco M. *Elementi di chirurgia oro-maxillo-facciale*. Milano: Masson, 1999.
53. Ryu JK, Stern RL, Robinson MG, et al. Mandibular reconstruction using a titanium plate: the impact of radiation therapy on plate preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(3):627-34.
54. Grätz KW, Sailer HF, Haers PE, Oechslin CK. Mandibular reconstruction with full thickness calvarial bone and temporal muscle flap. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1996;34(5):379-85.
55. Lawson W, Loscalzo LJ, Baek SM, Biller HF, Krespi YP. Experience with immediate and delayed mandibular reconstruction. *Laryngoscope* 1982;92(1):5-10.
56. Keller EE, Tolman D, Eckert S. Endosseous implant and autogenous bone graft reconstruction of mandibular discontinuity: a 12-year longitudinal study of 31 patients. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998;13(6):767-80.
57. Tidstrom KD, Keller EE. Reconstruction of mandibular discontinuity with autogenous iliac bone graft: report of 34 consecutive patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1990;48(4):336-46; discussion 347.
58. Seikaly H, Calhoun K, Rassekh CH, Slaughter D. The clavipectoral osteomyocutaneous free flap. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(5):547-54.
59. Hidalgo DA, Rekow A. A review of 60 consecutive fibula free flap mandible reconstructions. *Plast Reconstr Surg* 1995;96(3):585-96; discussion 597-602.
60. Boyd JB, Mulholland RS, Davidson J, et al. The free flap and plate in oromandibular reconstruction: long-term review and indications. *Plast Reconstr Surg* 1995;95(6):1018-28.
61. Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;64(4):379-90.
62. Kluth EV, Jain PR, Stuchell RN, Frich JC Jr. A study of factors contributing to the development of osteoradionecrosis of the jaws. *J Prosthet Dent* 1988;59(2):194-201.
63. Murray CG, Herson J, Daly TE, Zimmerman S. Radiation necrosis of the mandible: a 10 year study. Part I. Factors influencing the onset of necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6(5):543-8.
64. Martin IC, Cawood JI, Vaughan ED, Barnard N. Endosseous implants in the irradiated composite radial forearm free flap. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992;21(5):266-70.
65. Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc* 1985;111(1):49-54.
66. Marx RE. Mandibular reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51(5):466-79.
67. Krakoff IH. Systemic treatment of cancer. *CA Cancer J Clin* 1996;46(3):134-41.
68. Joint working party from the British Society for the Study of Prosthetic Dentistry and the British Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Guidelines on standards for the treatment of patients using endosseous implants. In: Ogden A (ed). *Guidelines in Prosthetic and Implant Dentistry*. London: Quintessence, 1996:17-25.
69. Weischer T, Mohr C. Ten-year experience in oral implant rehabilitation of cancer patients: treatment concept and proposed criteria for success. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14(4):521-8.
70. Gürlek A, Miller MJ, Jacob RF, Lively JA, Schusterman MA. Functional results of dental restoration with osseointegrated implants after mandible reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1998;101(3):650-5; discussion 656-9.
71. Shih A, Miaskowski C, Dodd MJ, Stotts NA, MacPhail L. A research review of the current treatments for radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer. *Oncol Nurs Forum* 2002;29(7):1063-80.
72. Worthington HV, Clarkson JE. Prevention of oral mucositis and oral candidiasis for patients with cancer treated with chemotherapy: cochrane systematic review. *J Dent Educ* 2002;66(8):903-11.
73. Yerit KC, Posch M, Seemann M, et al. Implant survival in mandibles of irradiated oral cancer patients. *Clin Oral Implants Res* 2006;17(3):337-44.
74. Adamo AK, Szal RL. Timing, results, and complications of mandibular reconstructive surgery: report of 32 cases. *J Oral Surg* 1979;37(10):755-63.
75. Granström G, Jacobsson M, Tjellström A. Titanium implants in irradiated tissue: benefits from hyperbaric oxygen. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1992;7(1):15-25.

76. Franzén L, Rosenquist JB, Rosenquist KI, Gustafsson I. Oral implant rehabilitation of patients with oral malignancies treated with radiotherapy and surgery without adjunctive hyperbaric oxygen. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995;10(2):183-7.
77. Wolfaardt J, Granstrom G, Friberg B, Jha N, Tjellstrom A. A retrospective study on the effect of chemotherapy on osseointegration. *J Fac Somato Prosth* 1996;2:99-107.
78. Sardella A, Lodi G, Demarosi F, Rimondini L, Carrassi A. Prevenzione e diagnosi precoce del cancro orale. *Dent Cadmos* 2008;76(3):1-37.
79. Marx RE, Morales MJ. The use of implants in the reconstruction of oral cancer patients. *Dent Clin North Am* 1998;42(1):177-202.

*Pervenuto in redazione nel mese di marzo 2009*

Fabrizio Carini  
via Pergolesi 33  
20052 Monza  
f.carini@hsgerardo.org