

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI VERONA

SCUOLA DI DOTTORATO IN

SCIENZE APPLICATE DELLA VITA E DELLA SALUTE

Coordinatore Prof. Simone Accordini

TESI DI DOTTORATO

La correlazione tra microbiota del cavo orale e quadri di parodontopatia nei pazienti oncologici con ricostruzioni con lembi liberi microchirurgici fascio-cutanei per neoplasie del cavo orale:

Stato dell'arte e prospettive future.

Relatore

Ch.mo Prof. Dario Bertossi

Dottorando:

Riccardo Nocini

VR487279

Anno Accademico 2022/2023

RIASSUNTO DELLO STUDIO

Obiettivo

Valutare il ruolo del microbiota associato a conclamati stati di parodontopatia in pazienti affetti da neoplasie maligne del cavo orale, sottoposti a chirurgia oncologica maggiore con ricostruzione con lembi microvascolari fascio cutanei. Valutare quindi possibili problematiche di deiscenze delle ricostruzioni nell'immediato post operatorio o di recidive anche a lungo termine date da questo stato di alterazione del microbiota.

Metodi

Nell studio sono stati inclusi 121 pazienti affetti da neoplasie del cavo orale, sottoposti a chirurgia demolitiva maggiore e ad un contestuale intervento ricostruttivo con lembi microvascolari fascio-cutanei (ALT e RFFF). È stata eseguita una valutazione perioperatoria per la presenza di una parodontopatia come fattore indicante un quadro di alterazione del microbiota e le possibili conseguenze su possibili influenze nella riuscita della ricostruzione e da un punto di vista di recidive neoplastiche.

Risultati

Il ruolo del microbiota nei pazienti con neoplasie del cavo orale si è evidenziato essere presente in un discreto numero di pazienti, tutti i pazienti che hanno avuto un insuccesso del lembo presentavano importanti parodontopatie e dei pazienti che durante il periodo di follow up hanno mostrato una recidiva XX su XX presentavano parodontopatie e conseguentemente ciò fa supporre delle alterazioni del microbiota.

Conclusioni

Nonostante il campione limitato, i risultati suggeriscono che i pazienti con neoplasie del cavo orale presentano in maniera frequente anche parodontopatie e che tale condizione influisce in maniera minima sulla riuscita della ricostruzione microvascolare ma, ha una rilevanza statistica più evidente per il rischio di recidive neoplastiche sia in sede primitivi che in regione latero-cervicale linfonodale.

SOMMARIO

RIASSUNTO DELLO STUDIO.....	II
1 INTRODUZIONE.....	1
1.1 Il microbiota del cavo orale	1
1.2 Il microbiota in correlazione alle parodontopatie	1
1.3 La chirurgia ricostruttiva nel testa e collo	2
2 DISEGNO E RAZIONALE DELLO STUDIO.....	3
3 MATERIALI E METODI.....	4
3.1 Popolazione	4
3.2 Tecniche Chirurgiche	4
3.2.1 Lembo Microvascolare Anterolaterale di Coscia (ALT)	4
3.2.2 Lembo Microvascolare di Radiale.....	9
3.3 Valutazioni odontoiatriche	19
3.4 Strumentario	20
3.4.1 Microscopio Zeiss Pentero B900	20
3.4.2 Vitom 3-D	22
3.4.2 Ecodoppler	23
4 FOLLOW UP E VALUTAZIONI CLINICO STRUMENTALI	25
5 DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	25
5.1 Risultati	25
5.2 Discussione	25
5.3 Conclusioni	26
6 Bibliografia	27
7 Ringraziamenti	32

1 INTRODUZIONE

1.1 Il microbiota del cavo orale

Negli ultimi anni, la conversazione attorno ai temi del microbioma e del microbiota è molto cresciuta. Molto spesso i termini “microbiota” e “microbioma” vengono utilizzati come sinonimi, ma non lo sono veramente. Infatti, si riferiscono a due concetti molto diversi. Innanzitutto, è fondamentale fare chiarezza sul fatto che ci sono diversi tipi di microbioma e di microbiota, quali per esempio quelli orali, intestinali o della pelle, tra gli altri. Più nel dettaglio, per microbiota si intende la popolazione di microorganismi (batteri, funghi, protozoi e virus) che convivono con un organismo senza danneggiarlo, che contribuiscono, in condizioni normali, al funzionamento del sistema immunitario. È molto importante che si mantenga in uno stato di equilibrio, detto eubiosi. Mentre, il microbioma è l'insieme del patrimonio genetico e delle interazioni ambientali della totalità dei microrganismi di un ambiente definito e che viene espresso dal microbiota. Quando il microbiota è in uno stato di eubiosi, cioè in una condizione di equilibrio con l'organismo, porta all'esecuzione di funzioni complesse con vantaggio reciproco. La transizione dall'eubiosi alla disbiosi, cioè quando l'equilibrio viene meno, permette ai microrganismi potenzialmente patogeni di colonizzare o di diventare prevalenti e causare infiammazioni gengivali e le malattie parodontali o perimplantari. Perciò è necessario ripristinare e mantenere l'equilibrio, per esempio assumendo probiotici, ovvero microrganismi vivi che, quando vengono ingeriti, permettono di esercitare funzioni benefiche per l'intero organismo. Infatti, la somministrazione di probiotici ha una serie di benefici sulla mucosa orale, sull'apparato respiratorio e l'apparato intestinale.

1.2 Il microbiota in correlazione alle parodontopatie

Il microbiota orale rappresenta una parte importante del microbiota umano e comprende da diverse centinaia a diverse migliaia di specie diverse. È una parte normale della cavità orale e ha un'importante funzione di protezione dalla colonizzazione di batteri estrinseci che potrebbero compromettere la salute sistemica. D'altro canto, le malattie orali più comuni (carie, gengivite e parodontite)

hanno origine dai microrganismi. Mentre negli ultimi 100 anni la ricerca (medica) si è concentrata sulla fase planctonica dei batteri, oggi è generalmente noto che i microrganismi orali sono organizzati come biofilm. Su tutte le superfici non distaccanti del cavo orale inizia a formarsi la placca dentale, che soddisfa tutti i criteri per un biofilm microbico ed è soggetta alla cosiddetta successione. Quando il sensibile ecosistema risulta in equilibrio, a causa di un sovraccarico o di un sistema immunitario debole, diventa una sfida per la salute locale o sistemica. Pertanto, la strategia più comune e lo standard d'oro per la prevenzione della carie, della gengivite e della parodontite è la rimozione meccanica di questo biofilm da denti, restauri o protesi dentali mediante l'uso regolare dello spazzolino da denti. [1-3]

1.3 La chirurgia ricostruttiva nel testa e collo

I lembi liberi microchirurgici sono oggi considerati lo stato dell'arte nella ricostruzione della testa e del collo dopo resezioni di tumori avanzati. I lembi liberi forniscono un restauro funzionale ed estetico superiore con una minore morbilità del sito donatore. Questo studio descrive in dettaglio il nostro approccio a questa procedura impegnativa e complessa. Il trasferimento di tessuto libero può essere visto come costituito da 4 fasi essenziali: (1) valutazione del difetto, (2) preparazione dei vasi riceventi, (3) selezione e raccolta del lembo e (4) inserimento del lembo e anastomosi microchirurgiche. I dettagli essenziali di ogni passaggio sono evidenziati. L'attenzione meticolosa a ogni passaggio è importante perché ognuno svolge un ruolo cruciale nel successo complessivo della procedura. I lembi che possono essere considerati come cavalli da battaglia nella nostra pratica sono l'anterolaterale di coscia, il lembo radiale, il lembo di gran dorsale ed il lembo di fascia temporale. Vengono discusse questioni uniche relative all'indicazione, alla cura perioperatoria e alla gestione dei lembi liberi del testa e collo. La gestione delle complicanze, in particolare quelle che minacciano la sopravvivenza del lembo, è di fondamentale importanza.

2 DISEGNO E RAZIONALE DELLO STUDIO

Il razionale del presente studio è volta ad una valutazione sul ruolo della parodontopatia ed in maniera consequenziale del microbiota sul percorso perioperatorio dei pazienti con neoplasie maligne del cavo orale che vengono trattati con chirurgia maggiore e ricostruzione con lembi microvascolari. Il disegno dello studio è basato su una valutazione retrospettiva monocentrica delle Unità Operative Complesse di Otorinolaringoiatria e di Chirurgia Maxillo Facciale afferenti al Dipartimento Testa e Collo dell'Università degli Studi di Verona. L'obiettivo di questo studio è quello di verificare il ruolo del microbiota e la sua incidenza in forma di parodontopatia nei pazienti affetti da neoplasie maligne del cavo orale. L'andamento post operatorio delle ricostruzioni con lembi microvascolari di tipo fascio-cutaneo e se ne può essere alterato da una presenza di parodontopatia. Infine valutare gli outcome oncologici che possono essere influenzati da alterazioni del microbiota. Così come vi sono già pubblicati in letteratura svariati studi che riportano dei ruoli protettivi o di pericolo per alterazioni del microbiota, lo studio voleva analizzare il rischio di recidive di malattie. La metodica utilizzata ed il metodo di valutazione di possibili alterazioni del microbiota stesso sono state valutando il quadro parodontale dei pazienti trattati sapendo come sia scientificamente comprovato che un quadro di parodontopatia sia correlato ad una alterazione del microbiota. Sono quindi stati presi in esame tutti i pazienti che presentavano patologia neoplastica meritevole di chirurgia maggiore, in questo studio non sono stati presi in esame i pazienti con patologia neoplastica in stadi precoci (T1 e T2 al primo stadio).

3 MATERIALI E METODI

3.1 Popolazione

Lo studio ha preso in esame i pazienti sottoposti a chirurgia ricostruttiva con lembi microvascolari per neoplasie a carico del cavo orale tra il 2014 ed il 2023. Sono stati inclusi tutti i pazienti sottoposti a ricostruzioni microvascolari con lembi fascio-cutanei ovvero con il lembo anterolaterale di coscia (ALT) ed il lembo radiale (RFFF). Il totale della popolazione presa in esame è di 121 pazienti. Di questi 121 pazienti **XX** presentavano parodontopatia, **XX** non presentavano patologia parodontale, come comprovato in letteratura da alterazioni del microbiota possono comparire quadri parodontali di gravità variabile.

Dei **XX** pazienti che presentavano parodontopatia 7 di questi hanno evidenziato problematiche nella riuscita della ricostruzione con lembo microvascolare, con il fallimento dello stesso e la necessità di una revisione chirurgica. Da un punto di vista oncologico 24 hanno evidenziato una recidiva di malattia che in 18 pazienti è risultata in sede primitiva e per 6 pazienti in sede linfonodale laterocervicale.

	INSUCCESSO DEL LEMBO	RECIDIVA
Parodontopatia SI	3	14 (58,5%)
Parodontopatia NO	4	10
TOTALE PAZIENTI 121	7	24

3.2 Tecniche Chirurgiche

3.2.1 Lembo Microvascolare Anterolaterale di Coscia (ALT)

Negli ultimi anni il lembo anterolaterale di coscia ha rimpiazzato molti altri lembi microchirurgici nella pratica chirurgica. Il lembo radiale è stato messo in discussione a causa della vistosa cicatrice e del trapianto di cute all'avambraccio. Al lembo di muscolo retto addominale è stato invece preferito il lembo anterolaterale di coscia a causa della minore morbidity del sito donatore. Il fattore

che probabilmente ha avuto più peso nel successo di questo particolare lembo rivascolarizzato è la sua duttilità. Esso, infatti, può essere allestito in maniera variabile, come variabili possono essere le formazioni anatomiche in esso comprese. Questo lo rende sfruttabile sia per ricostruzioni semplici sia per applicazioni chirurgiche che richiedono l'allestimento di lembo chimerico. Inoltre il lembo rivascolarizzato anterolaterale di coscia ha dimostrato di avere una curva di apprendimento minore rispetto ad altri lembi rivascolarizzati chirurgici, rendendolo così preferibile anche per i chirurghi meno esperti⁵¹⁻⁵³. Esistono vantaggi incontestabili nell'utilizzo di questo lembo che possono essere anche così riassunti:

Vantaggi a carico del sito donatore :

- Anatomia del sito donatore costante morbilità minima del sito donatore peduncolo vascolare largo e lungo che permette anastomosi facile e sicura

Vantaggi a carico del sito ricevente :

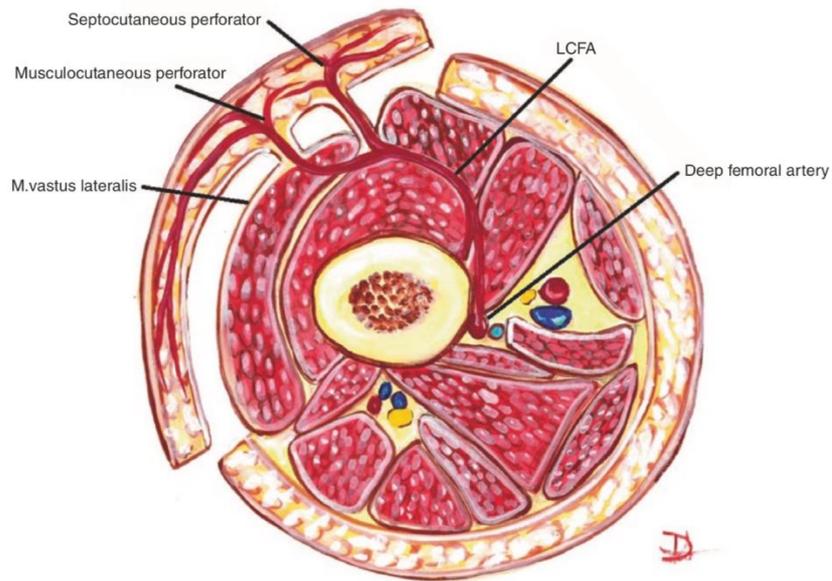
- L'abbondanza del tessuto molle permette di progettare lembi sia di piccole sia di grandi dimensioni
- Buona consistenza e aspetto estetico ad eccezione dell'abbondante peluria tipica nell'uomo
- Possibilità di innervazione buona dissezione chirurgica relativamente complessa

Gli unici svantaggi che sono stati riconosciuti al lembo anterolaterale di coscia sono le variazioni anatomiche e la presenza e la crescita di peli nell'uomo.

Anatomia

Il lembo si localizza a livello del terzo medio laterale della coscia tra il bordo mediale del muscolo retto femorale e il bordo laterale del muscolo vasto laterale.

Figura 1 : Il lembo e la sua innervazione



Trattasi di un lembo di tipo fasciocutaneo che può raggiungere dimensioni di 12 x 20cm.

L'innervazione viene garantita dal nervo femorale cutaneo laterale. Questo nervo sensitivo è localizzato dai 7 ai 10 cm inferiormente rispetto alla spina iliaca superiore e corre attraverso la fascia profonda per poi superficializzarsi a livello del margine mediale del muscolo tensore della fascia lata (figura 1).

Il peduncolo vascolare dominante è costituito da un ramo sottocutaneo di una branca discendente dell'arteria circonflessa laterale femorale e dalle rispettive vene comitanti. La sua sorgente arteriosa è l'arteria femorale profonda. Il vaso possiede lunghezza di 12 cm ed un diametro di 2 mm (figura 2).

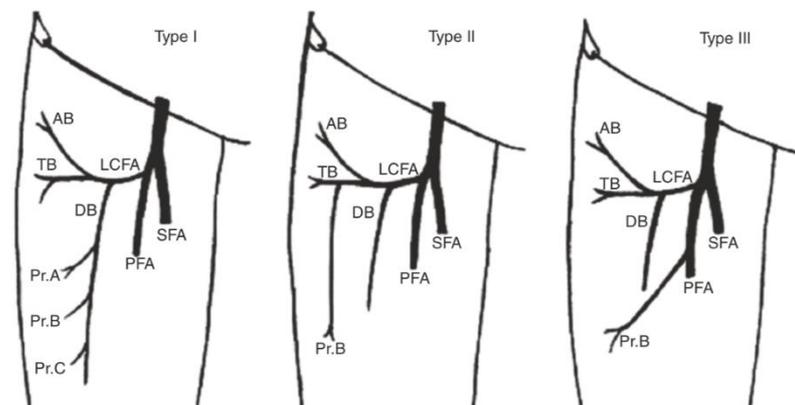


Figura 2 : La vascolarizzazione del lembo

Tecnica chirurgica

Un lembo anterolaterale rivascularizzato di coscia può essere isolato attraverso una tecnica chirurgica costituita da varie precise fasi successive : Disegno dei confini del lembo sulla cute ed in particolare una linea dalla spina iliaca anteriore al bordo laterale della patella.

Individuazione dei vasi perforanti con la sonda Doppler
Esecuzione dell'incisione sulla cute medialmente rispetto all'asse disegnato in precedenza.

Individuazione del vaso perforante sottocutaneo se è presente.

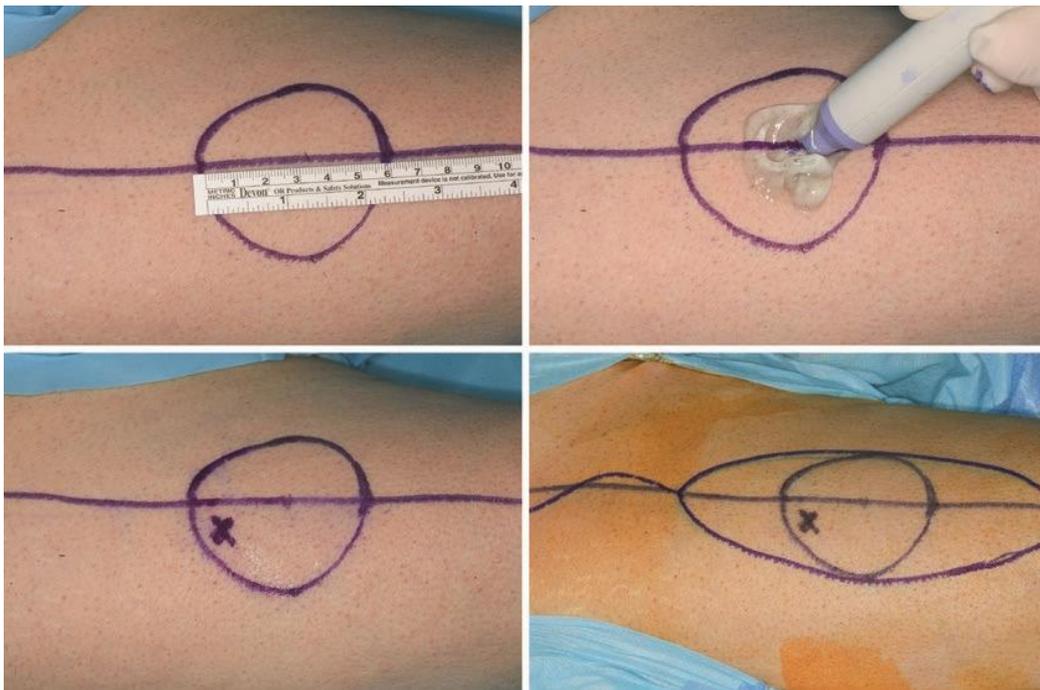


Fig. 2

Individuazione della branca discendente dell'arteria femorale circonflessa laterale
Individuazione del vaso perforante muscolocutaneo ed isolarlo dal muscolo vasto laterale.

Isolamento e prelievo il lembo.

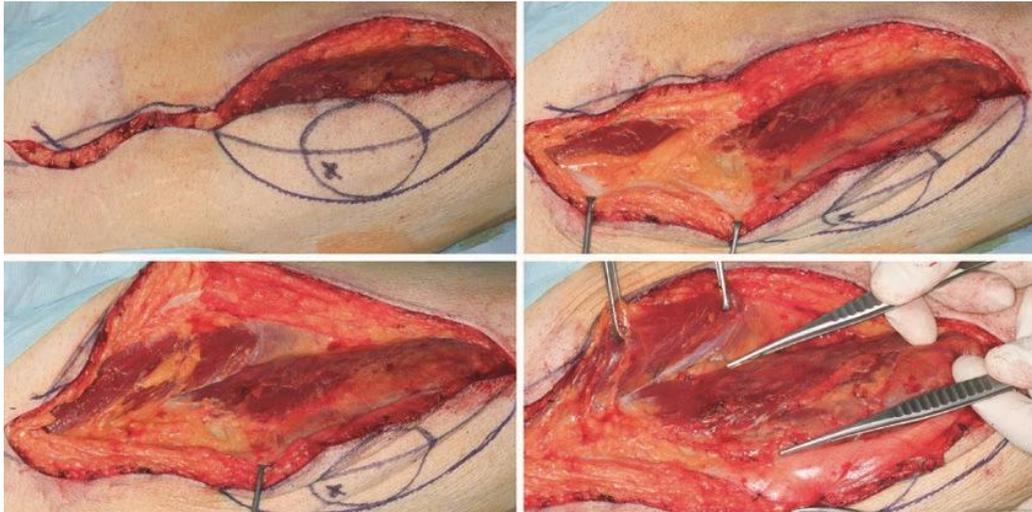


Fig. 3

E' opportuno ricordare che è possibile isolare il lembo anche di fronte ad inaspettate varianti anatomiche utilizzando varie opzioni quali la ricerca del vaso perforante nella coscia superiormente, convertire il lembo in un lembo di tensore della fascia lata oppure, estrema ratio, allestire un lembo controlaterale.

Tecniche di snellimento del lembo

Viene consigliato di intervenire sul lembo, prima della fase di trasferimento, attraverso alcune semplici operazioni quali : La preservazione del grasso e della fascia per una distanza di un centimetro radicalmente rispetto al vaso perforante. La preservazione del grasso attorno alle vene al di sotto del derma, escludendo la fascia superficiale. Prevenzione del “kinking” e del “twisting” del vaso perforante. Sono importanti tre accorgimenti per evitare l’ingincchiamento e la torsione del peduncolo: lasciare del tessuto molle e della fascia attorno al vaso perforante maneggiare il lembo con cura utilizzare una sutura guida temporanea che formi un triangolo tra il peduncolo, il lembo e la sutura.

Ulteriori considerazioni devono essere fatte a riguardo del trattamento delle formazioni anatomiche nervose comprese nel lembo e nei distretti limitrofi. L’operatore dovrà infatti impegnarsi nel preservare la funzione residua motoria del muscolo vasto laterale. Inoltre l’operatore deve, laddove possibile, anastomizzare il nervo muscolocutaneo laterale per ottenere un lembo sensibile.

Non di minor importanza sono poi alcuni accorgimenti estetici di cui il chirurgo deve sempre tener presente. Innanzi tutto quando il lembo supera gli 8 cm d'estensione si deve sempre effettuare un innesto di cute per chiudere il sito donatore. Il sito ricevente deve essere sottoposto a snellimento grazie a tecniche utilizzate sia direttamente sul lembo, sia sul sito ricevente come la liposuzione e la depilazione. [4-6]

3.2.2 Lembo Microvascolare di Radiale

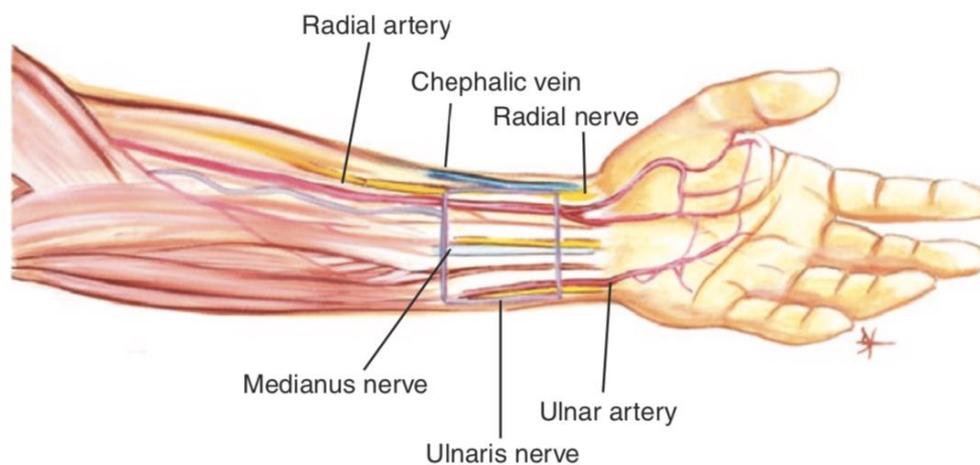


Fig. 1

Dopo essere passata sotto l'aponeurosi del bicipite, l'arteria brachiale si divide nelle arterie radiale e ulnare, a circa un cm sotto il legamento del gomito. L'arteria radiale è situata nel setto intermuscolare laterale che separa i compartimenti flessore ed estensore dell'avambraccio. La sua metà superiore corre in profondità tra il muscolo brachioradiale e il muscolo pronatore rotondo, mentre la sua metà inferiore corre tra i tendini del brachioradiale e il flessore radiale del carpale. Il polso radiale è palpabile nel polso, medialmente alla punta del processo stiloideo del radio, e l'arteria è coperta solo dalla fascia e dalla pelle. L'arco palmare profondo è formato dall'arteria radiale che si unisce al ramo profondo dell'arteria ulnare tra il primo e il secondo osso metacarpale. Lungo il suo corso, l'arteria radiale risale fino a 9-17 rami settocutanei per rifornire la fascia e la pelle sovrastanti. Tutte queste ramificazioni, con un diametro medio di 0,5 mm, formano una ricca rete di

vascolarizzazione negli strati sottocutanei, insieme alle ramificazioni fasciocutanee delle arterie ulnare, brachiale e interossea. I rami fasciocutanei distali dell'arteria radiale possono adeguatamente perfondere tutta la pelle dell'avambraccio.

L'apporto sanguigno periostale al radio distale si basa sui rami dell'arteria radiale che raggiungono i muscoli flessore lungo profondo del pollice e pronatore quadrato; le perforanti passano anche attraverso il setto intermuscolare laterale dall'arteria radiale al periostio. Queste perforatrici consentono di prelevare un lembo osteocutaneo radiale dell'avambraccio comprendente la faccia anterolaterale distale del radio. Il lembo libero dell'avambraccio radiale (RFFF) presenta due sistemi di drenaggio venoso: uno profondo, composto da due vene comitanti che accompagnano l'arteria radiale e un sistema superficiale, composto principalmente dalla vena cefalica lateralmente e dalla vena basilica medialmente.

La vena cefalica nasce dalla rete venosa dorsale, attorno al margine laterale dell'avambraccio distale. È una vena grande e dalle pareti spesse che scorre in una posizione costante in profondità fino al piano del grasso sottocutaneo. A livello del gomito, la vena cefalica decorre fino al lato anterolaterale del braccio, superficialmente in corrispondenza del solco tra il muscolo brachioradiale e il muscolo bicipite. La vena basilica decorre in profondità nel piano adiposo lungo il lato mediale dell'avambraccio.

Nella faccia volare dell'avambraccio si può incontrare un'ampia varietà di connessioni venose. La vena cubitale mediana del gomito si unisce alla vena basilica e alla vena cefalica nell'avambraccio prossimale. Una vena corta, la vena perforante cubitale, collega i sistemi profondo e superficiale a livello della fossa antecubitale. Tali connessioni permettono, in casi selezionati, di drenare sia il sistema venoso superficiale che quello profondo con un'unica anastomosi.

Inoltre una serie di vene più piccole formano una sorta di rete sottocutanea. Sia i sistemi superficiali che quelli profondi sono ugualmente in grado di drenare il sangue dalla pelle dell'avambraccio. Le molteplici connessioni tra le vene comitanti e le vene superficiali costituiscono la base per l'utilizzo di uno di questi due sistemi per drenare il lembo. L'innervazione cutanea dell'avambraccio origina dalla porzione antibrachiale laterale e mediale.

nervi cutanei. Il nervo cutaneo antibrachiale laterale (LCAN) è un'estensione del nervo muscolo-cutaneo che fornisce i muscoli flessori della parte superiore del braccio. Dopo aver perforato la fascia profonda della fossa cubitale, scorre in profondità sotto la vena cefalica per scendere lungo l'avambraccio radiale fino al polso. Con il suo ramo anteriore innerva la pelle della metà laterale della superficie anteriore dell'avambraccio. Il ramo posteriore fornisce la sensazione all'avambraccio posterolaterale.

Il nervo cutaneo antibrachiale mediale attraversa la fascia profonda nella parte mediale della parte medio-superiore del braccio. Si divide in un ramo anteriore ed uno posteriore. Il ramo anteriore discende anteriormente alla vena basilica e innerva la pelle della faccia anteromediale dell'avambraccio. Il ramo posteriore si trova anteriormente all'epitroclea dell'omero e innerva la pelle della superficie posteromediale dell'avambraccio.

Il nervo radiale ha componenti sia motorie che sensoriali. Nell'avambraccio si divide in un ramo motorio profondo e in un ramo sensoriale superficiale.

Il ramo profondo del nervo radiale si avvolge attorno al radio e va a giacere sulla membrana interossea posteriore.

Il ramo superficiale del nervo radiale, nel suo primo tratto, decorre nell'avambraccio, in profondità fino al brachioradiale, e poi passa lateralmente al tendine brachioradiale dove diventa superficiale, fornendo sensazioni attraverso i nervi digitali dorsali al dorso del nervo radiale. mano, pollice, indice e medio.

Sin dalla descrizione iniziale della RFFF da parte di Song R. nel 1982, il sistema venoso superficiale è stato considerato come il drenaggio venoso primario di questo lembo. I sistemi venosi superficiali sono preferiti dalla maggior parte dei chirurghi per il diametro maggiore e la parete più spessa dei vasi, e una conseguente più facile anastomosi. Inoltre, il decorso indipendente e relativo distante della vena cefalica e dell'arteria radiale, consente un più semplice posizionamento e manovrabilità sia della vena che dell'arteria, l'una rispetto all'altra, nel sito ricevente.

Si discute quale dei sistemi venosi sia quello dominante, se quello superficiale o quello profondo. L'Ichinose et al. Uno studio emodinamico ha dimostrato che, in una fase iniziale dopo il sollevamento del lembo, le vene comitanti hanno un volume di drenaggio doppio per unità di tempo rispetto alla vena cefalica e nel 60%

dei casi non vi è alcuna comunicazione evidente tra la vena profonda e quella cefalica. sistema venoso superficiale.

Futran et al. hanno suggerito che una singola anastomosi venosa del sistema sottocutaneo fornisca un adeguato drenaggio del lembo riducendo il tempo operatorio. La preoccupazione maggiore dei sostenitori dell'anastomosi venosa superficiale unica è l'inadeguatezza del calibro delle vene profonde. Per superare questo limite Gottlieb et al. propose la dissezione del peduncolo fino alla fossa antecubitale in prossimità della confluenza delle due vene comitanti. In ogni caso la comunicazione tra i due sistemi è assente nel 40% dei casi; inoltre, aumenta il tempo della dissezione e la morbilità del sito donatore, e un peduncolo di lunghezza non necessaria tende ad essere soggetto a attorcigliamenti. D'altro canto, l'anastomosi di entrambi i sistemi di drenaggio sembra ridurre la pressione venosa, creando uno stato di basso flusso, aumentando così il rischio di trombosi venosa. Alcuni autori hanno suggerito che le vene comitanti e la vena cefalica debbano essere anastomizzate indipendentemente su due distinti sistemi venosi (giugulare interna ed esterna) garantendo due sistemi di drenaggio separati e paralleli.

È facile notare che esiste ancora un dibattito su quale sistema venoso preferire e se una o due anastomosi venose diano risultati migliori, probabilmente perché entrambe le alternative forniscono risultati affidabili e riproducibili.

Al momento del ricovero il paziente ed il personale ospedaliero devono essere avvertiti di evitare la violazione dell'avambraccio non dominante che dovrà essere rasato.

Sebbene estremamente raro, il verificarsi di un'insufficienza vascolare acuta della mano durante il prelievo di un lembo libero di avambraccio radiale è sempre una possibilità (due casi descritti in letteratura) e deve essere tenuto presente.

Il test di Allen è la valutazione preoperatoria più importante per valutare l'adeguatezza della perfusione della mano (soprattutto dell'indice e del pollice) attraverso l'arteria ulnare residua, dopo il prelievo del lembo dell'avambraccio. L'esaminatore applica per alcuni secondi una compressione digitale simultanea delle arterie ulnare e radiale mentre il paziente è invitato ad aprire e chiudere alternativamente la mano. Questa azione di pompaggio provoca un dissanguamento meccanico con la mano che diventa pallida. La mano viene quindi

aperta prima di rilasciare la compressione sull'arteria ulnare. La riperfusione è evidente attraverso un rossore della mano entro 15-20 secondi. Se si nota un ritardo si può concludere che non vi è un buon flusso incrociato dall'arteria ulnare attraverso l'arco palmare, il che rappresenta una controindicazione per procedere con un lembo radiale dell'avambraccio. Dovrebbe essere esplorata la circolazione vascolare dell'avambraccio controlaterale.

Non ci sono differenze sostanziali tra i lembi prelevati dal lato sinistro o destro, per cui è pratica diffusa scegliere il sito donatore dall'arto superiore non dominante, anche se è preferibile avere il braccio operante sul lato controlaterale rispetto alla resezione. creare più spazio affinché due équipe chirurgiche possano lavorare contemporaneamente. Il precedente posizionamento di linee endovenose deve essere evitato sul lato del prelievo del lembo, ma la venipuntura di per sé non costituisce una controindicazione assoluta. Precedenti interventi chirurgici, cicatrici, lesioni, fratture e ustioni possono controindicare l'uso di un braccio specifico. Inoltre, viene presa in considerazione la preferenza del paziente.

Il paziente deve essere informato circa la possibilità di sequele del sito donatore e, in particolare, scarsi risultati estetici, utilizzo di un innesto cutaneo per la chiusura e perdita sensoriale variabile temporanea o permanente della porzione posterolaterale della mano.

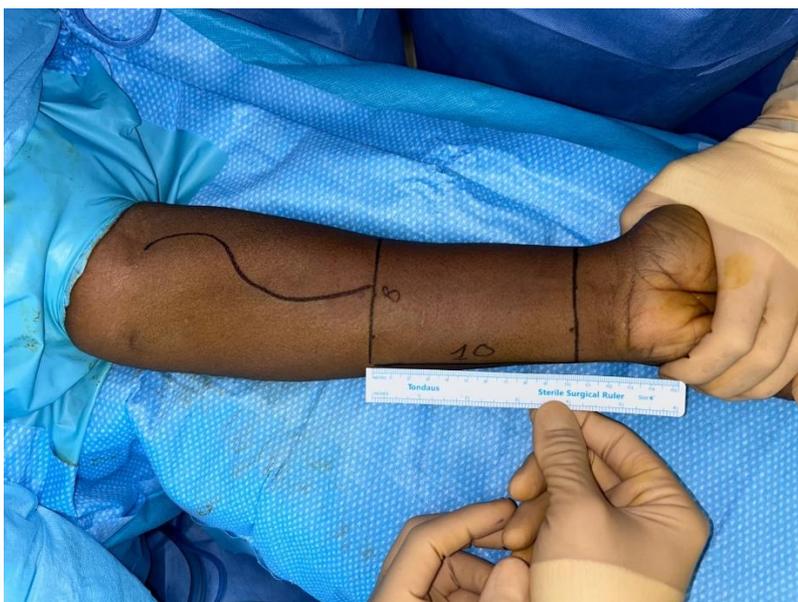


Fig. 2

L'arteria radiale decorre sotto una linea virtuale che congiunge il punto centrale della fossa antecubitale e il tubercolo dello scafoide e, nella maggior parte dei casi, può essere individuata mediante palpazione al polso, tra il tendine brachioradiale e il tendine del flessore radiale del carpo e segnata sulla pelle per una lunghezza di circa 10 cm a partire dal bordo distale del lembo. Il setto intermuscolare laterale ingloba l'arteria radiale e le vene comitanti. Dopo aver gonfiato il laccio emostatico, il sistema venoso cefalico viene identificato e segnato sulla parte volare e laterale del braccio. Nelle braccia grasse la vena cefalica può non essere visibile; in questo caso il probabile decorso viene segnato in base alle conoscenze anatomiche. La dimensione e la forma del lembo vengono determinate e contrassegnate sull'avambraccio, spesso con una sagoma ricavata dal difetto chirurgico stimato. L'asse del lembo deve essere centrato sul decorso dell'arteria radiale. Il margine ulnare del lembo viene delineato sopra il muscolo flessore ulnare del carpo mentre quello laterale deve essere disegnato oltre l'arteria radiale, comprendendo la vena cefalica. Il lembo può essere esteso ulnare alla parte meno pelosa dell'avambraccio, come desiderato, mentre la parte dorsale del braccio dovrebbe essere risparmiata per ragioni estetiche. Il margine prossimale dipende dalla dimensione del lembo necessaria.

La procedura inizia con l'elevazione del lembo cutaneo superiore: dopo aver disegnato il lembo, si prolunga un'incisione cutanea mediana dal bordo superiore del lembo fino alla fossa antecubitale. Viene prelevato un lembo cutaneo superiore (radiale) e sottocutaneo, esponendo il decorso del sistema venoso superficiale. Un'attenta dissezione della vena cefalica che corre sopra il muscolo brachioradiale, legandone i rami collaterali, consente di prelevare un lembo cutaneo più spesso, riducendo il rischio di necrosi. Il sollevamento della RFFF inizia attraverso l'incisione della pelle sul bordo radiale attraverso il tessuto adiposo sottocutaneo fino a raggiungere la fascia dell'avambraccio.



Fig. 3

La fascia viene incisa e sollevata da laterale a mediale. Si riconosce un ramo collaterale della vena cefalica: lo si seziona e si sutura il moncone prossimale della vena al piano sottofasciale del lembo per evitare il distacco della vena per trazione. Il margine distale del lembo viene inciso. Al di sopra della vena cefalica e dei suoi rami si individua il piano fasciale. Nella parte distale del lembo

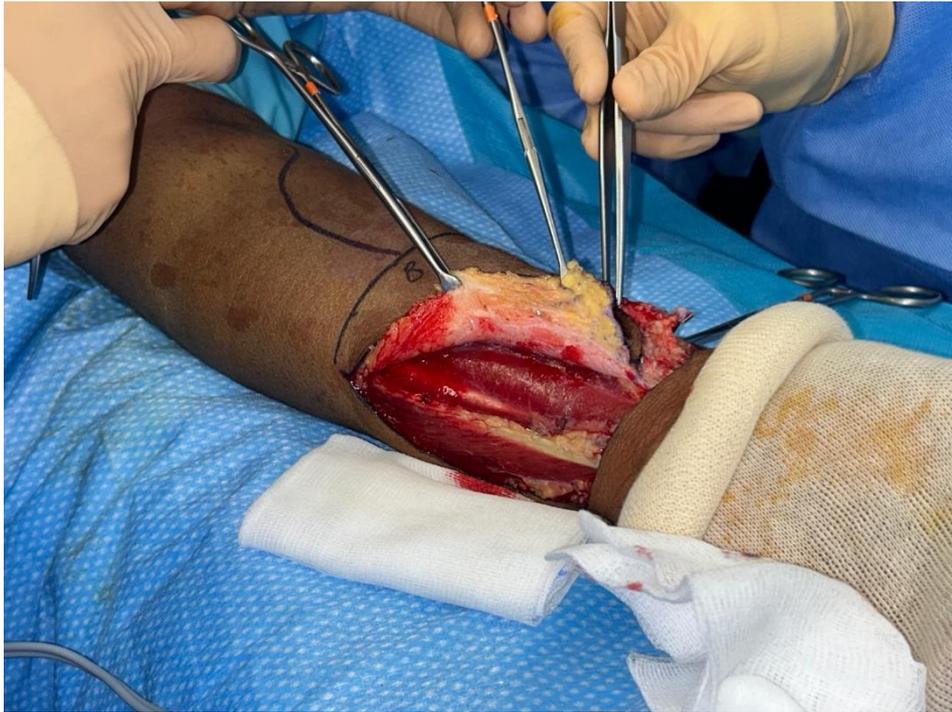


Fig. 4

La vena è completamente isolata e sezionata. La dissezione radiale viene effettuata su un piano sottofasciale, sollevando il lembo dai tendini del muscolo nel compartimento flessore. Il ramo superficiale del nervo radiale viene solitamente identificato sopra il tendine del muscolo brachioradiale. Di solito ci sono due rami distali principali: sebbene il modello di ramificazione distale sia molto variabile, il maggiore

Individuazione, sezione e legatura della vena cefalica. Dissezione sottofasciale del lembo, preservando il ramo superficiale del nervo radiale i rami si incontrano sempre nel polso mentre si solleva il lembo radiale dell'avambraccio. Questo nervo e tutti i suoi rami possono essere preservati di routine per mantenere la sensibilità della mano. Mediante un'attenta dissezione diventa visibile un nervo antibrachiale cutaneo laterale. L'LCAN è identificato solitamente nella parte centrale o leggermente radiale del lembo. Questo nervo sensoriale decorre solitamente in prossimità della vena cefalica nella parte superiore dell'avambraccio prima di ramificarsi nell'avambraccio distale e proseguire sulla mano nella regione dell'eminanza tenare. Il setto intermuscolare contenente l'arteria radiale e le vene comitanti viene identificato e separato dal muscolo brachioradiale. I vasi vengono

sezionati, legati e sollevati attentamente insieme al lembo. L'arteria radiale è isolata distalmente, dove è ricoperta solo da fascia e pelle e si trova tra il tendine del brachioradiale e i muscoli flessori radiali del carpo. L'arteria radiale viene sezionata da distale a prossimale tagliando e cauterizzando i rami più profondi che forniscono i muscoli dell'avambraccio e del radio. È importante mantenere l'integrità del paratenone durante l'esecuzione di questa dissezione. I vasi, la fascia e la pelle devono essere suturati, solitamente con pochi punti con Vicryl 3-0, per evitare la devascularizzazione superficiale. I tendini dei muscoli flessori e del palmare lungo (non presenti nella nostra dissezione e segnalati come assenti nel 20% dei pazienti) sono esposti. Nel terzo distale dell'avambraccio, dove l'arteria radiale non è ricoperta dai ventri muscolari, il setto contiene il maggior numero di perforanti cutanee. In quest'area devono essere individuati e cauterizzati o recisi numerosi piccoli rami diretti al muscolo profondo e all'osso radiale.

L'esposizione dell'arteria radiale prossimale e delle vene comitanti si ottiene separando il brachioradiale dal flessore radiale del carpo. La dissezione del bordo mediale del muscolo brachio-radiale e la sua retrazione laterale consentono l'esposizione del peduncolo in tutta la sua lunghezza.

Alcuni rami perforanti dell'arteria radiale vengono individuati nel terzo medio e prossimale dell'avambraccio e recisi. Si consiglia di cauterizzare o serrare i vasi il più lontano possibile dal peduncolo per evitare che si danneggino. Il peduncolo vascolare viene tracciato prossimalmente fino al raggiungimento della lunghezza desiderata, in funzione del successivo tipo di ricostruzione. È possibile prelevare il peduncolo fino alla confluenza con l'arteria brachiale. La lunghezza del peduncolo deve essere sufficientemente lunga da raggiungere i vasi donatori, ma un peduncolo eccessivamente lungo potrebbe generare un inginocchiamento o un attorcigliamento, aumentando così il rischio di trombosi. Allo stesso modo, la vena cefalica viene esposta fino al livello della fossa antecubitale, dove solitamente si individua un'anastomosi venosa tra circolo superficiale e profondo. Il prelievo della vena prossimale a questo punto consente al chirurgo di mantenere il drenaggio venoso sia superficiale che profondo. ^[7-14]



Fig. 5

Altrimenti è possibile prelevare separatamente la vena cefalica e le vene comitanti. A questo punto si sgonfia il laccio emostatico e, se necessario, si ottiene un'emostasi accurata con una pinza bipolare o un'emoclip. Un'emostasi accurata è di fondamentale importanza per prevenire il sanguinamento dopo l'inserimento del lembo e la formazione di ematomi. La sezione del peduncolo non viene eseguita finché i vasi riceventi non sono pronti per l'anastomosi. Una volta completata la procedura demolitiva, i peduncoli vascolari vengono accuratamente sezionati e il lembo viene staccato. I vasi del lembo possono essere divisi in qualsiasi punto del loro percorso per raggiungere i vasi riceventi, evitando attorcigliamenti. ^[56-66]

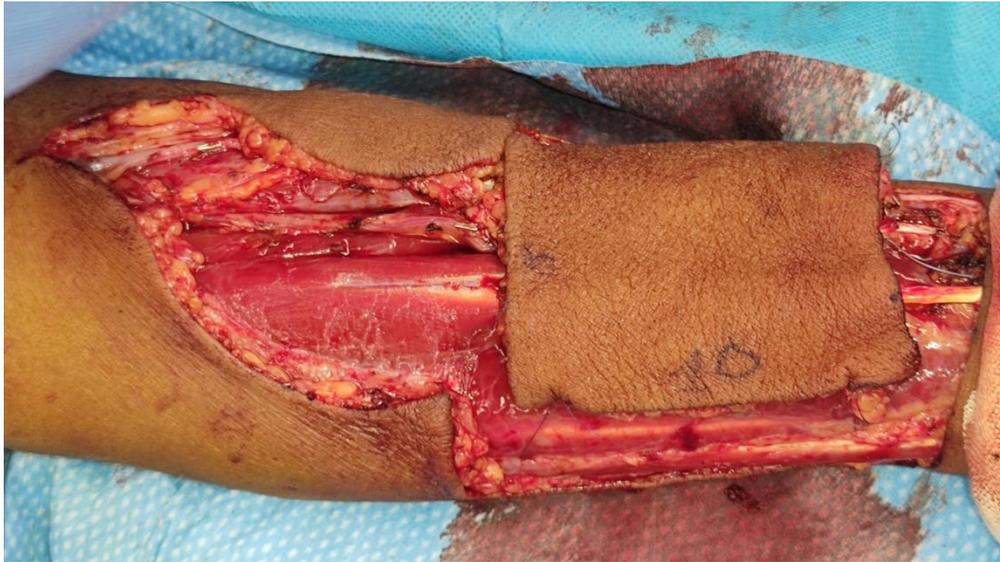


Fig. 6

3.3 Valutazioni odontoiatriche

La parodontite, detta anche piorrea o parodontopatia, è un'infezione batterica polimicrobica che colpisce il parodonto, cioè i tessuti e le strutture che sostengono i denti: gengive, osso e legamenti parodontali. La parodontite danneggia tutti i tessuti parodontali, ma, a seconda del livello di infezione, ha differenti gradi di gravità. Quando non opportunamente curata, la parodontite può evolvere dal primo stadio, che può corrispondere a una gengivite, fino al livello più grave della patologia, indicato anche come paradentosi, che si manifesta con la perdita in tempi più o meno rapidi degli elementi dentali, ovvero con la caduta dei denti.

Tutti i pazienti che si sottopongono a chirurgia oncologica maggiore del cavo orale vengono sottoposti ad una valutazione odontoiatrica clinica e radiologica con l'esecuzione di una ortopantomografia per valutare quadri di parodontopatie più o meno avanzati. Come noto e pubblicato in letteratura le bonifiche dentarie nei pazienti con patologia neoplastica del testa e collo è fondamentale soprattutto per quei pazienti che vanno incontro a trattamenti radianti e per prevenire quindi possibili complicanze date da tale tipologia di trattamento radiante.

Ad oggi bisogna valutare un l'impatto di una bonifica dentale anche su l'equilibrio del microbiota.

Capire quindi se tale precauzione possa avere effetti benefici sia sulla riuscita della ricostruzione che sull'aspetto più importante che è ridurre il rischio di recidiva. ¹⁵¹



3.4 Strumentario

3.4.1 *Microscopio Zeiss Pentero B900^R*



Fig. 1

Il sistema Microscopio Zeiss Pentero B900 (Fig.1) è stato applicato in dieci casi per le anastomosi microchirurgiche, mentre per il prelievo del lembo e per l'insetting sono state utilizzate le loupes chirurgiche. L'impostazione della sala operatoria (Fig. 2), come mostrato vede il microscopio posizionato sopra il campo operatorio ad una distanza compresa tra i 20 ed i 60 centimetri. Il microscopio ha due binoculari contrapposti in modo da permettere una visione ed una posizione chirurgica speculare al primo e secondo operatore. La distanza di fuoco ideale è quella che garantisce una visualizzazione ottimale con un ingrandimento adeguato senza intralciare i movimenti degli operatori. Il sistema di visualizzazione è gestito direttamente dai chirurghi operatori attraverso le manopole del microscopio, con possibilità di ingrandire e adattare la messa a fuoco sul campo operatorio. Il microscopio è inoltre dotato di uno schermo HD che permette alla strumentista di sala un lavoro più agevole permettendo di seguire gli step chirurgici durante lo svolgimento delle anastomosi.

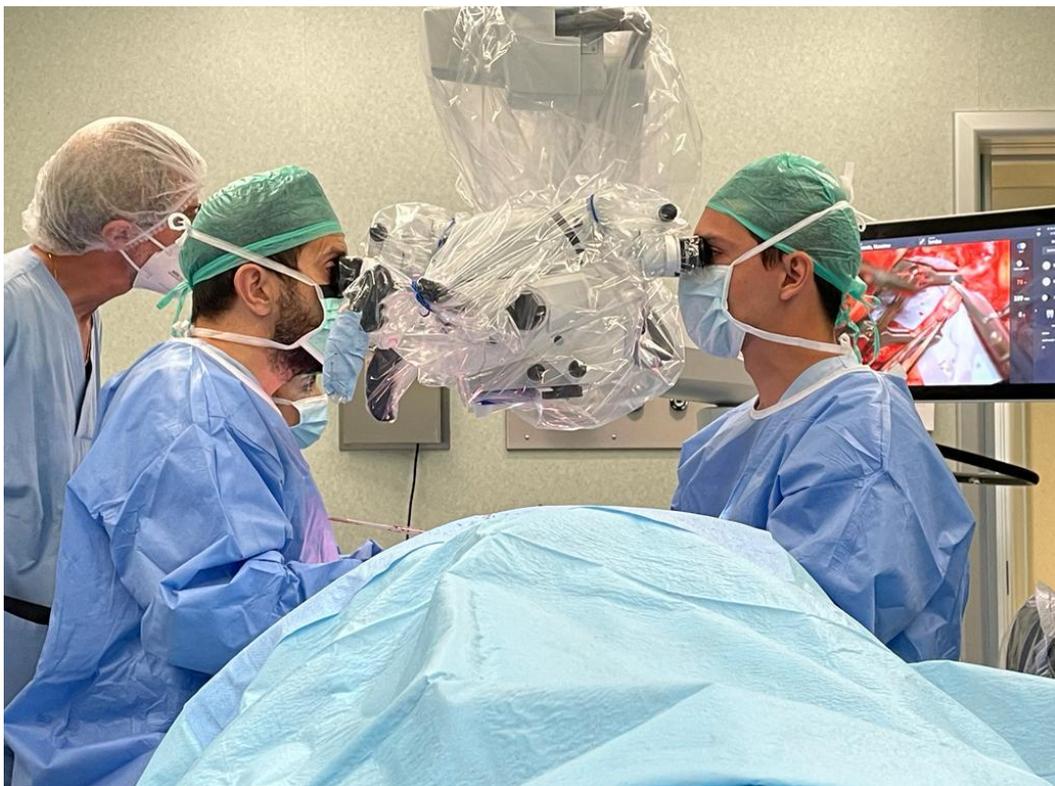


Fig. 2

3.4.2 Vitom 3-D

Il sistema 3D Video Telescope Operating Monitor (VITOM^R) (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Germania) è stato applicato in due casi sia per le anastomosi microchirurgiche, raccolta di lembi e insetting.

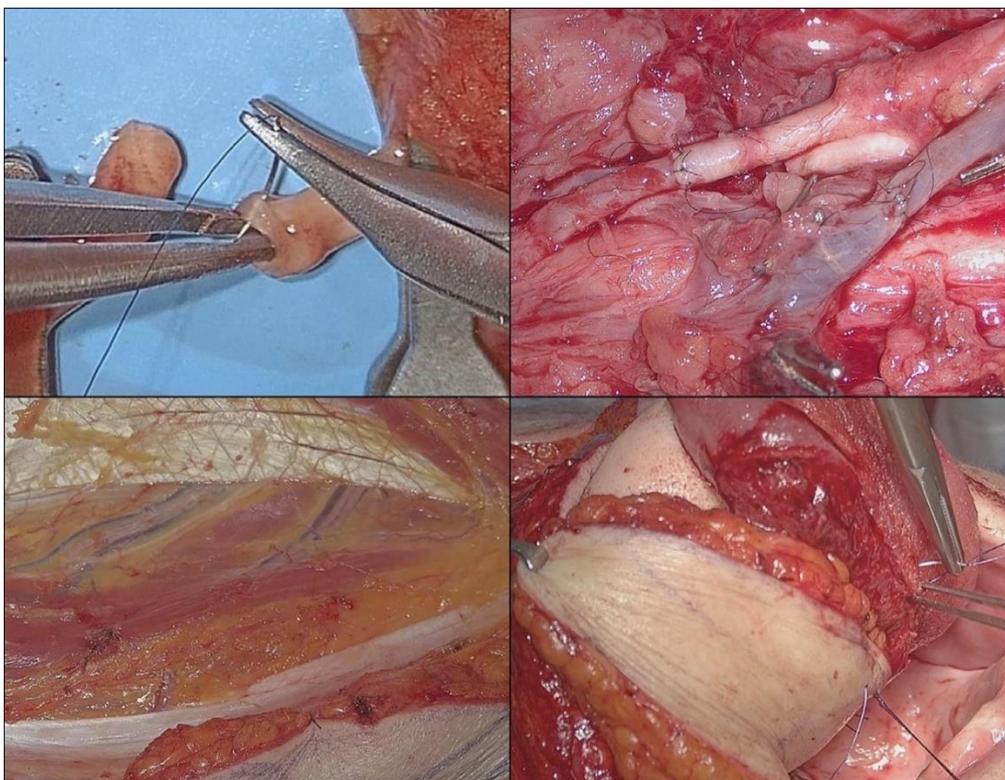


Fig. 1.

L'impostazione della sala operatoria, come mostrato in Fig. 2, include il sistema VITOM 3D sopra il campo operatorio, entro una distanza di lavoro compresa tra 20 e 50 cm. Il braccio di supporto raggiunge il campo operatorio passando dietro al primo operatore. La migliore posizione possibile è quella che garantisce una visualizzazione ottimale senza intralciare i movimenti degli operatori. Il sistema di visualizzazione è gestito direttamente dai chirurghi operatori attraverso un joystick a rotellina, con possibilità di ingrandire e adattare la messa a fuoco sul campo operatorio. Le immagini vengono trasmesse ad una telecamera HD collegata ad un monitor 4K 3D posto ad una distanza ottimale di 180–190 cm davanti al primo operatore.

I chirurghi operano guardando il monitor indossando occhiali 3D polarizzati, senza una visione diretta del campo operatorio. I chirurghi affetti da miopia, astigmatismo o ipermetropia devono indossare le loro lenti correttive personali (occhiali o lenti a contatto) sotto occhiali 3D polarizzati. C'era la possibilità di utilizzare uno schermo 3D aggiuntivo, per supportare il chirurgo assistente, che di solito siede accanto al primo operatore, davanti alla testa del paziente. [16-24]



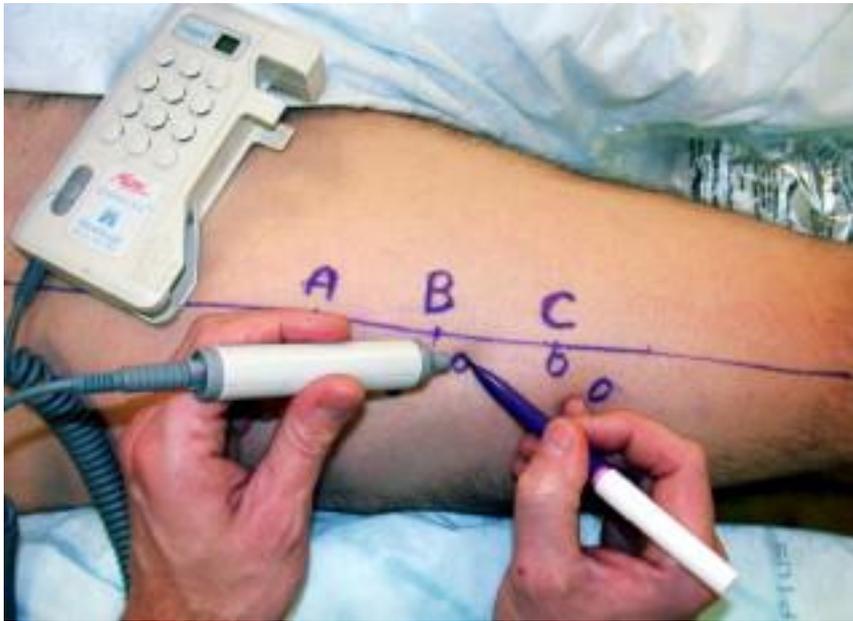
Fig. 2

3.4.2 Ecodoppler

In sede preoperatoria viene utilizzato un doppler per valutare la vascolarizzazione della sede di prelievo, che permette di eseguire in maniera preventiva un dettagliato piano preoperatorio ed eventuale imbastire anche il giorno prima dell'intervento il disegno del lembo che si intende prelevare. Di fondamentale importanza eseguirlo prima di un prelievo di un lembo anterolaterale di coscia in modo da segnare le sedi dei vasi perforanti.

Un ruolo analogamente importante nell'utilizzo dell'ecodoppler risiede nel suo utilizzo post operatorio per il monitoraggio della vitalità del lembo ad intervalli di 4 ore nelle prime 72 ore, ogni 6 ore per le successive 72 ore ed infine ogni 8 ore per altre 48 ore. Valutare la pervietà del peduncolo insieme alla valutazione clinica del

lembo ci permette di intervenire tempestivamente in caso di problematiche che esse siano di perfusione o di stasi. [25]



4 FOLLOW UP E VALUTAZIONI CLINICO STRUMENTALI

Tutti i pazienti sono stati mantenuti in follow up con una serie di controlli clinici e strumentali. Visita clinica ogni 3 mesi comprendente panendoscopia delle vie aereo-digestive superiori, valutazione dell'orofaringe per eventuali lesioni focali, palpazione del collo ed ogni 6 mesi una TC collo e torace per eventuali secondarismi o recidive subcliniche nei primi 5 anni e successiva visita di controllo annuale dal termine del 5° anno di follow up.

5 DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

5.1 Risultati

Dei 121 pazienti presi in esame di quelli che presentavano parodontopatia ed hanno evidenziato problematiche nella riuscita della ricostruzione con lembo microvascolare, sono stati 3 con il fallimento dello stesso e la necessità di una revisione chirurgica. Da un punto di vista oncologico 24 pazienti hanno evidenziato una recidiva di malattia che in 18 pazienti è risultata in sede primitiva e per 6 pazienti in sede linfonodale laterocervicale. Di questi 24 pazienti 14 (58,5%) presentavano una alterazione del microbiota mentre solo 10 presentavano un microbiota conservato.

5.2 Discussione

Il ruolo del microbiota nel corso degli anni ha intrapreso sempre di più un ruolo centrale nelle ricerche in campo oncologico e trasversale. Con i dati preliminari che abbiamo raccolto si può evidenziare come sia necessario eseguire degli studi più approfonditi ma, allo stesso tempo si può evidenziare come ci siano dei dati con significato statistico ad evidenziare come i pazienti con parodontopatia e di conseguenza una alterazione del microbiota abbiano un maggior rischio di recidiva. Al tempo stesso sarebbe necessario una precisa stratificazione del campione, possibilmente con un campione ampio o da studio

multicentrico che ci permetta di escludere bias quali fattori esogeni che possono influenzare il rischio di recidiva o, un'analisi degli stessi sul loro ruolo nella alterazione del microbiota stesso. [26]

5.3 Conclusioni

Seppur in maniera preliminare e con la necessità di ulteriori studi possibilmente con un approccio multidisciplinare si può già evidenziare come in un numero rilevante di pazienti con patologia neoplastica del cavo orale abbiamo individuato una correlazione nel manifestarsi in maniera concomitante di una parodontopatia diffusa così come vi siano correlazioni con la recidiva di malattia. Sarebbe necessario evidenziare quali sono le componenti del microbiota che danno un fattore protettivo e quali siano a stampo patologico.

Da un punto di vista statistico non abbiamo trovato correlazioni da un punto di vista delle ricostruzioni con lembi microvascolari per cui bisogna tenere in considerazione i canonici fattori di rischio quali età, diabete, vasculopatie ed ipercolesterolemia.

In conclusione possiamo affermare che i pazienti sottoposti a chirurgia maggiore che erano affetti da parodontopatia e di conseguenza ad una alterazione del microbiota hanno un maggior rischio di recidiva.

6 Bibliografia

- 1) Arweiler NB, Netuschil L. The Oral Microbiota. *Adv Exp Med Biol.* 2016;902:45-60. doi: 10.1007/978-3-319-31248-4_4. PMID: 27161350
- 2) Chen C, Hemme C, Beleno J, Shi ZJ, Ning D, Qin Y, Tu Q, Jorgensen M, He Z, Wu L, Zhou J. Oral microbiota of periodontal health and disease and their changes after nonsurgical periodontal therapy. *ISME J.* 2018 May;12(5):1210-1224. doi: 10.1038/s41396-017-0037-1. Epub 2018 Jan 16. PMID: 29339824; PMCID: PMC5932080.
- 3) Liljenberg B, Lindhe J, Berglundh T, Dahlén G, Jonsson R. Some microbiological, histopathological and immunohistochemical characteristics of progressive periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1994 Nov;21(10):720-7. doi: 10.1111/j.1600-051x.1994.tb00793.x. PMID: 7852619.
- 4) Yu P. Characteristics of the anterolateral thigh flap in a western population and its application in head and neck reconstruction. *Head Neck.* 2004;26:759–69
- 5) Wei FC, Jain V, Celik N, Chen HC, Chuang DC, Lin CH. Have we found an ideal soft-tissue flap? An experience with 672 anterolateral thigh flaps. *Plast Reconstr Surg.* 2002;109:2219–26.
- 6) Bianchi B, Ferri A, Ferrari S, Copelli C, Boni P, Ferri T, et al. The free anterolateral thigh musculocutaneous flap for head and neck reconstruction: one surgeon's experience in 92 cases. *Microsurgery.* 2012;32: 87–95
- 7) Henker DD, et al. Perforator anatomy of the radial forearm free flaps versus the ulnar forearm free flap for head and neck reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016;45(8):955–9.

- 8) Song R, Gao Y, Song Y, Yu Y, Song Y. The forearm flap. *Clin Plast Surg.* 1982;9(1):21–6.
- 9) Ichinose A, Tahara S, Terashi H, Yokoo S, Nakahara M, Hashikawa K, Kenmoku K. Importance of the deep vein in the drainage of a radial forearm flap: a haemodynamic study. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2003;37(3):145–9.
- 10) Futran ND, Stack BC Jr. Single versus dual venous drainage of the radial forearm free flap. *Am J Otolaryngol.* 1996;17(2):112–7.
- 11) Gottlieb LJ, Tachmes L, Pielet RW. Improved venous drainage of the radial artery forearm free flap: use of the profundus cubitalis vein. *J Reconstr Microsurg.* 1993;9(4):281–4; discussion 284–5.
- 12) Boutros S, et al. Neural anatomy of the radial forearm flap. *Ann Plast Surg.* 2000;44(4):375–80.
- 13) Kim JH, Rho YS, Ahn HY, Chung CH. Comparison of sensory recovery and morphologic change between sensate and nonsensate flaps in oral cavity and oropharyngeal reconstruction. *Head Neck.* 2008;30(8):1099–104.
- 14) Namin AW, Varvares MA. Functional outcomes of sensate versus insensate free flap reconstruction in oral and oropharyngeal reconstruction: a systematic review. *Head Neck.* 2016;38(11):1717–21.

- 15) Goh, E., Beech, N., Johnson, N. *et al.* The dental management of patients irradiated for head and neck cancer. *Br Dent J* **234**, 800–804 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41415-023-5864-z>
- 16) Molteni G, Nocini R, Ghirelli M, Molinari G, Fior A, Veneri A, Nocini PF, Marchioni D. Free flap head and neck microsurgery with VITOM 3D: Surgical outcomes and surgeon's perspective. *Auris Nasus Larynx*. 2021 Jun;48(3):464-470. doi: 10.1016/j.anl.2020.09.010. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32988665
- 17) Frykman PK, Freedman AL, Kane TD, Cheng Z, Petrosyan M, Catchpole K. A study of VITOM in pediatric surgery and urology: evaluation of technology acceptance and usability by operating team and surgeon musculoskeletal discomfort. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2017;27(2):191–6. doi:10.1089/lap.2016.0225.
- 18) Oertel JM, Burkhardt BW. Vitom-3D for exoscopic neurosurgery: initial experience in cranial and spinal procedures. *World Neurosurg* 2017;105:153–62. doi:10.1016/j.wneu.2017.05.109.
- 19) Herlan S, Marquardt JS, Hirt B, Tatagiba M, Ebner FH. 3D exoscope system in neurosurgery-comparison of a standard operating microscope with a new 3D exoscope in the cadaver lab. *Oper Neurosurg Hagerstown Md* 2019;17(5):518–24. doi:10.1093/ons/opz081.
- 20) Garneau JC, Laitman BM, Cosetti MK, Hadjipanayis C, Wanna G. The use of the exoscope in lateral skull base surgery: advantages and limitations. *Otol Neurotol* 2019;40(2):236–40. doi:10.1097/MAO.0000000000002095.

- 21) Rubini A, Di Gioia S, Marchioni D. 3D exoscopic surgery of lateral skull base. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino- Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto- Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 2020;277(3):687–94. doi:10.1007/s00405-019-05736-7.
- 22) De Virgilio A, Iocca O, Di Maio P, Mercante G, Mondello T, Yiu P, et al. Free flap microvascular anastomosis in head and neck reconstruction using a 4K three-dimensional exoscope system (VITOM 3D). *Int J Oral Maxillofac Surg* 2020:S0901502720300400 February. doi:10.1016/j.ijom.2020.01.022.
- 23) De Virgilio A, Mercante G, Gaino F, Yiu P, Mondello T, Malvezzi L, et al. Preliminary clinical experience with the 4 K3-dimensional microvideoscope (VITOM 3D) system for free flap head and neck reconstruction. *Head Neck* 2020;42(1):138–40. doi:10.1002/hed.25979.
- 24) Grammatica A, Schreiber A, Vural A, Deganello A, Ferrari M, Lancini D, et al. Application of a 3D 4K exoscopic system to head and neck reconstruction: a feasibility study. *Eur J Plast Surg* 2019;42(6):611–14. doi:10.1007/s00238-019-01521-1.
- 25) Shaw RJ, Batstone MD, Blackburn TK, Brown JS. Preoperative Doppler assessment of perforator anatomy in the anterolateral thigh flap. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Sep;48(6):419-22. doi: 10.1016/j.bjoms.2009.08.016. Epub 2009 Sep 17. PMID: 19762132.

26) Nocini R, Muzio LL, Gibellini D, Malerba G, Milella M, Chirumbolo S, Zerman N. Oral microbiota in oropharyngeal cancers: Friend or foe? *Front Oncol.* 2022 Sep 13;12:948068. doi: 10.3389/fonc.2022.948068. PMID: 36176398; PMCID: PMC9513351.

7 Ringraziamenti

A mio padre per gli insegnamenti e la capacità di sostenermi nei momenti di sconforto e tenermi coi piedi per terra nei momenti di gioia. A mia madre per aver reso possibili tanti dei miei sforzi in maniera discreta e silenziosa. A Luigi la persona che posso chiamare Maestro in sala operatoria. Al mio Direttore per la fiducia che mi ha dato sin da quando ero studente e per avermi insegnato come la forma dà significato al contenuto. A Giovanni con cui avrei voluto condividere questo traguardo. A Valerio amico e compagno di mille avventure, certo che altre mille ci attendono. A Libera, persona che in una parola rappresenta più di quanto si possa pensare.

A tutte le persone che hanno creduto in me nei momenti bui e soprattutto a tutti coloro che non hanno mai creduto potessi farcela.