



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE BIOMEDICHE

CICLO XXXV

COORDINATORE Prof. Chiti Fabrizio

RICOSTRUZIONI CAD/CAM E IMPLANTOLOGIA
CONTESUALE NELLE RESEZIONI DEI
MASCELLARI CON LEMBI LIBERI DI FIBULA.

Settore scientifico disciplinare MED 29

Dottorando

Dott. Conti Marco

Tutore

Prof. Franchi Lorenzo

Coordinatore

Prof: Fabrizio Chiti

Anno 2019/2022

Ringraziamenti:

Voglio esprimere la mia gratitudine a chi mi ha permesso di intraprendere e concludere questo dottorato di ricerca.

Innanzitutto, ci terrei a ringraziare il Prof. Lorenzo Franchi che con estrema disponibilità e professionalità mi ha accompagnato nella fase finale di questo lavoro.

Vorrei ringraziare il Prof. Mirco Raffaini che ha accolto l'idea di effettuare questo progetto di ricerca e mi ha ispirato nell'inizio di questo percorso.

Vorrei ringraziare il dott. Roberto Bertolai che mi ha garantito di portare avanti questo progetto.

Vorrei ringraziare il dott. Giuseppe Spinelli che ha creduto in questo progetto dimostrandomi la sua disponibilità, senza avermi mai fatto mancare il suo sostegno.

Vorrei ringraziare il dott. Luca Delcroix per aver eseguito i prelievi dei lembi liberi di fibula e avermi permesso di avere il materiale iconografico.

Vorrei ringraziare la Dott.ssa Debora Franceschi che si occupa delle riabilitazioni protesiche di questi pazienti.

Vorrei ringraziare la mia famiglia che da sempre definisco come bastone e pungolo per la mia vita.

Infine, vorrei ringraziare la mia compagna Viola che mi ascolta sempre con pazienza e amore.

INDICE

| | |
|--|---------|
| 1. INTRODUZIONE..... | pag. 4 |
| 2. IL LEMBO LIBERO DI FIBLA | pag. 5 |
| 2.1 CENNI STORICI | pag. 10 |
| 2.2 ANATOMIA | pag.11 |
| 2.3 TECNICA CHIRURGICA | pag. 12 |
| 2.4 LEMBO OSTEOCUTANEO..... | pag.17 |
| 3. CLASSIFICAZIONE DEI DIFETTI MANDIBOLARI..... | pag. 19 |
| 4. CLASSIFICAZIONE DEI DIFETTI DEL MASCELLARE SUPERIORE..... | pag.22 |
| 5. GLI IMPIANTI DENTARI NELLE RIABILITAZIONI POST ONCOLOGICHE..... | pag.26 |
| 6. MATERIALI E METODI | pag. 30 |
| 6.1 PROGETTAZIONE CAD CAM PREOPERATORIA..... | pag. 35 |
| 6.2 TECNICA CHIRURGICA..... | pag. 38 |
| 6.3 VALUTAZIONE DEL RISULTATO POST OPERATORIO | pag 42 |
| 7. RISULTATI | pag. 44 |
| 8. DISCUSSIONE | pag.53 |
| 9. CONCLUSIONI | pag.61 |
| 10. BIBLIOGRAFIA | pag.62 |

1.INTRODUZIONE

Le resezioni delle ossa mascellari producono l'asportazione di tessuti molli, del tessuto osseo e dei denti e possono generare molti problemi come l'alterazione del profilo e dell'estetica facciale, la perdita di supporto delle labbra, le malocclusioni e le alterazioni di alcune funzioni quali la fonazione, la deglutizione o la competenza salivare.ⁱ La perdita dei denti e dell'osso alveolare e basale dei mascellari può condurre a gravi menomazioni della masticazione.ⁱⁱ

La correzione di questi difetti può apparire molto complessa in quanto deve garantire funzione ed estetica dei mascellari. La complessità di tale correzione dipende dall'ampiezza del difetto e/o dal coinvolgimento dell'articolazione temporo-mandibolare. Le ricostruzioni dei mascellari possono dover ricreare la sola continuità ossea o dei tessuti molli, ma talvolta necessitano di ricostruire più tipi di tessuti insieme (osso, cute, mucosa, denti).

Storicamente per la ricostruzione di questi segmenti del massiccio facciale sono stati utilizzati innesti, lembi locali, lembi liberi, protesi e/o placche da ricostruzione a seconda dell'estensione, della localizzazione e del tipo di difetto e sono state effettuate ricostruzioni immediate o differite a seconda che queste avvengano contemporaneamente all'intervento demolitivo o in un secondo tempo chirurgico. I lembi liberi più utilizzati per questo tipo di ricostruzioni sono certamente la cresta iliaca,ⁱⁱⁱ l'avambraccio, la scapola^{iv} e la fibula^v o, in taluni casi selezionati, la combinazione di questi.^{vi} Tra questi lembi la fibula è quello più utilizzato, non solo perché può essere utilizzato come lembo osteomuscolare o osteomiocutaneo, ma anche perché presenta un'adeguata lunghezza del peduncolo vascolare e una qualità dell'osso corticale che consente di procedere a riabilitazioni dentarie con impianti.^{vii} ^{viii}

Molti studi^{ix x} comparano i vari tipi di lembo da utilizzare, ma la scelta del lembo non dipende solamente dal tipo di difetto o dalla sua estensione, ma anche dalla preferenza/esperienza del chirurgo.

Solitamente questa chirurgia viene eseguita a mano libera ed i risultati sono correlati all'esperienza del chirurgo.^{xi}

La ricostruzione della porzione ossea resecata con placche in titanio, che vengono modellate direttamente in sala operatoria o precedentemente modellate su un modello stereolitografico, è stata introdotta rispettivamente da Raveh nel 1984^{xii} e da Herford e Ellis nel 1998.^{xiii}

Dal 2010^{xiv xv xvi} queste stesse placche da ricostruzione iniziarono ad essere costruite utilizzando la tecnologia CAD/CAM (*Computer Aided Design/Computer Aided Manufacturing*). Grazie a tale tecnologia si è potuto produrre delle placche specifiche per il paziente, che presentano nuove caratteristiche biomeccaniche^{xvii} e che possono essere utilizzate anche in associazione a lembi.

Le moderne tecnologie CAD/CAM sono d'aiuto nel garantire un buon risultato tridimensionale dei mascellari e offrono nuove prospettive in termini di progettazione preoperatoria, soprattutto in relazione alle esigenze estetiche, funzionali e protesiche dei pazienti.^{xviii}

L'accuratezza delle ricostruzioni CAD/CAM per i lembi liberi di fibula è ormai ben documentata.^{xix xx} Nei pazienti che vengono sottoposti ad interventi di resezione dei mascellari la possibilità di posizionare impianti dentari fornisce un grande beneficio alla riabilitazione orale. A volte, i denti devono essere estratti durante la chirurgia ablativa a causa della loro posizione in prossimità del tumore o come parte di un esame di screening pre-radiazioni.^{xxi} A seguito del trattamento per un tumore maligno, la funzione della cavità orale è spesso compromessa a causa della modifica dell'anatomia e/o delle sequele orali della radioterapia come xerostomia e trisma.^{xxii xxiii}

Questa condizione orale compromessa comporta anche un possibile effetto negativo sullo stato nutrizionale e sulla qualità della vita dei pazienti.^{xxiv}

La terapia implantare gioca un ruolo importante nella ricostruzione dei difetti estetici e nel ripristino della funzione masticatoria, in particolare attraverso una migliore ritenzione della sovrastruttura protesica.^{xxv}

Tradizionalmente la riabilitazione orale viene eseguita dopo il trattamento oncologico, quando la mucosa orale è completamente guarita.

Vari studi clinici dimostrano che l'implantologia secondaria dopo resezioni dei mascellari è una grande risorsa, offre buoni risultati e migliora la soddisfazione dei pazienti e l'efficacia masticatoria.^{xxvi}

Quando, in una fase secondaria, si offre un trattamento implantare, i pazienti che potrebbero beneficiare di una protesi supportata da impianti hanno meno probabilità di accettare soprattutto per la necessità di sottoporsi a procedure aggiuntive.^{xxvii xxviii}

Alcuni studi sostengono che l'inserimento in un secondo tempo degli impianti dentari avviene in meno del 5% dei casi.^{xxix xxx}

Anche se ci sono pubblicazioni di chirurgia simultanea ricostruttiva e impiantare già prima dell'avvento del CAD/CAM,^{xxxi} questa tecnologia ha rivoluzionato la chirurgia ricostruttiva maxillo facciale e introdotto la possibilità di procedere a ricostruzioni dei mascellari invertendo il flusso di lavoro, cioè partendo dall'ultima parte del procedimento: il progetto protesico finale.

Per questo motivo si comincia ad affermare la possibilità di procedere ad implantologia contestuale alla ricostruzione con lembi liberi di fibula.^{xxxii xxxiii}

In questo studio è stata analizzata la possibilità di procedere ad implantologia dentale concomitante a ricostruzione dei mascellari con lembo libero di fibula ed è stata valutata: i) la discrepanza tra il progettato preoperatorio ed i risultati postoperatori, valutati mediante tomografia computerizzata (TC); ii) la

soddisfazione dei pazienti per questa procedura; iii) la salute dei tessuti peri-implantari.

2. LEMBO LIBERO DI FIBULA

2.1 CENNI STORICI

Nel 1905 Huntington utilizzò il perone per colmare una perdita di sostanza della tibia che descrisse come “trapianto pedunculato di rotazione per tibia omolaterale”.^{xxxiv xxxv}

Con l’invenzione del microscopio intra-operatorio, gli anni ’60 videro pubblicate le prime esperienze di auto-trapianto vascolarizzato libero.

I primi tentativi sperimentali su animali furono eseguiti da Mc Culloch e Frederickson nel 1973^{xxxvi}, ma il primo successo nel trapianto di fibula vascolarizzata nell’uomo lo abbiamo avuto nel 1975 grazie a Taylor e coll.^{xxxvii}

Il lembo libero di fibula per la ricostruzione mandibolare fu introdotto per la prima volta da Hidalgo nel 1989^{xxxviii} ed è presto diventato il *gold standard* per la ricostruzione della mandibola^{xxxix}, anche perché consente di includere una o due padelle cutanee all’interno del lembo^{xl}. Negli ultimi anni il lembo libero di fibula è sempre più utilizzato nella ricostruzione del mascellare superiore^{xli}.

2.2 ANATOMIA

La fibula è un osso lungo di forma triangolare.

La gamba è solitamente divisa in tre compartimenti: laterale (fibula) anteriore (estensore) e posteriore (flessore).

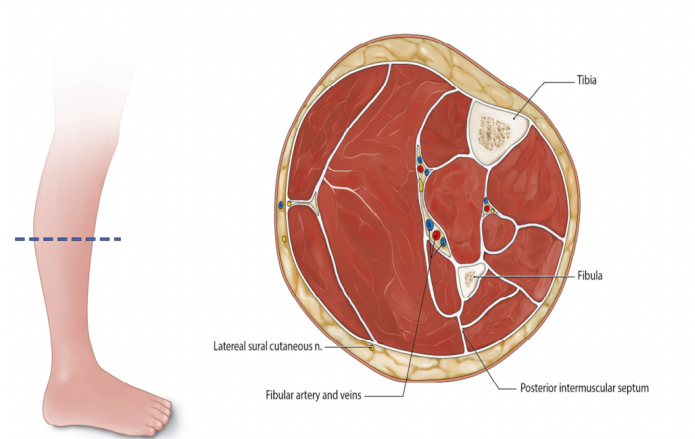


Figura n.1: Disegno di sezione anatomica dell'arto inferiore.

Tutti e tre i compartimenti sono racchiusi all'interno della fascia profonda della gamba. I loro confini sono formati dalla membrana inter-ossea tra la tibia e il perone e i setti intramuscolari anteriore e posteriore.

La fibula è contenuta nel compartimento posteriore della gamba ed è circondata lateralmente dal muscolo peroneo, anteriormente dal muscolo estensore delle dita, medialmente dal muscolo tibiale e posteriormente dal muscolo flessore lungo dell'alluce.

La vascolarizzazione della fibula è data da: i) l'arteria peronea, uno dei tre rami terminali dell'arteria poplitea; ii) l'arteria tibiale anteriore; e iii) l'arteria tibiale posteriore.

L'arteria peronea si dirama, come l'arteria tibiale posteriore, dall'arteria poplitea circa 7 cm al di sotto del ginocchio e decorre parallela alla stessa fibula presentando numerosi vasi periostali, che sono alla base della vascolarizzazione ossea. Il ramo centro-midollare raggiunge l'osso nella metà craniale del terzo

medio e, giunto nel canale midollare, forma un ramo ascendente ed uno discendente.^{xiii}

I vasi perforanti sottocutanei, che risultano presenti in circa il 90% dei casi, procedono nel setto intramuscolare posteriore tra il muscolo soleo e il muscolo peroneo e garantiscono la possibilità di avere una padella cutanea connessa al lembo.

2.3 TECNICA CHIRURGICA

Il giorno dell'intervento si procede al disegno cutaneo delineando la posizione del perone sull'arto inferiore.

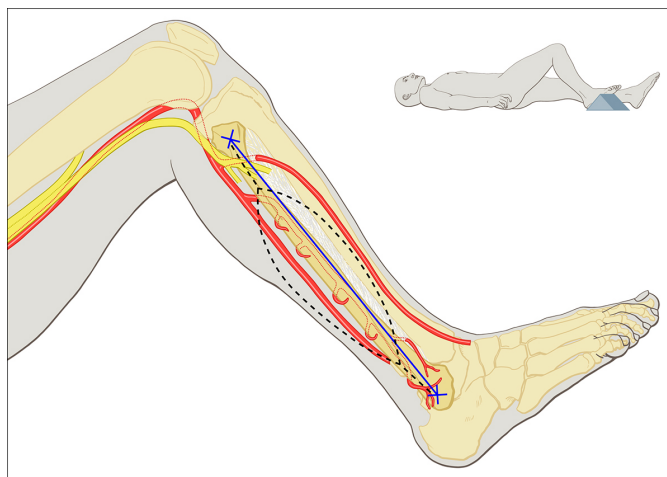


Figura n. 2. Posizione dell'arto inferiore al momento dell'inizio della chirurgia

Il paziente viene posto in decubito supino con il ginocchio flesso a circa 90° e con l'anca ruotata internamente. A questo punto l'arto viene posto in ischemia grazie all'utilizzo di un laccio emostatico e di una fascia di Esmark.



Figura n. 3 Disegno cutaneo della posizione del perone

L'incisione chirurgica viene praticata sul disegno del lembo, sopra la fibula, estendendosi 5-8 cm prossimalmente e distalmente rispetto all'area richiesta e viene estesa a livello sottofasciale. Il setto intramuscolare posteriore viene

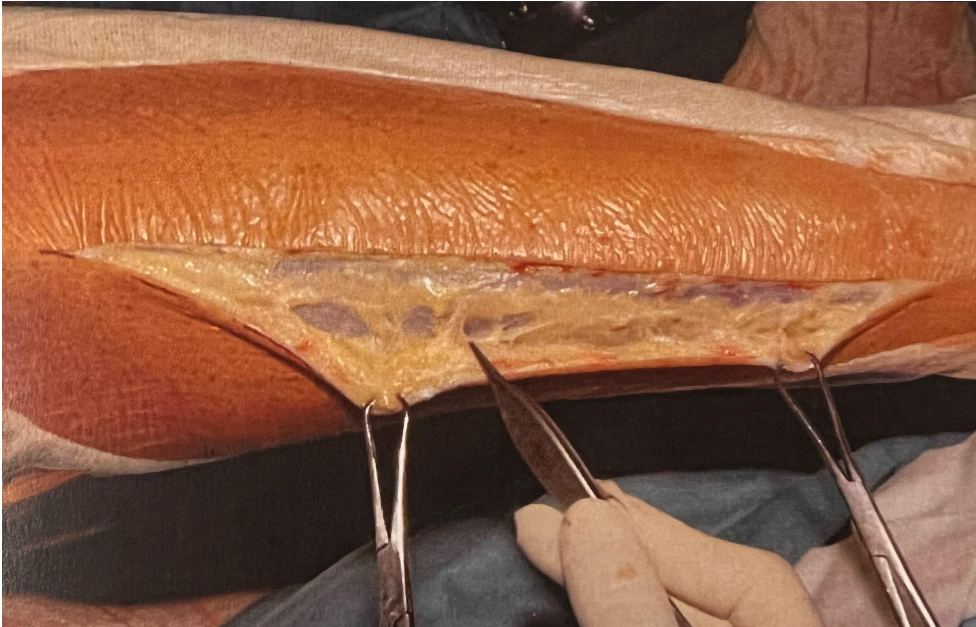


Figura n. 4. Incisione cutanea

accuratamente sezionato evitando lesione ai rami sottocutanei che esso contiene.

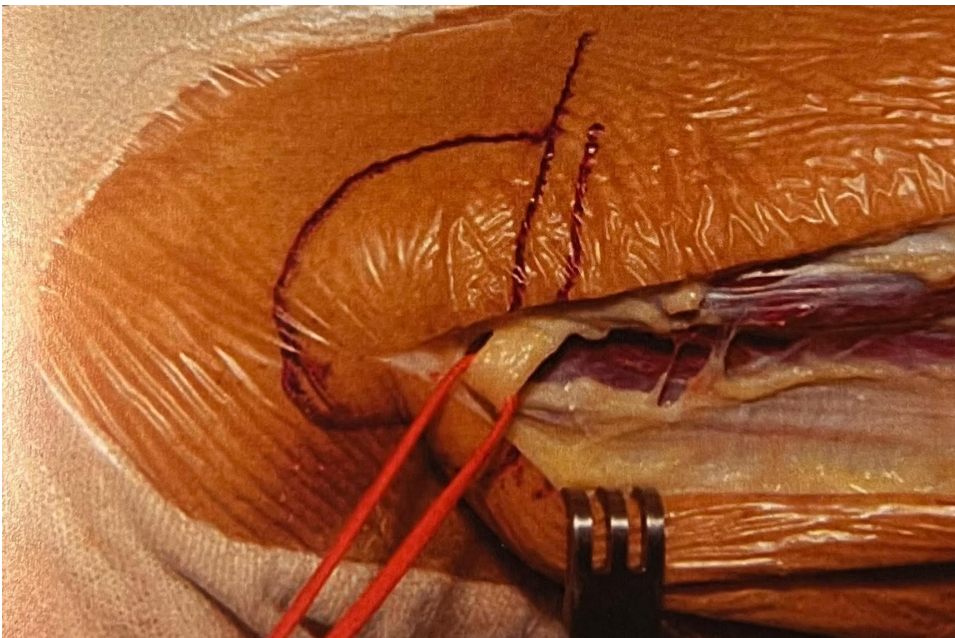


Figura n. 5. Isolamento del nervo peroneo comune.

Il muscolo peroneo lungo è retratto anteriormente e progressivamente distaccato sulla fascia sagittale separandolo dal muscolo soleo.

L' incisione procede nella porzione profonda del muscolo peroneo sulla fibula, per tutta la sua lunghezza, prelevando solo qualche millimetro che rimane attaccato all'osso. Il muscolo peroneo staccandosi espone il perone.

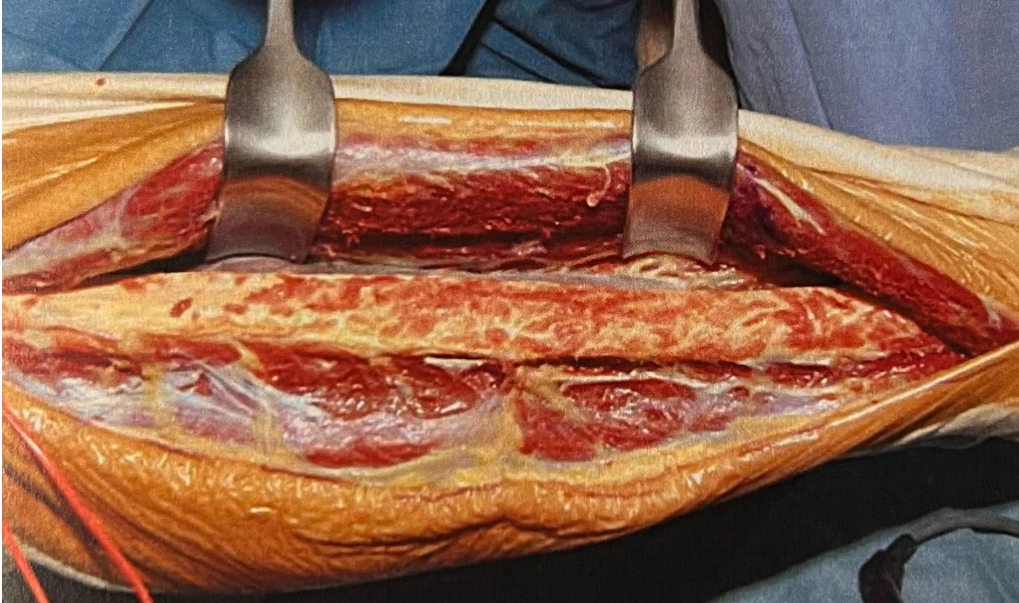


Figura n 6. Esposizione del compartimento anteriore del perone

I muscoli peroneo breve e lungo vengono dissecati con una forbice smussa dalla parete laterale del perone. Vengono poi dissecati i muscoli estensore lungo dell'alluce e estensore digitale lungo.

Una volta sezionati i muscoli del compartimento anteriore e preservato il peduncolo neurovascolare (vengono preservati 5-8mm di muscolo attorno al peduncolo) si incide la membrana inter-ossea.

Una dissezione sotto-periosteale viene eseguita sulla fibula dove si eseguiranno le osteotomie.

Si seguono le osteotomie della porzione distale e prossimale della fibula, lasciando almeno circa 6cm della porzione distale del perone al fine di garantire la stabilità dell'arto inferiore.

Risulta conveniente procedere sempre a resezioni di tutto l'osso della fibula disponibile, poiché lasciarne di più non migliora la funzionalità dell'arto inferiore e, a livello prossimale, riduce la luce chirurgica sull'arteria peronea. Inoltre, resecare

tutto l'osso disponibile permette di ottenere un lungo peduncolo vascolare, una volta rimossa la porzione in eccesso.

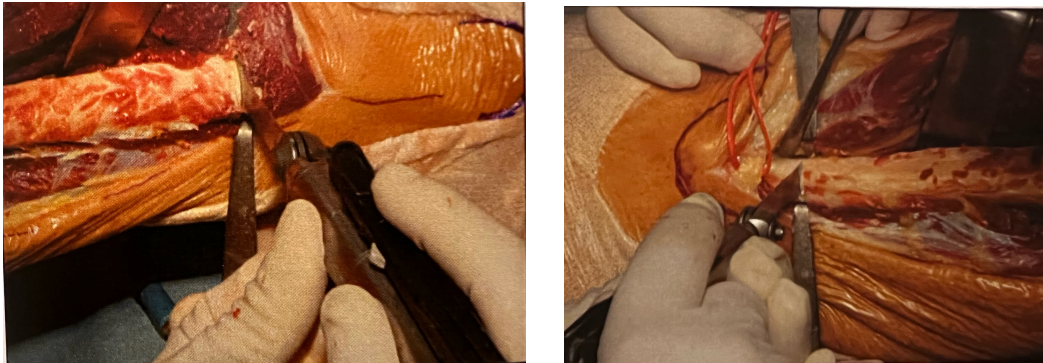


Figura n 7. Osteotomia prossimale e distale del perone

Le osteotomie prossimale e distale del perone e l'incisione della membrana interossea consentono il frazionamento dell'osso sezionato verso l'esterno, facilitando la ricerca, la legatura e la sezione del peduncolo peroneale distale.

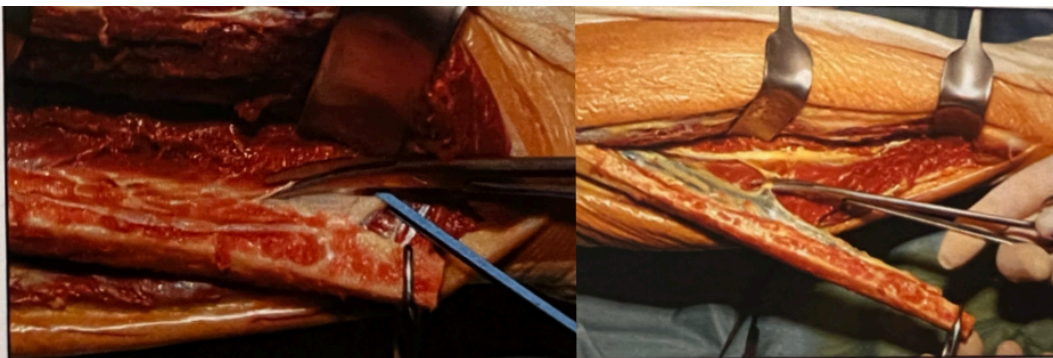


Figura n. 8. Isolamento del peduncolo prossimale.

La dissezione prosegue da distale a prossimale mediante diatermocoagulazione dei vasi più piccoli e legatura di quelli più ampi. Si procede con la dissezione fino alla divisione tibio-peroneale dove è necessario procedere con cautela data

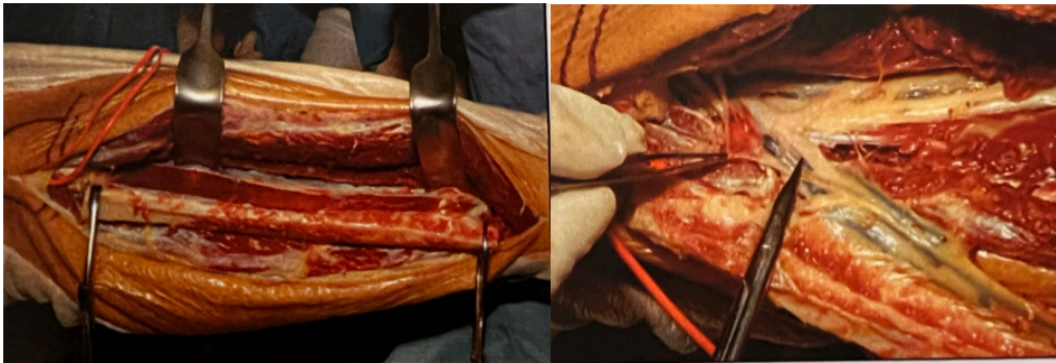


Figura n.9. Dissezione dei muscoli tibiale posteriore e flessore lungo del pollice; distacco del m. soleo.

la vicinanza con ampi vasi venosi e il nervo tibiale posteriore.

Completata la dissezione è possibile asportare il lembo. Viene eseguita un'accurata emostasi, la cute soprastante viene chiusa per prima intenzione e viene posizionato un drenaggio in aspirazione.



Figura n.10. Asportazione del lembo di fibula

2.4 LEMBO OSTEOCUTANEO

La presenza in circa il 90% dei casi di perforanti sottocutanee nel setto intramuscolare posteriore (tra muscolo peroneo e soleo) consentono di elevare il lembo libero di fibula con una padella di cute associata.

L'isola cutanea è vascolarizzata mediante tre tipi di perforanti originati dall'arteria peronea:

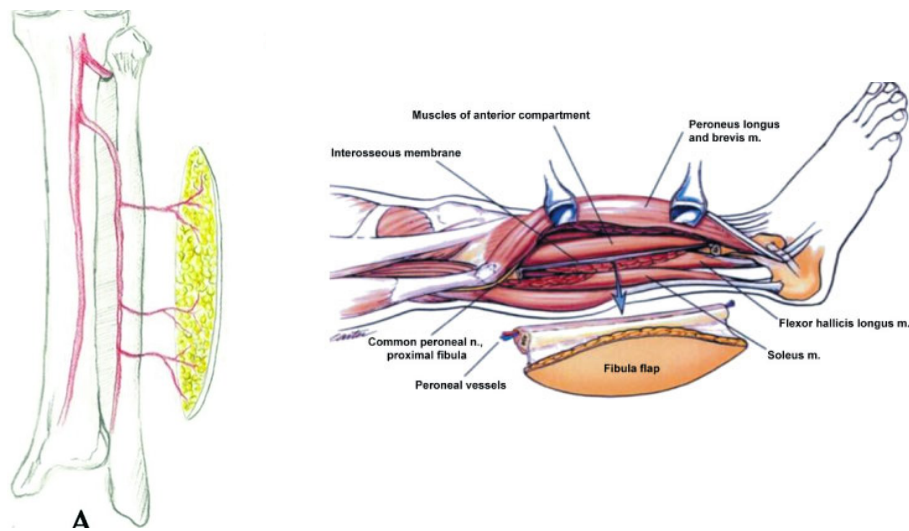


Figura n 11. Rappresentazione grafica del perone e della sua padella cutanea

- 1) rami fascio-cutanei localizzati nel terzo superiore della gamba e attraversanti il muscolo soleo;
- 2) rami emergenti dallo spazio settale presenti in tutta la gamba, che nutrono sia muscoli che cute;
- 3) rami fascio-settali che nutrono solo la cute si localizzano nel terzo medio ed inferiore della gamba (possono anche essere assenti).

I vasi perforanti sono marcati pre-operatoriamente con l'aiuto ecografico.

Il disegno cutaneo viene eseguito nella porzione distale della metà della gamba dove il numero di vasi perforanti è più alto.

L'incisione viene eseguita sul margine anteriore del disegno della padella cutanea e si prosegue superiormente ed inferiormente sul disegno osseo.

Si procede nella dissezione fino al piano fasciale del muscolo peroneo includendo la fascia del lembo.

La dissezione procede posteriormente sul piano sopramuscolare e sottofasciale, si espone il muscolo peroneo e si raggiunge il setto intramuscolare postero-laterale il quale risulta compreso tra il muscolo soleo posteriormente e il muscolo peroneo anteriormente.

All'interno del setto sono presenti le perforanti sottocutanee per la cute.

La procedura chirurgica a questo punto procede come descritto nel capitolo precedente garantendo di sollevare un lembo associato alla padella cutanea per poter colmare eventuali difetti dei tessuti molli.

3. CLASSIFICAZIONE DEI DIFETTI MANDIBOLARI

Nel 1974 ^{xliii}, Pavlov, per primo, classificò i difetti della mandibola e da quel momento sono susseguite molte diverse classificazioni^{xliv xlv xlvii}, tra queste la più citata in letteratura sicuramente è quella di Jewer e coll.^{xlviii}

All'interno di questa classificazione però non esistono distinzioni tra difetti che includono il corpo laterale della mandibola e le emimandibulectomie complete, che si estendono dalla regione sub-condilare alla linea mediana.

Anche Urken e coll^{xlix} hanno proposto una loro interessante classificazione, che però appare puramente descrittiva e non prende in considerazione le difficoltà cliniche collegate alla ricostruzione mandibolare.

Le dimensioni della mandibola e dei suoi segmenti sono state studiate da Ongkosuwito e collⁱ attraverso l'analisi di punti cefalometrici ricavati da tele-radiografie del cranio e ortopantomografie.

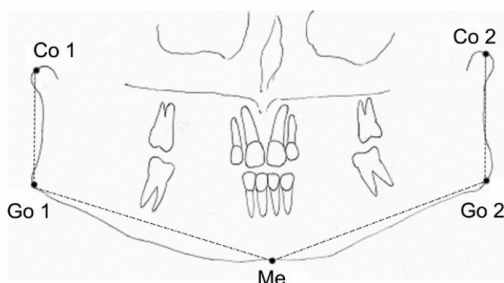


FIGURE 1 Landmarks and measurements used on orthopantomogram tracings. Co1 = condylion right side; Co2 = condylion left side; Go1 = gonion right side; Go2 = gonion left side; Me = menton. Length measurements from condylion to gonion, condylion to menton, and gonion to menton.

TABLE 7 Orthodontists Versus Maxillofacial Surgeons, Average Intraclass Correlation Coefficients (ICC), Confidence Intervals (CI), and *F*-Tested Differences (*p* Values) for the Orthopantomogram (OPT) and Lateral Cephalogram[†]

| | Co-Go | | Co-Me | | Go-Me | |
|------------------------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|
| | ICC | CI | ICC | CI | ICC | CI |
| OPT | | | | | | |
| Orthodontists | .81 | 0.64–0.91 | .87 | 0.78–0.94 | .55 | 0.37–0.75 |
| Maxillofacial surgeons | .80 | 0.62–0.92 | .65 | 0.44–0.82 | .55 | 0.37–0.75 |
| <i>p</i> value | .478 | | .000* | | .877 | |
| Lateral cephalogram | | | | | | |
| Orthodontists | .81 | 0.68–0.91 | .82 | 0.64–0.92 | .58 | 0.35–0.78 |
| Maxillofacial surgeons | .68 | 0.50–0.84 | .66 | 0.47–0.83 | .61 | 0.44–0.79 |
| <i>p</i> value | .000* | | .000* | | .117 | |

[†] Co-Go = condylion-gonion; Co-Me = condylion-menton; Go-Me = gonion-menton.
* *p* < .001.

Figura 12. Dimensioni mandibolari nello studio di Ongkosuwito e coll.

La classificazione che però appare attualmente più citata è la recente classificazione di Brown e coll.^{li} pubblicata su “The Lancet oncology” nel 2016.

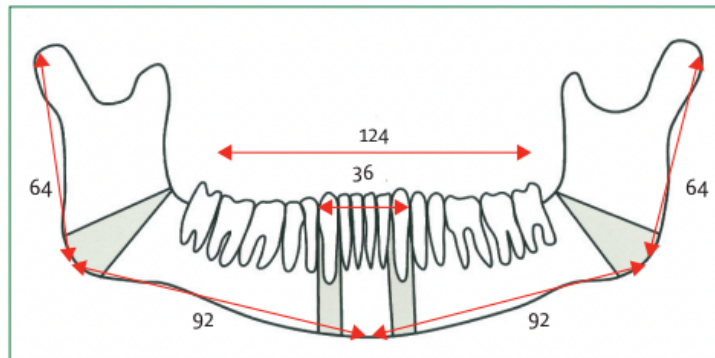


Figura n.13. Dimensioni porzioni mandibolari codificate da Brow e coll

Questa classificazione si basa sul concetto che la mandibola presenta quattro angoli, due verticali e due orizzontali a livello dell'angolo mandibolare e dei canini (figura n. 13), e valuta le diverse combinazioni di difetti e le conseguenti necessarie resezioni oncologiche.

La classificazione divide i difetti mandibolari in classi numerate dalla I alla IV.

La classe I rappresenta difetti laterali della mandibola che includono l'angolo mandibolare ma non l'articolazione.

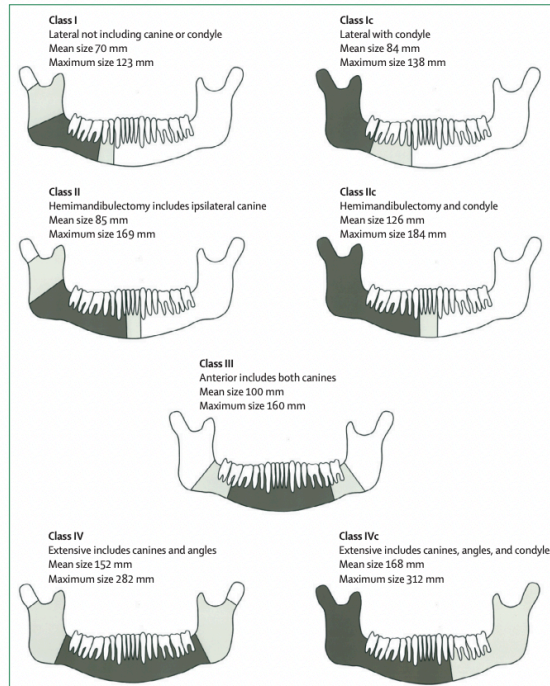


Figura n. 14. Classificazione dei difetti mandibolari

La classe Ic si estende fino all'articolazione.

La classe II è rappresentata da una mandibulectomia laterale che include l'angolo e il canino ipsilaterale ma non l'articolazione.

La classe II c si estende fino all'articolazione.

La classe III è rappresentata da una mandibulectomia anteriore comprendendo entrambi i canini fino agli angoli mandibolari.

La classe IV è una estesa mandibulectomia che va da angolo ad angolo mandibolare.

La classe IV c si estende fino all'articolazione.

4. CLASSIFICAZIONE DEI DIFETTI DEL MASCELLARE SUPERIORE

La mascella è una struttura ossea multifunzionale, che fornisce supporto meccanico alla regione medio-facciale e contribuisce all'aspetto estetico.

Il mascellare superiore fornisce supporto meccanico all'orbita e costituisce la struttura ossea per la dentatura mascellare.

Inoltre, la mascella è una struttura essenziale per le funzioni che dipendono dall'integrità dell'arco palatale e alveolare, tra cui la deglutizione, la parola e l'articolazione. La mancata riabilitazione di tali funzioni può comportare significativi problemi di qualità della vita.^{lii}

Le classificazioni dei difetti mascellari sono state negli anni proposte sia da chirurghi che da protesisti.^{liii liv lv lvi}

Nel 2000, J. Brown ha proposto una classificazione^{lvii} per predire il risultato sia funzionale che estetico derivante dalla resezione mascellare superiore e metterlo in relazione con il metodo di otturazione o ricostruzione adatta per ogni difetto derivante da una maxillectomia.

Il difetto chirurgico è classificato in base alla dimensione verticale della maxillectomia (Classe 1–4), che si riferisce all'eventuale coinvolgimento dell'orbita e della base del cranio, valutando la conseguente deformità estetica.

Le classi 2, 3 e 4 sono qualificate dall'aggiunta di una lettera (a–c), che si riferisce all'aspetto orizzontale o palatale della maxillectomia, qualora siano compresi nell'asportazione il setto nasale, i seni controlaterali e/o la cresta alveolare.

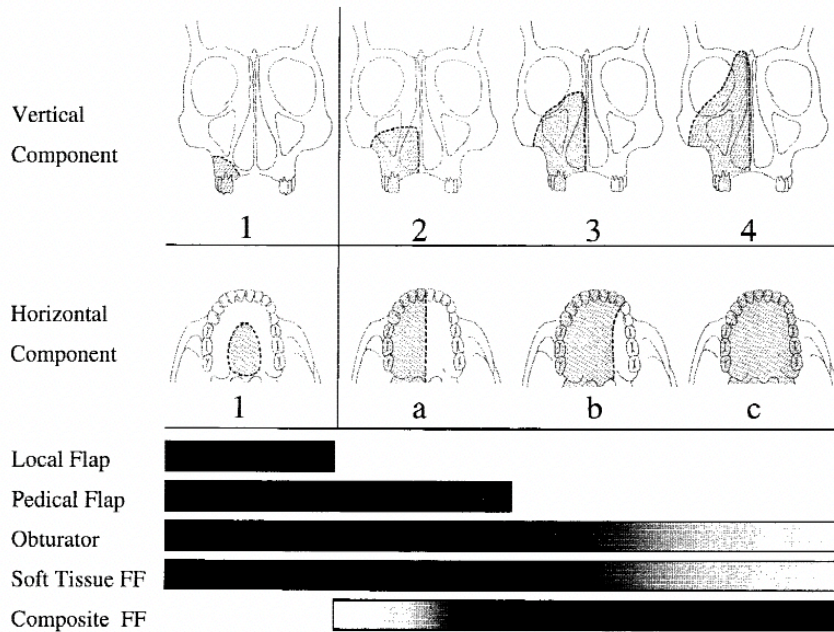


Figura n. 15. rappresentazione grafica della classificazione di Brown e coll del 2000.

Per quanto concerne la componente verticale, si identificano quattro classi:

- Classe 1: Maxillectomia senza fistola oro-antrale

La rimozione dell'osso alveolare non risulta in una fistola oro-nasale o oro-antrale. Le resezioni della cavità etmoidale e del seno frontale e i difetti o rimozione della parete nasale laterale rientrano in questa parte della classificazione.

In questo gruppo è inclusa la rimozione del solo osso palatale, che inevitabilmente si tradurrà in una fistola oro-nasale, lasciando però l'arcata dentaria della mascella intatta.

- Classe 2: Maxillectomia bassa

Questa resezione include l'alveolo e le pareti antrali, ma non anche il pavimento o la cornice orbitaria.

-Classe 3: Maxillectomia alta

Questa classe comprende il pavimento dell'orbita con o senza peri-orbita e con o senza resezione della base cranica.

-Classe 4 Maxillectomia radicale

Estensione orbitaria con o senza resezione della base cranica anteriore.

Per quanto concerne la componente orizzontale si identificano 3 sottoclassi:

a) resezione dell'osso alveolare del mascellare inferiore o uguale alla metà; resezione del palato duro che non coinvolge il setto nasale o attraversa la linea mediana;

b) resezione del mascellare alveolare e palato duro che supera la la linea mediana; resezione più piccola, che attraversa la linea mediana dell'osso alveolare compreso il setto nasale;

c) la rimozione dell'intera mascella alveolare e palato duro.

Nel 2010 J. Brown ha proposto e pubblicato su "*The Lancet Oncology*" una nuova classificazione dei difetti mascellari.^{lviii}

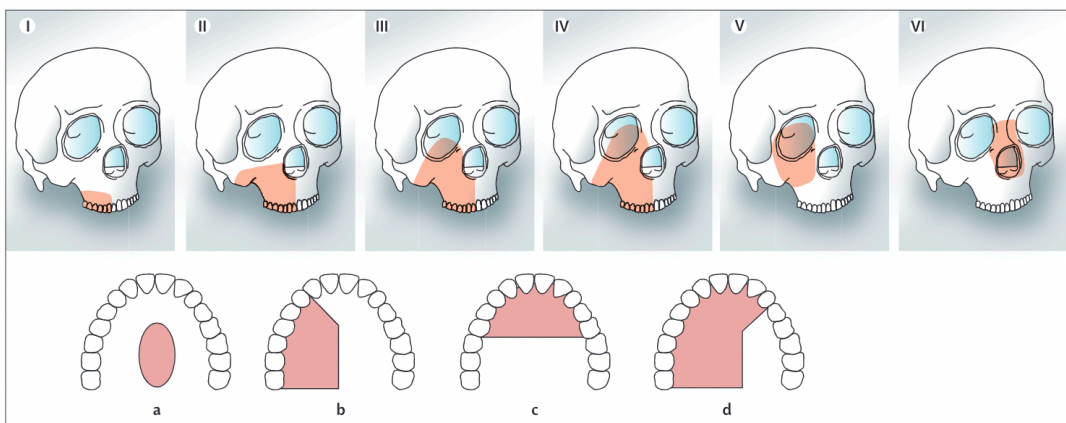


Figura n. 16 rappresentazione grafica della classificazione di Brown e coll. del 2010 dei difetti mascellari

La classe I-IV descrive l'estensione crescente del difetto mascellare nella dimensione verticale. Per il mid-face, sono stati aggiunti difetti orbito-mascellari (classe V) e difetti naso-mascellari (classe VI), la maggior parte dei quali non comporta l'ablazione del palato o dell'alveolo dentale.

È stata anche modificata la classificazione della componente orizzontale, come spiegato nella figura. Questa classificazione fornisce un quadro per spiegare i diversi problemi e la complessità di ciascun difetto e indica un razionale per le opzioni ricostruttive.

5.GLI IMPIANTI DENTARI NELLE RIABILITAZIONI POST ONCOLOGICHE

Nei pazienti che vengono sottoposti ad interventi di resezione dei mascellari, la possibilità di posizionare impianti dentari fornisce un grande beneficio alla riabilitazione orale.

La terapia implantare gioca un ruolo importante nella ricostruzione dei difetti estetici e funzionali e nel ripristino della funzione masticatoria, in particolare attraverso una migliore ritenzione della sovrastruttura protesica.^{lix}

Solitamente la riabilitazione orale viene eseguita dopo il trattamento oncologico, quando la mucosa orale è completamente guarita.

La funzione orale è spesso compromessa a seguito di un trattamento per un tumore maligno della cavità orale, a causa della modifica dell'anatomia e/o delle sequele orali della radioterapia come xerostomia e trisma.^{lx lxi}

A volte i denti devono essere estratti durante la chirurgia ablativa a causa della loro posizione in prossimità del tumore o come parte di un esame di screening pre-radiazioni.^{lxii}

Questa condizione orale compromessa porta anche a una diminuzione della funzione orale e un possibile effetto negativo sullo stato nutrizionale e sulla qualità della vita dei pazienti.^{lxiii}

Vari studi clinici dimostrano che l'implantologia secondaria dopo resezioni dei mascellari è una grande risorsa e offre buoni risultati e migliora la soddisfazione dei pazienti e l'efficacia masticatoria.^{lxiv}

Quando, in una fase secondaria, si offre un trattamento implantare, i pazienti hanno meno probabilità di accettare o volontà di sottoporsi a procedure aggiuntive, anche se potrebbero beneficiare di una protesi impianto supportata.

lxv lxvi

Una questione rilevante riguarda gli effetti della radioterapia sul processo di osteointegrazione e sui tassi di fallimento degli impianti.

In generale, la radioterapia ha effetti opposti sul recupero del tessuto irradiato: un effetto cellulare positivo a breve termine, con conseguente miglioramento della ridotta capacità di guarigione delle ossa ^{lxxvii}, e un effetto negativo a lungo termine, con conseguente danno permanente delle cellule osteoprogenitrici ^{lxxviii}, associata ad una graduale e progressiva endarterite obliterante, con trombosi di piccoli vasi sanguigni, fibrosi del periostio e mucosa e danni agli osteociti, osteoblasti e fibroblasti. ^{lxxix}

Inoltre, l'irradiazione di tessuti che contengono impianti integrati aumenta il rischio di deiscenza dei tessuti molli intorno agli impianti e all'osteoradionecrosi, con possibile perdita degli impianti. ^{lxxx}

In diversi studi sono stati analizzati i tassi di fallimento impiantare dopo radioterapia, anche se il dosaggio delle radiazioni e il periodo di osservazione erano vari e spesso non paragonabili.

In generale però si può affermare che l'irradiazione influisce negativamente sui tassi di sopravvivenza degli impianti dentali ^{lxxxi} posizionati nei mascellari.

L'effetto della chemioterapia sull'osteointegrazione e sopravvivenza degli impianti endossei non è stato completamente analizzato, anche se è stato dimostrato che la chemioterapia aumenta il rischio di danno osseo indotto dall'irradiazione. ^{lxxxii}

Studi su modelli animali indicano che gli agenti chemioterapici hanno un effetto negativo sul normale turnover osseo fisiologico, in particolare sull'attività osteoblastica e possono anche alterare la guarigione della frattura. ^{lxxxiii lxxxiv}

Tuttavia, secondo molti studi, ^{lxxxv lxxxvi lxxxvii} la chemioterapia non ha un effetto dannoso sulla sopravvivenza e il successo degli impianti dentali. In questi studi, l'inserimento degli impianti è stato effettuato dopo almeno 6 mesi dalla chemioterapia.

Pertanto, l'inserimento di impianti dentari richiede un'attenta pianificazione e la valutazione di fattori quali la necessità di eseguire radioterapia (RT) o chemioterapia e/o l'abitudine al fumo del paziente.^{lxxviii}

La posizione del perone rispetto al piano oclusale è stata studiata per ottenere un bicorticalismo implantare, al fine di migliorare l'osteointegrazione e la stabilità primaria degli impianti dentari. Il posizionamento tridimensionale del perone può essere simulato, al fine di ottenere un migliore contatto tra impianto dentale e superficie ossea.

6.MATERIALI E METODI

Tra il gennaio 2014 e l'ottobre 2022, presso l'AOU Careggi di Firenze, sono state eseguite 43 ricostruzioni mandibolari CAD/CAM con lembo libero di fibula vascolarizzato.

I pazienti trattati erano 17 di sesso maschile e 26 di sesso femminile, con un'età compresa tra 14 e 78 anni, con un'età media di 59 anni.

Tra questi pazienti, in 8 casi sono state progettate resezioni e ricostruzioni CAD/CAM associate ad implantologia dentale contestuale, programmando complessivamente il posizionamento di 23 impianti.

In un caso la paziente non ha accettato di posizionare contestualmente gli impianti dentari ed ha eseguito l'intervento ricostruttivo senza posizionare gli impianti dentari.

Tra il 2020 e il 2022, 7 pazienti (3 maschi e 4 femmine) sono stati operati presso la SOD di Chirurgia Maxillo Facciale dell'AOU Careggi, eseguendo una ricostruzione con lembo libero di fibula CAD/CAM ed implantologia contestuale. Dopo aver sottoposto e discusso con i pazienti la pianificazione chirurgica CAD, i pazienti hanno espresso il loro consenso ad eseguire tale procedura.

L'età media era di 37,3 anni, il paziente più giovane aveva 18 anni ed il più anziano 55.

I pazienti prima di essere operati sono stati sottoposti a biopsie ambulatoriale per via intraorale e queste poi sono state riconfermate dall'analisi istopatologica definitiva eseguita post-operatoriamente.

La casistica comprende un caso di carcinoma squamocellulare (SCC), 2 casi di mixoma odontogeno, 2 casi di displasia fibrosa, 1 caso di ameloblastoma e 1 caso di fibroma ossificante.

Sono state effettuate 4 resezioni e ricostruzioni mandibolari e 3 resezioni e ricostruzioni del mascellare superiore. Seguendo la classificazione dei difetti mandibolari^{lxxxix} possiamo classificare due pazienti come classe 1 e due pazienti come classe 2.

Seguendo la classificazione dei difetti del mascellare superiore^{lxxx} possiamo classificare i pazienti come due classi 2d e una classe 3b.

Tutte le ricostruzioni sono state eseguite mediante l'utilizzo di un lembo libero di fibula (4 volte è stata utilizzata la fibula destra e 3 volte la sinistra).

Le ricostruzioni in senso tridimensionale dei mascellari sono state rese possibili grazie a osteotomie dei peroni andando a creare uno o due segmenti ossei (13 segmenti totali, 1,86 segmenti ossei per paziente).

Complessivamente sono stati posizionati 24 impianti dentari (3,4 impianti per paziente). Gli impianti utilizzati sono stati per 2 pazienti (paziente 1 e 2) un totale di 7 impianti, i Nobel Biocare (Branemark System MKIII TiUnite) e per 5 pazienti, (pazienti 3,4,5,6 e 7) per un totale di 17 impianti, Staumann (Bone level).

In due casi (pazienti 6 e 7) la porzione superiore del mascellare è stata ricostruita con protesi in titanio progettate CAD/CAM e, in un caso (paziente 7), è stato ricostruito anche il pavimento dell'orbita con un'ulteriore protesi CAD/CAM, trattandosi di una maxillectomia di tipo 3 secondo Brown.

Dopo l'intervento chirurgico, i pazienti sono stati rivalutati 7, 30, 60 e 90 giorni dopo la dimissione.

Tre mesi dopo l'intervento chirurgico è stato eseguito un intervento ambulatoriale dove sono stati esposti gli impianti e inserite le viti di guarigione.

A questo punto i pazienti sono stati indirizzati al dipartimento di protesi dentaria dell'AOU Careggi dove hanno iniziato il percorso per realizzare le riabilitazioni protesiche definitive.

I pazienti sono stati rivalutati nuovamente 6, 12, 18 e 24 mesi dalla loro dimissione.

Il follow up medio è stato di 17,7 mesi (da 7 a 30 mesi).

Nei controlli, eseguiti dopo il posizionamento delle viti di guarigione prima e dopo le riabilitazioni protesiche, è stato effettuato un controllo degli impianti associato al sondaggio e alla rilevazione degli indici di sanguinamento e placca. A questo si è aggiunto un controllo radiografico con RX OPT eseguita nei primi 30 giorni dalla dimissione e RX endorale RX OPT a 12 mesi dall'intervento chirurgico. Gli impianti sono stati suddivisi tra impianti sani, impianti con mucosite, impianti con peri-implantite e impianti con rimodernamento osseo peri-implantare prima del carico protesico, secondo la classificazione delle malattie dei tessuti peri-implantari del 2017.^{lxxxii}

In particolare, sono state considerate mucositi quelle condizioni che presentavano sanguinamento al sondaggio associate o meno ad eritema, edema o suppurazione; mentre sono state considerate peri-implantiti le condizioni patologiche riscontrate intorno agli impianti in cui c'era un'inflammazione della mucosa peri-implantare e successiva progressiva perdita dell'osso di supporto.

In particolare, è stata valutata come dirimente la perdita ossea visibile alla RX e confrontabile con un precedente esame.

| | Sesso | Età | Anno intervento | Patologia | Resezione | Impianti | Segmenti ossei | Classificazione sec. Brown |
|-------------------|----------|-----|-----------------|---|---------------|----------|----------------|----------------------------|
| Paziente 1 | M | 55 | 2020 | Ameloblastoma mandibolare dx | Mandibola dx | 2 | 1 | Classe 1 |
| Paziente 2 | F | 50 | 2020 | Fibroma ossificante mandibolare dx | Mandibola dx | 5 | 2 | Classe 2 |
| Paziente 3 | M | 55 | 2021 | SCC mandibolare dx | Mandibola dx | 2 | 2 | Classe 1 |
| Paziente 4 | F | 27 | 2021 | Displasia fibrosa mascellare sx | Mascellare sx | 5 | 2 | Classe 2d |
| Paziente 5 | F | 23 | 2021 | Mixoma odontogeno mandibolare sx | Mandibola sx | 3 | 2 | Classe 2 |
| Paziente 6 | M | 18 | 2022 | Mixoma mascellare sx | Mascellare sx | 3 | 2 | Classe 2d |
| Paziente 7 | F | 33 | 2022 | Displasia fibrosa monostotica mascellare sx | Mascellare sx | 3 | 2 | Classe 3b |

Tabella n. 1. Pazienti operati divisi per genere, età, anno di intervento, patologia, porzione resecata, numero di impianti posizionati e classificazione del difetto mandibolare o mascellare secondo Brown.

Sei mesi dopo l'intervento ai pazienti è stato sottoposto un questionario riguardo al gradimento della procedura. Questo questionario indagava l'aspetto del volto e la funzione facciale.

Per quanto riguarda la funzione facciale è stata valutata l'alimentazione con liquidi e solidi, la competenza orale, la competenza salivare, il sorriso, la capacità di parlare e la deglutizione. lxxxii lxxxiii lxxxiv lxxxv lxxxvi lxxxvii

Il questionario chiedeva di rispondere a 10 quesiti per ognuno di questi argomenti, esprimendo un punteggio (scala VAS) da 1 a 10. Una media aritmetica è stata calcolata per esprimere il risultato per ciascun argomento.

6.1 PROGETTAZIONE CAD/CAM PREOPERATOIA

I file in formato *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM) ottenuti dalla tomografia computerizzata (TC) preoperatoria del massiccio facciale e del collo e dalle scansioni TC angiografiche delle gambe del sito donatore sono stati elaborati dai chirurghi utilizzando il software MIMICS (Materialise, Leuven, Belgio) per ottenere modelli virtuali 3D.

Anche le scansioni intra-orali (IOS) delle arcate sono state rilevate utilizzando Trios 3 (3shape), per poi essere unite alle ricostruzioni tridimensionali effettuate con i dati DICOM.

Tutti i dati importati dalla TC e dalle IOS sono stati processati con il software Geomagic (Artec 3D).

La pianificazione virtuale della resezione è stata eseguita effettuando una resezione radicale del tumore con un margine di sicurezza.

Durante la simulazione della chirurgia ricostruttiva, si prende in considerazione la posizione dei denti nell'arcata mandibolare nativa. Quando è stata osservata un'area edentula unilaterale nel lato colpito, la posizione dei denti sul lato sano è stata specchiata e sono state simulate le corrette relazioni occlusali utilizzando il software MIMICS (Materialise, Leuven, Belgio). In alternativa è stato eseguito un progetto protesico preparatorio e realizzata una guida radiografica con denti radiopachi, che veniva indossata dal paziente durante l'esame TC, permettendo la riproduzione del progetto protesico nella sua relazione maxillo-mandibolare.

Le guide di taglio sono state disegnate con il software TRI MATIC (Materialise, Leuven, Belgio), garantendo sempre almeno 3 fori di inserimento delle viti a monte e a valle della resezione e, quando è stato possibile, sono state realizzate dime ad appoggio dentale, osseo o misto a seconda delle specificità del paziente, al fine di trovare un perfetto e soprattutto univoco alloggiamento della dima di taglio.



Figura n. 17. guide di taglio ad appoggio dentale (paziente 2) e osseo (paziente 5)

La simulazione della ricostruzione inizia con il ripristino virtuale della posizione mandibolare nativa, riposizionando il condilo nella fossa glenoide.

In questa fase si sceglie la gamba sinistra o destra, in base alla posizione finale del perone, del peduncolo vascolare e della eventuale padella cutanea.^{lxxxviii}

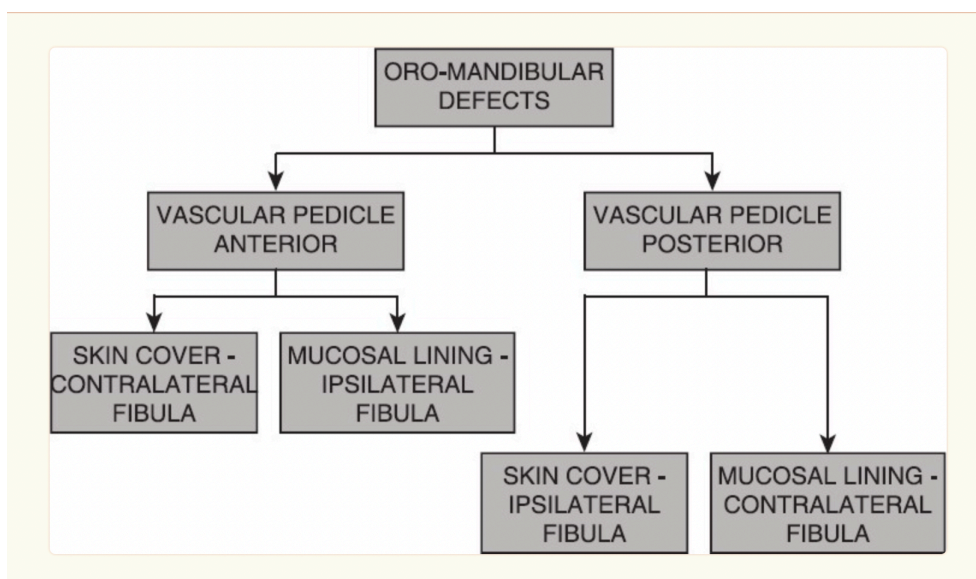


Figura n. 18 Schema di scelta del perone secondo Sharma e coll 88.

La posizione del perone viene inoltre studiata per garantire il miglior bicorticalismo agli impianti dentari e la migliore superficie di ancoraggio, nonché per evitare la placca al lembo ponendo attenzione a non creare conflitti tra le viti di osteosintesi e gli impianti dentari.

Gli alloggiamenti per le viti da osteosintesi e per le frese implantari sono presenti nella dima di taglio del perone.

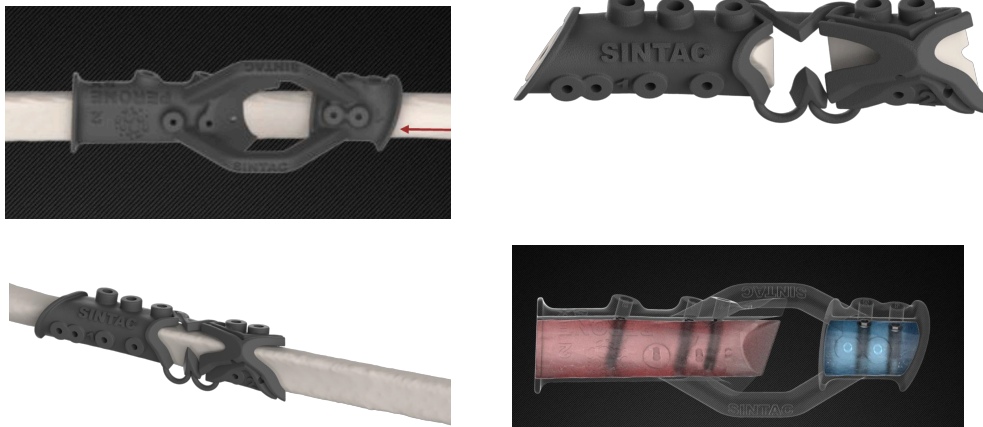


Figura n 19 Guide di taglio del perone con alloggiamento per le frese impiantare (paziente 2in alto e 4 in basso)

La progettazione è stata effettuata tenendo in considerazione anche il numero di segmenti necessari e l'angolazione dei segmenti all'interno del difetto del mascellare, garantendo una lunghezza del peduncolo appropriata per le anastomosi micro-vascolari.

Tutti i modelli e le guide di taglio sono stati stampati in poliammide certificato (Jet Fusion HP) e la placca paziente specifica è stata stampata in titanio puro di grado 2, utilizzando una tecnologia di sinterizzazione laser selettiva.^{lxxxix}

Tra l'esecuzione della TC preoperatoria, la pianificazione e la chirurgia sono trascorsi in media 15 giorni (30-12 giorni).

6.2 TECNICA CHIRURGICA

Una volta eseguito il prelievo del perone vascolarizzato con o senza padella cutanea (procedura descritta nei capitoli precedenti), le successive procedure chirurgiche sono state eseguite con il supporto delle guide di taglio CAD/CAM.

Le dime di taglio chirurgiche vengono alloggiare a diretto contatto con l'osso o con i denti. Secondo il tipo di progettazione sono state utilizzate dime ad appoggio osseo o dentale, fino a trovare una posizione univoca.

Le dime sono state poi stabilizzate al mascellare con viti da osteosintesi (Kls Martin). Le osteotomie dei mascellari sono state eseguite mediante l'utilizzo di strumenti piezoelettrici (Piezosurgery, Mectron).

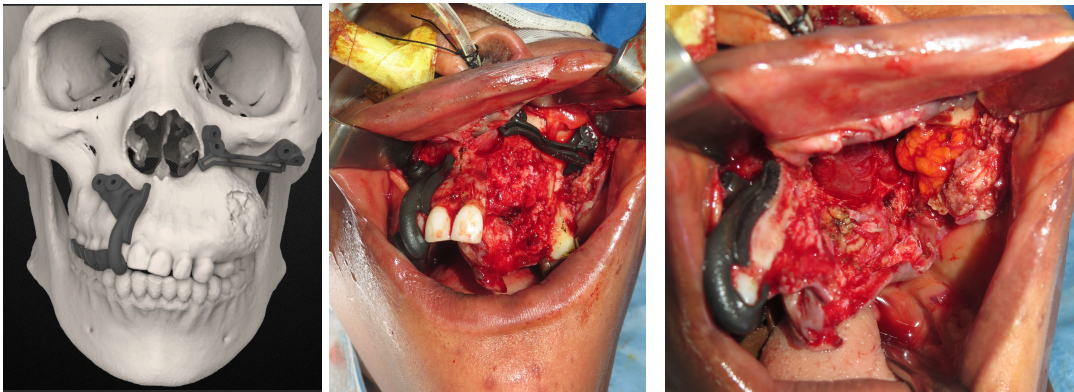


Figura n. 20. Progettazione, applicazione intra-operatoria e resezione chirurgica con dime di taglio ossee.

Il lembo libero di fibula è stato allestito e le guide di taglio sono state fissate al perone mediante viti da osteosintesi (2.0 KLS Martin). Sono state quindi eseguite le osteotomie e sono stati preparati gli alloggiamenti degli impianti mediante l'utilizzo di una sequenza di frese a diametro crescente specifiche a seconda del tipo di impianto inserito. L'utilizzo di appositi svasatori ha permesso



Figura n. 21. Prelievo del lembo di Fibula con dima di taglio inserita.

di completare la preparazione del sito implantare di un osso con alta densità corticale. I vagoni della fibula sono stati fissati alla placca di titanio con viti da osteosintesi, la cui lunghezza viene già pianificata durante la progettazione CAD. Sono stati poi inseriti gli impianti dentari e posizionate le relative viti chirurgiche di chiusura.

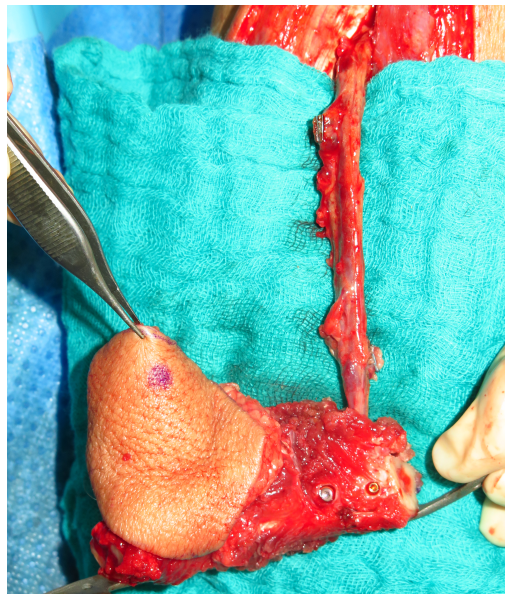
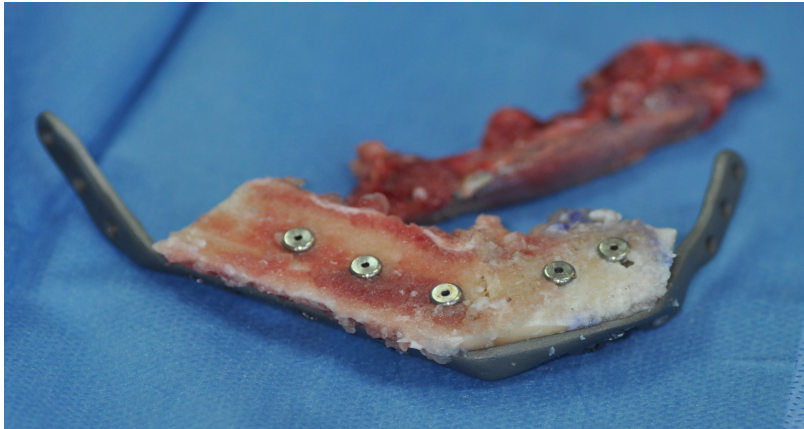


Figura n. 22. Posizionamento di placca da ricostruzione CAD/CAM e impianti dentali nel lembo libero di fibula.

In 3 pazienti, il posizionamento implantare è avvenuto prima di staccare il peduncolo vascolare del lembo libero di fibula, così da non aumentare il tempo di ischemia del lembo.

Nel paziente 6, una *mesh* CAD/CAM in titanio è stata aggiunta tra il lembo libero di fibula e la cornice orbitaria inferiore per sostenere maggiormente i tessuti molli.

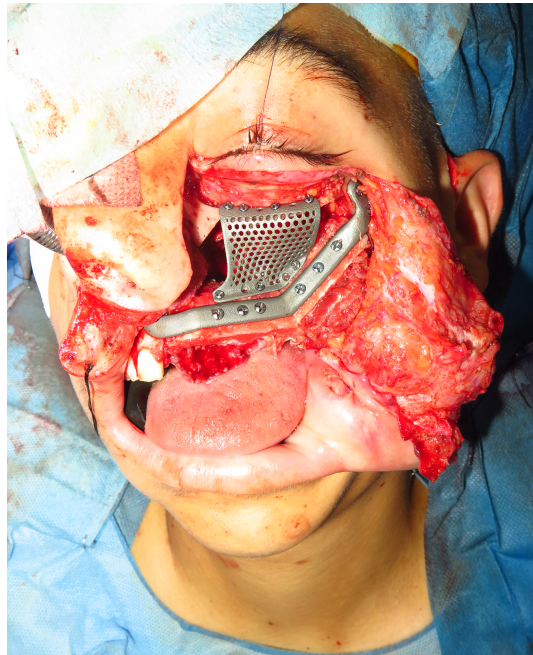


Figura n.23. Dettaglio intraoperatorio (paziente 6) dopo la sintesi del lembo di fibula e della mesh in titanio

Nel paziente 7 la placca da ricostruzione costituiva anche la porzione zigomatico-malare resecata.

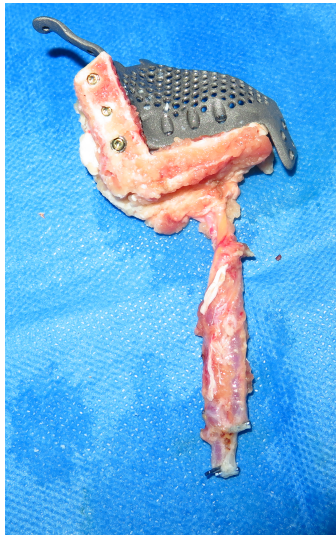


Figura n.24. Dettaglio intraoperatorio (paziente 7) prima e dopo la sintesi del lembo di fibula e della placca da ricostruzione cad/CAM in titanio.

A questo punto la fibula è stata fissata all'arco mandibolare residuo con viti da osteosintesi (KLS Martin), utilizzando i fori effettuati precedentemente per il posizionamento delle dime di taglio.



Figura n. 25. Dima per controllare il corretto posizionamento implantare

Prima di completare il fissaggio della placca di titanio il chirurgo controlla la posizione della ricostruzione mediante una guida a supporto dentale.

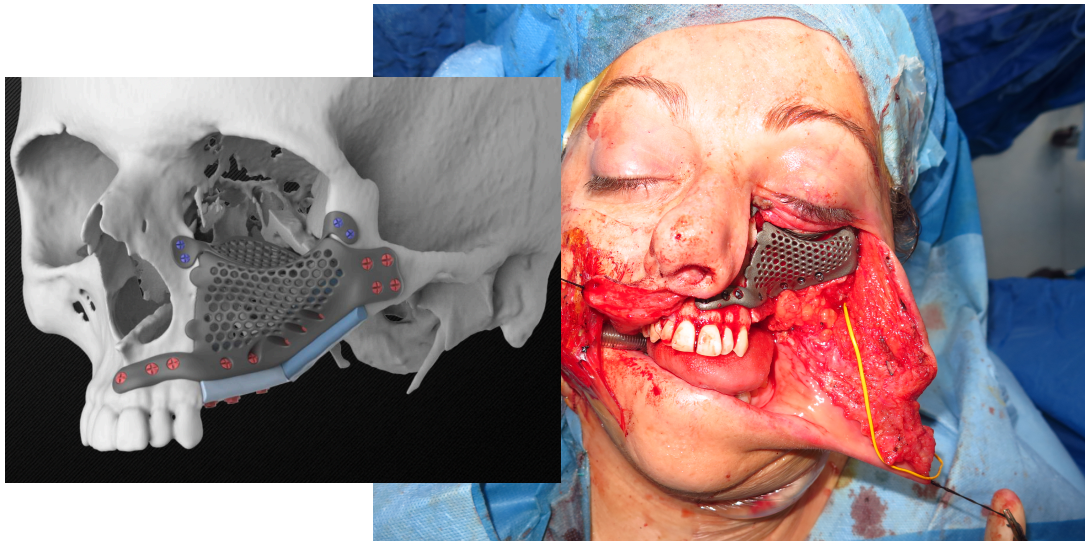


Figura n. 26. Posizionamento della mesh orbitaria a ricostruire il pavimento orbitario (paziente n. 7).

In un caso (paziente 7) oltre alla placca che ricostruiva la porzione zigomatica/malare è stata utilizzata una ulteriore *mesh* orbitaria in titanio per ricostruire il pavimento orbitario.

Si è poi suturato la mucosa e/o la cute della padella cutanea, sommergendo gli impianti dentari.



Figura n.27 Risultato postoperatorio della paziente n. 7, 6 mesi dopo l' intervento.

6.3 VALUTAZIONE DEL RISULTATO POSTOPERATORIO

Una TC postoperatoria è stata eseguita tra i 60 giorni e i 360 giorni dopo l'intervento chirurgico.

Grazie alla collaborazione con il dipartimento di Ingegneria Clinica dell'Università degli Studi di Firenze, è stata analizzata l'accuratezza della posizione 3D degli impianti dentari e della ricostruzione con il lembo di fibula nella TC postoperatoria, comparandola con il planning virtuale.

Le TC post-operatorie sono state caricate su Mimics 22 (Materialize) ed un modello virtuale ha determinato i segmenti ossei. Il modello 3D è stato sovrapposto al *planning* pre-operatorio utilizzando Geomagic Design X (Artec 3D), al fine di analizzare le discrepanze tra *planning* virtuale e posizione di placca e segmenti ossei.

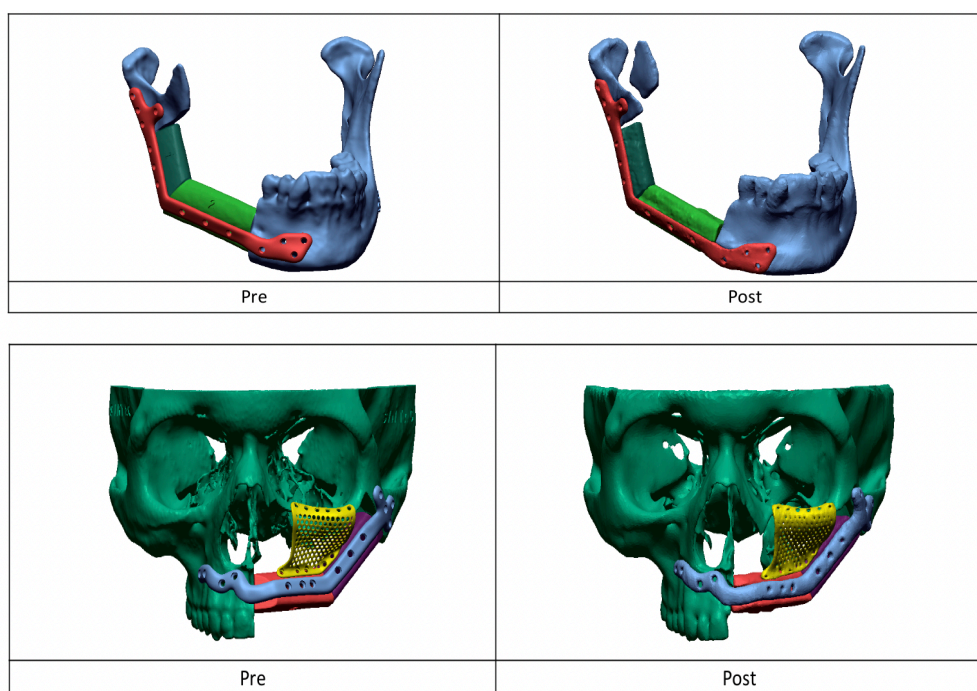


Figura n.27. Ricostruzione 3D del progetto preparatorio e del risultato post operatorio (paziente 3 e 6).

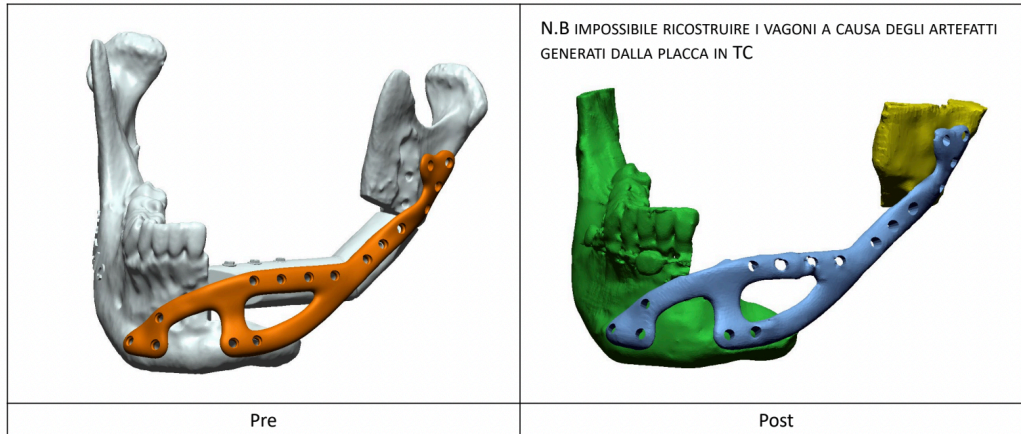


Figura n. 28. Ricostruzione 3D del progetto preparatorio e del risultato postoperatorio (paziente n 5).

Con le stesse modalità descritte precedentemente, su tutti i pazienti è stata condotta una analisi aggiuntiva per determinare la discrepanza tra *planning* virtuale e posizione finale degli impianti dentari.

I tessuti peri-implantari inoltre sono stati valutati durante le visite di controllo, ogni 6 mesi circa, mediante controlli radiografici (radiografia endorale o rx opt) e sondaggio con sonda parodontale millimetrata (profondità di sondaggio, recessione, indice di sanguinamento e indice di placca).^{xc}

7. RISULTATI

La sopravvivenza dei lembi di fibula è stata del 100%. Nessuna revisione dei lembi è stata necessaria durante la prima settimana. In un caso (paziente 4), 2 mesi dopo la chirurgia si è verificata l'esposizione dei mezzi di sintesi e la necrosi del frammento mediale, con la necessità di rimuovere parte del segmento necrotico e la placca da ricostruzione. Questo evento ha portato alla perdita dei 2 impianti contenuti nel frammento perduto.

Nonostante la perdita di questi 2 impianti, il paziente ha ricevuto l'assenso del dipartimento di protesi per procedere con la riabilitazione protesica.

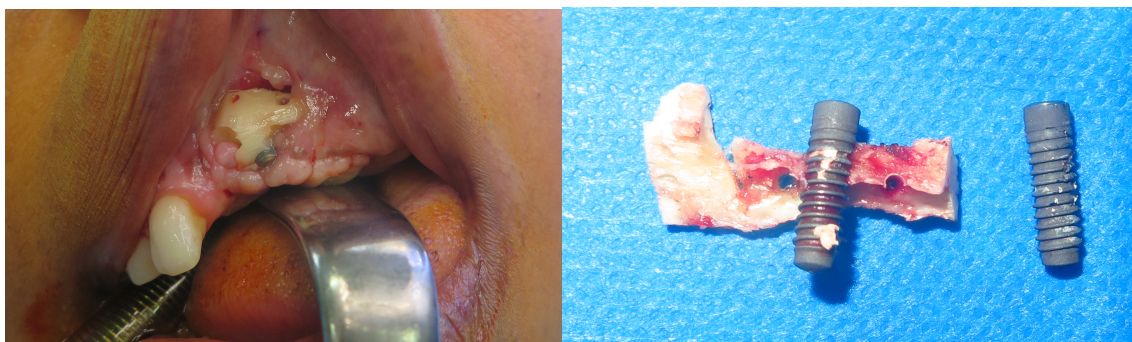


Figura n. 29. Esposizione ossea e impianti rimossi nel paziente 4

Una volta sovrapposte le immagini TC postoperatorie con il progetto preoperatorio sono state prodotte 7 mappe colorimetriche delle discrepanze riscontrate tra le costruzioni 3D.

Queste mappe indicano la discrepanza tra la posizione progettata e la posizione registrata post-operativamente. L'analisi di queste mappe virtuali evidenzia lievi alterazioni della posizione presenti in tutte le ricostruzioni.

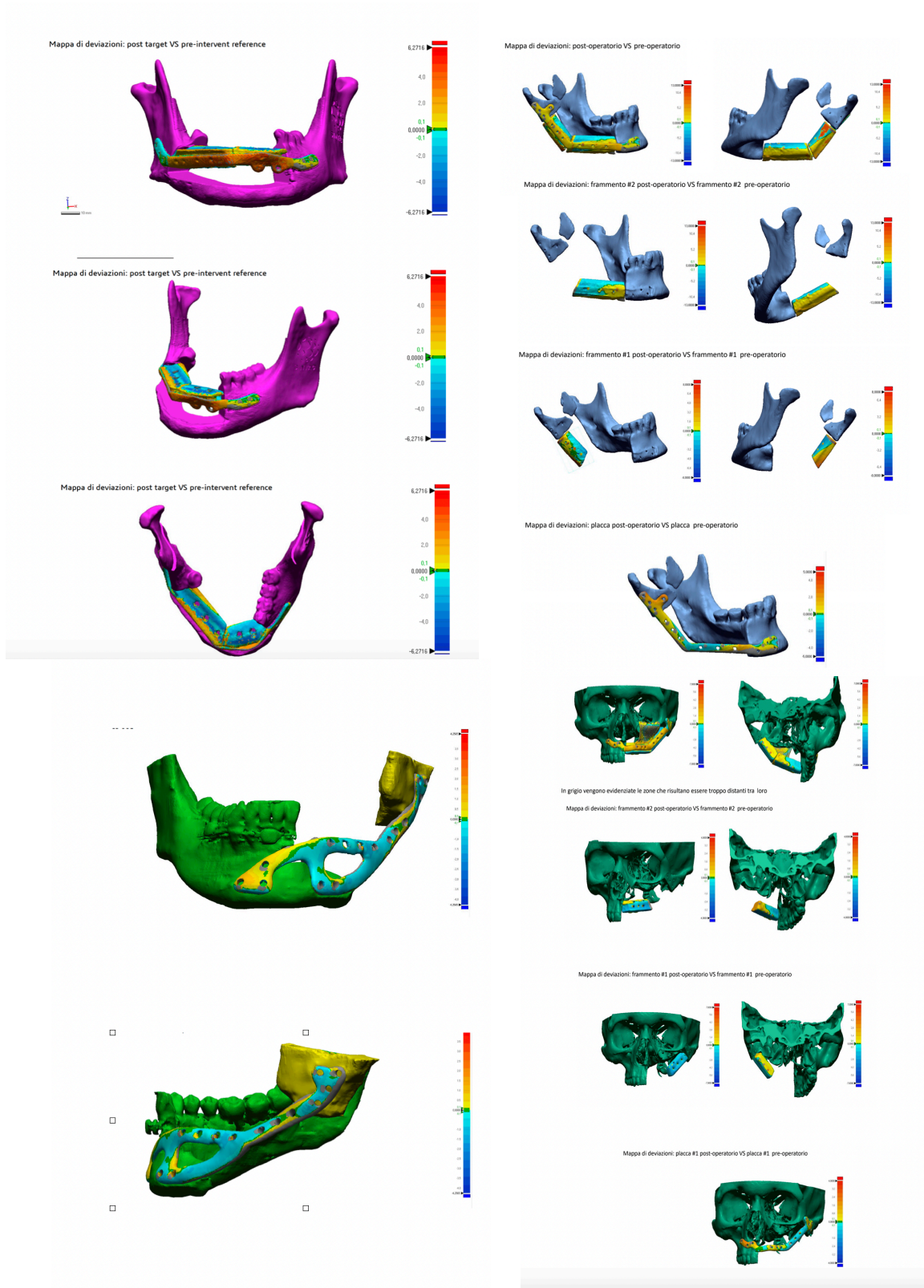


Figura n 30. Mappe colorimetriche del confronto tra progetto preparatorio e della ricostruzione 3D della TC post operatorio nei pazienti 2,3,4,6

Una ulteriore analisi di confronto tra TC post-operatoria e planning chirurgico ha riguardato la posizione degli impianti dentari.

Per ogni impianto è stato identificato un punto esattamente al centro del diametro della superficie coronale ed è stato identificato il suo spostamento nelle 3 dimensioni (x,y,z) e la distanza lineare.

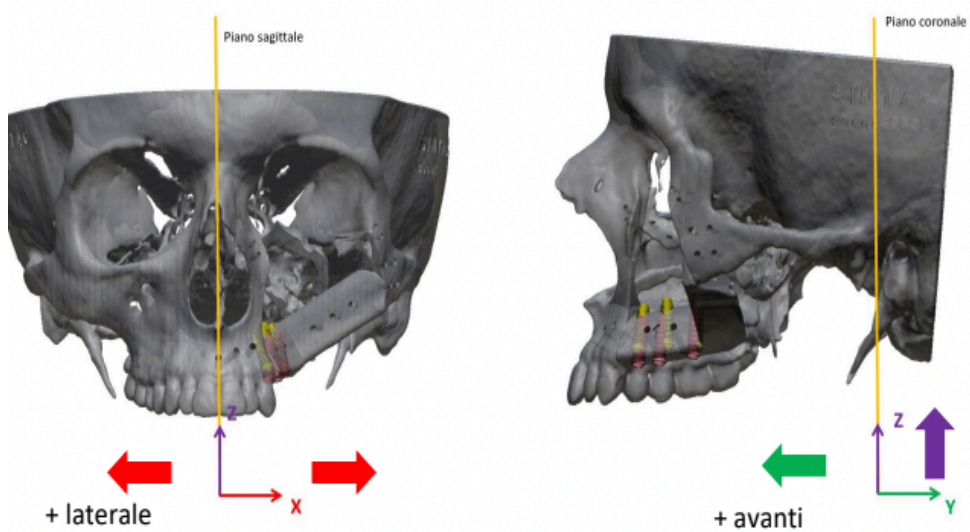
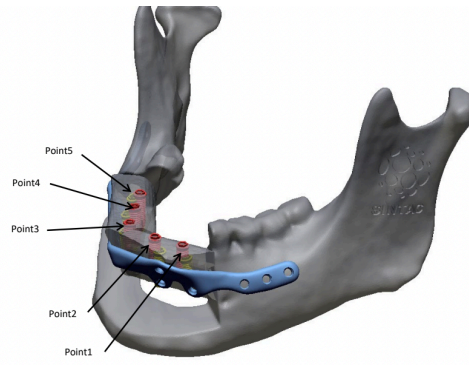
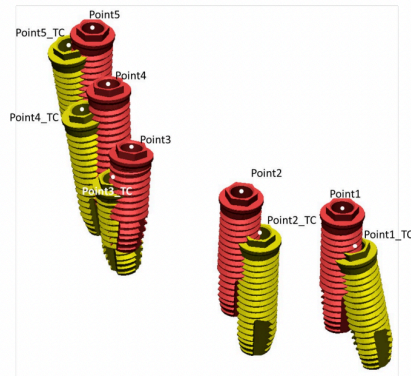


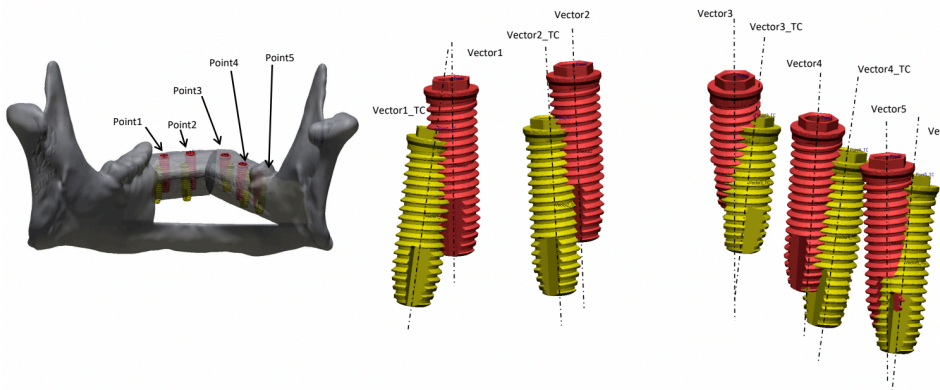
Figura n.31 Assi cartesiani di riferimento degli spostamenti (x,y,z).

Inoltre, è stata calcolata la variazione rispetto all'asse implantare progettato.

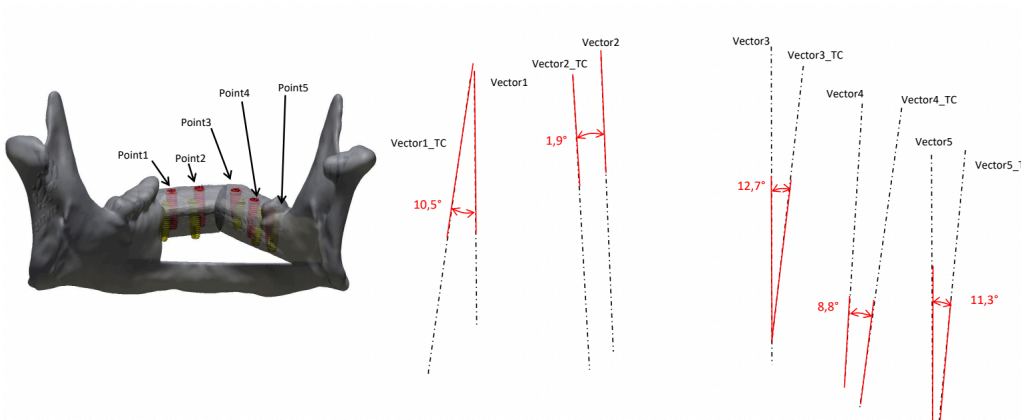
POINT# - PUNTO SU IMPIANTO PREOPERATORIO
 POINT#_TC - PUNTO SU IMPIANTO POST-OPERATORIO



«ROSSO» IMPIANTO PREOPERATORIO – «GIALLO» POST-OPERATORIO



Figura



n.32 Analisi del posizionamento implantare: progettato in rosso realizzato in giallo (paziente 2) .

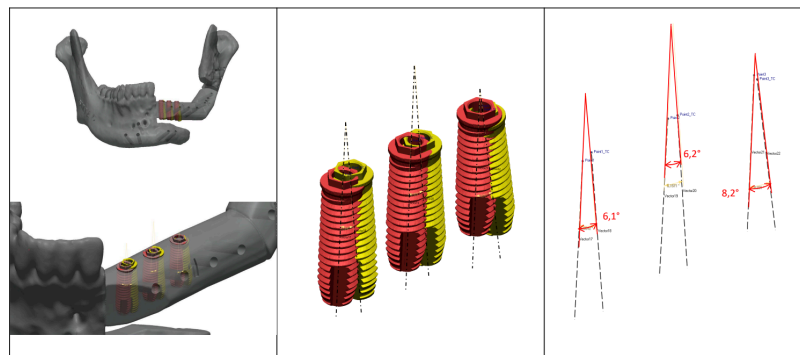
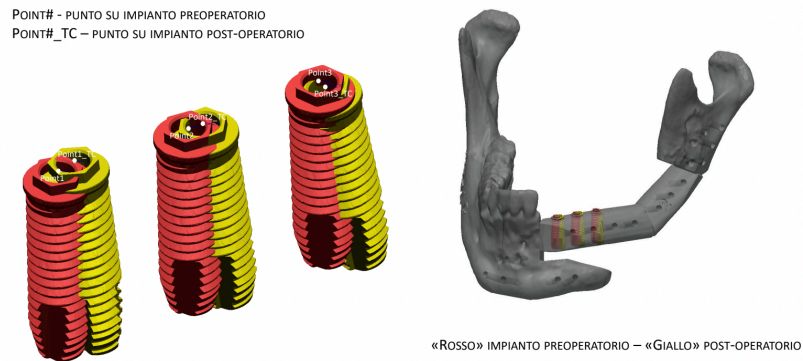


Figura n.33 Analisi del posizionamento implantare: progettato in rosso realizzato in giallo (paziente n. 5)

Sebbene l'analisi delle posizioni implantari abbia dimostrato un non perfetto accoppiamento per tutti e 24 gli impianti dentari, i pazienti riferiti al Dipartimento di Protesi Dentaria dell'Università degli Studi di Firenze hanno ricevuto, in tutti i casi, l'assenso per procedere alla realizzazione del progetto protesico.

| Paziente impianto | X (mm) | Y(mm) | Z(mm) | D(mm) | Asse (°) |
|-------------------|--------|-------|-------|-------|----------|
| 1-1 | -2.1 | -1.4 | -3.5 | 4.4 | 15.25 |
| 1-2 | -2.6 | -1.0 | -2.8 | 3.9 | 21.2 |
| 2-1 | 1.2 | -1.1 | 3.7 | 4.0 | 10.5 |
| 2-2 | 1.8 | -1.2 | 3.8 | 4.3 | 1.9 |

| Paziente - impianto | X (mm) | Y(mm) | Z(mm) | D(mm) | Asse (°) |
|---------------------|--------|-------|-------|-------|----------|
| 2-3 | 1.4 | -0.4 | 3.2 | 3.5 | 12.7 |
| 2-4 | 2.1 | 0.0 | 2.8 | 3.5 | 8.8 |
| 2-5 | 1.9 | 0.5 | 1.9 | 2.7 | 11.3 |
| 3-1 | 4.0 | -3.3 | 6.3 | 8.1 | 11.7 |
| 3-2 | 2.3 | -3.1 | 5.2 | 6.5 | 10.7 |
| 4-1 | -0.3 | 1.6 | -0.6 | 1.8 | 6 |
| 4-2 | -0.1 | -0.1 | -3.0 | 3.0 | 7.8 |
| 4-3 | 2.8 | 2.0 | -3.8 | 5.1 | 9.5 |
| 4-4 | 2.1 | 2.0 | -3.8 | 4.8 | 16.7 |
| 4-5 | 0.6 | 3.0 | -1.4 | 3.4 | 8.7 |
| 5-1 | -0.3 | -1.1 | 0.0 | 1.2 | 6.1 |
| 5-2 | -0.5 | -0.8 | 0.2 | 0.9 | 6.2 |
| 5-3 | -0.1 | -0.3 | 0.5 | 0.6 | 8.2 |
| 6-1 | -0.9 | -1.8 | 1.2 | 2.3 | 3.9 |
| 6-2 | -0.7 | -1.4 | 0.6 | 1.7 | 9.3 |
| 6-3 | -0.5 | -1.8 | -2.0 | 2.7 | 2 |
| 7-1 | 0.5 | 0.0 | -3.4 | 3.5 | 6.7 |
| 7-2 | 1.0 | -2.2 | -4.2 | 4.8 | 7.7 |
| 7-3 | 0.9 | -1.0 | -2.1 | 2.5 | 6.8 |

Tabella n.2. Deviazioni negli assi x,y,z rispetto al progetto rilevate dall' analisi della TC post operatoria raffrontandola con il file STL della progettazione.

Una media aritmetica dei valori assoluti è stata eseguita per i valori di X = 1.33 mm (lo spostamento è stato compreso tra 0.1mm e 4.0mm, la deviazione standard è risultata 1,02mm e l'intervallo di confidenza al 95% va da 0.89 ad 1.78), per i valori di Y= 1.35 (spostamento compreso 0 e 3.3mm, la deviazione standard è risultata 0.96mm e l'intervallo di confidenza al 95% va da 0.94 ad 1.77), per i

valori di $Z = -2.61$ (spostamento compreso 0 e 6.3mm la deviazione standard è risultata 1.65mm e l'intervallo di confidenza al 95% va da 1.89 ad 3.32) e il valore $D=3.44$ (spostamento compreso 0.6 e 8.1mm la deviazione standard è risultata 1,76mm e l'intervallo di confidenza al 95% va da 2.68 ad 4.21) e per la variazione dell'angolo dell'asse implantare 9.11° (variazione compresa tra 1.9 e 21.2° la deviazione standard è risultata 4.49° e l'intervallo di confidenza al 95% va da 7.17 ad 11.06°).

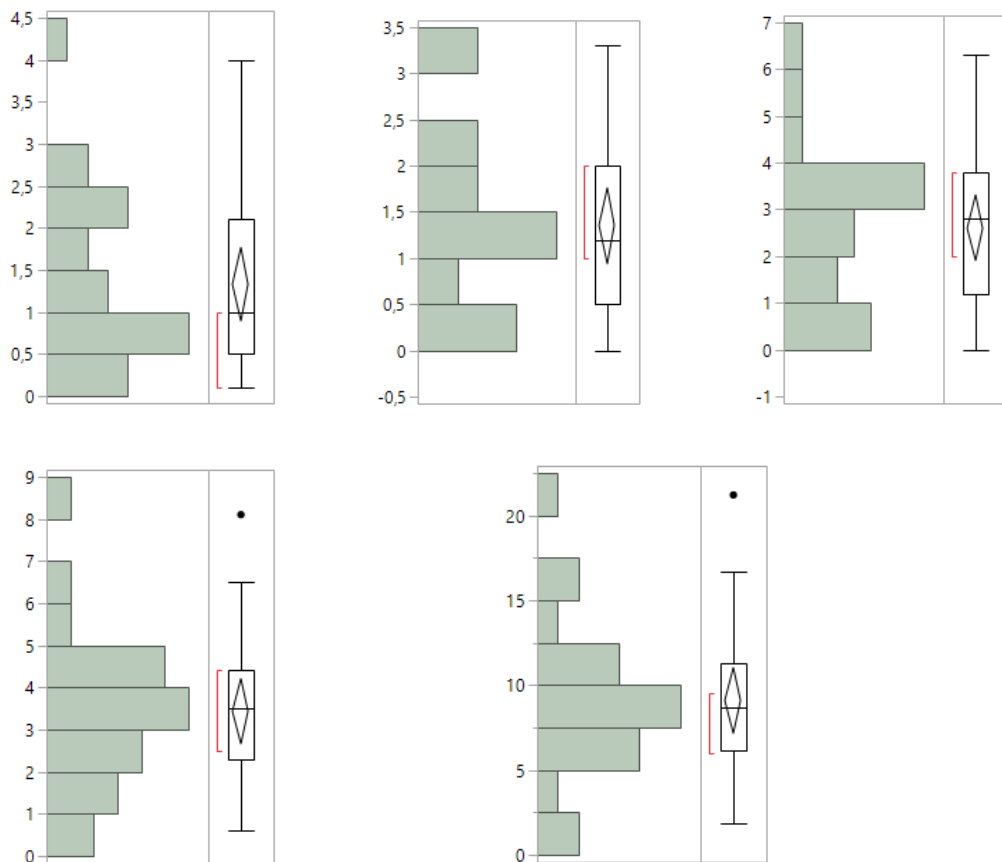


Tabella n 3: Analisi statistica esplicitata attraverso un grafico a barre e box plot dei valori (in valore assoluto) di x, y, z, d e dell'asse implantare.

I risultati dei questionari compilati 6 mesi dopo l'operazione hanno evidenziato una discreta soddisfazione dei pazienti riguardo i risultati estetici e funzionali di questo tipo di intervento. Nei questionari abbiamo indagato la soddisfazione del paziente riguardo l'estetica e la funzione facciale, utilizzando 10 domande per argomento selezionate da precedenti studi; xci xcii xciii xciv xcv .

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Estetica | 9.5 | 5.9 | 8.9 | 6.6 | 6.4 | 8.9 | 7.4 |
| Mangiare e bere | 8.7 | 7.5 | 8.3 | 6.7 | 7.8 | 9.6 | 8.8 |
| competenza orale | 7.9 | 5.2 | 6.9 | 6.5 | 5.5 | 8.9 | 8.7 |
| competenza salivare | 8.5 | 7.3 | 8.2 | 6.5 | 7.9 | 9.6 | 8.5 |
| Sorriso | 9.6 | 5.1 | 8.2 | 6.1 | 5.2 | 8.2 | 7.5 |
| Eloquio | 9.7 | 7.4 | 9.4 | 6.5 | 6.4 | 6.1 | 8.5 |
| Deglutizione | 9.6 | 6.7 | 9.5 | 7.2 | 7.1 | 9.2 | 9.2 |
| Media totale | 9.1 | 6.5 | 8.5 | 6.6 | 6.6 | 8.6 | 8.4 |

Tabella n. 4 Soddisfazione dei pazienti rilevata tramite specifico questionario (scala VAS 1-10) a 6 mesi dall' intervento.

La media aritmetica dei valori riguardati l'estetica del volto nei 7 pazienti ha dato il valore di 7.66 (valore più basso 5.9 e il più alto 9.5, la deviazione standard è risultata 1.43 e l'intervallo di confidenza al 95% va da 6.33 a 8.98).

I valori riguardati la funzione facciale nei 7 pazienti sono stati suddivisi a seconda delle funzioni indagate in: *mangiare e bere* (media 8.2 valore più basso 6.7 e il più alto 9.6 la deviazione standard è risultata 0.95 e l'intervallo di confidenza al 95% va da 7.31 ad 9.08), *competenza orale* (media 7.08 valore più basso 5.2 e il più alto 8.9 la deviazione standard è risultata 1.47 e l'intervallo di confidenza al 95% va da 5.72 ad 8.45), *competenza salivare* (media 8.07 valore più basso 6.5 e il più alto 9.6, la deviazione standard è risultata 0.98 e l'intervallo di confidenza al 95% va da 7.16 ad 8.98), *sorriso* (media 7.13 valore più basso 5.1 e il più alto 9.6, la deviazione standard è risultata 1.7 e l'intervallo di confidenza al 95% va da 5.55 ad 8.7), *eloquio* (media 7.71 valore più basso 6.1 e il più alto 9.7, la deviazione standard è risultata 1.49 e l'intervallo di confidenza al 95% va da 6.34 ad 9,09),

deglutizione (media 8.36 valore più basso 6.7 e il più alto 9.6, la deviazione standard è risultata 1.29 e l'intervallo di confidenza al 95% va da 7.17 ad 9.55).

I punteggi più bassi sono collegati alla competenza orale e labiale nei pazienti che si sono sottoposti a resezione della mandibola.

In tutti questi casi, infatti, la perdita del nervo alveolare inferiore ha compromesso notevolmente la soddisfazione dei pazienti.

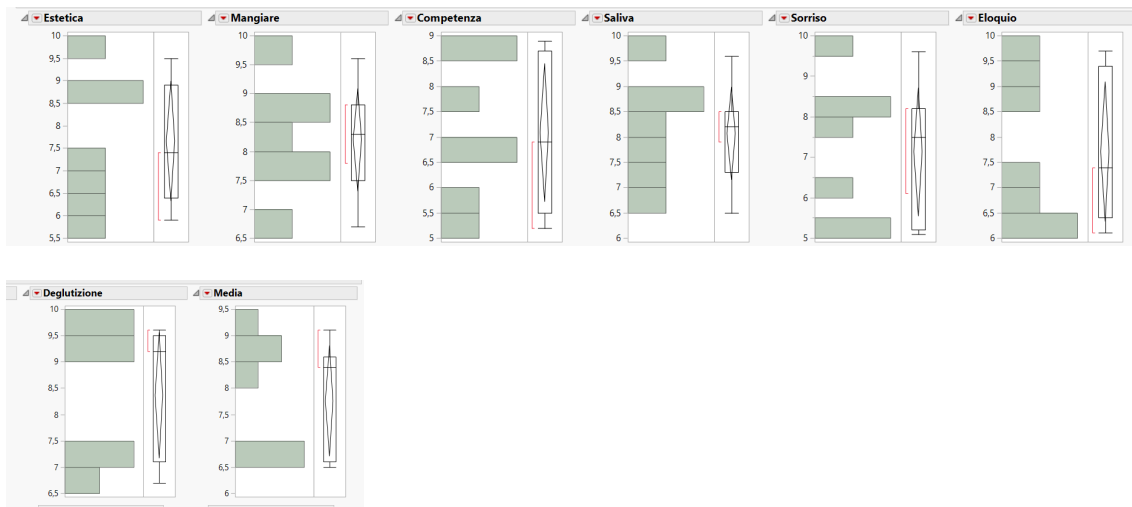


Tabella n. 5 Analisi statistica esplicitata attraverso un grafico a barre e box plot dei valori soddisfazione espressi dai pazienti. In ordine estetica, mangiare e bere, competenza orale, competenza salivare, sorriso, eloquio e deglutizione.



Figura n. 34. Sopra foto del volto preoperatoria e post riabilitazione, sotto scansione intraorale preoperatoria e foto postoperatoria della paziente 2. Questa paziente ha espresso i punteggi più bassi nei questionari di soddisfazione



Figura n. 35 Foto pre e postoperatoria nel paziente n.1. Questo paziente ha espresso i punteggi più alti nel questionario di soddisfazione.

Tenendo ferma la definizione di salute peri-implantare offerta dal consensus del workshop mondiale sulle malattie parodontali e peri-implantari del 2017^{xcvi}, è stato eseguito un controllo radiografico con RX OPT nei primi 30 giorni dalla dimissione e delle RX endorali a 3 e a 6 mesi dall'intervento chirurgico. Radiografie endorali degli impianti sono state poi eseguite annualmente. La valutazione della salute peri-implantare mediante sonda parodontale millimetrata è stata eseguita a tutti i controlli clinici. La valutazione degli impianti ha quindi distinto tra peri-implantiti e mucositi.

In particolare, sono state considerate mucositi quelle condizioni che presentavano sanguinamento al sondaggio associate o no ad eritema, edema o suppurazione; mentre sono state considerate peri-implantiti le condizioni patologiche riscontrate intorno agli impianti in cui c'era un'inflammazione della mucosa peri-implantare e successiva progressiva perdita dell'osso di supporto.

In particolare, è stata valutata come dirimente la perdita ossea visibile alla RX e confrontabile con un precedente esame.

Qualora la perdita ossea riscontrabile all'RX sia avvenuta prima del carico protesico, questa condizione è stata classificata come rimodernamento osseo post-operatorio.

| | N impianti | Mucosite | Rimodella mento osseo post operatori o | Perimplan tite | Impianti persi | Follow up |
|-----------------------|------------|----------|---|-------------------|-------------------|-----------|
| Paziente 1 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 30 mesi |
| Paziente 2 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 28 mesi |
| Paziente 3 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 12 mesi |
| Paziente 4 | 5 | 0 | 0 | 0 | 2 | 24 mesi |
| Paziente 5 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 mesi |
| Paziente 6 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 12 mesi |
| Paziente 7 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 mesi |

Tabella n.4. Valutazione della salute perimplantare.

In un caso (paziente 1) abbiamo avuto la perdita di 1,5 mm di osso crestale riscontrabile all' RX OPT prima del carico protesico. Da segnalare che dopo la resezione di mandibola ed il posizionamento delle viti di guarigione il paziente è risultato affetto da un carcinoma del retto ed è stato sottoposto a RT e chemioterapia. Ha deciso di non completare immediatamente il processo di protesizzazione ma ha ripreso il processo di protesizzazione 28 mesi dopo l'intervento chirurgico.

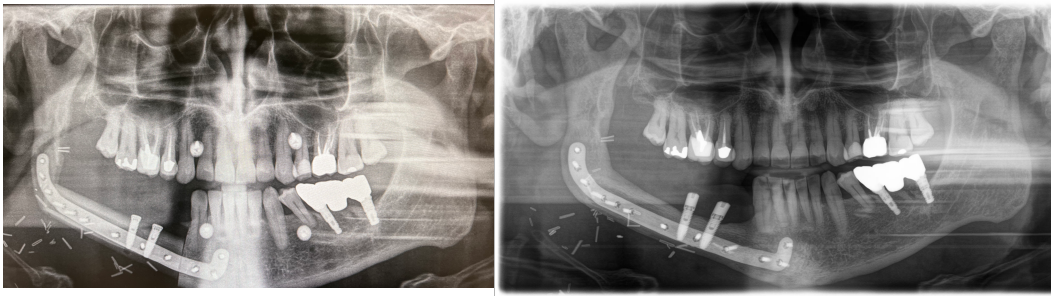


Figura n.35. Confronto RX OPT prima e dopo il posizionamento delle viti di guarigione nel paziente 1

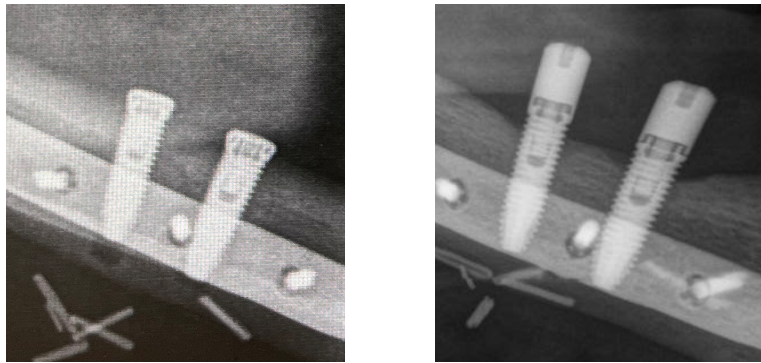


Figura n. 36. Dettaglio radiografico del rimodellamento osseo peri-implantare nel paziente 1.

In 3 pazienti (4 impianti) è stato riscontrato un aumento della profondità di sondaggio (>3mm) associata a sanguinamento al sondaggio e/o a fenomeni di edema e infiammazione peri-implantare, senza però sviluppare una perimplantite.

Tra gli impianti che non sono andati persi la percentuale di quelli liberi da mucosite è risultata del 77.8%.

La sopravvivenza degli impianti dentari è stata del 90%.

Nessun impianto è risultato affetto da perimplantite.

8. DISCUSSIONE

La ricostruzione dei difetti dei mascellari con lembi liberi di fibula e impianti dentari è un procedimento necessario per ripristinare la funzione e l'estetica del massiccio facciale dopo resezioni oncologiche. In particolar modo, la perdita dei denti e dell'osso alveolare e basale dei mascellari può condurre a gravi menomazioni della masticazione.

La pianificazione digitale delle ricostruzioni mascellari migliora la ricostruzione tridimensionale dei mascellari e garantisce una miglior posizione della componente ossea utile a poter portare a termine il progetto protesico iniziale.

La chirurgia ricostruttiva CAD/CAM semplifica le procedure operatorie, riducendo il tempo di ischemia del lembo e garantendo una migliore posizione dell'innesto osseo con un migliore contatto tra superfici ossee.^{xcvii}

D'altra parte, la definizione dei margini di resezione durante la progettazione CAD/CAM può essere complessa e l'infiltrazione tumorale può essere sottostimata.^{xcviii} Inoltre il tumore può crescere nel periodo che va dalla progettazione alla realizzazione chirurgica. Qualora il tumore abbia questo tipo di crescita o i margini di resezione risultino coinvolti, il *planning* chirurgico CAD/CAM non può essere utilizzato. È quindi importante accelerare il più possibile i tempi di progettazione e produzione, in modo da ridurre i rischi di non garantire un trattamento ottimale.^{xcix}

La necessità di garantire estetica e funzione al paziente ci porta a voler ricostruire l'anatomia che è andata persa e, sebbene la ricostruzione dei mascellari con lembi di fibula sia una procedura routinaria, spesso l'anatomia della fibula non risulta perfettamente sovrapponibile a quella del mascellare resecato.

Nonostante un'estrema variabilità dell'anatomia della mandibola, dopo questo tipo di ricostruzione l'altezza dell'osso basale è circa la metà rispetto all'altezza della mandibola nativa.

Quando l'innesto di fibula viene posizionato all'altezza del bordo inferiore della mandibola, si verifica una discrepanza verticale tra il segmento innestato e il piano occlusale, che può influenzare negativamente la meccanica degli impianti dentari o la stabilità e la ritenzione della protesi.^c

Per superare questa problematicità sono state proposte varie possibilità chirurgiche: un lembo di fibula con doppia barra oppure un differente tipo di lembo libero osseo (es. la scapola o la cresta iliaca).^{ci}

Il lembo libero di fibula con doppia barra presenta il vantaggio di una buona ricostruzione, garantendo la corretta altezza basale e crestale, ma a volte i rischi chirurgici di un ridotto afflusso di sangue dovuto alla flessione del lembo e del peduncolo possono portare a complicazioni vascolari.^{cii}

Un altro limite ancora esistente, sia per il lembo fibula a doppia barra che per altri lembi liberi ossei, è la lunghezza dell'arco mandibolare da ripristinare. Per i difetti mandibolari superiori a 10 cm, alcuni autori suggeriscono di non utilizzare una tecnica a doppia barra perché la lunghezza del perone solitamente richiesta è eccessiva, e ciò comporterebbe un accorciamento eccessivo del peduncolo.^{ciii}

Infine, non è possibile utilizzare la tecnica con doppia barra quando le dimensioni del perone in senso trasversale risultano aumentate o quelle della mandibola in senso verticale ridotte. In questi casi il rischio è di creare una cresta alveolare più alta rispetto a quella nativa.

Una recente ed ulteriore possibilità per il posizionamento crestale del perone è associarlo ad una placca di ricostruzione CAD/CAM che ricostruisca il bordo inferiore della mandibola. Il principale vantaggio di questa tecnica è il

posizionamento crestale (a ricostruire l'osso alveolare) del perone per evitare la discrepanza verticale tra il segmento dell'innesto e la mandibola nativa. Il bordo inferiore del profilo facciale può essere mantenuto, poiché la placca ossea è proiettata per riprodurre il bordo inferiore della mandibola. Utilizzando il metallo, si simula l'anatomia nativa, ove possibile, o si rispecchia il lato sano. Gli svantaggi di questa tecnica includono il costo della tecnologia CAD/CAM e il confinamento di questa procedura al trattamento dei tumori benigni.^{civ}

Per quanto riguarda il mascellare superiore, soprattutto quando si effettuano resezioni estese (classi II o III della classificazione di Brown)^{cv}, il lembo libero di fibula è molto utilizzato. Molti studi^{cvi cvii} comparano i vari tipi di lembo da utilizzare ed evidenziano che la scelta del lembo da utilizzare non è collegata solamente al tipo di difetto o alla sua estensione, ma anche alla

preferenza/esperienza del chirurgo. L'utilizzo di *mesh* in titanio specifiche per il paziente nella ricostruzione del complesso zigomatico maxillare risulta validato in letteratura, soprattutto per i pazienti che non devono sottoporsi a radioterapia.^{cviii}

Anche l'utilizzo simultaneo del lembo libero di fibula e di *mesh* in titanio CAD/CAM per ricostruire il pavimento dell'orbita è descritto in letteratura.^{cix} Le complicanze come le infezioni o l'esposizione dopo radioterapia dei mezzi di sintesi/*mesh* in titanio sono possibili.^{cx} In letteratura l'esposizione delle *mesh* in titanio rappresenta, in alcune casistiche, il 27.8% dei pazienti trattati^{cx}, ma questo rischio di esposizione può essere ridotto grazie all'uso del titanio, la presenza di adeguati tessuti molli intorno alla superficie metallica e/o l'assenza di radioterapia post-operatoria.^{cxii}

In questa casistica l'esposizione dei mezzi di sintesi si è verificata in un caso (paziente 5) e rappresenta quindi il 14.3% dei casi.

L'utilizzo della tecnologia di progettazione CAD/CAM nella ricostruzione dei mascellari garantisce una adeguata soddisfazione estetica e funzionale, come

evidenziato in letteratura ^{cxiii cxiv cxv} ed emerso dai risultati dei questionari sottoposti ai pazienti.

Nella ricostruzione dei mascellari dopo chirurgia resettiva, il flusso di lavoro chirurgico-implantare-protetico per ripristinare l'efficienza masticatoria rimane una sfida.

L' inserimento implantare simultaneo alla ricostruzione dei mascellari garantisce una più rapida riabilitazione protesica e anticipa l'osteointegrazione degli impianti al periodo precedente la eventuale radioterapia. Si evita così di procedere all'inserimento implantare in un osso irradiato, fatto che può portare ad una ridotta sopravvivenza degli stessi impianti dentari. ^{cxvi cxvii cxviii}

Inoltre, si riduce il numero degli interventi chirurgici tra la chirurgia primaria e la realizzazione della protesi finale, garantendo effetti benefici per la qualità della vita del paziente.

Frequentemente i pazienti che vengono sottoposti a procedure chirurgiche maggiori non riabilitano le arcate dentarie. Da vari studi ^{cxix cxx} risulta che questi pazienti sono meno inclini a sottoporsi a nuove procedure chirurgiche.

Peggiori risultati poi si ottengono per le terapie implantari effettuate dopo RT, dato che l'irradiazione influisce negativamente sui tassi di sopravvivenza degli impianti dentari. ^{cxxi}

Gli studi sull'implantologia concomitante a lembi di fibula sono ancora limitati, ma sembrano mostrare che non ci siano differenze di sopravvivenza tra implantologia effettuata durante l'intervento primario e quella dilazionata. ^{cxxii cxxiii}

L'implantologia svolta durante l'intervento primario anticipa l'intervento del protesista, garantendo un ritorno più rapido ad una normale masticazione, ed evita una seconda procedura chirurgica per posizionare gli impianti.

Quando gli impianti non vengono posizionati in una posizione protesicamente guidata si rischia di dover procedere ad una riabilitazione protesica

funzionalmente sfavorevole, di non poter utilizzare alcuni impianti o di avere difetti estetici della protesi che influiscono negativamente sulla qualità della vita dei pazienti.^{cxxiv}

Pertanto, se la riabilitazione dentale protesica è il nostro obiettivo, il flusso di lavoro protesico deve assolutamente essere integrato nella pianificazione digitale e la posizione dentale finale, e quindi implantare, dovrà essere la guida per la posizione ossea.^{cxxv cxxvi cxxvii}

9. CONCLUSIONI

Grazie alla rivoluzione offerta dalla tecnologia CAD/CAM, cercare di ricostruire solamente l'anatomia della porzione ossea resecata non è più una condizione sufficiente a qualificare un risultato chirurgico. Questo, infatti, deve integrare allo stesso modo le componenti estetiche e funzionali.

La riabilitazione dei mascellari passa indiscutibilmente dalla protesi dentaria e questa origina, ormai sempre più frequentemente, da una corretta implantologia. La possibilità di creare un progetto protesico finale aiuta ad ottenere la corretta posizione dei lembi di fibula e degli impianti dentari, rendendo questo tipo di chirurgia efficace e riducendo il numero di interventi chirurgici.

Le pianificazioni e i risultati degli interventi chirurgici riportati in questo studio hanno permesso a tutti i pazienti trattati di procedere alla riabilitazione dentale protesica, senza sottoporsi ad un secondo intervento chirurgico di posizionamento implantare.

Dai questionari sottoposti ai pazienti emerge una certa soddisfazione riguardo i risultati estetici e funzionali post-operatori (in media 7,8 su una scala da 1 a 10). Inoltre, l'analisi dei tessuti peri-implantari dimostra un'elevata sopravvivenza implantare (90%) e un discreto stato di salute dei tessuti.

Con i limiti del caso, visto il ridotto numero di pazienti ed il breve periodo di *follow-up* clinico, possiamo affermare che i risultati sono incoraggianti e che questa procedura chirurgica può migliorare la qualità di vita dei pazienti sottoposti a resezione dei mascellari.

Futuri studi con un numero di pazienti più elevato e un più lungo periodo di *follow-up* sarebbero utili per confermare questi risultati.

10. BIBLIOGRAFIA

Anne-Gaëlle B, Samuel S, Julie B, Renaud L, Pierre B. Dental implant placement after mandibular reconstruction by microvascular free fibula flap: current knowledge and remaining questions. *Oral Oncol.* 2011 Dec;47(12):1099-104. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.07.016. Epub 2011 Aug 27. PMID: 21873106
Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Dental implants in irradiated versus nonirradiated patients: A meta-analysis. *Head Neck.* 2016 Mar;38(3):448-81. doi: 10.1002/hed.23875. Epub 2015 Jun 16. PMID: 25242560

Aramany MA. Basic principles of obturator design for partially edentulous patients. Part I: classification. *J Prosthet Dent* 1978;40:554-557.

Barber AJ, Butterworth CJ, Rogers SN. Systematic review of primary osseointegrated dental implants in head and neck oncology. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Jan;49(1):29-36. doi: 10.1016/j.bjoms.2009.12.007. Epub 2010 Jan 15. PMID: 20079957

Baumann DP, Yu P, Hanasono MM, Skoracki RJ. Free flap reconstruction of osteoradionecrosis of the mandible: a 10-year review and defect classification. *Head Neck* 2011; 33: 800-07

Baj A, Ferrari S, Bianchi B, Laganà F, Bellocchio G, Sesenna E. Iliac crest free flap in oromandibular reconstruction. 13 cases study. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2003 Apr;23(2):102-110. PMID: 14526558.

Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, Chen S, Cochran D, Derks J, Figuero E, Hämmerle CHF, Heitz-Mayfield LJA, Huynh-Ba G, Iacono V, Koo KT, Lambert F, McCauley L, Quirynen M, Renvert S, Salvi GE, Schwarz F, Tarnow D, Tomasi C, Wang HL, Zitzmann N. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol.* 2018 Jun;45 Suppl 20:S286-S291. doi: 10.1111/jcpe.12957. PMID: 29926491

Bianchi B, Ferrari S, Poli T, Bertolini F, Raho T, Sesenna E. Oromandibular reconstruction with simultaneous free flaps: experience on 10 cases. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2003 Aug;23(4):281-90. PMID: 15046417

Brown JS, Barry C, Ho M, Shaw R. A new classification for mandibular defects after oncological resection. *Lancet Oncol.* 2016 Jan;17(1):e23-30. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00310-1. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26758757.

Brown JS; Rogers SN; McNally DN;Boyle M. *A modified classification for the maxillectomy defect., Head and neck 2000; 22(1), 17-26.* doi:10.1002/(sici)1097-0347(200001)

Brown JS, Shaw RJ. Reconstruction of the maxilla and midface: introducing a new classification. *Lancet Oncol.* 2010 Oct;11(10):1001-8. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70113-3. PMID: 20932492.

Buurman, D. J., Vaassen, L. A., Bockmann, R., & Kessler, P. (2013). Prosthetic rehabilitation of head and neck cancer patients focusing on mandibular dentures in irradiated patients. *The International Journal of Prosthodontics*, **26**(6), 557–562

Chiapasco M, Biglioli F, Autelitano L, Romeo E, Brusati R. Clinical outcome of dental implants placed in fibula-free flaps used for the reconstruction of maxillo-mandibular defects following ablation for tumors or osteoradionecrosis Clin Oral Implants Res, 17 (2) (2006), pp. 220-228.

Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Dental implants in irradiated versus nonirradiated patients: A meta-analysis. Head Neck. 2016 Mar;38(3):448-81. doi: 10.1002/hed.23875. Epub 2015 Jun 16. PMID: 25242560

Ch'ng S, Skoracki RJ, Selber JC, Yu P, Martin JW, Hofstede TM, Chambers MS, Liu J, Hanasono MM. Osseointegrated implant-based dental rehabilitation in head and neck reconstruction patients. Head Neck. 2016 Apr;38 Suppl 1:E321-7. doi: 10.1002/hed.23993. Epub 2015 Jun 29. PMID: 25546139.

David DJ, Tan E, Katsaros J, Sheen R. Mandibular reconstruction with vascularized iliac crest: a 10-year experience. Plast Reconstr Surg 1988; 82: 792–803

de Groot RJ, Wetzels JW, Merckx MAW, Rosenberg AJWP, de Haan AFJ, van der Bilt A, Abbink JH, Speksnijder CM. Masticatory function and related factors after oral oncological treatment: A 5-year prospective study. Head Neck. 2019 Jan;41(1):216-224. doi: 10.1002/hed.25445. Epub 2018 Dec 15. PMID: 30552819; PMCID: PMC6590803

Di Gianfilippo R, Askar H, Henderson J, Franceschi D, Wang HL, Wang CW, Wang JCW. Intra- and Interexaminer Repeatability of Diagnostic Peri-Implant Clinical Measurement: A Pilot Study. J Oral Implantol. 2022 Aug 1;48(4):295-300. doi: 10.1563/aid-joi-D-20-00160. PMID: 34505156.

Essig, H., Rana, M., Kokemueller, H. *et al.* Pre-operative planning for mandibular reconstruction - A full digital planning workflow resulting in a patient specific reconstruction. *Head Neck Oncol* **3**, 45 (2011). <https://doi.org/10.1186/1758-3284-3-45>

Ferri A, Perlangeli G, Bianchi B, Zito F, Sesenna E, Ferrari S. Maxillary reconstruction with scapular tip chimeric free flap. Microsurgery. 2021 Mar;41(3):207-215. doi: 10.1002/micr.30700. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33443784

Ferrari S, Copelli C, Bianchi B, Ferri A, Poli T, Ferri T, Gallesi P, Sesenna E, Brevi BC. Rehabilitation with endosseous implants in fibula free-flap mandibular reconstruction: a case series of up to 10 years. J Craniomaxillofac Surg. 2013 Mar;41(2):172-8. doi: 10.1016/j.jcms.2012.07.006. Epub 2012 Aug 19. PMID: 22910278.

Flores-Ruiz R, Castellanos-Cosano L, Serrera-Figallo MA, Cano-Díaz E, Torres-Lagares D, Gutiérrez-Pérez JL. Implant survival in patients with oral cancer: A 5-year follow-up. J Clin Exp Dent. 2018 Jun 1;10(6):e603-e609. doi: 10.4317/jced.54937. PMID: 29930780; PMCID: PMC6005093

Franceschi D, Conti M, Di Gianfilippo R, Spinelli G. Computer-Assisted Mandibular Reconstruction with a Single-Step Free Fibula Flap and Simultaneous Implant Placement. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2022 Sep-Oct;42(5):615-621. doi: 10.11607/prd.6348. PMID: 36044692

Friedlaender GE, Tross RB, Doganis AC, Kirkwood JM, Baron R. Effects of chemotherapeutic agents on bone. I. Short-term methotrexate and doxorubicin (adriamycin) treatment in a rat model. *J Bone Joint Surg Am* 1984;66:602-607.

Fu K, Liu Y, Gao N, Cai J, He W, Qiu W. Reconstruction of Maxillary and Orbital Floor Defect With Free Fibula Flap and Whole Individualized Titanium Mesh Assisted by Computer Techniques. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Aug;75(8):1791.e1-1791.e9. doi: 10.1016/j.joms.2017.03.054. Epub 2017 Apr 7. PMID: 28463685

Granström G, Tjellström A, Albrektsson T. Postimplantation irradiation for head and neck cancer treatment. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993;8:495-501.

Hashikawa K, Yokoo S, Tahara S. Novel classification system for oncological mandibular defect: CAT classification. *Jpn J Head Neck Cancer* 2008; 34: 412–18 (in Japanese)

He Y, Zhang ZY, Zhu HG, Wu YQ, Fu HH. Double-barrel fibula vascularized free flap with dental rehabilitation for mandibular reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Oct;69(10):2663-9. doi: 10.1016/j.joms.2011.02.051. Epub 2011 Jul 1. Erratum in: *J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Jan;70(1):251. PMID: 21723018

Heberer S, Kilic S, Hossamo J, Raguse JD, Nelson K. Rehabilitation of irradiated patients with modified and conventional sandblasted acid-etched implants: preliminary results of a split-mouth study. *Clin Oral Implants Res* 2011;22:546-551.

Herford AS, Ellis E 3rd. Use of a locking reconstruction bone plate/screw system for mandibular surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 1998 Nov;56(11):1261-5. doi: 10.1016/s0278-2391(98)90605-x. PMID: 9820213

Hidalgo DA. Fibula free flap: a new method of mandible reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1989;84:71-9

Hirsch DL, Garfein ES, Christensen AM, Weimer KA, Saddeh PB, Levine JP. Use of computer-aided design and computer-aided manufacturing to produce orthognathically ideal surgical outcomes: a paradigm shift in head and neck reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Oct;67(10):2115-22. doi: 10.1016/j.joms.2009.02.007. PMID: 19761905

Huntington T.W. case of bone transference use of segment of fibula to supply a defect in the tibia. *Ann Sure*; 1905 249

Iizuka T, Häfliger J, Seto I, Rahal A, Mericske-Stern R, Smolka K. Oral rehabilitation after mandibular reconstruction using an osteocutaneous fibula free flap with endosseous implants. Factors affecting the functional outcome in patients with oral cancer. *Clin Oral Implants Res* 2005; 16: 69–79.

Jacobsson M. On Bone Behaviour After Irradiation. PhD thesis. Göteborg, Sweden: University of Göteborg; 1985.

Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Vissink A, van der Laan BF, van Oort RP, Roodenburg JL. Malnutrition and quality of life in patients treated for oral or oropharyngeal cancer. *Head Neck*. 2011 Apr;33(4):490-6. doi: 10.1002/hed.21473. Epub 2010 Sep 7. PMID: 20824806

Janecka IP. New reconstructive technologies in skull base surgery: role of titanium mesh and porous polyethylene. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 Mar;126(3):396-401. doi: 10.1001/archotol.126.3.396. PMID: 10722015.

Jewer DD, Boyd JB, Manktelow RT, et al. Orofacial and mandibular reconstruction with the iliac crest free flap: a review of 60 cases and a new method of classification. *Plast Reconstr Surg* 1989; 84: 391–405.

Kamstra JI, Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Huisman PM, van Oort RP, van der Laan BF, Roodenburg JL. Oral symptoms and functional outcome related to oral and oropharyngeal cancer. *Support Care Cancer*. 2011 Sep;19(9):1327-33. doi: 10.1007/s00520-010-0952-4. Epub 2010 Aug 13. PMID: 20706851; PMCID: PMC3151373.

Kildal M, Wei FC, Chang YM, Chen HC, Chang MH. Mandibular reconstruction with fibula osteoseptocutaneous free flap and osseointegrated dental implants *Clin Plast Surg*, 28 (2) (2001), pp. 403-410

Kovács AF. Influence of chemotherapy on endosteal implant survival and success in oral cancer patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001;30:144-147.

Kraeima J, Schepers RH, van Ooijen PM, Steenbakkens RJ, Roodenburg JL, Witjes MJ. Integration of oncologic margins in three-dimensional virtual planning for head and neck surgery, including a validation of the software pathway. *J Craniomaxillofac Surg*. 2015 Oct;43(8):1374-9. doi: 10.1016/j.jcms.2015.07.015. Epub 2015 Jul 30. PMID: 26302937.

MacGregor IA, MacGregor. *Cancer of the face and mouth*. Edinburgh: Churchill Livingstone; pp 552–553.

Matros E, Albornoz CR, Rensberger M, et al. Computer-assisted design and computer-assisted modeling technique optimization and advantages over traditional methods of osseous flap reconstruction. *J Reconstr Microsurg* 2014; 30(5):289–96

Mazzoni S, Marchetti C, Sgarzani R, Cipriani R, Scotti R, Ciocca L. Prosthetically guided maxillofacial surgery: evaluation of the accuracy of a surgical guide and custom-made bone plate in oncology patients after mandibular reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2013 Jun;131(6):1376-1385. doi: 10.1097/PRS.0b013e31828bd6b0. PMID: 23714798

Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg* 1983;41:283-288

Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;64:379-390.

Mc Culloch DW, Frederickson JM: Neovascularized rib grafts to reconstruct mandibular defects. *Can J Otolaryngol* 1973;96-100

Menapace DC, Van Abel KM, Jackson RS, Moore EJ. Primary vs secondary endosseous implantation after fibular free tissue reconstruction of the mandible for osteoradionecrosis. *JAMA Facial Plast Surg* 2018;20 (September (5)):401–8. <http://dx.doi.org/10.1001/jamafacial.2018.0263>

Mysorecar VR. Diaphyseal nutrient foramina in human long bones. *J Anat* 1967;813-22

Nayak SG, Pai MS, George LS. Quality of life of patients with head and neck cancer: A mixed method study. *J Cancer Res Ther.* 2019 Jul-Sep;15(3):638-644. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_1123_16. PMID: 31169233

Nocini PF, Gotte P, Bedogni A., Chiarini L, De Santis G. Functional rehabilitation of the atrophic jaws with revascularized free fibula flap and implant supported prosthesis *J Craniomaxillofac Surg*, 26 (1) (1998), pp. 133-134

Okay DJ, Buchbinder D, Urken M, et al. Computer-assisted implant rehabilitation of maxillomandibular defects reconstructed with vascularized bone free flaps. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 139(4):371–81

Ongkosuwito EM, Dieleman MM, Kuijpers-Jagtman AM, Mulder PG, van Neck JW. Linear mandibular measurements: comparison between orthopantomograms and lateral cephalograms. *Cleft Palate Craniofac J* 2009; 46: 147–53

Pavlov BL. Classification of mandibular defects. *Stomatologija (Mosk)* 1974; 53: 43–46 (in Russian)

Petrides GA, Dunn M, Charters E, Venchiarutti R, Cheng K, Froggatt C, Mukherjee P, Wallace C, Howes D, Leinkram D, Singh J, Nguyen K, Hubert Low TH, Ch'ng S, Wykes J, Clark JR. Health-related quality of life in maxillectomy patients undergoing dentoalveolar rehabilitation. *Oral Oncol.* 2022 Mar;126:105757. doi: 10.1016/j.oraloncology.2022.105757. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35121398.

Powcharoen W, Yang WF, Yan Li K, Zhu W, Su YX. Computer-Assisted versus Conventional Freehand Mandibular Reconstruction with Fibula Free Flap: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2019 Dec;144(6):1417-1428. doi: 10.1097/PRS.0000000000006261. PMID: 31764662

Qaisi M, Kolodney H, Swedenburg G, Chandran R, Caloss R. Fibula Jaw in a Day: State of the Art in Maxillofacial Reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Jun;74(6):1284.e1-1284.e15. doi: 10.1016/j.joms.2016.01.047. Epub 2016 Feb 1. PMID: 26921615.

Raveh J, Stich H, Sutter F, Greiner R. Use of the titanium-coated hollow screw and reconstruction plate system in bridging of lower jaw defects. *J Oral Maxillofac*

Surg. 1984 May;42(5):281-94. doi: 10.1016/0278-2391(84)90108-3. PMID: 6371200.

Rendenbach C, Sellenschloh K, Gerbig L, Morlock MM, Beck-Broichsitter B, Smeets R, Heiland M, Huber G, Hanken H. CAD-CAM plates versus conventional fixation plates for primary mandibular reconstruction: A biomechanical in vitro analysis. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017 Nov;45(11):1878-1883. doi: 10.1016/j.jcms.2017.08.024. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28943180.

Roser SM, Ramachandra S, Blair H, Grist W, Carlson GW, Christensen AM, Weimer KA, Steed MB. The accuracy of virtual surgical planning in free fibula mandibular reconstruction: comparison of planned and final results. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Nov;68(11):2824-32.

Said MM, Otomaru T, Sumita Y, Leung KCM, Khan Z, Taniguchi H. Systematic review of literature: functional outcomes of implant-prosthetic treatment in patients with surgical resection for oral cavity tumors. *J Investig Clin Dent.* 2017 May;8(2). doi: 10.1111/jicd.12207. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26749088

Schiegnitz E, Reinicke K, Sagheb K, König J, Al-Nawas B, Grötz KA. Dental implants in patients with head and neck cancer-A systematic review and meta-analysis of the influence of radiotherapy on implant survival. *Clin Oral Implants Res.* 2022 Oct;33(10):967-999. doi: 10.1111/clr.13976. Epub 2022 Aug 26. PMID: 35841367

Schoen PJ, Reintsema H, Bouma J, Roodenburg JL, Vissink A, Raghoobar GM. Quality of life related to oral function in edentulous head and neck cancer patients posttreatment. *Int J Prosthodont.* 2007 Sep-Oct;20(5):469-77. PMID: 17944334

Schubert W, Gear AJ, Lee C, Hilger PA, Haus E, Migliori MR, Mann DA, Benjamin CI. Incorporation of titanium mesh in orbital and midface reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2002 Sep 15;110(4):1022-30; discussion 1031-2. doi: 10.1097/01.PRS.0000021307.23118.E7. PMID: 12198411.

Scolozzi P, Momjian A, Heuberger J. Computer-aided volumetric comparison of reconstructed orbits for blow-out fractures with nonpreformed versus 3-dimensionally preformed titanium mesh plates: A preliminary study. *J Comput Assist Tomogr.* 2010;34:98-104

Scully C, Epstein JB. Oral health care for the cancer patient. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996;32b:281-292

Seier T, Hingsammer L, Schumann P, Gander T, Rücker M, Lanzer M. Virtual planning, simultaneous dental implantation and CAD/CAM plate fixation: a paradigm change in maxillofacial reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020 Jul;49(7):854-861. doi: 10.1016/j.ijom.2019.11.010. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31870519

Sharma M, Wakure A, Thankappan K, Mathew J, Jairaj D, Dudipala RR, Iyer S. Anatomic basis for an algorithmic approach for free fibula flap donor side selection in composite oro-mandibular defects. *Indian J Plast Surg.* 2015 Jan-Apr;48(1):43-7. doi: 10.4103/0970-0358.155268. PMID: 25991885; PMCID: PMC4413489

Shipchandler, T.Z.; Waters, H.H.; Knott, P.D.; Fritz, M.A. Orbitomaxillary reconstruction using the layered fibula osteocutaneous flap. *Arch. Facial Plast. Surg.* 2012, 14, 110–115, doi:10.1001/archfacial.2011.1329.

Schliephake H, Neukam FW, Schmelzeisen R, Varoga B, Schneller H. Long-term quality of life after ablative intraoral tumour surgery. *J Craniomaxillofac Surg.* 1995 Aug;23(4):243-9. doi: 10.1016/s1010-5182(05)80215-x. PMID: 7560111.

Shpitzer T, Neligan PC, Gullane PJ, et al. The free iliac crest and fibula flaps in vascularized oromandibular reconstruction: comparison and long-term evaluation. *Head Neck* 1999; 21: 639–47

Singer S, Langendijk J, Yarom N. Assessing and improving quality of life in patients with head and neck cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2013. doi: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.e230. PMID: 23714510

Spijkervet FKL, Schuurhuis JM, Stokman MA, Witjes MJH, Vissink A. Should oral foci of infection be removed before the onset of radiotherapy or chemotherapy? *Oral Dis.* 2021 Jan;27(1):7-13. doi: 10.1111/odi.13329. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32166855; PMCID: PMC7818265.

Spiro RH, Strong EW, Shah JP. Maxillectomy and its classification. *Head Neck* 1997;19:309–314

Stevenson S. Horowitz. The response of bone allograft. *J bone joint surg* 1992; 939-50

Tarsitano A, Ciocca L, Cipriani R, Scotti R, Marchetti C. Mandibular reconstruction using fibula free flap harvested using a customised cutting guide: how we do it. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2015 Jun;35(3):198-201. PMID: 26246665; PMCID: PMC4510936.

Tarsitano A, Mazzoni S, Cipriani R, et al. The CAD-CAM technique for mandibular reconstruction: An 18 patients oncological case-series. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014;42:1460–1464

Tarsitano A, Battaglia S, Corinaldesi G, Marchetti C, Pellegrino G, Ciocca L. Mandibular reconstruction using a new design for a patient-specific plate to support a fibular free flap and avoid double-barrel technique. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2021 Jun;41(3):230-235. doi: 10.14639/0392-100X-N0549. PMID: 34264916; PMCID: PMC8283401

Tarsitano A, Battaglia S, Ciocca L, Scotti R, Cipriani R, Marchetti C. Surgical reconstruction of maxillary defects using a computer-assisted design/computer-assisted manufacturing-produced titanium mesh supporting a free flap. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016 Sep;44(9):1320-6. doi: 10.1016/j.jcms.2016.07.013. Epub 2016 Jul 21. PMID: 27519658.

Taylor GI, Miller GD, HamFJ: the free vascularized bone grafts a clinical extension of microvascular techniques. *Last Recounts surg* (1975) 595

Teoh KH, Huryn JM, Patel S, et al. Implant prosthodontic rehabilitation of fibula free-flap reconstructed mandibles: a Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

review of prognostic factors and implant outcomes. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005;20:738-746

Terrell JE. Quality of life assessment in head and neck cancer patients. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1999 Aug;13(4):849-65. doi: 10.1016/s0889-8588(05)70097-6. PMID: 10494518.

Trainotti S, Raith S, Kesting M, Eichhorn S, Bauer F, Kolk A, Lethaus B, Hölzle F, Steiner T. Locking versus nonlocking plates in mandibular reconstruction with fibular graft--a biomechanical ex vivo study. *Clin Oral Investig.* 2014 May;18(4):1291-1298. doi: 10.1007/s00784-013-1105-1. Epub 2013 Sep 22. PMID: 24057940.

Umino S, Masuda G, Ono S, Fujita K. Speech intelligibility following maxillectomy with and without a prosthesis: an analysis of 54 cases. *J Oral Rehab* 1998;25:153-158.

Urken ML, Weinberg H, Vickery C, Buchbinder D, Lawson W, Biller HF. Oromandibular reconstruction using microvascular composite free flaps. Report of 71 cases and a new classification scheme for bony, soft-tissue, and neurologic defects. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 733-44.

Urken ML, Roche AM, Kiplagat KJ, Dewey EH, Lazarus C, Likhterov I, Buchbinder D, Okay DJ. Comprehensive approach to functional palatomaxillary reconstruction using regional and free tissue transfer: Report of reconstructive and prosthodontic outcomes of 140 patients. *Head Neck.* 2018 Aug;40(8):1639-1666. doi: 10.1002/hed.25134. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29537619.

Virgin FW, Iseli TA, Iseli CE, et al. Functional outcomes of fibula and osteocutaneous forearm free flap reconstruction for segmental mandibular defects. *Laryngoscope* 2010; 120 (suppl 4): S190

Young DR, Virolainen P, Inoue N, Frassica FJ, Chao EY. The short-term effects of cisplatin chemotherapy on bone turnover. *J Bone Miner Res* 1997;12:1874-1882.

Wilde F, Hanken H, Probst F, Schramm A, Heiland M, Cornelius CP. Multicenter study on the use of patient-specific CAD/CAM reconstruction plates for mandibular reconstruction. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2015 Dec;10(12):2035-51. doi: 10.1007/s11548-015-1193-2. Epub 2015 Apr 7. PMID: 25843949.

Zhang WB, Yu Y, Mao C, Wang Y, Guo CB, Yu GY, Peng X. Outcomes of Zygomatic Complex Reconstruction With Patient-Specific Titanium Mesh Using Computer-Assisted Techniques. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019 Sep;77(9):1915-1927. doi: 10.1016/j.joms.2019.03.014. Epub 2019 Mar 23. PMID: 31002789

Zhang WB, Mao C, Liu XJ, Guo CB, Yu GY, Peng X. Outcomes of Orbital Floor Reconstruction After Extensive Maxillectomy Using the Computer-Assisted Fabricated Individual Titanium Mesh Technique. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015 Oct;73(10):2065.e1-15. doi: 10.1016/j.joms.2015.06.171. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26188101

Zlotolow IM, Huryn JM, Piro JD, Lenchewski E, Hidalgo DA. Osseointegrated implants and functional prosthetic rehabilitation in microvascular fibula free flap reconstructed mandibles. *Am J Surg.* 1992 Dec;164(6):677-81. doi: 10.1016/s0002-9610(05)80733-0. PMID: 1463123

Zweifel D, Bredell MG, Essig H, Gander T, Lanzer M, Rostetter C, Rücker M, Studer S. Total virtual workflow in CAD-CAM bony reconstruction with a single step free fibular graft and immediate dental implants. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2018 Nov;56(9):859-863. doi: 10.1016/j.bjoms.2018.09.010. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30293801

ⁱ Ferrari S, Copelli C, Bianchi B, Ferri A, Poli T, Ferri T, Gallesi P, Sesenna E, Brevi BC. Rehabilitation with endosseous implants in fibula free-flap mandibular reconstruction: a case series of up to 10 years. *J Craniomaxillofac Surg*. 2013 Mar;41(2):172-8. doi: 10.1016/j.jcms.2012.07.006. Epub 2012 Aug 19. PMID: 22910278.

ⁱⁱ Chiapasco M, Biglioli F, Autelitano L, Romeo E, Brusati R. Clinical outcome of dental implants placed in fibula-free flaps used for the reconstruction of maxillo-mandibular defects following ablation for tumors or osteoradionecrosis
Clin Oral Implants Res, 17 (2) (2006), pp. 220-228

ⁱⁱⁱ Baj A, Ferrari S, Bianchi B, Laganà F, Bellocchio G, Sesenna E. Iliac crest free flap in oromandibular reconstruction. 13 cases study. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2003 Apr;23(2):102-110. PMID: 14526558.

^{iv} Ferri A, Perlangeli G, Bianchi B, Zito F, Sesenna E, Ferrari S. Maxillary reconstruction with scapular tip chimeric free flap. *Microsurgery*. 2021 Mar;41(3):207-215. doi: 10.1002/micr.30700. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33443784.

^v Urken ML, Roche AM, Kiplagat KJ, Dewey EH, Lazarus C, Likhterov I, Buchbinder D, Okay DJ. Comprehensive approach to functional palatomaxillary reconstruction using regional and free tissue transfer: Report of reconstructive and prosthodontic outcomes of 140 patients. *Head Neck*. 2018 Aug;40(8):1639-1666. doi: 10.1002/hed.25134. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29537619.

^{vi} Bianchi B, Ferrari S, Poli T, Bertolini F, Raho T, Sesenna E. Oromandibular reconstruction with simultaneous free flaps: experience on 10 cases. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2003 Aug;23(4):281-90. PMID: 15046417

^{vii} M. Kildal, F.C. Wei, Y.M. Chang, H.C. Chen, M.H. Chang
Mandibular reconstruction with fibula osteoseptocutaneous free flap and osseointegrated dental implants *Clin Plast Surg*, 28 (2) (2001), pp. 403-410

^{viii} Nocini PF, Gotte P, Bedogni A., Chiarini L, De Santis G. Functional rehabilitation of the atrophic jaws with revascularized free fibula flap and implant supported prosthesis *J Craniomaxillofac Surg*, 26 (1) (1998), pp. 133-134

^{ix} Shpitzer T, Neligan PC, Gullane PJ, et al. The free iliac crest and fibula flaps in vascularized oromandibular reconstruction: comparison and long-term evaluation. *Head Neck* 1999; 21: 639-47

^x Virgin FW, Iseli TA, Iseli CE, et al. Functional outcomes of fibula and osteocutaneous forearm free flap reconstruction for segmental mandibular defects. *Laryngoscope* 2010; 120 (suppl 4): S190

^{xi} Powcharoen W, Yang WF, Yan Li K, Zhu W, Su YX. Computer-Assisted versus Conventional Freehand Mandibular Reconstruction with Fibula Free Flap: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2019 Dec;144(6):1417-1428. doi: 10.1097/PRS.00000000000006261. PMID: 31764662.

^{xii} Raveh J, Stich H, Sutter F, Greiner R. Use of the titanium-coated hollow screw and reconstruction plate system in bridging of lower jaw defects. *J Oral Maxillofac Surg*. 1984 May;42(5):281-94. doi: 10.1016/0278-2391(84)90108-3. PMID: 6371200.

-
- ^{xiii} Herford AS, Ellis E 3rd. Use of a locking reconstruction bone plate/screw system for mandibular surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998 Nov;56(11):1261-5. doi: 10.1016/s0278-2391(98)90605-x. PMID: 9820213
- ^{xiv} Scolozzi P, Momjian A, Heuberger J. Computer-aided volumetric comparison of reconstructed orbits for blow-out fractures with nonpreformed versus 3-dimensionally preformed titanium mesh plates: A preliminary study. *J Comput Assist Tomogr.* 2010;34:98–104
- ^{xv} Mazzoni S, Marchetti C, Sgarzani R, Cipriani R, Scotti R, Ciocca L. Prosthetically guided maxillofacial surgery: evaluation of the accuracy of a surgical guide and custom-made bone plate in oncology patients after mandibular reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2013 Jun;131(6):1376-1385. doi: 10.1097/PRS.0b013e31828bd6b0. PMID: 23714798
- ^{xvi} Wilde F, Hanken H, Probst F, Schramm A, Heiland M, Cornelius CP. Multicenter study on the use of patient-specific CAD/CAM reconstruction plates for mandibular reconstruction. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2015 Dec;10(12):2035-51. doi: 10.1007/s11548-015-1193-2. Epub 2015 Apr 7. PMID: 25843949.
- ^{xvii} Rendenbach C, Sellenschloh K, Gerbig L, Morlock MM, Beck-Broichsitter B, Smeets R, Heiland M, Huber G, Hanken H. CAD-CAM plates versus conventional fixation plates for primary mandibular reconstruction: A biomechanical in vitro analysis. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017 Nov;45(11):1878-1883. doi: 10.1016/j.jcms.2017.08.024. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28943180.
- ^{xviii} Tarsitano A, Mazzoni S, Cipriani R, et al. The CAD-CAM technique for mandibular reconstruction: An 18 patients oncological case-series. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014;42:1460–1464
- ^{xix} Okay DJ, Buchbinder D, Urken M, et al. Computer-assisted implant rehabilitation of maxillomandibular defects reconstructed with vascularized bone free flaps. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 139(4):371–81
- ^{xx} Matros E, Albornoz CR, Rensberger M, et al. Computer-assisted design and computer-assisted modeling technique optimization and advantages over traditional methods of osseous flap reconstruction. *J Reconstr Microsurg* 2014; 30(5):289–96
- ^{xxi} Spijkervet FKL, Schuurhuis JM, Stokman MA, Witjes MJH, Vissink A. Should oral foci of infection be removed before the onset of radiotherapy or chemotherapy? *Oral Dis.* 2021 Jan;27(1):7-13. doi: 10.1111/odi.13329. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32166855; PMCID: PMC7818265.
- ^{xxii} de Groot RJ, Wetzels JW, Merckx MAW, Rosenberg AJWP, de Haan AFJ, van der Bilt A, Abbink JH, Speksnijder CM. Masticatory function and related factors after oral oncological treatment: A 5-year prospective study. *Head Neck.* 2019 Jan;41(1):216-224. doi: 10.1002/hed.25445. Epub 2018 Dec 15. PMID: 30552819; PMCID: PMC6590803.
- ^{xxiii} Kamstra JI, Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Huisman PM, van Oort RP, van der Laan BF, Roodenburg JL. Oral symptoms and functional outcome related to oral and oropharyngeal cancer. *Support Care Cancer.* 2011 Sep;19(9):1327-33. doi: 10.1007/s00520-010-0952-4. Epub 2010 Aug 13. PMID: 20706851; PMCID: PMC3151373.
- ^{xxiv} Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Vissink A, van der Laan BF, van Oort RP, Roodenburg JL. Malnutrition and quality of life in patients treated for oral or oropharyngeal cancer. *Head Neck.* 2011 Apr;33(4):490-6. doi: 10.1002/hed.21473. Epub 2010 Sep 7. PMID: 20824806
- ^{xxv} Buurman, D. J., Vaassen, L. A., Bockmann, R., & Kessler, P. (2013). Prosthetic rehabilitation of head and neck cancer patients focusing on mandibular dentures in irradiated patients. *The International Journal of Prosthodontics*, **26**(6), 557–562

-
- ^{xxvi} Said MM, Otomaru T, Sumita Y, Leung KCM, Khan Z, Taniguchi H. Systematic review of literature: functional outcomes of implant-prosthetic treatment in patients with surgical resection for oral cavity tumors. *J Investig Clin Dent*. 2017 May;8(2). doi: 10.1111/jicd.12207. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26749088
- ^{xxvii} Flores-Ruiz R, Castellanos-Cosano L, Serrera-Figallo MA, Cano-Díaz E, Torres-Lagares D, Gutiérrez-Pérez JL. Implant survival in patients with oral cancer: A 5-year follow-up. *J Clin Exp Dent*. 2018 Jun 1;10(6):e603-e609. doi: 10.4317/jced.54937. PMID: 29930780; PMCID: PMC6005093
- ^{xxviii} Schoen PJ, Reintsema H, Bouma J, Roodenburg JL, Vissink A, Raghoobar GM. Quality of life related to oral function in edentulous head and neck cancer patients posttreatment. *Int J Prosthodont*. 2007 Sep-Oct;20(5):469-77. PMID: 17944334
- ^{xxix} Barber AJ, Butterworth CJ, Rogers SN. Systematic review of primary osseointegrated dental implants in head and neck oncology. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Jan;49(1):29-36. doi: 10.1016/j.bjoms.2009.12.007. Epub 2010 Jan 15. PMID: 20079957
- ^{xxx} Virgin FW, Iseli TA, Iseli CE, Sunde J, Carroll WR, Magnuson JS, Rosenthal EL. Functional outcomes of fibula and osteocutaneous forearm free flap reconstruction for segmental mandibular defects. *Laryngoscope*. 2010 Apr;120(4):663-7. doi: 10.1002/lary.20791. PMID: 20213660
- ^{xxxi} Ferrari S, Copelli C, Bianchi B, Ferri A, Poli T, Ferri T, Gallesi P, Sesenna E, Brevi BC. Rehabilitation with endosseous implants in fibula free-flap mandibular reconstruction: a case series of up to 10 years. *J Craniomaxillofac Surg*. 2013 Mar;41(2):172-8. doi: 10.1016/j.jcms.2012.07.006. Epub 2012 Aug 19. PMID: 22910278
- ^{xxxii} Qaisi M, Kolodney H, Swedenburg G, Chandran R, Caloss R. Fibula Jaw in a Day: State of the Art in Maxillofacial Reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Jun;74(6):1284.e1-1284.e15. doi: 10.1016/j.joms.2016.01.047. Epub 2016 Feb 1. PMID: 26921615.
- ^{xxxiii} Seier T, Hingsammer L, Schumann P, Gander T, Rucker M, Lanzer M. Virtual planning, simultaneous dental implantation and CAD/CAM plate fixation: a paradigm change in maxillofacial reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020 Jul;49(7):854-861. doi: 10.1016/j.ijom.2019.11.010. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31870519.
- ^{xxxiv} Huntington T.W. case of bone transference use of segment of fibula to supply a defect in the tibia. *Ann Sure*; 1905 249
- ^{xxxv} Stevenson S. Horowitz. The response of bone allograf. *J bone joint sure* 1992; 939-50
- ^{xxxvi} Mc Culloch DW, Frederickson JM: Neovascularized rib grafts to reconstruct mandibular defects. *Can J Otolaryngol* 1973;96-100
- ^{xxxvii} Taylor GI, Miller GD, HamFJ: the free vascularized bone grafts a clinical extensionnof microvascular techniques. *Last Recounts sure* (1975) 595
- ^{xxxviii} Hidalgo DA. Fibula free flap: a new method of mandible reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1989;84:71-9.
- ^{xxxix} Brown JS, Barry C, Ho M, Shaw R. A new classification for mandibular defects after oncological resection. *Lancet Oncol*. 2016 Jan;17(1):e23-30. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00310-1. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26758757.
- ^{xl} Trainotti S, Raith S, Kesting M, Eichhorn S, Bauer F, Kolk A, Lethaus B, Hölzle F, Steiner T. Locking versus nonlocking plates in mandibular reconstruction with fibular graft--a biomechanical ex vivo study. *Clin Oral Investig*. 2014 May;18(4):1291-1298. doi: 10.1007/s00784-013-1105-1. Epub 2013 Sep 22. PMID: 24057940.

-
- ^{xii} Urken ML, Roche AM, Kiplagat KJ, Dewey EH, Lazarus C, Likhterov I, Buchbinder D, Okay DJ. Comprehensive approach to functional palatomaxillary reconstruction using regional and free tissue transfer: Report of reconstructive and prosthodontic outcomes of 140 patients. *Head Neck*. 2018 Aug;40(8):1639-1666. doi: 10.1002/hed.25134. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29537619.
- ^{xiii} Mysorecar VR. Diaphyseal nutrient foramina in human long bones. *J Anat* 1967;813-22
- ^{xiiii} Pavlov BL. Classification of mandibular defects. *Stomatologija (Mosk)* 1974; 53: 43–46 (in Russian)
- ^{xv} David DJ, Tan E, Katsaros J, Sheen R. Mandibular reconstruction with vascularized iliac crest: a 10-year experience. *Plast Reconstr Surg* 1988; 82: 792–803
- ^{xvi} Hashikawa K, Yokoo S, Tahara S. Novel classification system for oncological mandibular defect: CAT classification. *Jpn J Head Neck Cancer* 2008; 34: 412–18 (in Japanese)
- ^{xvii} Iizuka T, Häfliger J, Seto I, Rahal A, Mericske-Stern R, Smolka K. Oral rehabilitation after mandibular reconstruction using an osteocutaneous fibula free flap with endosseous implants. Factors affecting the functional outcome in patients with oral cancer. *Clin Oral Implants Res* 2005; 16: 69–79.
- ^{xviii} Baumann DP, Yu P, Hanasono MM, Skoracki RJ. Free flap reconstruction of osteoradionecrosis of the mandible: a 10-year review and defect classification. *Head Neck* 2011; 33: 800–07
- ^{xix} Jewer DD, Boyd JB, Manktelow RT, et al. Orofacial and mandibular reconstruction with the iliac crest free flap: a review of 60 cases and a new method of classification. *Plast Reconstr Surg* 1989; 84: 391–405.
- ^{xx} Urken ML, Weinberg H, Vickery C, Buchbinder D, Lawson W, Biller HF. Oromandibular reconstruction using microvascular composite free flaps. Report of 71 cases and a new classification scheme for bony, soft-tissue, and neurologic defects. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 733–44.
- ⁱ Ongkosuwito EM, Dieleman MM, Kuijpers-Jagtman AM, Mulder PG, van Neck JW. Linear mandibular measurements: comparison between orthopantomograms and lateral cephalograms. *Cleft Palate Craniofac J* 2009; 46: 147–53
- ⁱⁱ Brown JS, Barry C, Ho M, Shaw R. A new classification for mandibular defects after oncological resection. *Lancet Oncol*. 2016 Jan;17(1):e23-30. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00310-1. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26758757.
- ⁱⁱⁱ Shipchandler, T.Z.; Waters, H.H.; Knott, P.D.; Fritz, M.A. Orbitomaxillary reconstruction using the layered fibula osteocutaneous flap. *Arch. Facial Plast. Surg*. 2012, 14, 110–115, doi:10.1001/archfacial.2011.1329.
- ⁱⁱⁱⁱ Spiro RH, Strong EW, Shah JP. Maxillectomy and its classification. *Head Neck* 1997;19:309–314
- ^{lv} MacGregor IA, MacGregor. *Cancer of the face and mouth*. Edinburgh: Churchill Livingstone; pp 552–553.
- ^{lvi} Aramany MA. Basic principles of obturator design for partially edentulous patients. Part I: classification. *J Prosthet Dent* 1978;40:554–557.
- ^{lvii} Umino S, Masuda G, Ono S, Fujita K. Speech intelligibility following maxillectomy with and without a prosthesis: an analysis of 54 cases. *J Oral Rehab* 1998;25:153–158.
- ^{lviii} James S. Brown; Simon N. Rogers; Deborah N. McNally; Mark Boyle. *A modified classification for the maxillectomy defect.*, *Head and neck* 2000; 22(1), 17–26. doi:10.1002/(sici)1097-0347(200001)

-
- ^{lviii} Brown JS, Shaw RJ. Reconstruction of the maxilla and midface: introducing a new classification. *Lancet Oncol*. 2010 Oct;11(10):1001-8. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70113-3. PMID: 20932492.
- ^{lix} Buurman, D. J., Vaassen, L. A., Bockmann, R., & Kessler, P. (2013). Prosthetic rehabilitation of head and neck cancer patients focusing on mandibular dentures in irradiated patients. *The International Journal of Prosthodontics*, **26**(6), 557–562
- ^{lx} de Groot RJ, Wetzels JW, Merkx MAW, Rosenberg AJWP, de Haan AFJ, van der Bilt A, Abbink JH, Speksnijder CM. Masticatory function and related factors after oral oncological treatment: A 5-year prospective study. *Head Neck*. 2019 Jan;41(1):216-224. doi: 10.1002/hed.25445. Epub 2018 Dec 15. PMID: 30552819; PMCID: PMC6590803.
- ^{lxi} Kamstra JI, Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Huisman PM, van Oort RP, van der Laan BF, Roodenburg JL. Oral symptoms and functional outcome related to oral and oropharyngeal cancer. *Support Care Cancer*. 2011 Sep;19(9):1327-33. doi: 10.1007/s00520-010-0952-4. Epub 2010 Aug 13. PMID: 20706851; PMCID: PMC3151373.
- ^{lxii} Spijkervet FKL, Schuurhuis JM, Stokman MA, Witjes MJH, Vissink A. Should oral foci of infection be removed before the onset of radiotherapy or chemotherapy? *Oral Dis*. 2021 Jan;27(1):7-13. doi: 10.1111/odi.13329. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32166855; PMCID: PMC7818265.
- ^{lxiii} Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Vissink A, van der Laan BF, van Oort RP, Roodenburg JL. Malnutrition and quality of life in patients treated for oral or oropharyngeal cancer. *Head Neck*. 2011 Apr;33(4):490-6. doi: 10.1002/hed.21473. Epub 2010 Sep 7. PMID: 20824806
- ^{lxiv} Said MM, Otomaru T, Sumita Y, Leung KCM, Khan Z, Taniguchi H. Systematic review of literature: functional outcomes of implant-prosthetic treatment in patients with surgical resection for oral cavity tumors. *J Investig Clin Dent*. 2017 May;8(2). doi: 10.1111/jicd.12207. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26749088
- ^{lxv} Flores-Ruiz R, Castellanos-Cosano L, Serrera-Figallo MA, Cano-Díaz E, Torres-Lagares D, Gutiérrez-Pérez JL. Implant survival in patients with oral cancer: A 5-year follow-up. *J Clin Exp Dent*. 2018 Jun 1;10(6):e603-e609. doi: 10.4317/jced.54937. PMID: 29930780; PMCID: PMC6005093
- ^{lxvi} Schoen PJ, Reintsema H, Bouma J, Roodenburg JL, Vissink A, Raghoobar GM. Quality of life related to oral function in edentulous head and neck cancer patients posttreatment. *Int J Prosthodont*. 2007 Sep-Oct;20(5):469-77. PMID: 17944334
- ^{lxvii} Jacobsson M. On Bone Behaviour After Irradiation. PhD thesis. Göteborg, Sweden: University of Göteborg; 1985.
- ^{lxviii} Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;64:379-390.
- ^{lxix} Scully C, Epstein JB. Oral health care for the cancer patient. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996;32b:281-292
- ^{lxx} Granström G, Tjellström A, Albrektsson T. Postimplantation irradiation for head and neck cancer treatment. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993;8:495-501.
- ^{lxxi} Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Dental implants in irradiated versus nonirradiated patients: A meta-analysis. *Head Neck*. 2016 Mar;38(3):448-81. doi: 10.1002/hed.23875. Epub 2015 Jun 16. PMID: 25242560
- ^{lxxii} Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg* 1983;41:283-288
- ^{lxxiii} Friedlaender GE, Tross RB, Doganis AC, Kirkwood JM, Baron R. Effects of chemotherapeutic agents on bone. I. Short-term methotrexate

and doxorubicin (adriamycin) treatment in a rat model. *J Bone Joint Surg Am* 1984;66:602-607.

^{lxxiv} Young DR, Virolainen P, Inoue N, Frassica FJ, Chao EY. The short-term effects of cisplatin chemotherapy on bone turnover. *J Bone Miner Res* 1997;12:1874-1882.

^{lxxv} Heberer S, Kilic S, Hossamo J, Raguse JD, Nelson K. Rehabilitation of irradiated patients with modified and conventional sandblasted acid-etched implants: preliminary results of a split-mouth study. *Clin Oral Implants Res* 2011;22:546-551.

^{lxxvi} Teoh KH, Huryn JM, Patel S, et al. Implant prosthodontic rehabilitation of fibula free-flap reconstructed mandibles: a Memorial Sloan-Kettering Cancer Center review of prognostic factors and implant outcomes. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005;20:738-746

^{lxxvii} Kovács AF. Influence of chemotherapy on endosteal implant survival and success in oral cancer patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001;30:144-147.

^{lxxviii} Schiegnitz E, Reinicke K, Sagheb K, König J, Al-Nawas B, Grötz KA. Dental implants in patients with head and neck cancer-A systematic review and meta-analysis of the influence of radiotherapy on implant survival. *Clin Oral Implants Res*. 2022 Oct;33(10):967-999. doi: 10.1111/clr.13976. Epub 2022 Aug 26. PMID: 35841367

^{lxxix} Brown JS, Barry C, Ho M, Shaw R. A new classification for mandibular defects after oncological resection. *Lancet Oncol*. 2016 Jan;17(1):e23-30. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00310-1. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26758757.

^{lxxx} Brown JS, Shaw RJ. Reconstruction of the maxilla and midface: introducing a new classification. *Lancet Oncol*. 2010 Oct;11(10):1001-8. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70113-3. PMID: 20932492

^{lxxxii} Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, Chen S, Cochran D, Derks J, Figuero E, Hämmerle CHF, Heitz-Mayfield LJA, Huynh-Ba G, Iacono V, Koo KT, Lambert F, McCauley L, Quirynen M, Renvert S, Salvi GE, Schwarz F, Tarnow D, Tomasi C, Wang HL, Zitzmann N. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S286-S291. doi: 10.1111/jcpe.12957. PMID: 29926491.

^{lxxxiii} Petrides GA, Dunn M, Charters E, Venchiarutti R, Cheng K, Froggatt C, Mukherjee P, Wallace C, Howes D, Leinkram D, Singh J, Nguyen K, Hubert Low TH, Ch'ng S, Wykes J, Clark JR. Health-related quality of life in maxillectomy patients undergoing dentoalveolar rehabilitation. *Oral Oncol*. 2022 Mar;126:105757. doi: 10.1016/j.oraloncology.2022.105757. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35121398.

^{lxxxiii} Nayak SG, Pai MS, George LS. Quality of life of patients with head and neck cancer: A mixed method study. *J Cancer Res Ther*. 2019 Jul-Sep;15(3):638-644. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_1123_16. PMID: 31169233

^{lxxxiv} Singer S, Langendijk J, Yarom N. Assessing and improving quality of life in patients with head and neck cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013. doi: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.e230. PMID: 23714510

^{lxxxv} Terrell JE. Quality of life assessment in head and neck cancer patients. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1999 Aug;13(4):849-65. doi: 10.1016/s0889-8588(05)70097-6. PMID: 10494518.

^{lxxxvi} Hassan SJ, Weymuller EA Jr. Assessment of quality of life in head and neck cancer patients. *Head Neck*. 1993 Nov-Dec;15(6):485-96. doi: 10.1002/hed.2880150603. PMID: 8253555.

-
- ^{lxxxvii} Schliephake H, Neukam FW, Schmelzeisen R, Varoga B, Schneller H. Long-term quality of life after ablative intraoral tumour surgery. *J Craniomaxillofac Surg.* 1995 Aug;23(4):243-9. doi: 10.1016/s1010-5182(05)80215-x. PMID: 7560111.
- ^{lxxxviii} Sharma M, Wakure A, Thankappan K, Mathew J, Jairaj D, Dudipala RR, Iyer S. Anatomic basis for an algorithmic approach for free fibula flap donor side selection in composite oro-mandibular defects. *Indian J Plast Surg.* 2015 Jan-Apr;48(1):43-7. doi: 10.4103/0970-0358.155268. PMID: 25991885; PMCID: PMC4413489.
- ^{lxxxix} Franceschi D, Conti M, Di Gianfilippo R, Spinelli G. Computer-Assisted Mandibular Reconstruction with a Single-Step Free Fibula Flap and Simultaneous Implant Placement. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2022 Sep-Oct;42(5):615-621. doi: 10.11607/prd.6348. PMID: 36044692
- ^{xc} Di Gianfilippo R, Askar H, Henderson J, Franceschi D, Wang HL, Wang CW, Wang JCW. Intra- and Interexaminer Repeatability of Diagnostic Peri-Implant Clinical Measurement: A Pilot Study. *J Oral Implantol.* 2022 Aug 1;48(4):295-300. doi: 10.1563/aaid-joi-D-20-00160. PMID: 34505156.
- ^{xcii} Nayak SG, Pai MS, George LS. Quality of life of patients with head and neck cancer: A mixed method study. *J Cancer Res Ther.* 2019 Jul-Sep;15(3):638-644. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_1123_16. PMID: 31169233
- ^{xciii} Singer S, Langendijk J, Yarom N. Assessing and improving quality of life in patients with head and neck cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2013. doi: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.e230. PMID: 23714510
- ^{xciv} Terrell JE. Quality of life assessment in head and neck cancer patients. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1999 Aug;13(4):849-65. doi: 10.1016/s0889-8588(05)70097-6. PMID: 10494518.
- ^{xcv} Hassan SJ, Weymuller EA Jr. Assessment of quality of life in head and neck cancer patients. *Head Neck.* 1993 Nov-Dec;15(6):485-96. doi: 10.1002/hed.2880150603. PMID: 8253555.
- ^{xcvi} Schliephake H, Neukam FW, Schmelzeisen R, Varoga B, Schneller H. Long-term quality of life after ablative intraoral tumour surgery. *J Craniomaxillofac Surg.* 1995 Aug;23(4):243-9. doi: 10.1016/s1010-5182(05)80215-x. PMID: 7560111.
- ^{xcvii} Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, Chen S, Cochran D, Derks J, Figuero E, Hämmerle CHF, Heitz-Mayfield LJA, Huynh-Ba G, Iacono V, Koo KT, Lambert F, McCauley L, Quirynen M, Renvert S, Salvi GE, Schwarz F, Tarnow D, Tomasi C, Wang HL, Zitzmann N. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol.* 2018 Jun;45 Suppl 20:S286-S291. doi: 10.1111/jcpe.12957. PMID: 29926491.
- ^{xcviii} Roser SM, Ramachandra S, Blair H, Grist W, Carlson GW, Christensen AM, Weimer KA, Steed MB. The accuracy of virtual surgical planning in free fibula mandibular reconstruction: comparison of planned and final results. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Nov;68(11):2824-32.
- ^{xcix} Kraeima J, Schepers RH, van Ooijen PM, Steenbakkens RJ, Roodenburg JL, Witjes MJ. Integration of oncologic margins in three-dimensional virtual planning for head and neck surgery, including a validation of the software pathway. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015 Oct;43(8):1374-9. doi: 10.1016/j.jcms.2015.07.015. Epub 2015 Jul 30. PMID: 26302937.
- ^{xcix} Seier T, Hingsammer L, Schumann P, Gander T, Rücker M, Lanzer M. Virtual planning, simultaneous dental implantation and CAD/CAM plate fixation: a paradigm change in maxillofacial reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020

Jul;49(7):854-861. doi: 10.1016/j.ijom.2019.11.010. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31870519

^c He Y, Zhang ZY, Zhu HG, Wu YQ, Fu HH. Double-barrel fibula vascularized free flap with dental rehabilitation for mandibular reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Oct;69(10):2663-9. doi: 10.1016/j.joms.2011.02.051. Epub 2011 Jul 1. Erratum in: *J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Jan;70(1):251. PMID: 21723018.

^{ci} Ferri A, Perlangeli G, Bianchi B, Zito F, Sesenna E, Ferrari S. Maxillary reconstruction with scapular tip chimeric free flap. *Microsurgery*. 2021 Mar;41(3):207-215. doi: 10.1002/micr.30700. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33443784

^{cii} Tarsitano A, Battaglia S, Corinaldesi G, Marchetti C, Pellegrino G, Ciocca L. Mandibular reconstruction using a new design for a patient-specific plate to support a fibular free flap and avoid double-barrel technique. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2021 Jun;41(3):230-235. doi: 10.14639/0392-100X-N0549. PMID: 34264916; PMCID: PMC8283401.

^{ciii} Anne-Gaëlle B, Samuel S, Julie B, Renaud L, Pierre B. Dental implant placement after mandibular reconstruction by microvascular free fibula flap: current knowledge and remaining questions. *Oral Oncol*. 2011 Dec;47(12):1099-104. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.07.016. Epub 2011 Aug 27. PMID: 21873106.

^{civ} Tarsitano A, Battaglia S, Corinaldesi G, Marchetti C, Pellegrino G, Ciocca L. Mandibular reconstruction using a new design for a patient-specific plate to support a fibular free flap and avoid double-barrel technique. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2021 Jun;41(3):230-235. doi: 10.14639/0392-100X-N0549. PMID: 34264916; PMCID: PMC8283401.

^{cv} Brown JS, Shaw RJ. Reconstruction of the maxilla and midface: introducing a new classification. *Lancet Oncol*. 2010 Oct;11(10):1001-8. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70113-3. PMID: 20932492

^{cvi} Shpitzer T, Neligan PC, Gullane PJ, et al. The free iliac crest and fibula flaps in vascularized oromandibular reconstruction: comparison and long-term evaluation. *Head Neck* 1999; 21: 639-47

^{cvi} Tarsitano A, Battaglia S, Ciocca L, Scotti R, Cipriani R, Marchetti C. Surgical reconstruction of maxillary defects using a computer-assisted design/computer-assisted manufacturing-produced titanium mesh supporting a free flap. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016 Sep;44(9):1320-6. doi: 10.1016/j.jcms.2016.07.013. Epub 2016 Jul 21. PMID: 27519658.

^{cvi} Zhang WB, Yu Y, Mao C, Wang Y, Guo CB, Yu GY, Peng X. Outcomes of Zygomatic Complex Reconstruction With Patient-Specific Titanium Mesh Using Computer-Assisted Techniques. *J Oral Maxillofac Surg*. 2019 Sep;77(9):1915-1927. doi: 10.1016/j.joms.2019.03.014. Epub 2019 Mar 23. PMID: 31002789

^{cix} Fu K, Liu Y, Gao N, Cai J, He W, Qiu W. Reconstruction of Maxillary and Orbital Floor Defect With Free Fibula Flap and Whole Individualized Titanium Mesh Assisted by Computer Techniques. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Aug;75(8):1791.e1-1791.e9. doi: 10.1016/j.joms.2017.03.054. Epub 2017 Apr 7. PMID: 28463685

^{cx} Janecka IP. New reconstructive technologies in skull base surgery: role of titanium mesh and porous polyethylene. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 Mar;126(3):396-401. doi: 10.1001/archotol.126.3.396. PMID: 10722015.

^{cx} Schubert W, Gear AJ, Lee C, Hilger PA, Haus E, Migliori MR, Mann DA, Benjamin CI. Incorporation of titanium mesh in orbital and midface reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2002 Sep 15;110(4):1022-30; discussion 1031-2. doi: 10.1097/01.PRS.0000021307.23118.E7. PMID: 12198411.

-
- ^{cxii} Tarsitano A, Battaglia S, Ciocca L, Scotti R, Cipriani R, Marchetti C. Surgical reconstruction of maxillary defects using a computer-assisted design/computer-assisted manufacturing-produced titanium mesh supporting a free flap. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016 Sep;44(9):1320-6. doi: 10.1016/j.jcms.2016.07.013. Epub 2016 Jul 21. PMID: 27519658.
- ^{cxiii} Shan XF, Chen HM, Liang J, Huang JW, Cai ZG. Surgical Reconstruction of Maxillary and Mandibular Defects Using a Printed Titanium Mesh. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Jul;73(7):1437.e1-9. doi: 10.1016/j.joms.2015.02.025. Epub 2015 Mar 18. PMID: 25971919.
- ^{cxiv} Tarsitano A, Ciocca L, Cipriani R, Scotti R, Marchetti C. Mandibular reconstruction using fibula free flap harvested using a customised cutting guide: how we do it. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015 Jun;35(3):198-201. PMID: 26246665; PMCID: PMC4510936.
- ^{cxv} Zhang WB, Mao C, Liu XJ, Guo CB, Yu GY, Peng X. Outcomes of Orbital Floor Reconstruction After Extensive Maxillectomy Using the Computer-Assisted Fabricated Individual Titanium Mesh Technique. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Oct;73(10):2065.e1-15. doi: 10.1016/j.joms.2015.06.171. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26188101
- ^{cxvi} Heberer S, Kilic S, Hossamo J, Raguse JD, Nelson K. Rehabilitation of irradiated patients with modified and conventional sandblasted acid-etched implants: preliminary results of a split-mouth study. *Clin Oral Implants Res* 2011;22:546-551.
- ^{cxvii} Teoh KH, Huryn JM, Patel S, et al. Implant prosthodontic rehabilitation of fibula free-flap reconstructed mandibles: a Memorial Sloan-Kettering Cancer Center review of prognostic factors and implant outcomes. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005;20:738-746
- ^{cxviii} Kovács AF. Influence of chemotherapy on endosteal implant survival and success in oral cancer patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001;30:144-147.
- ^{cxix} Flores-Ruiz R, Castellanos-Cosano L, Serrera-Figallo MA, Cano-Díaz E, Torres-Lagares D, Gutiérrez-Pérez JL. Implant survival in patients with oral cancer: A 5-year follow-up. *J Clin Exp Dent*. 2018 Jun 1;10(6):e603-e609. doi: 10.4317/jced.54937. PMID: 29930780; PMCID: PMC6005093
- ^{cxx} Schoen PJ, Reintsema H, Bouma J, Roodenburg JL, Vissink A, Raghoobar GM. Quality of life related to oral function in edentulous head and neck cancer patients posttreatment. *Int J Prosthodont*. 2007 Sep-Oct;20(5):469-77. PMID: 17944334
- ^{cxxi} Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Dental implants in irradiated versus nonirradiated patients: A meta-analysis. *Head Neck*. 2016 Mar;38(3):448-81. doi: 10.1002/hed.23875. Epub 2015 Jun 16. PMID: 25242560
- ^{cxxii} Ch'ng S, Skoracki RJ, Selber JC, Yu P, Martin JW, Hofstede TM, Chambers MS, Liu J, Hanasono MM. Osseointegrated implant-based dental rehabilitation in head and neck reconstruction patients. *Head Neck*. 2016 Apr;38 Suppl 1:E321-7. doi: 10.1002/hed.23993. Epub 2015 Jun 29. PMID: 25546139.
- ^{cxxiii} Menapace DC, Van Abel KM, Jackson RS, Moore EJ. Primary vs secondary endosseous implantation after fibular free tissue reconstruction of the mandible for osteoradionecrosis. *JAMA Facial Plast Surg* 2018;20 (September (5)):401-8. <http://dx.doi.org/10.1001/jamafacial.2018.0263>
- ^{cxxiv} Zlotolow IM, Huryn JM, Piro JD, Lenchewski E, Hidalgo DA. Osseointegrated implants and functional prosthetic rehabilitation in microvascular fibula free flap reconstructed mandibles. *Am J Surg*. 1992 Dec;164(6):677-81. doi: 10.1016/s0002-9610(05)80733-0. PMID: 1463123
- ^{cxxv} Hirsch DL, Garfein ES, Christensen AM, Weimer KA, Saddeh PB, Levine JP. Use of computer-aided design and computer-aided manufacturing to produce

orthognathically ideal surgical outcomes: a paradigm shift in head and neck reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Oct;67(10):2115-22. doi: 10.1016/j.joms.2009.02.007. PMID: 19761905.

^{cxvii}Zweifel D, Bredell MG, Essig H, Gander T, Lanzer M, Rostetter C, Rücker M, Studer S. Total virtual workflow in CAD-CAM bony reconstruction with a single step free fibular graft and immediate dental implants. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2018 Nov;56(9):859-863. doi: 10.1016/j.bjoms.2018.09.010. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30293801.

^{cxviii}Essig, H., Rana, M., Kokemueller, H. *et al.* Pre-operative planning for mandibular reconstruction - A full digital planning workflow resulting in a patient specific reconstruction. *Head Neck Oncol* **3**, 45 (2011). <https://doi.org/10.1186/1758-3284-3-45>