

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE MEDICHE GENERALI E DEI SERVIZI**

XXVIII ciclo

Settore Concorsuale di afferenza: 06/F1

Settore Scientifico disciplinare: MED/28

**IDENTIFICAZIONE E SVILUPPO DI LINEE GUIDA PER
LA PROMOZIONE DELLA SALUTE ORALE
IN PAZIENTI IN ETÀ EVOLUTIVA
IN REMISSIONE DA PATOLOGIE ONCOLOGICHE
Ciclo XXVIII**

Presentata da:

Simone Bagattoni

Coordinatore Dottorato:

Nicola Rizzo

Relatore:

Gabriela Piana

Esame finale anno 2016

INDICE

1. Introduzione	3
2. Epidemiologia dei tumori in età evolutiva.....	4
2.1 I tumori infantili (0-14 anni)	5
2.2 I tumori nell'adolescenza (15-19 anni).....	8
2.3 Tumori del sistema emopoietico: le leucemie.....	10
3. Fisiologia e Patologia neoplastica del sistema emopoietico	12
3.1 Emopoiesi	12
3.2 Neoplasie dei globuli bianchi	16
3.2.1 Neoplasie mieloidi	18
3.2.2 Neoplasie linfoidi.....	19
3.2.3 Istiocitosi	27
3.3 Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche	28
4. Odontoiatria e patologie oncologiche in età evolutiva	31
4.2 Problematiche odontostomatologiche e gestione del paziente	33
4.2.1 Fase 1: promozione della salute orale prima dell'inizio delle terapie oncologiche.....	33
4.2.2 Fase 2: promozione della salute orale durante le fasi di terapia oncologica.....	34
4.2.3 Fase 3: complicanze a lungo termine delle terapie oncologiche..	36
5. Obiettivi dello studio	39
6. Materiali e Metodi.....	39
7. Risultati.....	48
8. Discussione.....	58
9. Casi Clinici	71
10. Strategie di prevenzione e terapia.....	75
11. Considerazioni conclusive.....	78
Bibliografia	80

1. Introduzione

La salute orale in età evolutiva è un obiettivo da perseguire per migliorare la qualità di vita del bambino oltre che per garantirgli una buona estetica e una corretta integrazione sociale.

L'analisi della letteratura evidenzia che i pazienti sottoposti a radio e chemio terapia sono soggetti a sviluppare complicanze a breve termine a carico del cavo orale, quali mucositi, infezioni, xerostomia, alterazioni del gusto, trisma e disfagia che sono in grado di peggiorare significativamente la qualità di vita. Queste condizioni si associano a dolore spontaneo, interferiscono con la capacità di alimentarsi ed espongono il soggetto immunosoppresso a complicanze sistemiche anche gravi dovute alla comparsa di fenomeni di batteriemia di origine orale.

Le terapie antineoplastiche sono responsabili, in funzione dell'età del paziente e del protocollo terapeutico adottato, anche di sequele a lungo termine a carico del distretto stomatognatico: possono interferire con i processi di odontogenesi e di accrescimento dei mascellari e con la funzione delle ghiandole salivari, predisponendo allo sviluppo di anomalie dentali, a problematiche di natura ortodontica e ad aumentata incidenza di patologia cariosa.

Sulla base di queste considerazioni l'American Academy of Pediatric Dentistry e il Ministero della Salute hanno enfatizzato l'importanza del ruolo dell'odontoiatra e dell'igienista dentale nella promozione della salute orale di questi pazienti e nel controllo dei fattori locali in grado di comprometterne la salute sistemica, in un regime di stretta collaborazione con l'équipe oncologica, nell'obiettivo di prevenire complicanze in grado di interferire con la corretta attuazione del piano di trattamento oncologico e di migliorare la qualità di vita del paziente prima, durante e dopo la terapia.

E' di fondamentale importanza chiarire il rapporto tra terapie e sviluppo di complicanze di pertinenza odontoiatrica.

Questo studio ha lo scopo di descrivere lo stato di salute orale e le anomalie dentali attese in un gruppo di pazienti in remissione da patologie tumorali evidenziando una loro eventuale relazione con il tipo di neoplasia e con l'epoca in cui sono state effettuate diagnosi e terapia.

2. Epidemiologia dei tumori in età evolutiva

Nel primo anno di vita le principali cause di morte sono rappresentate da anomalie congenite, patologie correlate alla prematurità e al basso peso alla nascita, sindrome della morte infantile improvvisa, patologie materne in gravidanza o placentari. Nei bambini che superano il primo anno, le cause di decesso cambiano radicalmente, ponendosi al primo posto lesioni di tipo accidentale e al secondo posto, tra i 5 e i 14 anni, le neoplasie maligne, responsabili del 9% dei decessi, nonostante il cancro rappresenti un evento relativamente raro nel bambino (solo il 2% dei tumori maligni si verifica nell'infanzia e nella fanciullezza).

I tumori della prima e della seconda infanzia presentano alcune differenze rispetto a quelli che colpiscono il soggetto adulto, tra cui incidenza, tipo di tumore e caratteristiche istopatologiche; alcune neoplasie fetali o neonatali mostrano una tendenza a regredire spontaneamente e una maggiore possibilità di cure, tanto che per alcune neoplasie, come le leucemie, molti degli sforzi effettuati in ambito clinico sono oggi volti a ridurre gli effetti avversi a lungo termine delle terapie. Nei paesi industrializzati si riscontra un picco di incidenza di tumori maligni nei primissimi anni di vita, con la comparsa di tumori di origine prenatale associati ad anomalie cromosomiche e a malformazioni congenite. Si osserva una progressiva diminuzione fino ai 10 anni, seguita da un notevole incremento negli anni dell'adolescenza e da un aumento esponenziale dopo i 40 anni, con un'età media alla diagnosi di 65-70 anni.

I dati epidemiologici più recenti sulle patologie tumorali in età evolutiva fanno riferimento al **Rapporto AIRTUM 2008 "Tumori infantili: incidenza, sopravvivenza, andamenti temporali"**. La monografia è stata realizzata dall'AIRTUM con la collaborazione dell'Associazione Italiana di Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP), il sostegno dell'Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro di Genova (IST) e del Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM, Ministero della Salute), con l'obiettivo di fornire una valutazione aggiornata dell'incidenza e della sopravvivenza dei pazienti di età pediatrica e adolescenziale affetti da neoplasie maligne in Italia, di individuare i trend temporali di incidenza, sopravvivenza e mortalità e di stimare il numero di

casi attesi nei successivi 15 anni. I risultati ottenuti sono stati ricavati da 22 Registri tumori generali (che raccolgono dati su tutta la popolazione residente nell'area di pertinenza) e da 2 Registri specializzati (il registro tumori infantili del Piemonte e il registro tumori infantili-adolescenziali delle Marche), con un livello di copertura media nazionale del 32,9% per i bambini di età compresa tra 0-14 anni e del 26,9% per gli adolescenti tra 15-19 anni. Sono stati selezionati tutti i casi di tumore maligno registrati nelle classi di età 0-14 e 15-19 anni nel periodo 1998-2002, utilizzando la Classificazione Internazionale per i Tumori Infantili (ICCC) ed escludendo le neoplasie benigne e le mielodisplasie, che non rientravano nelle precedenti classificazioni dei tumori maligni adottate per la registrazione in parte del periodo considerato. Le casistiche sono state sottoposte ad un controllo di qualità e completezza prima dell'invio alla banca di raccolta dati. Gli indicatori di qualità sono rappresentati per il totale dei tumori da:

- percentuale di casi confermati da diagnosi citologica-istologica: 87,4% (per la fascia di età 0-14 anni) e 92,5% (per la fascia di età 15-19 anni);
- percentuale di casi noti dal solo certificato di morte: 0,3% (per la fascia di età 0-14 anni) e 0,2% (per la fascia di età 15-19 anni);
- rapporto mortalità/incidenza: 19,0% (per la fascia di età 0-14 anni) e 18,8% (per la fascia di età 15-19 anni);
- proporzione di casi rientranti nelle classi 11 (altre neoplasie epiteliali maligne e melanoma maligno) e 12 (altre e non specificate neoplasie maligne) dell' ICCC: 6,7% (per la fascia di età 0-14 anni) e 24,8% (per la fascia di età 15-19 anni).

La qualità dei dati risulta elevata, alla luce della significativa proporzione di casi documentati da una diagnosi microscopica e della bassa proporzione di casi noti dal solo certificato di morte.

2.1 I tumori infantili (0-14 anni)

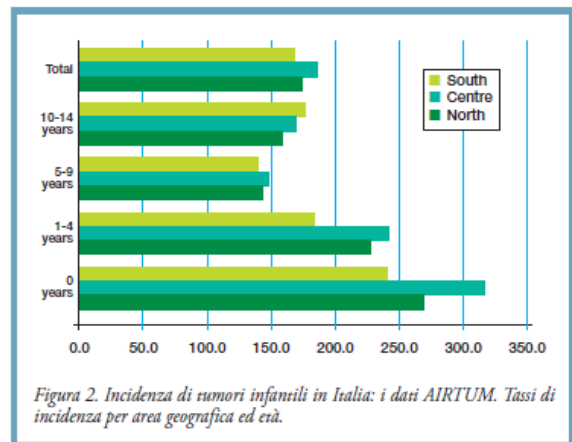
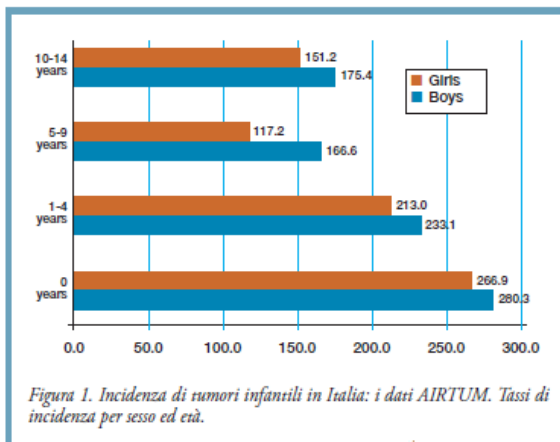
Incidenza

Nel periodo 1998-2002 sono stati diagnosticati 2.156 tumori infantili, con un tasso annuale standardizzato per età di 175,4 casi per milione di bambini. I maschi sono più colpiti delle femmine, con un rapporto m/f pari a 1,3.

Il 43% delle neoplasie compare nei primi cinque anni di vita, con tassi di incidenza più elevati nel primo anno (273,8 casi per milione di bambini/anno) e tra 1 e 4 anni (223,8 casi per milione di bambini/anno), per diminuire tra i 5 e i 9 anni (142,6 casi per milione di bambini/anno) e aumentare tra 10 e 14 anni (163,9 casi per milione di bambini/anno) (fig.1).

I tumori più frequenti sono le **leucemie** (31,4% dei casi), i **tumori del sistema nervoso centrale** (SNC) (19,2%, di cui astrocitomi nel 35% dei casi e medulloblastomi nel 21%) e i **linfomi** (15,8%). Le leucemie presentano un picco tra 1 e 4 anni, i linfomi tra 5 e 9 anni. I tumori embrionari, in particolare i neuroblastomi, sono i più frequenti in epoca neonatale (29,1%), i tumori ossei e i carcinomi presentano una frequenza maggiore dopo i 10 anni.

Dal punto di vista della distribuzione geografica, i tassi di incidenza standardizzati sono più elevati al Centro (185,1 casi per milione di bambini/anno) rispetto al Nord (174,1 casi per milione di bambini/anno) e al Sud (167,8 casi per milione di bambini/anno); non si osservano differenze per le singole neoplasie, ad eccezione delle leucemie che presentano una incidenza maggiore nel Nord Italia (fig. 1-2).



Il numero di tumori diagnosticati nel periodo 1988-2002 è progressivamente aumentato sia nei maschi sia nelle femmine di circa il 2% per anno, passando da 146,9 casi per milione di bambini all'anno nel periodo 1988-1992 a 176,0 tra il 1998 e il 2002. L'aumento è stato più marcato al Centro e al Nord. I tre tumori più frequenti nel bambino sono in aumento: le leucemie (+1,6%), i linfomi (+4,6%), i tumori del SNC (+2,0%). Il trend di incidenza italiano si conforma ad un aumento

generale del trend europeo, anche se il cambiamento percentuale annuo risulta essere più elevato in Italia che nel resto dell' Europa (2,0% contro 1,1%).

I dati epidemiologici sono quindi concordi nel definire su scala europea un incremento statisticamente significativo dell'incidenza di tumori maligni infantili.

Sopravvivenza

I tumori maligni sono la seconda causa di morte nell'infanzia dopo il primo anno di vita; fortunatamente nei paesi occidentali la sopravvivenza media dei bambini colpiti da neoplasia maligna prima dei 15 anni è in netto aumento. I dati relativi alla sopravvivenza non mostrano differenze statisticamente significative tra maschi e femmine e tra aree geografiche.

I tumori che presentano le percentuali di sopravvivenza cumulativa a 5 anni più elevate sono retinoblastoma (94,3%), linfomi (88,2%), tumori renali (87,4%) e leucemie (82,5%); tumori del connettivo (67,7%) tumori cerebrali (62,3%) e tumori dell'osso (61,5%) registrano valori notevolmente inferiori. La sopravvivenza varia in funzione dell'età del paziente alla diagnosi: i bambini di età 1-9 anni con leucemia linfatica acuta presentano una prognosi migliore rispetto ai bambini di età inferiore ad 1 anno e superiore a 10 anni; i bambini con neuroblastoma di età inferiore a 1 anno presentano una prognosi migliore rispetto ai casi diagnosticati dopo l'anno. In generale le percentuali cumulative di sopravvivenza tendono a stabilizzarsi dopo 5-10 anni dalla diagnosi, con l'eccezione dei tumori cerebrali.

Mortalità

A fronte di un aumento dei tassi di incidenza, si sono osservati negli ultimi decenni un aumento della sopravvivenza e una riduzione del tasso di mortalità, a dimostrazione dei significativi progressi compiuti dalla medicina nella diagnosi e nella terapia delle neoplasie che colpiscono i bambini.

Nel periodo compreso tra il 1998 e il 2002, tra i bambini di 0-14 anni sono stati registrati mediamente 202 decessi per tumore maligno all'anno. Osservando il periodo 1970-2002 è stata individuata una riduzione statisticamente significativa del tasso di mortalità, con un cambiamento percentuale annuo pari a -3,12%, senza variazioni tra le varie aree geografiche. L'aspettativa di vita è in particolare

migliorata per i bambini affetti da leucemie, con una variazione percentuale annua del tasso di mortalità pari a -3,87% fino al 1997 e a -7,68% fino al 2002.

Rimangono ancora elevati i tassi di mortalità per i pazienti affetti da tumore del SNC, con un aumento del 5,05% dal 1970 al 1977 e una riduzione del 2,33% dal 1998 al 2002. Questi dati possono essere interpretati nel periodo 1970-1977 con un aumento delle diagnosi in assenza di miglioramenti terapeutici significativi e nel periodo 1998-2002 con il progresso delle terapie, che ha determinato una riduzione dei casi a prognosi infausta o un incremento degli anni di sopravvivenza, differendo il decesso dopo i 14 anni.

Le leucemie sono tra le neoplasie che hanno mostrato la maggiore riduzione dei tassi di mortalità, senza differenze di genere e di area geografica.

Prospettive future

Il numero previsto di tumori maligni a 0-14 anni per il periodo 2011-2015, tenendo in considerazione i trend di incidenza, è di 9.181, di cui il 42% nel Sud e nelle Isole, 40% al Nord, 18% al Centro.

Per quanto riguarda le leucemie, le neoplasie più frequenti in età pediatrica, si stimano nello stesso periodo un totale di 7.783 nuovi casi di cui l'80% è rappresentato da leucemie acute linfoblastiche. Al secondo posto rimangono i tumori del SNC, con un totale di casi attesi pari a 4.903. In termini relativi, le percentuali di aumento maggiori si registrano per i tumori del sistema nervoso simpatico e quelli delle cellule germinali.

2.2 I tumori nell'adolescenza (15-19 anni)

Nei paesi industrializzati i tumori rappresentano la seconda causa di morte in età adolescenziale dopo morti violente ed incidenti.

Incidenza

In età adolescenziale il tasso di incidenza per tutti i tumori è di 270,3 casi per milione/anno (vs 175,4 sotto i 14 anni) con valori più elevati nel genere maschile (analogamente a quanto si osserva nei bambini) e nelle aree del Nord Italia.

I tumori più frequenti sono **linfomi** e **neoplasie reticoloendoteliali** (più del 30%), **tumori epiteliali** (22%), **tumori gonadici e delle cellule germinali** (12%). Le leucemie occupano il quarto posto con il 10%; pur mantenendo tassi di incidenza

più elevati rispetto ai paesi europei ed americani; in particolare, rispetto all'età pediatrica, si riducono in modo significativo i casi di leucemia acuta linfoblastica. Anche i linfomi presentano tassi di incidenza molto elevati se confrontati con i paesi europei (89,5 vs 45,6) e sono tre volte più frequenti rispetto all'età pediatrica. I **tumori del SNC** costituiscono circa il 10% dei casi e differiscono rispetto al bambino, oltre che per la frequenza anche per la sede di insorgenza: in età adolescenziale sono più frequentemente colpiti gli emisferi e non il cervelletto, sede elettiva di insorgenza dei tumori embrionali (fig.3).

Nell'età dello sviluppo e del picco di crescita dei tessuti ossei e connettivali, caratteristico dell'età puberale, si assiste all'incremento dei sarcomi dell'osso e delle parti molli, senza apprezzabili differenze di genere. I mutamenti ormonali che si innescano a questa età sembrano essere correlati alla aumentata incidenza di tumori gonadici e delle cellule germinali.

Si assiste ad un progressivo passaggio dalle forme embrionali di tumore caratteristiche del bambino (es. nefroblastoma, epatoblastoma, neuroblastoma, retinoblastoma) a forme più tipiche dell'età adulta (es. carcinomi renali, epatocarcinomi).

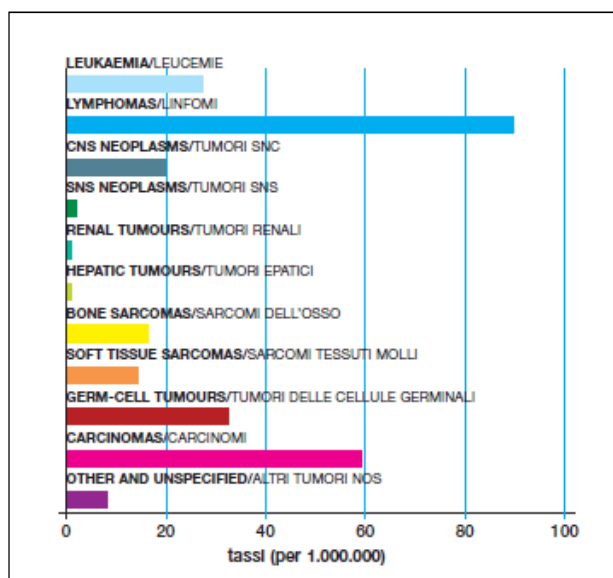


Figura 3: Tassi di incidenza (per 1.000.000-anno) per le principali categorie di tumori diagnosticate negli adolescenti (AIRTUM 1998-2002)

Sopravvivenza

La sopravvivenza media a 5 anni dalla diagnosi è pari a circa l'80%, con valori prossimi al 90% per i linfomi di Hodgkin, i tumori gonadici e i carcinomi. Registrano i valori più bassi i sarcomi dell'osso (50%) e le leucemie acute linfoblastiche (30%).

2.3 Tumori del sistema emopoietico: le leucemie

Al 2006 le persone in Italia affette da leucemie sono 51.378, di cui il 54% è rappresentato da maschi. Le forme più frequenti sono la linfatica cronica (31,2%), la mieloide acuta (28,1%), la mieloide cronica (13,2%) e la linfatica acuta (9,4%). In ordine di frequenza sono la quattordicesima neoplasia in età adulta. Tra il 2003 e il 2005 sono stati osservati tra i 12 e 15 nuovi casi/100.000 persone/anno, con valori di incidenza in calo dopo i 50 anni e una mortalità pari a circa 9-10 casi/anno.

Il panorama cambia notevolmente se si focalizza l'indagine epidemiologica sulla popolazione pediatrica al di sotto dei 14 anni: le leucemie rappresentano la forma più frequente di neoplasia maligna nel bambino e il 31% di tutti i tumori maligni registrati dall'AIRTUM nel periodo di osservazione 1998-2002, con un tasso di incidenza di 54,3 nuovi casi/anno per milione di bambini, con valori superiori nel genere maschile e nel Nord Italia. La sopravvivenza a 5 anni è in media dell'82,5%.

La leucemia acuta linfoblastica (LAL), piuttosto rara in età adulta (0,2%), è il tumore maligno più comune nell'età pediatrica (25%) e rappresenta il 79% dei casi di leucemie, seguita dalle non-linfatiche acute (5% dei casi di tumore, 15% dei casi di leucemie)(fig.4).

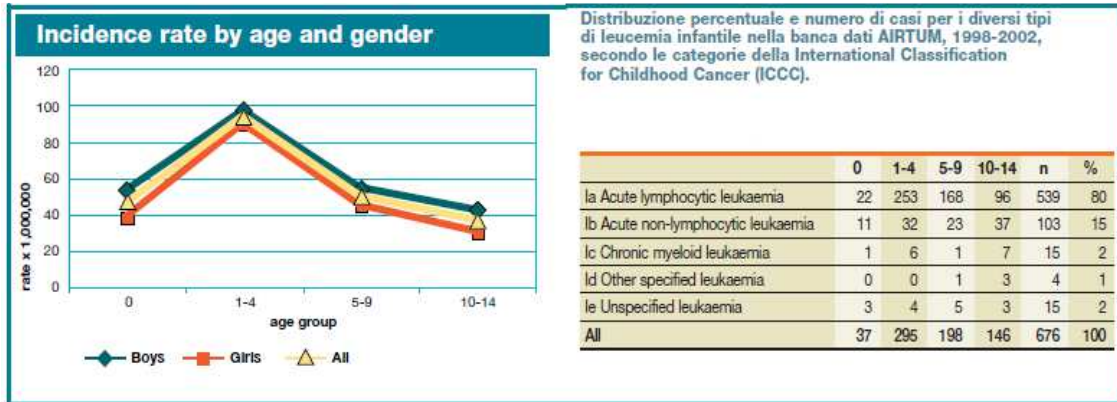


Figura 4: Le leucemie in età pediatrica

Il tasso di incidenza è pari a 43 casi per milione di bambini/anno ed è maggiore nei maschi e nel Nord Italia. Il trend di incidenza mostra un aumento annuo medio pari a +1,8%. La sopravvivenza media a 5 anni è in media dell'86,2% e maggiore nei casi diagnosticati tra 1 e 4 anni.

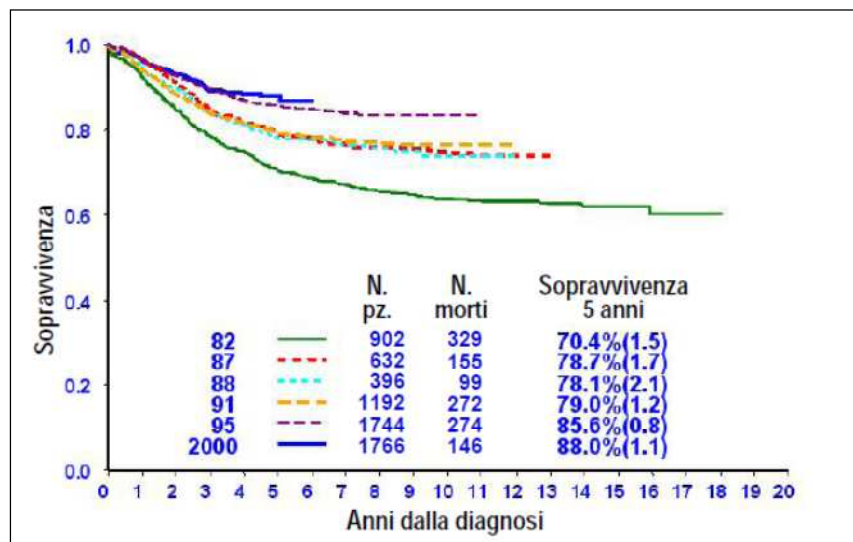


Figura 5: Sopravvivenza dei bambini affetti da LAL trattati con i protocolli AIEOP LLA 1982-2000

3. Fisiologia e Patologia neoplastica del sistema emopoietico

I tumori del sistema emopoietico rappresentano le neoplasie più comuni in età pediatrica, in particolare la leucemia acuta linfoblastica.

3.1 Emopoiesi

L'emopoiesi è il processo fisiologico deputato al turnover degli elementi corpuscolati del sangue. Agisce attraverso i processi di mielopoiesi e linfocitopoiesi: il processo di mielopoiesi dà luogo alla formazione dei globuli rossi, dei granulociti, dei monociti e delle piastrine e il processo di linfocitopoiesi porta alla produzione dei linfociti. Analogamente gli organi emopoietici si distinguono in mieloidi e linfoidi. L'organo mieloido per eccellenza è il midollo osseo. Gli organi linfoidi si suddividono in primari (timo e midollo osseo), dove avviene la maturazione dei linfociti e secondari (stazioni linfonodali, milza e tessuto linfoide associato alle mucose), all'interno dei quali transitano i linfociti vergini e hanno inizio le risposte immunitarie di tipo acquisito.

Durante la gestazione l'attività emopoietica è svolta prima dal sacco vitellino, poi dal fegato e dal timo (attività linfopoietica) e, dal quinto mese, dal tessuto midollare.

Dopo la nascita la funzione emopoietica viene svolta interamente dal midollo osseo; la linfocitopoiesi timica, da cui originano linfociti T maturi, continua fino alla pubertà, al termine della quale si verifica la progressiva involuzione dell'organo.

Il midollo osseo è contenuto nelle lacune del tessuto spugnoso delle ossa corte, delle epifisi delle ossa lunghe e della diploe delle ossa piatte, dello sterno, del bacino e del cranio. È costituito da una componente cellulare ricca in cellule staminali emopoietiche e adipociti, la cui quota aumenta con l'età, e cellule di sostegno (cellule staminali mesenchimali, endoteliali, avventizie, fibroblasti, macrofagi, fibre nervose), in un microambiente costituito da fibre collagene, glicoproteine e proteoglicani, che svolge funzione di supporto e regolazione.

Tutti gli elementi corpuscolati del sangue derivano da **precursori staminali pluripotenti**, dalla proliferazione e dal differenziamento dei quali derivano cellule

staminali multipotenti differenziate per la mielopoiesi e per la linfopoiesi. Da queste derivano cellule progenitrici commissionate per una singola linea cellulare, le quali vanno incontro a progressiva maturazione fino alla produzione dei precursori degli elementi cellulari finali. Una quota di cloni pluripotenti non va incontro a differenziamento, mantenendo in tal modo una riserva costante di cellule staminali (automantenimento). Si tratta di un processo estremamente complesso e solo in parte completamente chiarito, nel quale svolgono un ruolo centrale fattori di crescita e interleuchine prodotte dalle cellule stromali midollari.

Questi fattori possono:

- indurre la proliferazione dei precursori staminali pluripotenti: IL-6, IL-11, IL-12, FLT-3L, LIF, SCF;
- agire sui progenitori emopoietici a livello intermedio: G-CSF, IL-3, IL-4, GM-CSF;
- stimolare le proprietà funzionali delle cellule già differenziate: eritropoietina (EPO), M-CSF e IL-5, trombopoietina.

Questi fattori di regolazione positiva esercitano i loro effetti in seguito all'interazione con fattori di regolazione negativa, quali MIP-1 α , TNF- α , interferoni, prostaglandine e TGF- β (fig.1).

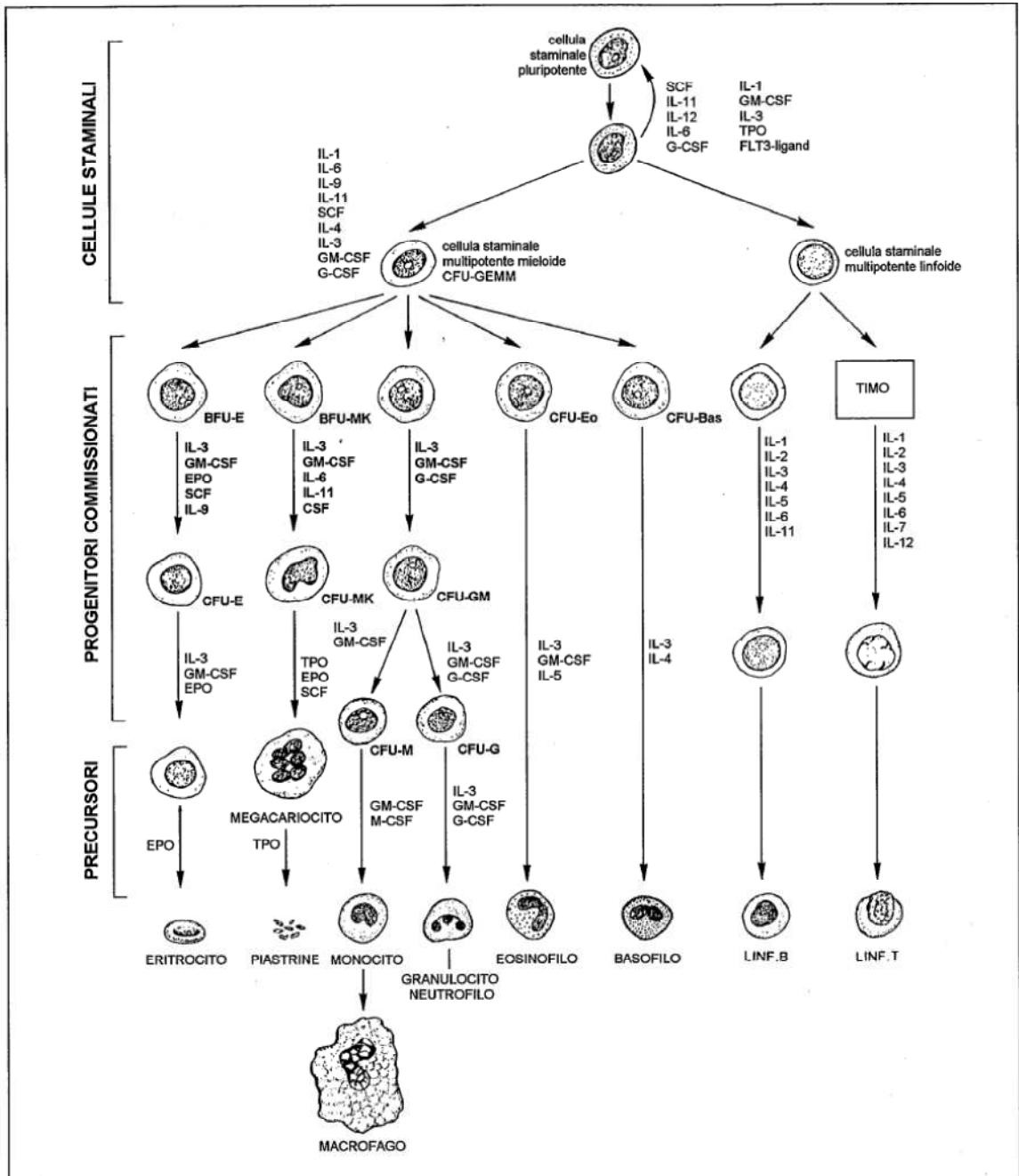


Figura 1: Albero differenziativo delle cellule emopoietiche

Linfocitopoiesi

Le popolazioni principali di linfociti sono tre: T, B, Natural Killer (NK). I linfociti T sono classificati in CD4+ (T helper), CD8+ (T citotossici) e CD3+ (<5%).

I linfociti T e B, a differenza dei NK, presentano recettori specifici in grado di riconoscere le strutture antigeniche che possono venire a contatto con il sistema

immunitario, rappresentando quindi la componente centrale dell'immunità acquisita. Lo sviluppo del repertorio immunitario è controllato da meccanismi estremamente complessi che intervengono durante il processo di linfocitopoiesi. Come tutte le cellule ematiche, i linfociti derivano da una cellula staminale pluripotente che prolifera e si differenzia in un precursore commissionato verso la linea linfoide, il quale all'interno degli organi linfoidi primari (timo per i linfociti T e midollo osseo per i linfociti B) va incontro a maturazione, attraverso l'acquisizione del recettore per l'antigene (TCR per i linfociti T e anticorpo per i linfociti B) per subire infine un processo di selezione che consente la sopravvivenza di cellule il cui recettore non sia in grado di riconoscere antigeni autologhi. Durante tutto il processo di maturazione i linfociti subiscono molteplici cicli di proliferazione che consentono di espandere il numero di cloni.

Il recettore del linfocita T (TCR) è un dimero costituito da una catena α e una catena β , ciascuna dotata di una regione variabile e di una regione costante; il recettore del linfocita B (anticorpo) è formato da due identiche catene pesanti (tipo μ , δ , γ , ϵ o α) e due identiche catene leggere (κ o λ), ciascuna contenente una regione variabile e una o più regioni costanti.

Il sistema immunitario dispone di circa dieci miliardi di recettori per l'antigene: tale variabilità non può essere sostenuta da un corrispondente numero di geni, ma origina dalla ricombinazione di segmenti genici che codificano per le regioni variabili dei recettori, separati nella linea germinativa.

La maturazione dei linfociti B avviene interamente nel midollo osseo. La **cellula staminale pluripotente**, stimolata dall'IL-7, prolifera, dando luogo ai **linfociti pro-B**. In queste cellule il riarrangiamento dei geni del locus della catena pesante sul cromosoma 14 porta alla produzione della catena pesante μ (stadio **pre-B**) con espressione sulla superficie della cellula del recettore pre-B. L'attivazione dei processi di ricombinazione a livello del locus della catena leggera κ , o λ in caso di errore, porta alla formazione della catena leggera, che combinandosi con la catena pesante consente l'espressione di una IgM di membrana (linfocita **B immaturo**). Lo splicing alternativo dell'mRNA della catena pesante dà origine alla catena pesante δ , con conseguente espressione in membrana di IgM e IgD. Il

linfocita **B maturo** ottenuto subisce infine processi di selezione positiva e negativa.

Durante l'attivazione immunitaria all'interno dei centri germinativi delle stazioni linfonodali, la costimolazione fornita dai linfociti T helper induce nei linfociti B la produzione di anticorpi di classe diversa (scambio isotipico della catena pesante), riattivando i processi di ricombinazione genica sul locus della catena pesante con il coinvolgimento di esoni diversi dall'esone μ . Questa instabilità genomica intrinseca delle cellule B del centro germinativo consente di aumentare la specificità della risposta umorale, ma sembra possa aumentare il rischio di tumori attraverso un erroneo posizionamento dei siti ricombinanti accanto a sequenze fiancheggianti proto-oncogeni o attraverso un diretto coinvolgimento degli stessi. E' dunque presumibile che le leucemie e i linfomi derivino più frequentemente dai linfociti B piuttosto che dalle cellule T mature poiché queste ultime hanno geni per i recettori che sono fissi e stabili una volta completato il processo di maturazione.

I progenitori dei linfociti T (**pro-T doppio-negativi**) migrano caratteristicamente dal midollo osseo al timo, dove proliferano sotto la stimolazione dell'IL-7. L'attivazione di processi di ricombinazione genica analoghi a quelli che si verificano nel linfocita B porta alla formazione di una catena β del TCR che viene espressa in membrana (stadio **pre-T**). Successivamente il linfocita acquisisce entrambi i corecettori CD4 e CD8 e la catena α , con formazione del recettore TCR $\alpha\beta$ (**T immaturi doppio-positivi**). I processi di selezione positiva e negativa portano infine alla formazione di linfociti **T maturi singolo-positivi** esprimenti solamente il complesso di differenziamento CD4 o CD8.

3.2 Neoplasie dei globuli bianchi

Le patologie neoplastiche dei globuli bianchi vengono classificate in neoplasie mieloidi, linfoidei ed istiocitosi.

Le neoplasie linfoidei rappresentano i tumori maligni di più comune riscontro in età pediatrica. Si tratta in generale di neoplasie monoclonali del sistema emopoietico che originano da una cellula staminale mutata che può trovarsi a diversi livelli del processo di differenziamento, dando luogo a sindromi mieloproliferative, linfo proliferative o ibride, qualora le cellule presentino caratteri fenotipici comuni

sia alla linea mieloide sia alla linea linfoide. La patogenesi sembra essere legata all'inattivazione di geni oncosoppressori e alla trasformazione di proto-oncogeni in oncogeni in seguito a mutazioni che causano la sintesi di proteine alterate (oncoproteine) o una iperespressione del gene non mutato, determinando un'alterazione nel controllo del ciclo replicativo cellulare.

L'eziologia di queste patologie non è stata ancora del tutto individuata. Sembra che alla base della trasformazione neoplastica siano coinvolti fattori genetici, esposizione a radiazioni, farmaci, esposizione ad agenti chimici, agenti microbici.

Fattori genetici

I pazienti affetti da deficit di riparazione del Dna a trasmissione autosomica recessiva, come l'anemia di Fanconi, l'atassia-teleangectasia e la sindrome di Bloom, presentano un rischio aumentato di sviluppare una leucemia acuta. In età infantile sono note altre due condizioni predisponenti: la sindrome di Down e la neurofibromatosi tipo I.

Esposizione a radiazioni

I sopravvissuti ad incidenti nucleari mostrano un'incidenza più elevata di leucemie. L'esposizione a bassi dosaggi (radio-diagnostica, radio-terapia) non incide in maniera significativa sull'incidenza di tali patologie.

Farmaci

I farmaci antineoplastici, in particolare gli agenti alchilanti, possono avere un effetto mutageno sui progenitori delle cellule emopoietiche, responsabile dello sviluppo di neoplasie secondarie mieloidi e linfoidi. L'associazione con radioterapia ad alto dosaggio su campo limitato non comporta un aumento significativo del rischio.

Esposizione ad agenti chimici

L'esposizione professionale a benzene, ossido di etilene, vernici, pesticidi ed erbicidi si associa ad un aumento del rischio di neoplasia mieloide. Anche il fumo di sigaretta è annoverato tra gli agenti eziologici della leucemia.

Agenti microbici

Il virus HTLV-1 (Human T cell Leukemia-Lymphoma Virus) infetta le cellule T e provoca in una piccola percentuale di soggetti lo sviluppo del linfoma a

cellule T dell'adulto, mentre il virus HTLV-2 è associato a rari casi di leucemia a cellule capellute. Il virus di Epstein-Barr è associato allo sviluppo del linfoma di Burkitt, un linfoma B ad elevato grado di malignità endemico nell'Africa centrale. Nei paesi occidentali sembra associarsi alla comparsa di linfomi aggressivi in pazienti immunocompromessi, così come il virus HIV, con particolare localizzazione a livello del SNC. *Helicobacter pylori* aumenta il rischio di linfoma gastrico MALT.

3.2.1 Neoplasie mieloidi

Le sindromi mieloproliferative sono neoplasie con un interessamento prevalente midollare; originano dalle cellule progenitrici della linea mieloide e sono caratterizzate da una produzione non controllata di cellule ematiche, mature o immature. Sono classificate in tre categorie: la **leucemia mieloide acuta** (LMA), le **sindromi mielodisplastiche** e le **sindromi mieloproliferative croniche**.

La LMA colpisce prevalentemente gli adulti e rappresenta il 5% dei casi di tumore maligno in età pediatrica. La sua patogenesi è legata ad alterazioni genetiche che interferiscono con i processi di differenziazione terminale, causando un accumulo di precursori neoplastici indifferenziati della linea mieloide (mieloblasti) prima nel midollo osseo (> 20% delle cellule midollari), quindi nel sangue e in altri tessuti. Tale accumulo porta alla progressiva sostituzione degli elementi cellulari e alla soppressione della funzione emopoietica, con insorgenza di insufficienza midollare e conseguente pancitopenia.

Le sindromi mielodisplastiche comprendono un ampio gruppo di patologie associate a un decadimento della funzione emopoietica e a un rischio aumentato di LMA. Sono rare in età pediatrica. Se ne riconoscono forme primitive e forme secondarie correlate all'utilizzo di chemioterapici e di radiazioni ionizzanti per il trattamento di una neoplasia precedente. Caratteristico è l'accumulo di precursori displastici (dismielopoiesi) all'interno del midollo, solitamente caratterizzato da ipercellularità. All'esordio sono spesso asintomatiche o accompagnate da una sintomatologia aspecifica (astenia, infezioni ricorrenti, petecchie), per cui la diagnosi di sospetto in molti casi è occasionale, in seguito ad esame del sangue (pancitopenia di entità variabile). In una percentuale che può raggiungere il 40%

dei casi si ha una progressione verso la LMA; spesso i decessi sono legati a complicanze dell'insufficienza midollare, come le infezioni.

Le sindromi mieloproliferative croniche derivano da cellule progenitrici multipotenti (pluripotenti nel caso della leucemia mieloide cronica, LMC) trasformate, in grado di accumularsi all'interno del midollo osseo. A differenza delle forme acute, nelle forme croniche il processo di differenziamento e maturazione si completa, determinando una ipercellularità midollare e un aumento dell'attività emopoietica.

La LMC è caratterizzata dalla traslocazione t(9;22) che coinvolge il gene BCR e ABL e genera una proteina di fusione BCR-ABL nell'ambito del cromosoma Philadelphia (vedi dopo). Dal punto di vista clinico presenta una fase cronica asintomatica o paucisintomatica con epato-splenomegalia della durata di circa tre anni, seguita da una fase blastica con un quadro clinico analogo a quello della LMA. Durante la fase cronica le cellule progenitrici mutate (Ph+) completano il processo di maturazione, dopo aver però colonizzato organi non emopoietici come milza e fegato (ematopoiesi extramidollare). La mutazione sottrae le cellule ai meccanismi apoptotici e di controllo del ciclo replicativo, associandosi a quadri di leucocitosi che nelle prime fasi può essere controllata con le terapie. L'elusione dei meccanismi di controllo porta nel tempo all'accumulo di nuove mutazioni e a una progressiva perdita della capacità di differenziamento e maturazione (fase accelerata), determinando un accumulo di blasti nel midollo e nel sangue periferico (>10%), con comparsa di un quadro clinico ed ematologico analogo alla LMA e di insufficienza midollare (fase blastica).

3.2.2 Neoplasie linfoidi

Le neoplasie linfoidi rappresentano le forme tumorali più frequenti in età pediatrica, in particolare la leucemia acuta linfoblastica.

Le neoplasie linfoidi comprendono un eterogeneo gruppo di tumori maligni che possono manifestarsi in forma leucemica, con un interessamento primitivo del midollo osseo e un elevato numero di blasti circolanti nel sangue, in forma linfomatosa, con proliferazioni solide che danno luogo a masse tissutali distinte, o essere caratterizzate dalla produzione di immunoglobuline monoclonali

(gammopatie monoclonali). Molto spesso non esiste una reale demarcazione tra le due forme di presentazione leucemica e linfomatosa e i termini utilizzati esprimono la distribuzione tissutale della malattia alla diagnosi. L'evoluzione dall'una all'altra forma è più caratteristica dei linfomi, che tendono a sviluppare, con la progressione della patologia, manifestazioni leucemiche.

La maggior parte delle neoplasie linfoidi origina da cellule B e ciò sembra essere correlato alla instabilità genomica che caratterizza questi elementi cellulari a livello dei centri germinativi. Le neoplasie ricalcano alcune delle fasi di differenziamento delle cellule B e T, definite tramite l'utilizzo di anticorpi monoclonali che consente di individuarne i caratteristici marker fenotipici di superficie. Lo stadio di differenziamento cellulare tuttavia non fornisce indicazioni predittive dal punto di vista prognostico e non corrisponde allo stadio maturativo a livello del quale si è verificata la trasformazione maligna.

La comparsa di una neoplasia linfoide molto spesso si associa ad alterazioni del sistema immunitario, come aumento della suscettibilità alle infezioni e/o comparsa di fenomeni autoimmunitari.

LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA

La leucemia acuta linfoblastica (LAL) in età pediatrica costituisce quasi l'80% dei casi di leucemia e circa 1/3 di tutte le neoplasie maligne. Derivano dai precursori linfocitari immaturi (linfoblasti) della linea B e T. Alcune LAL, definite ibride, presentano caratteristiche fenotipiche comuni ad entrambe le linee di differenziamento e probabilmente derivano da cellule multipotenti non ancora commissionate per una specifica via linfocitopoietica; altre comprendono aspetti sia di tipo linfoide sia di tipo mieloide e in questo caso l'origine deve probabilmente essere ricercata più a monte, nella trasformazione di una cellula staminale pluripotente.

Le forme a precursori delle cellule B raramente hanno una presentazione di tipo linfomatosa. Al contrario il linfoma linfoblastico a precursori delle cellule T, che non costituisce un'evenienza rara ed è più comune nei giovani adulti di sesso maschile, esordisce come una grossa massa a livello del mediastino.

Morfologia

In base alla morfologia cellulare il gruppo French-American-British (FAB) distingue le LAL in:

L1: a piccoli blasti uniformi, tipica dell'infanzia;

L2: blasti eterogenei per dimensioni e caratteristiche cellulari, tipica dell'età adulta;

L3: grandi blasti uniformi con citoplasma basofilo e talvolta vacuolato, tipica del linfoma di Burkitt.

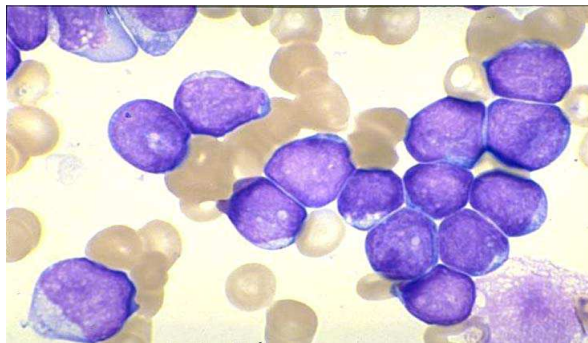


Figura 2: quadro istologico di LAL

Immunofenotipo

I linfoblasti B e T sono morfologicamente identici: solamente attraverso la caratterizzazione immunofenotipica è possibile distinguere le due diverse forme di LAL e per ciascuna il diverso livello differenziativo dei blasti (Henderson et al. 2002).

Molto più comuni sono le forme leucemiche di tipo B (pre-B), specie nel bambino.

I blasti tipo B sono generalmente CD10+, CD19+ e CD24+ e sono più frequentemente bloccati allo stadio maturativo che precede l'espressione in membrana delle Ig (pre-B). Forme caratterizzate da un arresto più precoce si presentano con l'assenza della catena pesante μ nel citoplasma. Si riconoscono le categorie immunofenotipiche B1 (linfoblasto pre-pre-B), B2 (linfoblasto pre-B comune), B3 (linfoblasto pre-B), B4 (linfoblasto B maturo).

I basti tipo T sono generalmente CD1+, CD2+, CD5+, CD7+ e presentano una positività variabile a CD3, CD4 e CD8 a seconda dello stadio di maturazione, più o meno avanzato. Si riconoscono le categorie immunofenotipiche T1 (protimociti, preT), T2 (timociti corticali, T intermedia), T3 (timociti midollari, T matura).

Patogenesi

Se i fattori eziologici delle LAL non sono chiari, la patogenesi è stata invece diffusamente studiata e chiarita (Pui et al. 2011; Paolini et al. 2011). Originano da precursori staminali dei linfociti B e T che sviluppano alterazioni genetiche che interferiscono con i processi proliferativi e di differenziamento, generando cellule con un'incontrollata attività replicativa e arrestate in uno specifico stadio del processo di maturazione. All'analisi morfologica e immunofenotipica è necessario associare le valutazioni citogenetiche e molecolari, importanti per comprendere la patogenesi della patologia, ma soprattutto per poter formulare valutazioni prognostiche e terapeutiche. In circa il 90% dei casi di LAL sono state riscontrate alterazioni a carico dei cromosomi (numeriche o strutturali) e mutazioni accessorie (delezioni, amplificazioni, mutazioni puntiformi) (fig.3). Le prime rappresentano le alterazioni geniche più comuni sia nei bambini sia negli adulti. In particolare le traslocazioni cromosomiche sono alla base dell'attivazione dei proto-oncogeni, poiché ne inducono un'iperpressione tramite l'elusione dei meccanismi di regolazione o provocano la formazione di geni ibridi di fusione che codificano proteine chimeriche (oncoproteine) prive di elementi regolatori. Queste mutazioni alterano i meccanismi di controllo del ciclo cellulare e innescano il processo di trasformazione neoplastica.

Frequenti nelle LAL tipo B sono i geni di fusione TEL-AML1/t(12;21)(p13;q22) (nel 25% dei casi), E2A-PBX1/t(1;19) (3-5%) e i riarrangiamenti del gene MLL (11q23) con un ampio numero di partner di fusione. La t(12;21) è l'anomalia cromosomica più frequente ed è tipicamente correlata a LAL pediatrica; è tendenzialmente associata ad una prognosi favorevole, anche se dipendente dal contesto terapeutico e quindi non sempre utilizzata come fattore prognostico. La più frequente anomalia cromosomica che colpisce l'adulto (25-30% dei casi) è la traslocazione t(9;22) che porta al riposizionamento di parte del proto-oncogene c-ABL dal cromosoma 9 al cromosoma 22, vicino a BCR, con formazione del gene di fusione BCR-ABL all'interno del cosiddetto cromosoma Philadelphia. Questo gene ibrido codifica per una oncoproteina chimerica (peso molecolare 190 kD) dotata di attività tirosin-chinasica costitutivamente attiva, in grado di indurre la proliferazione cellulare e inibire l'apoptosi e l'adesione alle cellule del microambiente midollare. La stessa traslocazione si verifica anche nella leucemia

mieloide cronica, con produzione di una proteina tirosi-chinasica dal peso molecolare di 210 kD.

Nelle LAL tipo T sono prevalentemente coinvolti nei processi di traslocazione i loci delle catene che costituiscono il TCR con un'ampia varietà di partner genici, tra i quali i geni dei fattori di trascrizione HOX (20%). Altri geni coinvolti nelle traslocazioni sono l'oncogene MYC e i geni LYL1, TAL1 (20-30%), MLL (8%), PICALM. Queste mutazioni tendono ad essere mutualmente esclusive, suggerendo l'esistenza di sottogruppi distinti dal punto di vista patogenetico.

Anomalie numeriche dei cromosomi: l'iperploidia (>50 cromosomi) rappresenta la forma più comune e interessa circa il 30% delle LAL tipo B del bambino. L'ipoploidia è invece molto più rara (<1%) e si correla a una prognosi clinica peggiore.

Mutazioni accessorie: delezioni, amplificazioni, mutazioni puntiformi dei geni che regolano lo sviluppo dei linfociti B si riscontrano nel 40% delle LAL-B: il gene PAX5 è mutato in un terzo dei casi, meno frequentemente si hanno delezioni a carico dei geni TCF3, EBF, LEF1, IKZF. Si riscontrano mutazioni anche a carico dei geni che controllano la progressione attraverso il ciclo cellulare come RB1 e alcuni geni CDK.

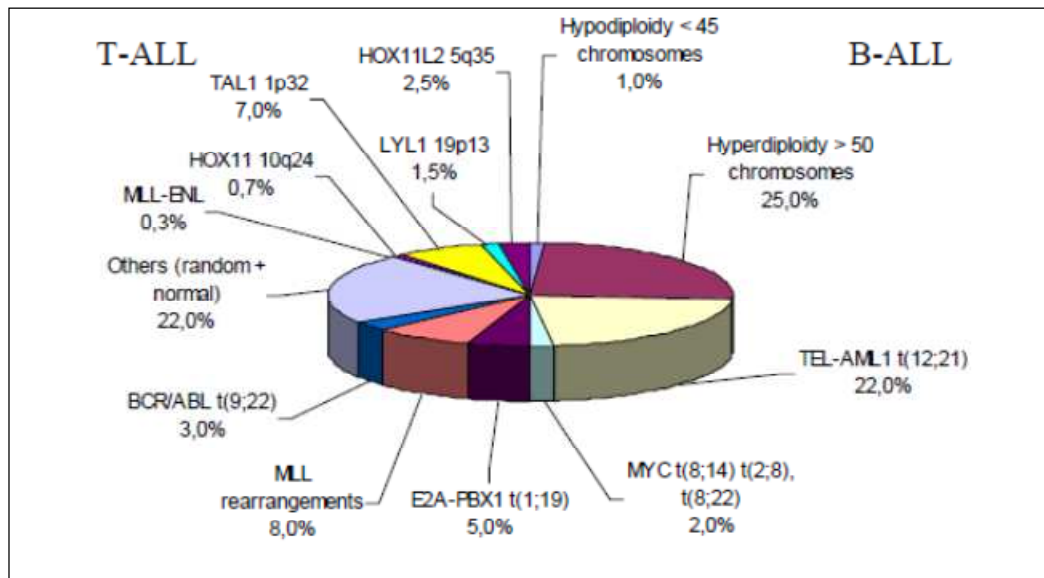


Figura 3: Anomalie genetiche nella LAL pediatrica (Pui et al. 2004)

Manifestazioni cliniche

Le manifestazioni cliniche iniziali della LAL sono in parte simili a quelle della Leucemia Mieloide Acuta (LMA); ciò è riconducibile all'accumulo di cellule neoplastiche all'interno del midollo osseo che causa una progressiva soppressione dell'attività emopoietica, generando un quadro di insufficienza midollare, caratterizzata da astenia, diatesi emorragica (petecchie, ecchimosi, epistassi, emorragie gengivali), pallore, febbre ed infezioni. L'emocromo evidenzia una condizione di anemia e trombocitopenia, mentre la conta leucocitaria è variabile. L'esordio dei sintomi è improvviso e violento. Frequente è il coinvolgimento di organi linfoidi secondari, con interessamento di fegato e milza (epato-splenomegalia). L'interessamento dei linfonodi mediastinici e addominali è più comune nel fenotipo T. Nella fase leucemica la localizzazione extramidollare della patologia può coinvolgere anche organi non linfatici, in particolare osso, testicolo e SNC. Questa complicanza è più frequente nel fenotipo T, a prescindere dalla presentazione leucemica o linfomatosa. L'interessamento di queste sedi è raro all'esordio ed è più frequentemente associato ad una ricaduta della malattia. L'espansione midollare e l'infiltrazione del subperiostio possono essere causa di dolore e fragilità ossea. La localizzazione al SNC, difficilmente raggiungibile dai farmaci antiblastici, può causare cefalea, vomito e paralisi dei nervi cranici.

Prognosi

La prognosi della LAL dipende da numerosi fattori.

- Fattori demografici: la prognosi è migliore nei soggetti di razza bianca. Nei bambini la sopravvivenza media a 5 anni è superiore all'85% e maggiore nei casi diagnosticati tra 1 e 4 anni. La prognosi è meno favorevole se l'esordio si verifica al di sotto dei 24 mesi, nell'adolescenza e in età adulta.
- Fattori clinico-ematologici: depongono per una prognosi sfavorevole iperleucocitosi (>50.000/mmc), conta piastrinica < 100.000/mmc, presenza di una massa mediastinica e coinvolgimento di milza, fegato e linfonodi.
- Fattori citogenetici: depongono per una prognosi meno favorevole le forme L2 ed L3, l'ipoploidia, la presenza del cromosoma Philadelphia o alterazioni cromosomiche come la t(4;11),(8;14),(12;21) e un immunofenotipo B1, T2 o T3.

- Fattori dinamici: una risposta precoce positiva alla prefase cortisonica e alla fase di induzione (valutata sulla base della percentuale di blasti midollari al giorno +15, del numero di blasti periferici al giorno +8 e della Malattia Residua Minima) costituiscono fattori prognostici positivi.

Terapia

Dai Protocolli terapeutici dell'Associazione Italiana di Emato-Oncologia Pediatrica (AIEOP) emerge la possibilità di modificare lo schema terapeutico, sia nel senso di riduzione che di intensificazione, sulla base della classificazione dei pazienti in fasce di rischio identificate non più solo per le caratteristiche alla diagnosi, ma anche per la risposta dinamica alle prime fasi della terapia. La stratificazione dei pazienti in fasce di rischio di ricaduta della malattia si basa sulla valutazione della risposta al prednisone (<1000 blasti al giorno +8), della remissione completa (al giorno +33), della Malattia Minima Residua ai giorni (+33 e +78) e della presenza delle traslocazioni t(9;22) e t(4;11).

Con il termine di remissione completa (RC) si intende l'assenza di ogni segno di malattia e presenza nell'aspirato midollare di una percentuale di blasti < 5% (Pui et al. 2000). Attraverso la PCR, è possibile individuare la presenza anche di poche cellule leucemiche non visibili con le tecniche di microscopia ottica; se un paziente in remissione presenta ancora cellule leucemiche a livello midollare ha una Malattia Residua Minima (MRM) positiva.

Si individuano tre livelli di rischio: Rischio standard (SR), Rischio Medio (MR), Rischio Alto (HR) (Pui et al. 2004). La terapia della LAL (protocollo AIEOP) si compone in quattro fasi (induzione, consolidamento, reinduzione, mantenimento) precedute da una prefase steroidea, a cui si aggiunge la profilassi delle localizzazioni al SNC e una terapia di supporto.

- Prefase steroidea: somministrazione di prednisone (PDN) per 7 giorni, seguita dalla valutazione dei blasti periferici al giorno +8 per individuare i casi con una scarsa risposta al farmaco (PPR, Prednisone Poor Response: blasti >1000/mmc), caratterizzati da prognosi meno favorevole e classificati come HR.

- Induzione: ha lo scopo di ottenere una remissione completa attraverso l'attuazione dei protocolli terapeutici 1a (terapia citostatica con Vincristina, Daunoblastina/Daunomicina, L-Asparaginasi) e 1b (Ciclofosfamide, Citarabina, 6-Mercaptopurina). Al termine di entrambe le fasi di induzione (giorni +33, + 78) viene valutata la RC e la MRM. Una mancata RC e valori di MRM patologici in entrambi i momenti classificano il paziente come HR.
- Consolidamento e reinduzione: hanno lo scopo di minimizzare lo sviluppo di cellule resistenti e di agire sulla MRM, per questo le modalità di attuazione variano in funzione della fascia di rischio. Nella fase di consolidamento sono impiegati 6-Mercaptopurina e Methotrexate ad alto dosaggio.
- Mantenimento: viene attuata per tutte le fasce di rischio con lo scopo di bloccare la crescita leucemica e di estirpare le cellule neoplastiche attraverso la somministrazione di 6-Mercaptopurina e Methotrexate fino al completamento di due anni di trattamento.
- Profilassi delle localizzazioni al SNC: in assenza di trattamento profilattico, prima degli anni '70, più della metà dei pazienti in RC sviluppava una recidiva al SNC. Ancora oggi la recidiva al SNC rimane un'importante causa di peggioramento delle condizioni cliniche. In passato aveva un ruolo centrale nella profilassi la terapia radiante del cranio, nonostante le complicanze anche gravi (neoplasia secondaria, deficit neuro-cognitivi, endocrinopatie). La terapia radiante oggi è indicata limitatamente ai pazienti ad HR, alle LAL a cellule T con più di 100.000 globuli bianchi all'esordio (dosaggio: 18 Gy) e ai pazienti che già presentano un coinvolgimento del SNC (dosaggio: 24 Gy). In tutti gli altri casi viene effettuata la profilassi con la somministrazione di farmaci chemioterapici per via sistemica ed intratecale (Methotrexate) (Pui et al. 2009).

Follow-up

Considerato che l'obiettivo globale della terapia della LAL (come del resto di tutte le forme di tumore) è la "guarigione globale" medica, psicologica, educativa e sociale, fin dai primi mesi della diagnosi l'impegno dell'equipe sanitaria è volto ad assicurare al bambino ed alla famiglia un forte sostegno per superare nel modo migliore il trauma della malattia. Già dopo i primi 5-6 mesi dallo stop terapie, il

ritmo di vita tende a tornare quello precedente la diagnosi. Grande importanza assumono tutti gli interventi orientati a promuovere lo sviluppo psicologico ed educativo e l'acquisizione di consapevolezza e di autostima. Recentemente, un ampio numero di esperti provenienti da 13 Paesi europei e dagli Stati Uniti, comprendente pediatri oncologi, psicologi, epidemiologi, genitori e giovani adulti-guariti, ha elaborato il "Documento di Erice", che fa il punto sul problema definendo alcuni aspetti fondamentali (Haupt et al. 2007).

In sintesi:

- è opportuno utilizzare il termine "guarigione" quando la proiezione della sopravvivenza è analoga a quella dei coetanei; nella LAL si ritiene ragionevole utilizzare il termine "guarigione" a 5 anni dalla remissione completa;
- è importante realizzare un accurato e personalizzato programma di monitoraggio, prevenzione e cura degli effetti collaterali a lungo termine, personalizzato in base alla terapia attuata, alle eventuali complicanze in corso di terapia ed ai rischi specifici a medio-lungo termine;
- è importante promuovere e monitorare il fenomeno di "crescita post-traumatica" (resilienza), cioè la tendenza a riferire cambiamenti positivi a livello personale e sociale dopo aver vissuto un trauma. Questo fenomeno costituisce uno degli aspetti emergenti e di maggior interesse dell'oncologia pediatrica.

3.2.3 Istiocitosi

Le neoplasie istiocitarie e dendritiche sono estremamente rare. Tra queste, l'Istiocitosi a cellule di Langerhans colpisce maggiormente soggetti in età pediatrica. Si presenta nelle varianti di granuloma eosinofilo (ad aspetto unifocale e ad interessamento prevalentemente osseo), di malattia di Hand-Schüller-Christian (ad aspetto multifocale e ad interessamento uni sistemico) e di malattia di Letterer-Siwe (ad aspetto multifocale e ad interessamento multi sistemico). Le ultime due forme sono più tipiche dell'età pediatrica. E' frequente l'interessamento del sistema scheletrico; altre sedi colpite nelle forme multifocali sono la cute, il fegato, la milza e i linfonodi.

3.3 Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche

Il protocollo terapeutico delle patologie ematologiche (neoplastiche e non) spesso prevede il ricorso al trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE), con lo scopo di ricostruire ex novo il sistema emopoietico e immunitario del paziente tramite l'infusione di cellule staminali. Il midollo osseo, il sangue periferico e il sangue di cordone ombelicale rappresentano le fonti principali di CSE. Nel trapianto autologo le CSE sono prelevate dal paziente stesso prima di iniziare la terapia di condizionamento. Nel trapianto allogenico la fonte è rappresentata da un soggetto donatore, correlato o non correlato.

Se per il trapianto autologo non sussistono problemi di rigetto, per il trapianto allogenico è necessaria la ricerca di un donatore compatibile basata sulla tipizzazione dei geni HLA del paziente e dei potenziali donatori. I geni HLA (human leukocyte antigen), localizzati sul braccio corto del cromosoma 6, costituiscono il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) umano e codificano proteine di membrana (classi I e II) deputate alla presentazione dell'antigene ai linfociti T. Nello specifico, gli antigeni di classe I, presenti su tutte le cellule nucleate e sulle piastrine e deputati alla presentazione dell'antigene ai linfociti T CD8+, rappresentano il principale bersaglio nelle reazioni di rigetto. Si tratta di geni estremamente polimorfi ed espressi in maniera codominante, raccolti in 6 loci. Le varianti alleliche per ciascun locus presenti nella popolazione sono numerose e questo genera un altissimo numero di combinazioni, per cui è estremamente raro poter riscontrare due soggetti con molecole HLA identiche, se non all'interno dell'ambito familiare, in particolare tra gemelli omozigoti (100%) e tra fratelli (25%).

La probabilità di trovare un donatore correlato HLA identico o compatibile oscilla intorno al 30-40%, per cui un'ampia fetta di soggetti candidati al trapianto allogenico deve fare ricorso ai Registri Nazionali e Internazionali di donatori volontari, che raccolgono tutte le tipizzazioni HLA, con la possibilità di individuare su scala mondiale un soggetto non correlato compatibile nel 40% dei casi, seppur in tempi medi di 4-6 mesi.

Le neoplasie ematologiche rappresentano la principale indicazione all'esecuzione di un trapianto allogenico che, nonostante presenti maggiori rischi di tossicità, si

associa a una maggiore probabilità di ottenere una RC e a una minor probabilità di ricadute rispetto al trapianto autologo. In questo trapianto la barriera immunologica da superare è duplice: del ricevente verso il donatore, scongiurata dal regime di condizionamento, e del donatore verso il ricevente. I linfociti T del donatore, reagendo contro i tessuti dell'ospite, possono determinare un effetto terapeutico nel momento in cui riconoscono ed eliminano cellule leucemiche residue (**Graft versus Leukemia, GvL**) e l'insorgenza della malattia da trapianto verso l'ospite (**Graft versus Host Disease, GvHD**) se riconoscono come estranei i tessuti del ricevente. E' stato tuttavia riscontrato, a dimostrazione dell'esistenza di una relazione tra GvL e GvHD, che i pazienti che sviluppano GvHD hanno una minor probabilità di andare incontro a recidiva.

La **GvHD** è una complicanza frequente e può presentarsi in diverse forme e gravità, fino a compromettere in alcuni casi l'esito del trapianto e la sopravvivenza del paziente. Le **forme acute**, che compaiono in più del 60% dei casi, si manifestano entro 100 giorni con diarrea, ittero colestatico e rash cutaneo, con un grado complessivo di gravità compreso tra I e IV. Le **forme croniche** compaiono ex novo dopo il centesimo giorno oppure si manifestano dopo una forma acuta; possono presentarsi in forma limitata, con una compromissione localizzata di cute e/o fegato, o in forma estesa, interessando cute, mucose (orale, esofagea, intestinale) e organi interni (fegato, polmone, apparato neuromuscolare), assumendo spesso quadri clinici sovrapponibili a patologie autoimmuni.

La profilassi della GvHD si basa sulla somministrazione di immunosoppressori e methotrexate, la terapia è a base di corticosteroidi (metil-prednisolone).

Esiste una quota di pazienti per i quali non è possibile identificare un donatore HLA-compatibile. In campo emato-oncologico, la risposta alla domanda trapiantologica per questi pazienti è fornita dalla possibilità di impiegare donatori familiari HLA-parzialmente compatibili (trapianto aploidentico). In questi casi si rendono necessarie procedure di deplezione linfocitaria del trapianto, mirate a scongiurare lo sviluppo di quadri gravi di malattia del trapianto contro l'ospite, quasi sempre fatali.

Il trapianto di midollo è preceduto da un **regime di condizionamento**, o mieloablativo, che ha lo scopo di generare uno stato di immunosoppressione, di

eradicare il maggior numero possibile di cellule tumorali e di creare lo spazio per le cellule trapiantate. Vengono utilizzati farmaci chemioterapici antiblastici ad alto dosaggio (busulfano) e immunosoppressori (ciclofosfamide), in eventuale associazione con l'irradiazione total body. Tale protocollo non è esente da effetti avversi immediati, quali nausea, vomito, mucosite orale e intestinale, dolore mascellare e da effetti avversi tardivi correlati in particolare all'irradiazione, quali malattia veno-occlusiva epatica, polmonite interstiziale, ipotiroidismo, ritardo nella crescita, alopecia, sterilità, secondi tumori. L'utilizzo di immunosoppressori nella fase di condizionamento e nella fase post trapianto e la comparsa di soluzioni di continuo a livello della mucosa orale e gastrointestinale rendono il trapianto allogenico ad altissimo rischio di gravi complicanze infettive di natura batterica, fungina, virale, protozoaria. L'impiego di un catetere venoso centrale, la nutrizione parenterale, i prelievi del sangue, gli aspirati midollari, le biopsie e l'insorgenza di un quadro di GvHD costituiscono altri fattori di rischio.

Le complicanze a breve e lungo termine dovute al regime di condizionamento, alla GvHD e alle infezioni sono frequenti e possono causare il fallimento delle terapie, peggiorare significativamente la qualità di vita del paziente e aumentare la morbilità e la mortalità. Si rende necessaria una terapia di supporto che comprende: profilassi antibatterica, antivirale, antifungina, della polmonite da *Pneumocystis carinii*, l'alimentazione parenterale e il supporto trasfusionale.

Nell'ambito del protocollo AIEOP della LAL sono candidati al trapianto allogenico di CSE HLA identico i pazienti con alto rischio di recidiva:

- mancato raggiungimento della RC al giorno +33 della fase Ia;
- PPR e immunofenotipo T o con GB $\geq 100000/\text{mm}^3$;
- traslocazione t(9;22) o t(4;11);
- MRM $\geq 5 \times 10^{-3}$ alla fine della fase Ia;
- MRM $\geq 5 \times 10^{-4}$ alla fine della fase Ib
- in seconda o terza remissione.

4. Odontoiatria e patologie oncologiche in età evolutiva

L'American Academy of Pediatric Dentistry (2008) e il Ministero della Salute (2010) hanno riconosciuto l'importanza dell'odontoiatria nella diagnosi, nella prevenzione e nella terapia di patologie orali che possono interferire con il piano di trattamento oncologico e ridurre la qualità di vita del bambino. La chemioterapia e la radioterapia sono responsabili di complicanze a livello del cavo orale a breve e a lungo termine; inoltre, in condizioni di immunosoppressione, le potenziali sorgenti di infezione orali e dentali possono compromettere il trattamento medico aumentando la mortalità, la morbilità e i costi ospedalieri. Lesioni a carico del cavo orale, sebbene non patognomoniche, possono essere le prime manifestazioni cliniche della patologia oncologica e la loro presenza deve indirizzare l'odontoiatra verso un sospetto diagnostico. E' dunque imperativo che l'odontoiatra infantile conosca le problematiche oncologiche e le strategie di prevenzione e di terapia da attuare, in un regime di collaborazione con il team oncologico.

4.1 Livelli Essenziali di Assistenza: regione Emilia-Romagna

La definizione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) in odontoiatria della regione Emilia-Romagna (RER) risale all'anno 2004. Prima di questa data, la legislazione vigente in materia di odontoiatria pubblica faceva riferimento al D.M. 22 Luglio 1996 che definiva come erogabili a carico del Sistema Sanitario tutte le prestazioni odontoiatriche, in assenza di norme che ne disciplinassero l'accesso. L'attività che si era sviluppata nella RER riguardava principalmente interventi di chirurgia estrattiva, protesici a favore degli anziani e ortodontici, con liste di attesa lunghe e basate sul criterio di semplice priorità cronologica.

Il D.lgs 229 del 1999 ha introdotto sostanziali novità nell'assetto e nella definizione dell'Odontoiatria Pubblica e dei suoi compiti, prevedendo come erogabili a carico del Servizio Sanitario Nazionale i programmi di tutela della salute orale in età evolutiva e l'assistenza odontoiatrica e protesica a categorie di soggetti in condizioni di particolare vulnerabilità. Il tavolo di lavoro apertosi all'interno del Servizio Sanitario Regionale ha portato alla definizione di un progetto di revisione

normativa che disciplinasse nel territorio regionale l'accesso alle cure, alla luce dei principi indicati dai più recenti decreti legge nazionali.

Il programma di attuazione dei LEA 2004 prevede fin dai primi anni di vita, per tutti i soggetti in età evolutiva, interventi di prevenzione primaria individuale della patologia cariosa e delle malocclusioni, mettendo in risalto l'importanza di una corretta informazione rivolta ai genitori su stili di salute orale adeguati da adottare per il figlio: igiene orale domiciliare, alimentazione non cariogenica, controlli periodici e assunzione di fluoro. Il pediatra di libera scelta, affiancato dal pediatra di comunità, è, in questo ambito, la figura chiave per l'attuazione del progetto. Al raggiungimento dell'età scolare il percorso di prevenzione si avvale di interventi collettivi, come campagne di promozione della salute orale realizzate nelle scuole. Il documento del 2004 individua le condizioni di vulnerabilità per le quali è garantito l'accesso alle cure odontoiatriche nell'ambito dei livelli di assistenza: la vulnerabilità sociale e la vulnerabilità sanitaria.

La vulnerabilità sociale è una condizione di svantaggio sociale ed economico, correlata a condizioni di emarginazione e/o basso reddito, che impedisce l'accesso alle cure odontoiatriche a pagamento, a causa degli elevati costi delle strutture private e della scarsa attenzione alla salute orale.

La vulnerabilità sanitaria tutela i soggetti affetti da patologie che presentano nel loro quadro clinico problematiche di pertinenza odontoiatrica o che sono suscettibili ad un peggioramento delle condizioni di salute generale a seguito della comparsa di complicanze derivanti da problemi di natura odontoiatrica. La Delibera della Giunta regionale del 20/10/2004 n°2678, rivista successivamente nell'anno 2008 (DGR 374), definisce le condizioni di vulnerabilità sanitaria e le prestazioni odontoiatriche garantite, individuando eventuali limitazioni temporali.

Tra le categorie segnalate figurano:

- **bambini con patologia oncoematologica** (codice 048);
- **pazienti in trattamento radioterapico (pre e post) a livello cefalico** (codice 048);
- **pazienti in attesa e post trapianto** (codici 050 e 052).

Per i bambini affetti da patologie oncoematologiche sono garantite visite di controllo periodiche, sedute di igiene professionale, terapie odontoiatriche e

ortodontiche anche nella fase successiva alle terapie, fino al compimento dei 18 anni.

Per i pazienti in attesa di trapianto, nella fase pre trapianto sono garantite sedute di igiene professionale e terapie odontoiatriche per la bonifica del cavo orale; nella fase post trapianto sono garantite visite di controllo periodiche per 2 anni e interventi di riabilitazione protesica, in presenza di deficit masticatori correlati alla presenza di lacune conseguenti alla fase di bonifica.

Per i pazienti che subiscono o hanno subito un trattamento radioterapico a livello del distretto cefalico sono garantite visite di controllo periodiche, sedute di igiene professionale, terapie odontoiatriche e riabilitazioni protesiche di tipo mobile con sostituzione ogni 5 anni.

4.2 Problematiche odontostomatologiche e gestione del paziente

L'American Accademy of Pediatric Dentistry (2008) ha suddiviso l'iter diagnostico e terapeutico del paziente pediatrico affetto da patologie tumorali in tre fasi ed ha redatto per l'odontoiatra specifiche linee guida di prevenzione e terapia.

4.2.1 Fase 1: promozione della salute orale prima dell'inizio delle terapie oncologiche

Le principali manifestazioni orali riscontrate in fase pre-diagnostica, correlate alla patologia di base e al progressivo decadimento delle difese immunitarie, sono ipertrofia gengivale (più comune nella Leucemia Mieloide Acuta), pallore e sanguinamento gengivale, comparsa di petecchie a livello delle superfici mucose, dolori pulpatici e parodontali (per l'infiltrazione dei tessuti da parte delle cellule neoplastiche), linfadenopatie, "Numb Chin Sindrome" (sindrome del formicolio del mento).

La comparsa di una o più di queste manifestazioni, sebbene non patognomiche della patologia, deve indirizzare il clinico verso un sospetto diagnostico. Questo deve essere comprovato da un'attenta valutazione dell'anamnesi medica generale, al fine di valutare la presenza di patologie sistemiche preesistenti

(disturbi della coagulazione) e di terapie farmacologiche in atto che possono sostenere gli stessi quadri clinici.

Nel paziente in cui è già stata effettuata la diagnosi di patologia onco-ematologica, lo sconcerto derivante dalla diagnosi può distogliere l'attenzione dei genitori dalle problematiche che possono interessare distretti corporei diversi da quelli coinvolti dalla patologia, come la bocca, poiché ritenuti di minor rilevanza (effetto alone).

Le Linee Guida suggeriscono l'attuazione di un protocollo di prevenzione odontoiatrica mirato a educare il paziente e i familiari sull'importanza della salute orale durante le fasi di terapia oncologica e sulle complicanze che si possono manifestare a livello del distretto stomatognatico, in particolare le mucositi orali. Compito dell'odontoiatra e dell'igienista dentale è quello di fornire istruzioni di igiene orale adeguate alle condizioni ematologiche del soggetto, di alimentazione non cariogena e sull'utilizzo di fluoro topico.

Il cavo orale rappresenta una "riserva" di microrganismi che, in caso di immunosoppressione, possono sostenere infezioni opportunistiche locali o sistemiche. E' dunque necessaria, prima dell'inizio del trattamento oncologico, una bonifica dei tessuti dentali e parodontali, attraverso l'attuazione di terapie (sedute di igiene orale professionale, terapie conservative, terapie endodontiche, estrazioni), ponendo come prioritaria la risoluzione di infezioni acute in atto, compatibilmente con lo stato ematologico del soggetto. Deve essere valutata la necessità di trasfusione piastrinica e copertura antibiotica in tutti i casi di piastrinopenia e neutropenia severa. Devono essere rimossi dispositivi ortodontici fissi o mobili perché di ostacolo al mantenimento dell'igiene del cavo orale e perché potenzialmente in grado di traumatizzare le mucose, favorendo la penetrazione di microrganismi nei tessuti.

4.2.2 Fase 2: promozione della salute orale durante le fasi di terapia oncologica

Durante le fasi di terapia devono essere applicati protocolli di igiene orale adeguati allo stato ematologico del soggetto, per minimizzare il rischio di insorgenza di carie, infezioni locali, emorragie e mucositi orali. Il bambino deve essere

sottoposto a controlli odontoiatrici frequenti; possono essere eseguite solo terapie d'urgenza, previo consulto con l'èquipe oncologica.

Le frequenti manifestazioni patologiche a carico delle mucose intestinali e del cavo orale sono causate dall'effetto citotossico dei farmaci e dallo stato di immunosoppressione: gli agenti antineoplastici non sono selettivi, pertanto interferiscono sulla replicazione sia delle cellule tumorali sia delle cellule sane, inibendola. Il loro elevato turnover cellulare rende le cellule delle mucose dell'apparato digerente e del cavo orale particolarmente suscettibili all'azione di questi farmaci, con comparsa di atrofia e perdita di integrità della barriera mucosa (Sonis et al. 2004). La stomatomucosite è una delle complicanze più invalidanti e più frequenti, verificandosi nel 40-80% dei bambini (con una prevalenza superiore rispetto agli adulti). Il segno clinico più precoce è la comparsa di un'area eritematosa, spesso in mucosa non cheratinizzata. L'evoluzione clinica è variabile e può portare nei casi più gravi alla comparsa di estese lesioni ulcerate ed emorragiche, responsabili di dolore intenso, incompatibile con l'assunzione di cibi solidi e liquidi, rendendo necessario il ricorso alla nutrizione parenterale e a terapia antidolorifiche.

Le patologie mucose e il deficit immunitario aumentano il rischio di infezioni locali. L'Herpes Simplex Virus è il principale agente eziologico; sono frequenti anche infezioni fungine (*Candida* spp. ed *Aspergillus*) e batteriche, sostenute in particolare dallo *Streptococcus Mitis*, che possono causare febbre e batteriemia (specie nei soggetti affetti da mucosite di grado elevato). Le conseguenze sistemiche possono essere gravi (shock settico, Sindrome da Distress Respiratorio Acuto) (Marron et al. 2000). Queste complicanze aumentano la morbilità e la mortalità e possono ostacolare l'attuazione della terapia oncologica. Poiché la terapia della mucosite orale è di tipo palliativo e poiché essa rappresenta un fattore predisponente per lo sviluppo di infezioni orali e sistemiche, risultano di fondamentale importanza le strategie preventive di detersione delle superfici mucose e dentali.

La Xerostomia è una complicanza frequente, associata a disgeusia, disfagia e difficoltà nella fonazione (Jensen et al. 2010; Hovan et al. 2010). Generalmente presenta un carattere transitorio; può divenire permanente nei soggetti sottoposti a

cicli di radioterapia a carico del distretto testa-collo. La scarsa produzione di saliva comporta una diminuzione dell'effetto tampone nei confronti del pH acido, una scarsa detersione del cavo orale, una diminuzione della concentrazione delle IgA e un indebolimento delle mucose. Questi fattori, associati alla variazione della flora microbica orale e al consumo di caramelle zuccherate sciolte in bocca per stimolare la secrezione salivare, sono responsabili di un elevato rischio di carie. Altra grave complicanza nei pazienti sottoposti a trapianto di CSE è la GvHD.



Figura 4: manifestazioni orali di GvHD cronica

4.2.3 Fase 3: complicanze a lungo termine delle terapie oncologiche

Durante la fase di remissione che segue il termine delle terapie, il paziente va incontro ad un miglioramento dei valori ematici e questo rende possibili il ripristino di una normale igiene orale, l'attuazione di interventi odontoiatrici precedentemente differiti e la riabilitazione funzionale ed estetica del cavo orale.

In questa fase possono manifestarsi le complicanze a lungo termine legate alla somministrazione di agenti chemio-radioterapici.

La letteratura relativa agli effetti avversi a lungo termine delle terapie oncologiche sulla cavità orale e sulle strutture dentali e maxillo-facciali è limitata, a causa del ridotto numero di campioni studiati e della molteplicità dei parametri considerati negli studi, che ne rende difficoltosa la comparazione. Gli studi del passato (dal 1947 al 1979) avevano evidenziato una aumentata prevalenza di anomalie dentali nei bambini trattati con radioterapia a carico del distretto testa-collo, ma solo dai

primi anni '80 i clinici e i ricercatori hanno avviato studi sistematici sul ruolo delle terapie sulle anomalie dentali e facciali nel lungo termine.

Alterazioni istologiche a livello delle strutture dentali conseguenti alla chemioterapia ed alla radioterapia sono state documentate sia in studi su animali (Lindvall et al. 1972) sia in studi su esseri umani (Estilo et al. 2003). L'esame istologico su denti estratti ha evidenziato linee incrementali a "V invertita" nello smalto e nella dentina, presenza di "nicchie" a livello della giunzione smalto-dentinale, aree di dentina irregolare in corrispondenza della regione apicale del dente, camera pulpare piccola e presenza di tessuto adiposo all'interno della polpa.

Uno studio di coorte (Hutton et al. 2010) ha mostrato in bambini in remissione da neuroblastoma sottoposti a terapie chemioterapiche ad alto dosaggio un'elevata prevalenza di carie della dentatura decidua. La diminuzione del flusso salivare causata dal trattamento radiochemioterapico concorre ad incrementare questo rischio. Nei pazienti trattati con radioterapia, in particolare a carico del distretto testa-collo, la condizione di xerostomia può essere irreversibile, a causa della fibrosi delle ghiandole salivari, predisponendo ad un aumentato rischio di carie della dentatura permanente.

Numerosi studi sugli effetti a lungo termine del trattamento chemio e radioterapico hanno rilevato un'elevata prevalenza di difetti dello smalto, quali opacità e ipoplasie (Kaste et al. 2009), aree di minor resistenza all'attacco acido che rendono lo smalto maggiormente suscettibile all'insorgenza di carie ed erosioni.

Hutton et al. (2010) hanno valutato in uno studio di coorte con un campione di 120 soggetti (il più numeroso in letteratura) lo stato di salute orale in funzione del tipo di tumore (solidi o linfomi) e in funzione del tipo di terapia. Per quanto concerne la salute parodontale, non sono emerse differenze significative tra il gruppo di studio e la popolazione generale. Gli autori hanno descritto una correlazione significativa tra età del trattamento chemioterapico e insorgenza di anomalie dentali di numero (agenesie), forma e dimensione. In particolare, bambini che avevano ricevuto trattamenti chemioterapici al di sotto dei 3 anni e mezzo hanno sviluppato un maggior numero di elementi microdontici rispetto a quelli sottoposti alle terapie ad

un'età superiore. Gli elementi dentari maggiormente interessati sono risultati il primo premolare inferiore e il secondo premolare superiore.

Nell'uomo gli effetti avversi a lungo termine derivanti dall'esposizione ad agenti alchilanti, indipendentemente dalla concomitante esposizione a radioterapia, sono correlati alla dose ed all'età al momento della somministrazione. I dati riportati da Kaste et al. suggeriscono che ad un'età inferiore ai 5 anni esista un alto rischio di sviluppare difetti dello smalto, anomalie di sviluppo radicolare e calcificazione della polpa camerale. Gli stessi autori attribuiscono all'esposizione a radioterapia un incremento del numero di carie, un ritardato sviluppo dentale, un arresto dello sviluppo radicolare e alterazioni dello sviluppo cranio-facciale.

Per quanto concerne gli effetti sulla crescita cranio-facciale, Jaffe et al. (2010), in uno studio condotto su 68 soggetti, di cui 45 sottoposti a radioterapia maxillo-facciale per linfoma, leucemia e rhabdomyosarcoma, hanno evidenziato che le deformità più severe sono state diagnosticate nei bambini esposti a dosi di radiazioni elevate e ad un'età precoce. Nell'82% dei bambini con rhabdomyosarcoma trattati con dosi d'irraggiamento di 45-65 Gray sono state riscontrate anomalie maxillo-facciali e dentali: trisma, anomalie occlusali, deformità facciali, ipoplasia mandibolare sul lato dell'irraggiamento, anomalie di sviluppo di radice e corona dei denti e carie estese. La soglia per la comparsa di alterazioni dello sviluppo è risultata 4 Gray per i tessuti molli e 30 Gray per i tessuti scheletrici cranio-facciali.

Lo sviluppo di osteonecrosi dei mascellari costituisce una complicanza a lungo termine dei trattamenti radioterapici del distretto testa-collo e di quelli basati sulla somministrazione endovenosa di bisfosfonati. Il rischio di sviluppare questa complicanza persiste a distanza di anni dal termine delle terapie, specie della radioterapia, rendendo a rischio l'esecuzione di manovre chirurgiche che espongono l'osso all'ambiente orale.

5. Obiettivi dello studio

Lo studio ha l'obiettivo di valutare le caratteristiche dell'apparato stomatognatico in un gruppo di pazienti in età evolutiva sottoposti a terapie oncologiche, in relazione all'età della diagnosi ed alla tipologia di terapia, nell'obiettivo di individuare linee guida di prevenzione e di terapia mirate.

6. Materiali e Metodi

GRUPPO DI STUDIO

Il gruppo di studio è composto da pazienti in età evolutiva in remissione da patologie tumorali afferenti per visita di controllo al Reparto di Oncoematologia Pediatrica del Policlinico Sant'Orsola-Malpighi e al Dipartimento di Scienze Chirurgiche dell'Università di Torino, in un periodo di osservazione compreso tra Gennaio 2013 e Luglio 2015.

I criteri di inclusione stabiliti sono:

- chemioterapia (CT) e/o radioterapia (RT) ad età inferiore a 10 anni;
- patologia in remissione da almeno 3 anni;
- assenza di quadri sindromici;
- assenza di terapia ortodontica fissa e/o mobile pregressa o in corso.

GRUPPO CONTROLLO

Per realizzare un gruppo controllo omogeneo per età e genere sono reclutati soggetti con anamnesi medica negativa, non sottoposti a trattamento ortodontico fisso e/o mobile

Le rilevazioni cliniche e strumentali di pertinenza odontoiatrica sono state eseguite presso il Servizio di Assistenza Odontoiatrica per Disabili in età evolutiva del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie (DiBiNeM) dell'Università di Bologna mediante anamnesi odontoiatrica (attraverso questionario), esame clinico intraorale, rilevamento di impronte in alginato delle arcate dentarie. Le

ortopantomografie sono state eseguite presso il Reparto di Radiologia dello stesso Dipartimento utilizzando un apparecchio digitale che consente di ridurre la dose di radiazione X, mediamente quantificabile in 0,1 mSv per un tempo di esposizione di 18 secondi. A ciascun paziente sono state scattate foto extra ed intraorali.

Preliminarmente per tutti i soggetti è stato ottenuto dai genitori e dal paziente, se adolescente, il consenso informato.

ANAMNESI MEDICA

Per ogni paziente del gruppo studio, in base all'esame della cartella clinica visionata presso il Reparto di Oncoematologia Pediatrica del Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, sono stati documentati: età alla diagnosi, sesso, diagnosi oncologica, CT (durata e dosaggio), RT (modalità, durata e dosaggio), trapianto d'organo o TCSE (autologo o allogenico).

ANAMNESI ODONTOIATRICA

Sono stati raccolti tramite questionario (allegato1) compilato da un genitore e dal figlio, se adolescente, i dati relativi a: igiene orale domiciliare, abitudini alimentari, utilizzo di fluoro topico e/o sistemico, visite periodiche, episodi di trauma dentale e pregresse estrazioni.

ESAME OBIETTIVO INTRAORALE

L'esame clinico intraorale è stato eseguito su tutti i soggetti dallo stesso operatore previamente addestrato, con l'ausilio di specchietto, specillo e siringa aria/acqua.

Sono stati rilevati i seguenti parametri: formula dentale, indici di prevalenza della patologia cariosa dmft/ DMFT (n° elementi cariati, mancanti ed otturati nella dentatura decidua e permanente), anomalie di struttura dello smalto.

Le anomalie di struttura dello smalto sono state esaminate a livello degli elementi della serie permanente: i denti sono stati asciugati e i difetti strutturali e le discolorazioni sono stati classificati secondo la classificazione elaborata da Aine (1990)(tab. 1).

Grado 0: nessun difetto

Grado 1: difetti nel colore dello smalto (opacità gialle o marroni con margini definiti o diffusi)

Grado 2: difetti strutturali modesti (superficie ruvida dello smalto, solchi orizzontali, opacità e perdita di colore)

Grado 3: difetti strutturali evidenti (solchi più profondi, presenza anche di punte verticali)

Grado 4: difetti strutturali importanti (cambia la forma del dente con danni gravissimi alla sua struttura)

Tab. 1: Classificazione di AINE

INDAGINI RADIOGRAFICHE

L'analisi dell'ortopantomografia è stata effettuata con l'ausilio del software NemoCeph per determinare l'età dentale del paziente e individuare eventuali anomalie di forma, dimensione e numero a carico degli elementi della serie permanente.

L'altezza della corona ($Cr\ h$) e la lunghezza della radice ($R\ t$) sono state misurate secondo il metodo descritto da Lind nel 1972 (fig.1).

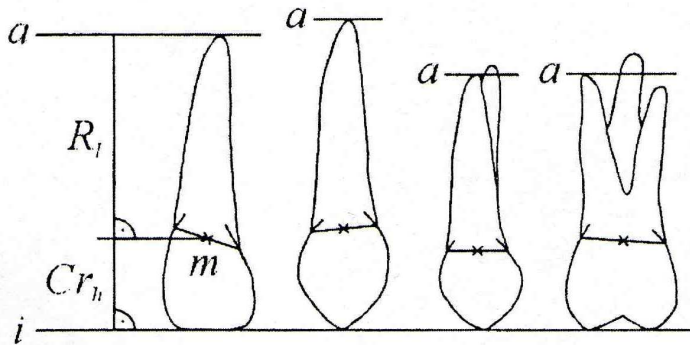


Figura 1: Negli elementi pluriradicolati è stata misurata la radice vestibolare più lunga, causa la scarsa visibilità della radice palatina. Una volta definito il punto *m* (punto medio del segmento congiungente i margini della corona e della radice), si definiscono altezza della corona (*Cr h*) e lunghezza della radice (*R t*) le perpendicolari passanti per il punto *m* e dirette rispettivamente alle linee di riferimento incisale (*i*) e apicale (*a*). Sono stati esclusi gli elementi microdontici, ad apice immaturo, con radici notevolmente deviate, in cui non si distinguono in modo chiaro i reperi e gli elementi con forte abrasione-erosione a livello della corona e quelli con anamnesi positiva di trauma dentale.

Per descrivere le alterazioni a carico della dentatura permanente è stato adottato il Defect Index (Del) elaborato da Holtta (2002). Il Del comprende le anomalie rappresentate da microdonzia, agenesie e a carico del rapporto radice-corona (R/C ratio, lunghezza radicolare relativa), quantificando in un unico valore numerico il grado complessivo di anomalia sviluppato dalla dentatura permanente di un singolo soggetto. Maggiore è il valore dell'indice, maggiore è la deviazione dal normale sviluppo degli elementi dentari (assenza di anomalie: Del = 0).

Il calcolo del Del si basa in primo luogo sulla valutazione di ogni singolo dente permanente (esclusi i terzi molari), al quale viene assegnato uno dei seguenti indicatori:

ND: indeterminato

(a) dente ancora in fase di sviluppo

(b) dente mancante e non classificabile come agenesia a causa della giovane età

(c) dente non distintamente visibile sulla radiografia

D0: R/C ratio > 1.6; nessuna alterazione

D1: R/C ratio 1.2–1.6; modesta alterazione

D2: R/C ratio 0.9–1.1; severa alterazione

D3: R/C ratio <0.9; alterazione molto severa o arresto dello sviluppo radicolare

D4: microdonzia;

D5: agenesia. Un elemento non viene considerato mancante prima delle seguenti età: primo premolare: < 5 anni; secondo premolare: < 6 anni; secondo molare: < 6 anni.

Il Del viene infine calcolato applicando la formula seguente:

$$(nD1 \times 1) + (nD2 \times 2) + (nD3 \times 3) + (nD4 \times 4) + (nD5 \times 5),$$

in cui n rappresenta il numero dei denti che presentano l'alterazione.

Si è indagata l'età dentale seguendo il metodo descritto da Demirjian (1973) applicabile per soggetti di età cronologica inferiore ai 16 anni.

Il processo di odontogenesi è diviso in otto stadi secondo criteri definiti separatamente per ogni elemento (fig.2).

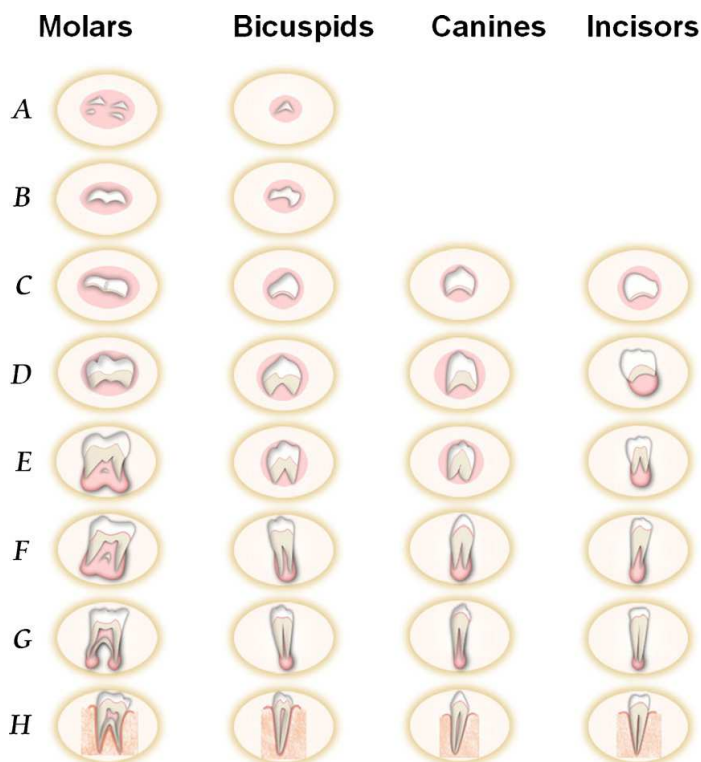


Figura 4: stadi del processo di odontogenesi

Ad ogni stadio di sviluppo viene attribuito un punteggio (individual maturity score) secondo un modello statistico standardizzato specifico per i due sessi (tab. 2-3) e la somma dei punteggi degli elementi considerati fornisce la stima della maturità

dentale del soggetto su una scala da 0 a 100 (dental maturity score). Tale valore viene quindi convertito nell'età dentale del soggetto attraverso l'utilizzo di specifiche tavole di conversione (tab 4 e 5). Sono coinvolti nel calcolo gli elementi del terzo quadrante, escluso il terzo molare.

	A	B	C	D	E	F	G	H
31				0	1.9	4.1	8.2	11.8
32			0	3.2	5.2	7.8	11.7	13.7
33			0	3.5	7.9	10	11	11.9
34		0	3.4	7	11	12.3	12.7	13.5
35	1.7	3.1	5.4	9.7	12	12.8	13.2	14.4
36			0	8	9.6	12.3	17	19.3
37	2.1	3.5	5.9	10.1	12.5	13.2	13.6	15.4

	A	B	C	D	E	F	G	H
31				0	2.4	5.1	9.3	12.9
32			0	3.2	5.6	8.0	12.2	14.2
33			0	3.8	7.3	10.3	11.6	12.4
34		0	3.7	7.5	11.8	13.1	13.4	14.1
35	1.8	3.4	6.5	10.6	12.7	13.5	13.8	14.6
36			0	4.5	6.2	9.0	14.0	16.2
37	2.7	3.9	6.9	11.1	13.5	14.2	14.5	15.6

Tab. 2-3: Individual maturity scores rispettivamente per sesso maschile e femminile

Age	score	Age	score	Age	score	Age	score	Age	score
3	12.4	5.6	30.3	8.2	75.1	10.8	91.6	13.4	96
3.1	12.9	5.7	31.1	8.3	76.4	10.9	91.8	13.5	96.1
3.2	13.5	5.8	31.8	8.4	77.7	11	92	13.6	96.2
3.3	14	5.9	32.6	8.5	79	11.1	92.2	13.7	96.3
3.4	14.5	6	33.6	8.6	80.2	11.2	92.5	13.8	96.4
3.5	15	6.1	34.7	8.7	81.2	11.3	92.7	13.9	96.5
3.6	15.6	6.2	35.8	8.8	82	11.4	92.9	14	96.6
3.7	16.2	6.3	36.9	8.9	82.8	11.5	93.1	14.1	96.7
3.8	17	6.4	39	9	83.6	11.6	93.3	14.2	96.8
3.9	17.6	6.5	39.2	9.1	84.3	11.7	93.5	14.3	96.9
4	18.2	6.6	40.6	9.2	85	11.8	93.7	14.4	97
4.1	18.9	6.7	42	9.3	85.6	11.9	93.9	14.5	97.1
4.2	19.7	6.8	43.6	9.4	86.2	12	94	14.6	97.2
4.3	20.4	6.9	45	9.5	86.7	12.1	94.2	14.7	97.3
4.4	21	7	46	9.6	87.2	12.2	94.4	14.8	97.4
4.5	21.7	7.1	48.3	9.7	87.7	12.3	94.5	14.9	97.5
4.6	22.4	7.2	50	9.8	88.2	12.4	94.6	15	97.6
4.7	23.1	7.3	52	9.9	88.6	12.5	94.8	15.1	97.7
4.8	23.8	7.4	54.3	10	89	12.6	95	15.2	97.8
4.9	24.6	7.5	56.8	10.1	89.3	12.7	95.1	15.3	97.8
5	25.4	7.6	59.6	10.2	89.7	12.8	95.2	15.4	97.9
5.1	26.2	7.7	62.5	10.3	90	12.9	95.4	15.5	98
5.2	27	7.8	66	10.4	90.3	13	95.6	15.6	98.1
5.3	27.8	7.9	69	10.5	90.6	13.1	95.7	15.7	98.2
5.4	28.6	8	71.6	10.6	91	13.2	95.8	15.8	98.2
5.5	29.5	8.1	73.5	10.7	91.3	13.3	95.9	15.9	98.3
								16	198.4

Tab. 4: Tavole di conversione per il sesso maschile

Age	score	Age	score	Age	score	Age	score	Age	score
3	13.7	5.6	34	8.2	81.2	10.8	94	13.4	97.7
3.1	14.4	5.7	35	8.3	82.2	10.9	94.2	13.5	97.8
3.2	15.1	5.8	36	8.4	83.1	11	94.5	13.6	98
3.3	15.8	5.9	37	8.5	84	11.1	94.7	13.7	98.1
3.4	16.6	6	38	8.6	84.8	11.2	94.9	13.8	98.2
3.5	17.3	6.1	39.1	8.7	85.3	11.3	95.1	13.9	98.3
3.6	18	6.2	40.2	8.8	86.1	11.4	95.3	14	98.3
3.7	18.8	6.3	41.3	8.9	86.7	11.5	95.4	14.1	98.4
3.8	19.5	6.4	42.5	9	87.2	11.6	95.6	14.2	98.5
3.9	120.3	6.5	43.9	9.1	87.8	11.7	95.8	14.3	98.6
4	21	6.6	45.2	9.2	88.3	11.8	96	14.4	98.7
4.1	21.8	6.7	46.7	9.3	88.8	11.9	96.2	14.5	98.8
4.2	22.5	6.8	48	9.4	89.3	12	96.3	14.6	98.9
4.3	23.2	6.9	49.5	9.5	89.8	12.1	96.4	14.7	99
4.4	24	7	51	9.6	90.2	12.2	96.5	14.8	99.1
4.5	24.8	7.1	52.9	9.7	90.7	12.3	96.6	14.9	99.1
4.6	25.6	7.2	55.5	9.8	91.1	12.4	96.7	15	99.2
4.7	26.4	7.3	57.8	9.9	91.4	12.5	96.8	15.1	99.3
4.8	27.2	7.4	61	10	91.8	12.6	96.9	15.2	99.4
4.9	28	7.5	65	10.1	92.1	12.7	97	15.3	99.4
5	28.9	7.6	68	10.2	92.3	12.8	97.1	15.4	99.5
5.1	29.7	7.7	71.8	10.3	92.6	12.9	97.2	15.5	99.6
5.2	30.5	7.8	75	10.4	92.9	13	97.3	15.6	99.6
5.3	31.3	7.9	77	10.5	93.2	13.1	97.4	15.7	99.7
5.4	33	8	80.2	10.6	93.7	13.2	97.6	15.8	99.9
5.5	29.5	8.1	73.5	10.7	91.3	13.3	95.9	15.9	98.3
								16	100

Tab. 5: Tavole di conversione per il sesso femminile

ANALISI STATISTICA

Sulle ortopantomografie, tutti gli elementi permanenti sono stati analizzati due volte dallo stesso esaminatore, ad un minimo di due settimane di distanza. I risultati delle due valutazioni sono stati comparati per valutare la concordanza intra-esaminatore (indice kappa di Cohen). I dati ottenuti dalla prima valutazione sono in seguito stati inclusi nei risultati per realizzare l'analisi statistica.

Per verificare la distribuzione dei dati sono stati utilizzati i test esplorativi Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov. Per le variabili continue indipendenti che non seguono una distribuzione normale sono utilizzati i seguenti test non parametrici: Mann-Whitney U-test (gruppo di studio vs gruppo controllo), Kruskal-Wallis test (tra i sottogruppi per età), e post-hoc utilizzando la correzione di Bonferroni. Per le variabili continue indipendenti che seguono una distribuzione normale sono utilizzati i seguenti test parametrici: Student t-test (gruppo di studio vs gruppo controllo), ANOVA test (tra i sottogruppi per età), e post-hoc utilizzando la correzione di Bonferroni. Il test esatto di Fisher e il test χ^2 sono utilizzati per il confronto tra variabili nominali. Il livello di significatività è stato fissato a $p < 0,05$.

(Allegato 1)

Per piacere rispondi ad alcune domande su di te e su i tuoi denti!

1. come descrivi la salute dei tuoi denti e delle tue gengive?

eccellente
molto buona
buona
nella media
scadente
molto scadente
non lo so

2. con quale frequenza negli ultimi 12 mesi hai avuto mal di denti o sensazione di fastidio a causa dei tuoi denti?

Spesso
occasionalmente
raramente
mai
non lo so

3. quante volte sei andato dal dentista negli ultimi 12 mesi? (incluso l'ortodontista) (una sola risposta)

una volta
due volte
tre volte
quattro volte
più di quattro volte
non sono andato dal dentista negli ultimi 12 mesi
non lo so

se non sei andato dal dentista negli ultimi 12 mesi, passa alla domanda 7

4. quale è il motivo della tua ultima visita dal dentista? (una sola risposta)

i miei genitori hanno preso l'appuntamento
l'appuntamento è stato proposto dal dentista
fa parte dei controlli periodici
dolore/fastidio a denti/gengive
ho preso l'appuntamento da solo
non lo so/non ricordo

5. con quale frequenza pulisci i denti? (una sola risposta)

mai
qualche volta al mese (2-3)

una volta la settimana
 qualche volta alla settimana (2-6)
 una volta al giorno
 due o più volte al giorno

6. usi un dentifricio contenente fluoro?
 sì
 no
 non uso dentifricio
 non lo so

7. usi per pulire denti e gengive: Sì No

spazzolino elettrico
 spazzolino manuale
 stuzzicadenti
 filo interdentale
 gomma da masticare
 Sciacqui
 altro?

8. quante volte mangi o i bevi e le bevande indicati, anche in piccola quantità (barra ogni voce)

	Più volte al giorno	Ogni giorno	Più volte alla settimana	1 volta alla settimana	Più volte al mese	Mai
--	------------------------	----------------	-----------------------------	---------------------------	-------------------------	-----

frutta fresca
 succhi di frutta
**coca cola, bibite gassate
 con zucchero**
 coca cola, bibite gassate
 senza zucchero
 miele
**gomma da masticare con
 zucchero**
 gomma da masticare senza
 zucchero
caramelle
 caramelle senza zucchero
latte con zucchero
 the con zucchero

7. Risultati

GRUPPO DI STUDIO

Il gruppo di studio è composto da 50 pazienti di età compresa tra i 7 e i 19 anni, di cui 29 maschi e 21 femmine.

Le caratteristiche (diagnosi oncologica, età media alla diagnosi, tipologia di terapia oncologica, età media alla valutazione odontoiatrica, tempo trascorso dal termine delle terapie) sono riportati in tab. 1.

Parametri	Valori
<i>Numero totale dei soggetti</i>	50
<i>Età inizio terapie (anni)</i>	
- Media (SD)	- 4,6 +/- 2,2
- Range (min-max)	- (0-9)
<i>Età valutazione dentale (anni)</i>	
- Media (SD)	- 11,0 +/- 2,8
- Range (min-max)	- (7-19)
<i>Follow-up dallo stop terapie (anni)</i>	
- Media (SD)	- 5,1 +/- 2,2
- Range (min-max)	- (3-13)
<i>Sesso (%)</i>	
- M	- 29 (58,0 %)
- F	- 21 (42,0 %)
<i>Diagnosi (%)</i>	
- Leucemia Linfoblastica Acuta	- 45 (90,0 %)
- Linfocitomi Emofagocitica Familiare	- 1 (2,0 %)
- Medulloblastoma	- 2 (4,0 %)
- Neuroblastoma	- 1 (2,0 %)
- Sarcoma renale a cellule chiare dx	- 1 (2,0 %)
<i>Terapia (%)</i>	
- CT	- 32 (64,0 %)
- CT+RT (testa-collo)	- 15 (30,0 %)
- TCSE	- 3 (6,0 %)

Tabella 1: Caratteristiche dei pazienti inclusi nel gruppo di studio

Al fine di valutare l'influenza dell'età sullo sviluppo di anomalie a carico degli elementi dentali, il gruppo di studio è stato suddiviso in tre sottogruppi per età al momento di inizio delle terapie: < 3 anni (sottogruppo Y), 3,1-5 anni (sottogruppo M), > 5,1 anni (sottogruppo O) (tab. 2).

<i>Distribuzione per età inizio terapie</i>	<i><3 anni Gruppo Y</i>	<i>3,1-5 anni Gruppo M</i>	<i>>5,1 anni Gruppo O</i>
Tot.	15	17	18
M	9	8	12
F	6	9	6

Tabella 2: Distribuzione del campione secondo età e sesso

GRUPPO CONTROLLO

Il gruppo controllo è composto da 50 soggetti, di età compresa tra i 7 e i 18 anni (età media 11,8 +/- 2,4 anni), di cui 27 maschi e 23 femmine.

dmft / DMFT

L'indice di patologia cariosa della dentatura decidua dmft è risultato pari a 1,7 +/- 2,6 (d=0,9; m=0; f=0,8) nel gruppo di studio e 1,2 +/- 0,6 (d=0,8; m=0; f=0,4) nel gruppo controllo. Verificata la distribuzione asimmetrica dei dati (Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov) è stata adottata la statistica non parametrica. Le differenze rilevate riguardo il dato dmft nei due gruppi esaminati non sono risultate statisticamente significative ($p > 0,05$; Mann-Whitney U-test). Il valore più elevato (f:10) è stato osservato in un paziente in remissione da neuroblastoma.

L'indice di patologia cariosa della dentatura permanente DMFT è risultato pari a 1,8 +/- 4,0 (D=0,9; M=0; F=0,9) nel gruppo di studio e 1,3 +/- 1,4 (D=0,3; M=0; F=1) nel gruppo controllo. Le differenze rilevate riguardo il dato DMFT nei due gruppi esaminati non sono risultate statisticamente significative ($p > 0,05$; Mann-Whitney U-test).

All'interno del gruppo di studio, i valori di DMFT sono stati elaborati per ricavare il SIC (il valore di DMFT medio del terzo del campione con i valori più elevati). Il SIC

è risultato di 5,1 (range 1-19). Il maggior peso nella determinazione di questo valore è attribuibile alla prevalenza di patologia cariosa nel gruppo di pazienti sottoposti a CT+RT, in cui il DMFT medio è risultato di 4,86 (con un valore massimo di 19 in un paziente sottoposto a CT e RT al distretto testa-collo all'età di 2 anni per rhabdomiosarcoma linguale). La differenza riscontrata con il gruppo controllo e il gruppo CT sono risultate statisticamente significativa ($p < 0,05$; Mann-Whitney U-test) (tab. 3).

Non sono emerse differenze significative tra i sottogruppi Y, M, O (Kruskal-Wallis test).

	<i>DMFT</i>	<i>Differenza media</i>	<i>P</i>
CT+RT	4,86 +/- 7,03 (0-19)		
CT	0,5 +/- 1,09 (0-4)	(CT+RT-CT) 4,36	< 0,05

Tabella 3: DMFT medio in relazione al tipo di terapia

DIFETTI STRUTTURALI DELLO SMALTO

Sono stati osservati difetti dello smalto nel gruppo di studio in 32 su 50 soggetti (64,0%) e in 260 su 970 denti analizzati (26,8%) e nel gruppo controllo in 8 su 50 soggetti (16,0%) e in 20 su 983 denti analizzati (2,0%). La frequenza dei difetti è risultata essere distribuita nei IV gradi della classificazione di AINE come mostrato in tab. 4. Le differenze rilevate riguardo il dato anomalie dello smalto nei due gruppi esaminati sono risultate statisticamente significative ($p < 0,05$; test χ^2).

	<i>n.</i>	+ <i>n. (%)</i>	<i>Grado 0</i> <i>n. (%)</i>	<i>Grado I</i> <i>n. (%)</i>	<i>Grado II</i> <i>n. (%)</i>	<i>Grado III</i> <i>n. (%)</i>	<i>Grado IV</i> <i>n. (%)</i>
CAMPIONE	970	260 26,8%	710 73,2 %	214 22,1 %	32 3,3 %	0 0 %	14 1,4 %
CONTROLLO	983	20 2,0 %	963 98,0 %	16 1,6 %	4 0,4 %	0 0 %	0 0 %
<i>p values</i>	< 0,05						

Tabella 4: Difetti dello smalto

I difetti di grado I, descritti in 30 su 50 soggetti (60,0%), sono più frequenti nel sottogruppo O (34,0%); la differenza rispetto ai sottogruppi Y ed M è risultata statisticamente significativa ($p < 0,05$; test χ^2). I sottogruppi Y ed M non differiscono tra loro ($p > 0,05$; test χ^2).

I difetti strutturali e quantitativi dello smalto, "ipoplasie" (grado II, III e IV), sono stati riscontrati in 11 su 50 soggetti del gruppo di studio (22,0%) e in 2 su 50 del gruppo controllo (4,0%). Nel gruppo di studio la percentuale di elementi affetti da ipoplasia è pari al 4,7% e nel gruppo controllo allo 0,4%. Questa differenza è risultata statisticamente significativa ($p < 0,05$; test χ^2).

La percentuale di difetti di grado II è più elevata (6,9%) nel sottogruppo M rispetto al sottogruppo O (3%) e la differenza tra i due è risultata statisticamente significativa ($p < 0,05$; test χ^2); nei soggetti del sottogruppo Y (sottoposti più precocemente alle terapie), che non presentano mai difetti di grado II, si concentra il 100% dei difetti di grado IV, non riscontrati nei sottogruppi M ed O.

Non si sono mai riscontrati difetti di grado III (tab. 5).

Gli elementi più colpiti sono risultati gli incisivi superiori e i primi molari.

	<i>n.</i>	Grado 0 <i>n. (%)</i>	Grado I <i>n. (%)</i>	Grado II <i>n. (%)</i>	Grado III <i>n. (%)</i>	Grado IV <i>n. (%)</i>
< 3 anni Y	128	104 81,6%	12 9,2%	0 0%	0 0%	12 9,2%
3,1-5 anni M	344	289 83,9%	32 9,2%	23 6,9%	0 0%	0 0%
> 5,1 anni O	498	314 63,0%	169 34,0%	15 3%	0 0%	0 0%
<i>p values</i>		Y-M M-O Y-O	>0,05 <0,05 <0,05	>0,05 <0,05 >0,05	- - -	<0,05 - <0,05

Tabella 5: Distribuzione dei difetti dello smalto in relazione all'età d'inizio delle terapie

ANOMALIE DI SVILUPPO DEGLI ELEMENTI DENTALI

Per la valutazione della concordanza intra-esaminatore nell'analisi delle ortopantomografie, il valore di kappa è risultato di 0,85, indicando una concordanza quasi perfetta tra le due valutazioni.

Agenesie (D5)

Sono state osservate 19 agenesie in 8 su 50 soggetti (16,0%) del gruppo di studio, su un totale di 1045 denti esaminati (1,8%), e 3 agenesie in 3 su 50 soggetti del gruppo controllo (6,0%), su un totale di 1081 denti esaminati (0,3%). Le differenze rilevate riguardo il numero di elementi in agenesia nei due gruppi sono risultate statisticamente significative ($p < 0,05$; test χ^2) (tab. 6). Gli elementi più colpiti sono i secondi molari, seguiti dai secondi premolari.

La totalità dei D5 è stata riscontrata in pazienti sottoposti alle terapie al di sotto dei 5 anni, con una prevalenza del 42,9% nel gruppo Y e dell' 11,1% nel sottogruppo M. Relativamente alla frequenza di agenesie nei tre gruppi di età, le differenze tra il sottogruppo Y e i sottogruppi M ed O sono risultate statisticamente significative (test χ^2 e post hoc)(tab. 7).

Microdonzia (D4)

Sono stati osservati 55 elementi microdontici in 12 dei 50 pazienti del gruppo di studio (24,0%); non sono mai stati osservati elementi microdontici nei 50 pazienti

del gruppo controllo. Le differenze rilevate riguardo il dato microdonzia nei due gruppi esaminati risultano statisticamente significative ($p < 0,05$; test χ^2) (tab. 6).

La maggior parte dei D4 è stata rilevata nel sottogruppo Y (frequenza: 13,2%), con una prevalenza del 42,9% e una media di 2,6 elementi microdontici per soggetto. La differenza con i sottogruppi M ed O per quanto concerne la frequenza di elementi microdontici è risultata statisticamente significativa ($p < 0,05$; test χ^2 e post hoc).

Alterazioni nel Rapporto R/C: Lunghezza Radicolare Relativa. (D1, D2, D3)

Un alterato sviluppo radicolare è stato osservato in 42 su 50 pazienti del gruppo di studio (84,0%), in particolare in 253 su 1045 elementi dentari analizzati (24,2%) e in 18 su 50 soggetti del gruppo controllo (36,0%), in particolare in 40 su 1081 elementi (3,7%). Le differenze rilevate riguardo il numero di elementi con alterato rapporto R/C nei due gruppi esaminati sono risultate statisticamente significative ($p < 0,05$ test χ^2)(tab. 6).

Per quanto concerne la lunghezza radicolare relativa nel gruppo di studio è stata osservata:

una deviazione modesta (D1) in 143 su 1045 elementi (13,7%);

una deviazione severa (D2) in 23 su 1045 elementi (2,2%);

non sono emerse differenze significative tra i sottogruppi Y, M, O;

una deviazione molto severa (D3) in 87 su 1045 elementi (8,3%), esclusivamente nei pazienti sottoposti a terapie oncologiche al di sotto dei 5 anni di età, con una frequenza del 22,1% nel sottogruppo Y e del 8,4% nel sottogruppo M (la differenza tra il sottogruppo Y ed il sottogruppo M è risultata statisticamente significativa; test χ^2 e post hoc).

DEFECT INDEX (DeI)

Il valore medio del DeI nel gruppo di studio è risultato 19,9 +/- 21,2 (range 0-87) e nel gruppo controllo 1,2 +/- 2,3 (range 0-6). Verificata la distribuzione asimmetrica dei dati (Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov) è stata adottata la statistica non parametrica. Le differenze rilevate nei due gruppi sono risultate statisticamente significative per ($p < 0,05$; Mann-Whitney U-test) (tab. 6).

	<i>n.</i>	<i>D0</i> <i>n. (%)</i>	<i>D1</i> <i>n. (%)</i>	<i>D2</i> <i>n. (%)</i>	<i>D3</i> <i>n. (%)</i>	<i>D4</i> <i>n. (%)</i>	<i>D5</i> <i>n. (%)</i>	<i>ND</i>	<i>Del</i>
STUDIO	1045	361 69,7%	143 13,7%	23 2,2%	87 8,3%	55 5,3%	19 1,8%	357	19,1+/-21,2 (0-87)
CONTROLLO	1081	1038 96,0%	36 3,3%	4 0,4%	0 0%	0 0%	3 0,3%	386	1,2+/-2,3 (0-6)
P		< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05		< 0,05

Tabella 6: Defect Index

Nel gruppo di studio i valori medi più elevati si riscontrano nel sottogruppo Y (34,7 +/- 34,2) e la differenza rispetto ai sottogruppi M ed O è statisticamente significativa (Kruskal-Wallis test; post-hoc) (figura 1- tab. 7).

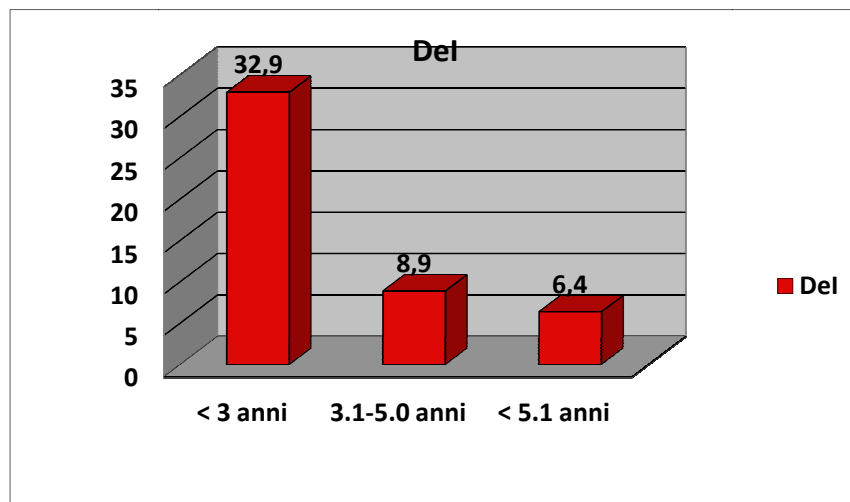


Figura 1: Defect Index nei tre gruppi di età all'inizio delle terapie

	<i>n.</i>	<i>D0</i> <i>n. (%)</i>	<i>D1</i> <i>n. (%)</i>	<i>D2</i> <i>n. (%)</i>	<i>D3</i> <i>n. (%)</i>	<i>D4</i> <i>n. (%)</i>	<i>D5</i> <i>n. (%)</i>	<i>Del</i>
< 3	280	48	48	13	62	37	17	32,9+/-33,2
Y		35,8%	17,1%	4,6%	22,1%	13,2%	6,1%	(1-87)
3,1-5	297	111	50	2	25	3	2	8,9+/-7,1
M		74%	16,8%	0,7%	8,4%	1,0%	0,7%	(1-20)
> 5,1	468	202	45	8	0	15	0	6,7+/-8,1
O		86,3%	9,7%	1,7%	0%	3,2%	0%	(0-24)
P	Y-M	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	M-O	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
	Y-O	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Tabella 7: Distribuzione delle anomalie in relazione all'età d'inizio delle terapie

ETA' DENTALE (DA)

Sono stati esclusi dal calcolo dell'età dentale 14 soggetti perché di età superiore ai 16 anni (9 del gruppo di studio e 5 del gruppo controllo).

La differenza tra età cronologica ed età dentale (CA-DA) dei pazienti del gruppo di studio è risultata superiore rispetto a quella dei pazienti del gruppo controllo (tab. 8) e la differenza è risultata statisticamente significativa ($p < 0,05$; test t-student).

	<i>n.</i>	<i>CA</i>	<i>DA</i>	<i>CA-DA</i>	<i>DS</i>
CAMPIONE	41	10,4	12,6	-2,2	1,8
CONTROLLO	45	11,8	12,2	-0,4	0,3

Tabella 8: Confronto tra età cronologica ed età dentale nei due gruppi

Risultati del questionario nei pazienti del gruppo di studio

1. come descrivi la salute dei tuoi denti e delle tue gengive?
- | | |
|----------------|-----|
| eccellente | 5% |
| molto buona | 27% |
| buona | 22% |
| nella media | 27% |
| scadente | 5% |
| molto scadente | |
| non lo so | 14% |
2. con quale frequenza negli ultimi 12 mesi hai avuto mal di denti o sensazione di fastidio a causa dei tuoi denti?
- Spesso
- | | |
|-----------------|-----|
| occasionalmente | 19% |
| raramente | 45% |
| mai | 36% |
| non lo so | |
3. quante volte sei andato dal dentista negli ultimi 12 mesi? (incluso l'ortodontista)
(una sola risposta)
- | | |
|---|-----|
| una volta | 19% |
| due volte | 19% |
| tre volte | 5% |
| quattro volte | |
| più di quattro volte | 19% |
| non sono andato dal dentista negli ultimi 12 mesi | 38% |
| non lo so | |
4. quale è il motivo della tua ultima visita dal dentista? (una sola risposta)
- | | |
|--|-----|
| i miei genitori hanno preso l'appuntamento | 17% |
| l'appuntamento è stato proposto dal dentista | 17% |
| fa parte dei controlli periodici | 33% |
| dolore/fastidio a denti/gengive | 6% |
| ho preso l'appuntamento da solo | |
| non lo so/non ricordo | 28% |
5. con quale frequenza pulisci i denti? (una sola risposta)
- mai
- | | |
|------------------------------------|-----|
| qualche volta al mese (2-3) | |
| una volta la settimana | |
| qualche volta alla settimana (2-6) | 18% |
| una volta al giorno | 50% |
| due o più volte al giorno | 32% |

6. usi un dentifricio contenente fluoro?

sì 55%

no

non uso dentifricio 5%

non lo so 41%

7. usi per pulire denti e gengive:

Sì

spazzolino elettrico 23%

spazzolino manuale 95%

stuzzicadenti 5%

filo interdentale 9%

gomma da masticare 18%

Sciacqui 41%

8. quante volte mangi o i bevi e le bevande indicati, anche in piccola quantità (barra ogni voce)

	Più volte al giorno	Ogni giorno	Più volte alla settimana	1 volta alla settimana	Più volte al mese	Mai
frutta fresca	15%	15%	50%	5%	5%	5%
succhi di frutta	9%	18%	18%	18%	9%	18%
coca cola, bibite gassate con zucchero	5%	5%	37%	16%	11%	26%
coca cola, bibite gassate senza zucchero		5%	28%	11%	6%	50%
Miele			5%		33%	57%
gomma da masticare con zucchero	5%	5%	24%	10%	29%	24%
gomma da masticare senza zucchero				17%	11%	67%
caramelle			19%	14%	33%	24%
caramelle senza zucchero					32%	68%
latte con zucchero		5%	11%	11%		24%
the con zucchero			14%	10%	19%	52%

8. Discussione

Per quanto concerne la prevalenza di patologia cariosa della dentatura decidua, in accordo con i dati riportati in letteratura (Kaste et al. 1998), non sono emerse differenze significative tra gruppo di studio e gruppo controllo. La bassa prevalenza di carie può essere spiegata dalle procedure di igiene orale attuate presso il Reparto di Oncoematologia Pediatrica del Policlinico Sant'Orsola-Malpighi nei bambini nei quali viene sospesa la pratica dello spazzolamento, che prevedono la detersione delle superfici dentali e mucose tramite l'utilizzo di garze imbevute di una soluzione a base di clorexidina (0,12 %), dotata di elevata sostantività e di azione batteriostatica.

Hutton et al. (2010) e Kaste et al. (1998) hanno documentato una elevata prevalenza di carie della dentatura decidua nei pazienti in remissione da neuroblastoma sottoposti a cicli di chemioterapia ad alto dosaggio (HDCT). Secondo gli autori, dal momento che queste forme tumorali generalmente sono diagnosticate nei primi anni di vita, l'elevata prevalenza sarebbe conseguenza di fattori di rischio comparsi nel corso della terapia neoplastica e non un effetto a lungo termine delle terapie. Numerosi sono i fattori di rischio di carie in corso di HDCT. Spesso è difficile raggiungere l'adeguato apporto calorico a causa dello stato di inappetenza e della comparsa di mucositi, per cui i bambini vengono sottoposti ad una dieta ipercalorica e cariogena. Inoltre la HDCT ha frequentemente come effetti collaterali xerostomia, fattore di rischio di carie, e comparsa di mucositi, di infezioni e di condizioni di diatesi emorragica che ostacolano le manovre di igiene orale. In accordo con questi studi, in un soggetto in remissione da neuroblastoma abbiamo documentato un valore elevato di dmft (f = 10).

Per quanto concerne la prevalenza della patologia cariosa della dentatura permanente numerosi autori (Nunn et al. 1991; Dens et al. 1996; Uderzo et al. 1997; Kaste et al. 1998; Oguz et al. 2003; Maciel et al. 2009; Hutton et al. 2010) hanno rilevato nei pazienti in remissione da patologie oncologiche una esperienza di carie a lungo termine sovrapponibile a quella dei soggetti sani. In accordo con questi studi, i nostri risultati mostrano che la prevalenza di patologia cariosa

rilevata nel gruppo di studio non si discosta in modo significativo da quella rilevata nel gruppo controllo; non emergono inoltre differenze rispetto ai dati riportati dallo “Studio esplorativo nazionale sulla salute orale dei ragazzi in Italia”, realizzato da OMS Italia nel 2005 su un campione di 5342 adolescenti sani di 12 anni, in cui il DMFT medio è risultato di 1,09. Questo dato può essere spiegato dall’adozione da parte dei pazienti di adeguati stili di salute orale, come emerge dalle informazioni ricavate dai questionari: l’82% dei soggetti esegue manovre di igiene orale almeno una volta al giorno, con spazzolino manuale (95%), dentifricio al fluoro (95%) e sciacqui al fluoro (41%); il 62% è stato sottoposto a visita odontoiatrica di controllo nei 12 mesi precedenti. Purdell-Lewis et al. (1988), Pajari et al. (1988) e Alberth et al. (2004) hanno documentato una più elevata prevalenza di patologia cariosa della dentatura permanente nei pazienti in remissione da cancro rispetto ai soggetti sani. Tuttavia, in questi studi, le valutazioni odontoiatriche sono state effettuate a breve distanza dal termine delle terapie e l’incremento nel numero di elementi colpiti da patologia cariosa potrebbe dunque essere giustificato dalle condizioni favorevoli alla carie insorte nel corso della terapia.

Queste osservazioni suggeriscono che la CT da sola non influenzi la prevalenza di carie a lungo termine (Avsar et al. 2007), se non associata a RT del distretto testa-collo o total body (Dahllof et al 1988; Uderzo et al 1997).

Analizzando il sottogruppo sottoposto a CT+RT craniale, costituito da 15 soggetti, i risultati mostrano valori del DMFT significativamente superiori (4,86 +/- 7,03). Il valore più elevato (DMFT = 19) è stato riscontrato in un soggetto affetto da rabdomiosarcoma linguale, diagnosticato all’età di 2 anni. Questo effetto a lungo termine, descritto in letteratura con il termine di “radiation caries”, sembra essere correlato alla riduzione del flusso salivare conseguente la RT, talvolta severa e permanente (Schweyen et al. 2012). La scarsa produzione di saliva comporta una diminuzione dell’effetto tampone nei confronti del pH acido, una scarsa autodetersione del cavo orale, una diminuzione della concentrazione delle IgA e una ridotta capacità remineralizzante sullo smalto, tutti fattori responsabili di un aumentato rischio di patologia cariosa. L’esiguo numero di pazienti trattati con TCSE arruolati nello studio non consente considerazioni a riguardo.

Per quanto concerne la prevalenza di opacità, discolorazioni e ipoplasie dello smalto, correlate ad alterazioni nel corso dell'amelogenesi, i risultati dello studio hanno mostrato una prevalenza superiore nel gruppo di studio rispetto al gruppo controllo (64,0% vs 16,0). Oguz et al. (2004) e Avsar et al. (2007) hanno rilevato che le lesioni di grado I della classificazione di Aine (discolorazioni e opacità) (fig.1-2) costituiscono il reperto più comune, in accordo con i risultati del nostro studio, che ne attestano una prevalenza del 60,0 %. Effettuare una comparazione tra gli studi presenti in letteratura relativamente a tipologia e gravità delle lesioni risulta complesso a causa dell'assenza di un indice diagnostico di riferimento comune e del lessico eterogeneo utilizzato per descriverle ("mottoling", "internal enamel hypoplasia", "developmental opacities", "demarcated, diffuse or confluent opacities", "aplasia", "pits", "non-fluoride enamel opacities"). Il Developmental Defects of Enamel Index, proposto in versione modificata dall'OMS, distingue lo smalto normale dallo smalto affetto da opacità e da ipoplasia. L'opacità, o discolorazione, diffusa o demarcata, è un difetto qualitativo della superficie dello smalto; l'ipoplasia è invece un difetto quantitativo dello smalto. In letteratura il termine ipoplasia è spesso utilizzato in modo indiscriminato, rendendo complessa la comparazione dei dati. Alpaslan et al. (1999) descrivono la presenza di discolorazioni nel 57% dei soggetti e di ipoplasie nel 47%, Oguz et al. (2003) rispettivamente nel 58% e nel 50%, Hutton et al. (2010) nel 75,% e nel 3,8%. Nel nostro studio, ipoplasie dello smalto (fig.3-4-5) sono state osservate nel 22,0% dei pazienti e nel 4,7% degli elementi dentali analizzati.

In letteratura non sono presenti studi che correlino età di inizio delle terapie con gravità dei difetti strutturali sviluppati. I nostri risultati suggeriscono un rapporto di proporzionalità inversa tra le due variabili: le opacità e le discolorazioni sono concentrate nei soggetti di età superiore ai 5 anni all'inizio delle terapie (34,0 % degli elementi analizzati), al contrario le ipoplasie sono concentrate nei due sottogruppi di età inferiore. Nello specifico, difetti strutturali modesti (grado II) sono stati evidenziati nei soggetti di età compresa tra i 3-5 anni e difetti strutturali molto severi (grado IV) nei soggetti di età < 3 anni. Questi dati fanno ipotizzare che i farmaci chemioterapici interferiscano precocemente con la fase di secrezione della matrice dello smalto, producendo difetti morfologici e di tipo quantitativo

(ipoplasia), e più tardivamente con la fase di maturazione dello smalto, producendo difetti di tipo qualitativo (ipomineralizzazione/ipomaturazione), con l'aspetto clinico di opacità e discolorazioni. Questa ipotesi è compatibile con la cronologia dello sviluppo della dentizione permanente (tab.1).

Dente	Inizio calcificazione		Completamento della corona	
	Maxilla	Mandibola	Maxilla	Mandibola
Centrale	3 mesi	3 mesi	4½ anni	3½ anni
Primo premolare	20 mesi	22 mesi	7 anni	6¼ anni
Secondo premolare	27 mesi	28 mesi	7½ anni	7½ anni
Primo molare	32 sett. in utero	32 sett. in utero	4¼ anni	3¼ anni
Secondo molare	27 mesi	27 mesi	7¼ anni	7½ anni
Terzo molare	8 anni	8 anni	14 anni	14 anni

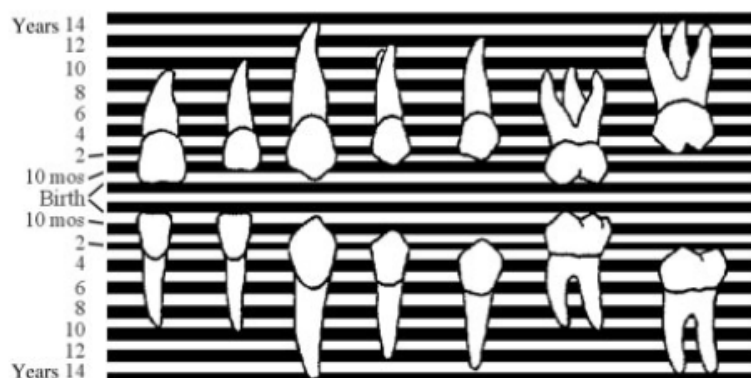


Tabella 9: cronologia dello sviluppo degli elementi permanenti

Gli elementi dentari più colpiti sono risultati i primi molari e gli incisivi superiori, con compromissione, in alcuni casi, dell'estetica del sorriso responsabile di ripercussioni di ordine psicologico (fig.2-3). La presenza di aree ipomineralizzate o di ipoplasia dello smalto espone l'elemento dentario ad un elevato rischio di carie ("Guideline on Caries-risk Assessment and Management for Infants, Children, and Adolescents", AAPD 2014) e alla comparsa di lesioni non cariose dello smalto.



Figura 5: difetti dello smalto di grado I a carico degli elementi 11, 12, 21, 22



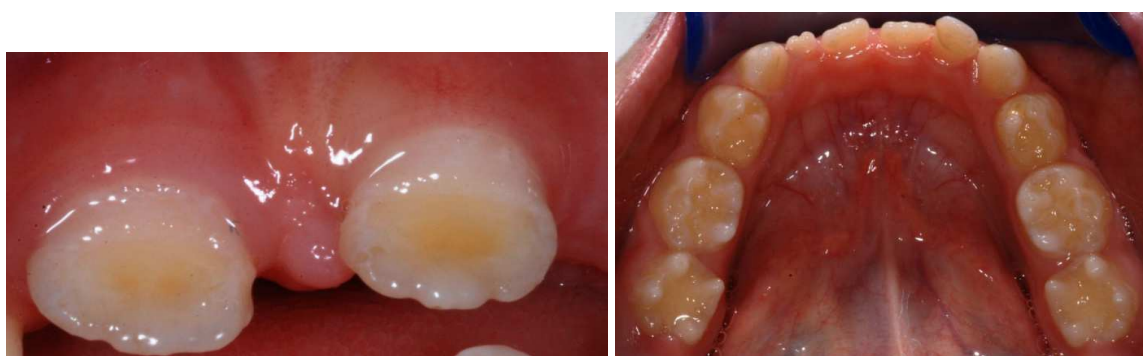
Figura 6: difetti dello smalto di grado I a carico degli elementi 11, 12, 13, 21, 22, 23



Figura 7: difetti dello smalto di grado II a carico degli elementi 11, 12, 21, 22



Figura 8: difetti dello smalto di grado II carico degli elementi 15, 17, 25, 27



**Figura 9: difetti dello smalto di grado IV a carico degli elementi 11, 21, 36, 46.
L'ipoplasia coinvolge anche gli elementi decidui 74, 75, 84, 85**

Le complicanze a lungo termine dei trattamenti oncologici in età pediatrica descritte in letteratura sono molteplici: agenesie, microdonzia, interruzione dello sviluppo radicolare, radici corte, radici sottili a forma di V, precoce chiusura degli apici, allargamento dello spazio pulpare, calcificazioni pulpari.

Le alterazioni dello sviluppo radicolare, nella maggior parte degli studi, sono state elencate in modo descrittivo, adottando metodi di indagine fortemente soggettivi (Dahllöf et al. 1988; Sonis et al. 1990; Näsman et al. 1994; Näsman et al. 1997; Oguz et al. 2003), o senza descrivere il metodo di indagine utilizzato (Maguire et al. 1987; Nunn et al. 1991; Kaste et al. 1997; Uderzo et al. 1997; Kaste et al. 1998; Minicucci et al. 2003; Vaughan et al. 2005, Avsar et al. 2007). Studi che utilizzino

metodi oggettivi sono rari; alcuni autori hanno proposto la misurazione computerizzata del rapporto tra le aree di radice e corona (Pajari et al. 1988; Näsman et al. 1997; Duggal 2003) e del rapporto tra la lunghezza di radice e corona (Hölttä et al. 2002).

In questo studio, per valutare la severità delle alterazioni a carico dello sviluppo degli elementi dentali, è stato utilizzato il Defect Index (Del) (Hölttä et al. 2002). Il Del comprende microdonzie, agenesie e anomalie a carico del rapporto tra lunghezza di radice e di corona (R/C ratio), quantificando in un unico valore numerico il grado complessivo di anomalia sviluppato dalla dentatura permanente di un soggetto. Maggiore è il valore dell'indice, maggiore è la deviazione dal normale sviluppo degli elementi dentari (assenza di anomalie: Del = 0). La validità e i limiti del Del sono stati verificati in studi precedenti (Hölttä et al. 2002; Hölttä et al. 2004; Hölttä et al. 2005; Cubukcu 2011). L'eccellente concordanza intra-esaminatore (il calcolo del k di Cohen per l'esaminatore che ha analizzato le panoramiche del gruppo di studio e del gruppo controllo ha fornito un valore di 0,85, concordanza quasi perfetta) indica che il metodo utilizzato è ripetibile e affidabile. Il Del è stato utilizzato per la prima volta da Hölttä et al. (2002) per valutare le alterazioni dentali sviluppate in un gruppo di pazienti trattati per neuroblastoma ad alto rischio, sottoposti o meno a TBI. I valori medi del Del riportati dagli autori sono stati 70 +/- 30,3 (range 28-117) per il gruppo sottoposto a TBI, 15,3 +/- 9,3 (range 4-34) nel gruppo non sottoposto a TBI e 1,8 +/- 3,9 nel gruppo di controlli sani. In uno studio più recente Cubukcu et al. (2011) hanno utilizzato lo stesso indice in un gruppo di pazienti in remissione da tumori solidi e linfomi. Il valore medio del Del è risultato 10,88 +/- 11,2 (range 0-49) nel gruppo di studio e 1,9 +/- 2,7 nel gruppo controllo. In accordo con questi valori, il nostro studio ha riportato un valore medio del Del di 19,9 +/- 21,2 (range 0-87) nel gruppo di studio e di 1,2 +/- 2,3 (range 0-6) nel gruppo controllo. I valori medi più elevati si sono riscontrati nel sottogruppo sottoposto alle terapie oncologiche ad un'età inferiore ai 3 anni (34,7 +/- 34,2), analogamente a quanto riportato da Hölttä et al..

Questi valori, a causa dell'impossibilità di misurare sull'OPT molti elementi (circa il 25% nei due gruppi di questo studio), sembrano sottostimare l'entità delle

alterazioni sviluppate: sebbene il Del costituisca un indice complessivo delle anomalie, il suo valore è strettamente correlato al numero di elementi dentali chiaramente visibili sull'OPT e con una radice completamente formata. Per questo motivo si sono confrontate le percentuali di elementi dentali affetti all'interno delle singole categorie che definiscono l'indice complessivo: agenesia (D5), microdonzia (D4), alterazione del R/C ratio modesta (D1), severa (D2), molto severa (D3).

La prevalenza di agenesie in un gruppo di pazienti in remissione da tumori solidi e linfomi trattati con CT o CT+RT è stata quantificata in 16,2% (Cubukcu et al. 2011). In questo studio la prevalenza di agenesie nel gruppo di studio è risultata del 16,0% (fig 6-7) e la differenza rispetto al gruppo controllo è risultata statisticamente significativa. L'aggiunta di RT craniale alla CT non sembra costituire un fattore aggravante, tuttavia le ridotte dimensioni del campione e la disomogeneità dei sottogruppi per tipo di terapia non consentono considerazioni a riguardo. Altri studi simili non sono comparabili poiché includono nel calcolo le agenesie dei terzi molari (Alpaslan 1999; Oguz et al. 2004; Maciel et al. 2009). La prevalenza di agenesie da noi osservata è d'altra parte significativamente inferiore rispetto a quella del 31% riportata da Hölttä et al. (2005) in un gruppo di pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali, precedentemente trattati con chemioterapia ad alto dosaggio (HDCT) associata o meno a TBI.

L'incremento del numero di elementi agenetici risulta dunque correlabile al dosaggio dei farmaci e al tipo di trattamento, rendendo maggiormente a rischio i soggetti sottoposti a regimi mieloablativi pre-trapianto.

L'età al momento delle terapie appare essere il maggiore fattore di rischio per lo sviluppo di agenesie: nello studio di Uderzo et al. (1997) l'età media dei pazienti al momento del trapianto è più elevata rispetto a quella dello studio di Hölttä et al. (9 vs 4,3 anni) e, dopo lo stesso tipo di trattamento, la prevalenza di agenesie è inferiore (11% vs 31%). Hölttä et al. hanno documentato una prevalenza di agenesie del 77 % nel gruppo sottoposto a terapie al di sotto dei 3 anni e del 40% tra i 3,1 e i 5 anni. Anche nel presente studio la totalità dei D5 è stata riscontrata nei pazienti sottoposti alle terapie al di sotto dei 5 anni, con una prevalenza del 42,9% nel sottogruppo Y e dell'11,1% nel sottogruppo M. L'effetto citotossico della

CT e RT nei primi anni di vita predisporrebbe ad una interruzione irreversibile dello sviluppo del germe dentale (vedi tab 1). Gli elementi più colpiti sono i secondi molari e i secondi premolari. All'età di 5 anni gli elementi dentali permanenti si trovano già in fase di mineralizzazione, ad eccezione dei terzi molari; conseguentemente dopo tale età può solo comparire l'agenesia dei denti del giudizio.



Figura 10: agenesia del 34



Figura 11: agenesia del 35

La microdonzia (D4) costituisce un riscontro piuttosto raro nella popolazione; si osserva più spesso in associazione a quadri sindromici (es. sindrome di Down, displasia ectodermica) (Ahmed et al. 2009). Studi effettuati su modelli in gesso in diverse popolazioni hanno riportato valori di prevalenza compresi tra 1,6% e 3,1% (Chung 1972; Ooshima 1996).

Hutton et al. (2010) e Maguire et al. (1987) descrivono la presenza di microdonzia esclusivamente in soggetti sottoposti a terapie oncologiche al di sotto dei 3,5 anni. Nello studio di Hutton et al. su un campione di 120 pazienti, la più alta percentuale di denti microdontici (20%) è stata riscontrata nei pazienti sottoposti a HDCT e TCSE. Il più recente studio in questo campo è stato realizzato da Hölttä et al. (2005) su un campione di 55 pazienti sottoposti a HDCT in associazione o meno a TBI, in cui microdonzia è stata evidenziata nel 44% dei soggetti campione, nel 2% dei controlli sani e nel 75% dei soggetti di età < 3 anni al momento delle terapie, con un numero medio di elementi microdontici per soggetto pari a 2,8. Nel nostro studio, la prevalenza di microdonzia nel gruppo di studio è risultata del 24,0% vs 0% nel gruppo controllo. Come per le agenesie dentali, la maggior parte dei D4 è

stata rilevata nel sottogruppo Y (13,2% degli elementi esaminati), con un numero medio di elementi microdontici per soggetto pari a 2,6 e una prevalenza del 42,9% (fig.8-10).

Confrontare i dati presenti in letteratura riguardo il dato microdonzia risulta complesso, a causa dell'assenza di un indice di riferimento validato in grado di classificare oggettivamente un dente come microdontico. Nel presente studio e in quelli citati viene considerato microdontico un dente eccezionalmente piccolo, dalle dimensioni della corona inferiori alla metà delle dimensioni considerate "normali", è quindi possibile che i dati sottostimino la reale prevalenza dell'anomalia.

La terapia oncologica in età < 5 anni costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di microdonzia e questo rischio è maggiore nei soggetti sottoposti a regimi di trattamento mieloablativi pre-trapianto.



Figura 12: microdonzia dell'elemento 35
42



Figura 13: microdonzia dell'elemento



Figura 14: microdonzia degli elementi 14, 15 e grave (D3) alterazione radicolare del
16

Cubukcu et al. (2011) hanno riportato la presenza di alterazioni radicolari nell'86,4% dei soggetti in remissione da tumori solidi e linfomi a carico del 37,7% degli elementi analizzati. La percentuale di elementi affetti riportata da Hölttä et al. (2002) è del 21,4% nel sottogruppo di pazienti non esposti a TBI e del 57,6% nel sottogruppo esposto a TBI. In uno studio più recente (2005) Hölttä et al. hanno valutato il rapporto R/C degli elementi dentali di 52 soggetti precedentemente sottoposti a HDCT +/- TBI e TCSE, confrontando i rapporti a carico di ogni singolo dente con i corrispondenti valori medi, specifici per sesso, calcolati in una popolazione sana. Gli autori hanno riportato alterazioni della lunghezza radicolare relativa nel 77% degli elementi analizzati con le alterazioni più severe concentrate nel gruppo sottoposto a TBI.

I risultati del presente studio hanno mostrato un alterato sviluppo radicolare (categorie D1, D2, D3) in 42 su 50 pazienti del gruppo di studio (84,0%) a carico di 253 su 1045 elementi dentari analizzati (24,2%) e in 18 su 50 soggetti del gruppo controllo (36,0%) a carico di 40 su 1081 elementi analizzati (3,7%). Nel 8,3% dei casi le alterazioni sono risultate severe o molto severe, delineando situazioni descritte in letteratura con i termini "short roots", "arrested root development", "V-shaped tapering roots", "early apical root closure". Si evidenzia che la R/C ratio, a fronte dei vantaggi forniti quali il superamento dell'ingrandimento sull'OPT delle misure lineari, non consente di individuare alterazioni dello sviluppo radicolare quali radici eccezionalmente sottili.

Nel nostro studio la disomogeneità numerica dei sottogruppi CT, CT+RT, TCSE non consente di formulare ipotesi relative all'influenza del tipo di trattamento sul processo di formazione radicolare, tuttavia i dati riportati da studi precedenti sembrano indicare che la CT da sola sia associata ad alterazioni radicolari anche severe e che l'associazione CT+RT aumenti questo rischio. Ancora una volta sono i soggetti sottoposti a regimi di trattamento mieloablativi pre-trapianto (HDCT+/-TBI) a riportare le alterazioni più severe.

Per quanto riguarda il ruolo dell'età al momento delle terapie, i dati presenti in letteratura sono discordanti. Näsmann et al. (1997) hanno concluso che più giovane è il paziente al momento delle terapie, maggiori sono le alterazioni attese

a carico dello sviluppo radicolare. I nostri risultati sembrano confermare questa ipotesi, mostrando come le categorie D2 e D3 si concentrino nel sottogruppo Y. I risultati riportati da Hölttä et al. (2005) non sono pienamente in accordo: le alterazioni più severe sono state osservate nei pazienti di età 3,1-5 anni al momento del TCSE; al contrario i pazienti < 3 anni hanno riportato alterazioni di minor gravità. Questa differenza potrebbe essere spiegata dal diverso approccio metodologico utilizzato nei due studi (valutazione delle aree di corona e radice nel primo e delle lunghezze nel secondo), tuttavia Hölttä et al. hanno suggerito vi sia una spiegazione biologica alla base dei risultati. Tra i 3 e i 5 anni si completa la formazione della corona e ha inizio il processo di rizogenesi a livello di incisivi, canini e primi molari permanenti, elementi in cui le cellule in fase di proliferazione attiva, quindi più suscettibili all'insulto citotossico della terapia, sono a livello della guaina di Hertwig; prima dei 3 anni, le cellule nella regione della futura radice del dente si trovano ad uno stadio ancora indifferenziato e sono dunque meno suscettibili agli insulti citotossici. Dopo i 5 anni sono suscettibili agli insulti citotossici premolari e secondi molari.

L'età dentale media comparata con la rispettiva età cronologica dei pazienti sottoposti a terapie oncologiche è risultata superiore rispetto a quella evidenziata nel gruppo controllo e la differenza è risultata statisticamente significativa. I valori riportati sono in linea con altri studi presenti in letteratura (Vasconcelos et al. 2008; van der Pas-van Voskuilen et al. 2009). Questa osservazione conferma il ruolo delle terapie oncologiche nel determinare una prematura chiusura degli apici radicolari.

La calcificazione della dentatura permanente comincia al momento della nascita o poco successivamente e richiede circa 15 anni, escludendo i terzi molari. Dopo il completo sviluppo della corona, le cellule della guaina di Hertwig danno inizio al processo di formazione della radice. I primi segni di sviluppo radicolare sono visibili sull'OPT approssimativamente dall'età di 3 anni (incisivi centrali e primi molari) e all'età di 7,5 anni (secondi molari). Insulti ambientali possono intervenire durante il processo di odontogenesi alterando il pattern di crescita degli elementi dentali. Trattandosi di un processo lento, è prevedibile un periodo di latenza di almeno 1-2 anni prima che i segni delle possibili alterazioni siano visibili sulla

OPT. Ad una determinata età dentale le alterazioni sviluppate possono essere diverse nei vari elementi interessati. Le terapie oncologiche possono condurre allo sviluppo di agenesia dentale, di microdonzia e di ipoplasia severa dello smalto quando i denti sono in uno stadio precoce di formazione e all'instaurarsi di alterazioni dello sviluppo radicolare e di opacità dello smalto quando i denti sono in uno stadio di formazione più tardivo. Le complicanze della terapia oncologica si possono osservare solo a completamento dello sviluppo radicolare avvenuto, quindi anche a molti anni di distanza dal termine delle terapie. Oltre all'età, il tipo di terapia e il dosaggio influiscono sulla tipologia di anomalie dentali.

Dal punto di vista patogenetico, mentre la tossicità dei singoli agenti chemioterapici sull'odontogenesi rimane oscura nell'uomo, studi su animali hanno dimostrato che gli agenti alchilanti agiscono, per la capacità di legarsi alle cellule in fase S del ciclo cellulare, determinando l'apoptosi delle cellule mesenchimali primitive e dei pre-odontoblasti della polpa. La Ciclofosfamida (Koppang 1973; Näsman et al. 1996), la Vincristina (Stene 1978; Lyaruu et al. 1995), l'Actinomicina D (Adkins 1972; Lyaruu et al. 1997), la Doxorubicina (Dahl 1985; Karim et al. 1989) e la Daunorubicina (Lyaruu et al. 1999) sono state causa di effetti tossici dose-dipendenti per lo sviluppo dei germi di denti di ratto e di criceto in colture d'organo. Oltre ad interferire con il ciclo cellulare, questi farmaci sono in grado di bloccare i meccanismi di trasporto del calcio a livello degli ameloblasti maturi, portando alla comparsa di difetti dello smalto, e interferiscono con la secrezione di collagene e di matrice da parte degli odontoblasti della guaina di Hertwig. Analogamente, l'attività mitotica delle cellule del germe dentale rende queste cellule suscettibili alla RT, che sembra possa agire anche in modo indiretto danneggiando lo stroma fibrovascolare del germe dentale (Rubin 1984). La dose minima in grado di produrre alterazioni dentali sembra essere di 4 Gy (Fromm et al. 1986).

Il tipo e la severità delle anomalie dentali risultano correlate allo stadio di sviluppo dentale, al tipo di trattamento e alla dose della terapia: più precoce è la terapia, precisamente intorno ai 3 anni, maggiori sono gli effetti avversi sulla dentizione.

9. Casi Clinici

n.1



	NUMERO DENTE														
	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	
<i>Del Score</i>	D5	D3	D4	D4	D0	D4	D2	D1	D1	D0	D4	D5	D3	D3	
<i>Punteggio</i>	5	3	4	4	0	4	2	1	1	0	4	5	3	3	tot: 39
	Total Del Score														87
<i>Punteggio</i>	5	3	5	4	1	3	3	3	3	1	4	5	3	5	tot: 48
<i>Del Score</i>	D5	D3	D5	D4	D1	D3	D3	D3	D3	D1	D4	D5	D3	D5	
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	
	NUMERO DENTE														

Z. L., 12 anni, maschio, in remissione da neuroblastoma toracico diagnosticato all'età di 2 anni e sottoposto a CT.

Il pz ha sviluppato:

- agenesia degli elementi 17, 25, 35, 37, 45, 47
- microdonzia degli elementi 12, 14, 15, 24, 34, 44
- gravi alterazioni dello sviluppo radicolare degli elementi 16, 26, 27, 31, 32, 36, 41, 42, 46.

n.2



	NUMERO DENTE														
	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	
<i>Del Score</i>	D1	D3	D3	D3	D2	D3	D3	D3	D3	D2	D1	D1	D3	D5	
<i>Punteggio</i>	1	3	3	3	2	3	3	3	3	2	1	1	3	5	tot: 36
	Total Del Score														73
<i>Punteggio</i>	5	3	3	3	0	3	1	1	3	3	3	3	3	3	tot: 37
<i>Del Score</i>	D5	D3	D3	D3	D0	D3	D1	D1	D3	D3	D3	D5	D3	D3	
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	
	NUMERO DENTE														

P.M, 19 anni, maschio, in remissione da rhabdomiosarcoma linguale diagnosticato all'età di 2 anni e sottoposto a CT+RT craniale localizzata e chirurgia.

Il pz ha sviluppato:

- dismorfia facciale da asimmetria mandibolare trattata chirurgicamente
- agenesia degli elementi 27, 47
- gravi alterazioni dello sviluppo radicolare degli elementi 11, 12, 14, 15, 16, 26, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 42, 44, 45, 46.
- DMFT: 19

n.3



	NUMERO DENTE														
	1 7	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	
<i>Del Score</i>	N D	D 0	N D	N D	D 4	D 4	D 4	D 4	N D	D 4	N D	N D	D 0	N D	
<i>Punteggio</i>	/	0	/	/	4	4	4	4	/	4	/	/	0	/	tot: 20
	Total Del Score														45
<i>Punteggio</i>	/	0	/	/	4	4	4	4	/	4	5	/	0	/	tot: 25
<i>Del Score</i>	N D	D 0	N D	N D	D 4	D 4	D 4	D 4	N D	D 4	D5	N D	D 0	N D	
	4 7	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	
	NUMERO DENTE														

R.L., 7 anni, maschio, in remissione da Linfoistocitosi Emofagocitica Familiare diagnosticata a pochi mesi e sottoposto a CT e TCSE.

Il pz ha sviluppato:

- agenesia dell'elemento 34
- microdonzia degli elementi 11, 12, 13, 21, 23, 31, 33, 41, 42, 43.

Causa la giovane età, molti elementi non sono ancora valutabili; per questo motivo è ragionevole aspettarsi un aumento del Del

n.4



	NUMERO DENTE														
	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	
<i>Del Score</i>	D0	D0	D0	D0	D0	D0	D0	D0	D0	D0	D0	D0	D0	D0	
<i>Punteggio</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	tot: 0
	Total Del Score														1
<i>Punteggio</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	tot: 0
<i>Del Score</i>	D0	D0	D0	D0	D0	D0	D0	D0	D0	D0	D1	D0	D0	D0	
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	
	NUMERO DENTE														

D.M., 15 anni, maschio, in remissione da Leucemia Acuta Linfoblastica diagnosticata a 6 anni e sottoposto a CT+RT craniale (18 Gy).

Il paziente non ha sviluppato anomalie dello sviluppo degli elementi dentali.

Clinicamente si riscontrano difetti dello smalto di grado I e II a carico di numerosi elementi.

10. Strategie di prevenzione e terapia

Questo studio, realizzato con l'obiettivo di valutare le caratteristiche dell'apparato stomatognatico in pazienti in età evolutiva in remissione da patologie oncologiche, permette di trarre le seguenti conclusioni.

I soggetti sottoposti a chemio e /o radioterapia presentano un maggior rischio di carie rispetto ai soggetti sani, a causa di fattori di rischio sistemici e comportamentali presenti in corso di terapie. Per quanto riguarda il lungo termine la sola chemioterapia non appare rappresentare un fattore di rischio; al contrario, la radioterapia a carico del distretto testa-collo, per la condizione di iposalivazione che può persistere dopo il suo termine, rappresenta un fattore di rischio.

I soggetti sottoposti a chemio e /o radioterapia presentano un maggior rischio di sviluppare anomalie dello sviluppo dentale (agenesie dentali, microdonzia e alterazioni dello sviluppo radicolare, compresa la prematura chiusura degli apici) rispetto ai soggetti sani; il rischio di sviluppare anomalie diminuisce all'aumentare dell'età del paziente al momento della terapia, risultando a più alto rischio i bambini sottoposti a terapie ad un'età inferiore ai 5 anni. I soggetti sottoposti a chemio e /o radioterapia presentano inoltre un maggior rischio di sviluppare difetti strutturali dello smalto (opacità e ipoplasie) rispetto ai soggetti sani; la gravità dei difetti è inversamente correlata all'età in cui sono state attuate le terapie; si evidenzia come questo dato non sia descritto in letteratura.

Nell'ambito del follow-up medico previsto al termine delle terapie, in considerazione del fatto che le alterazioni patologiche correlate alla citotossicità dei farmaci si manifestano a lungo termine, risulta evidente la necessità di uno stretto monitoraggio nel tempo del cavo orale del paziente, in relazione alle previste anomalie che possono essersi manifestate nel corso dello sviluppo degli elementi dentali.

Durante la fase di remissione, il ripristino delle funzioni immunologiche ed ematologiche del soggetto consente di eseguire tutte le terapie odontoiatriche di routine e quelle necessarie al ripristino funzionale ed estetico del cavo orale.

Le “Linee guida per la promozione della salute orale e la prevenzione delle patologie orali negli individui in età evolutiva che devono essere sottoposti a terapia chemio e/o radio” emanate dal Ministero della Salute nel 2010 sottolineano che “è doveroso rinforzare l’educazione sanitaria rivolta ai soggetti guariti dal cancro e ai loro genitori/caregivers, tramite adeguate manovre di igiene orale domiciliare e una corretta dieta non cariogena” e che “frequenti follow-up odontoiatrici e accurati monitoraggi sono richiesti per consentire una diagnosi precoce delle lesioni cariose sì da limitare la necessità di procedure invasive”.

L’obiettivo primario è la prevenzione della patologia cariosa che si realizza attraverso la valutazione individuale del rischio di carie (Caries Risk Assessment). I fattori e gli indicatori di rischio utilizzati nei modelli di valutazione del rischio carie comprendono: l’esperienza pregressa di carie, l’apporto di carboidrati con la dieta, l’igiene orale, l’esposizione ai composti fluorati, fattori salivari, il titolo di batteri cariogeni (*S. Mutans* e *Lactobacilli*) e lo status socioeconomico.

La diminuzione del flusso salivare evidenziata in pazienti in remissione da patologie oncologiche e associata al trattamento chemioterapico e radioterapico concorre ad incrementare il rischio. Fisiologicamente la saliva ha un effetto di detersione e lubrificazione dei tessuti duri e molli presenti all’interno del cavo orale e contiene sostanze che le conferiscono capacità antibatteriche di tipo specifico e aspecifico, quali sistemi enzimatici come lattoferrina, lisozima, lattoperossidasi. I sistemi salivari bicarbonato e fosfato, legando gli ioni H⁺, tamponano il pH acido e lo riportano sopra la soglia di demineralizzazione e la presenza di ioni calcio e fosfato permette di remineralizzare le superfici demineralizzate.

Di qui l’opportunità della valutazione del flusso salivare stimolato, che può essere effettuata in modo semplice, facendo masticare al paziente una gomma di paraffina, raccogliendo la saliva all’interno di un misurino e misurandone il volume dopo 5 minuti. Il flusso salivare stimolato, misurato in ml/min, è considerato ridotto per valori inferiori a 0,3 ml/min. Test salivari disponibili in commercio a costi relativamente contenuti, che permettono di testare la capacità tampone della

saliva e di quantificare i livelli salivari di Streptococcus Mutans e Lactobacillus, sono consigliati nei pazienti in remissione da patologie oncologiche per monitorare il rischio di carie.

Nei pazienti con difetti dello smalto di tipo qualitativo e/o quantitativo, fattori di rischio per la patologia cariosa, sono fortemente indicati una alimentazione povera di cibi e bevande acide e l'utilizzo di composti fluorati (dentifrici, gel, vernici) e di altri agenti remineralizzanti (CPP-ACP: Casein Phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate).

Sempre in considerazione del più elevato rischio di carie, per tutti i bambini in remissione da patologia oncologica è indicata la sigillatura dei solchi e delle fessure della superficie oclusale degli elementi dentali neoerotti, quando isolabili con diga di gomma.

L'eventuale perdita prematura di elementi dentari decidui a causa di carie destruenti intervenute nel corso delle terapie oncologiche impone la necessità di effettuare una valutazione dello spazio presente in arcata e di pianificare, se indicato, l'utilizzo di mantenitori di spazio.

La presenza di condizioni di ipodonzia e/o di microdonzia a carico di numerosi elementi può compromettere la funzione masticatoria, rendendo necessari interventi di tipo restaurativo, ortodontico o di riabilitazione protesica, prima provvisoria e a fine crescita definitiva, di tipo implanto-protesico. Per quanto concerne la gestione ortodontica di questi pazienti, l'American Academy of Pediatric Dentistry (2008) sottolinea che non vi sono allo stato attuale linee guida di riferimento. Risulta comunque imperativo eseguire un attento set-up ortodontico prima dell'inizio della terapia, al fine di individuare anomalie dentali, in particolare a carico delle strutture radicolari, al fine di ridurre il rischio di riassorbimenti radicolari di tipo iatrogeno.

11. Considerazioni conclusive

La riduzione della mortalità associata a patologie oncologiche in età evolutiva si accompagna alla comparsa di complicanze a lungo termine delle terapie, che coinvolgono in modo particolare il cavo orale. La bocca è un importante strumento di comunicazione verbale e non verbale e la presenza di selle edentule e di anomalie dello sviluppo degli elementi permanenti, in particolare a livello del settore frontale, può interferire negativamente con l'integrazione sociale del bambino-adolescente, in particolare nelle relazioni con i coetanei. I genitori dei bambini e degli adolescenti reclutati nello studio hanno aderito con entusiasmo, manifestando interesse per la salute orale e l'estetica del sorriso dei figli, riconoscendo ad esse un ruolo centrale nella definizione della qualità di vita. Nel corso della attività assistenziale seguita al reclutamento, il coinvolgimento delle famiglie è stato confermato dall'impegno profuso nel promuovere nei figli l'adozione di corretti stili di salute orale, testimoniati in primo luogo da una adeguata igiene orale domiciliare.

Per quanto riguarda la gestione odontoiatrica, i casi clinici più complessi hanno richiesto interventi di riabilitazione di tipo conservativo, ortodontico e protesico, tramite il ricorso a soluzioni interlocutorie durante l'adolescenza e la progettazione di riabilitazioni definitive di tipo fisso al termine della crescita.

In questo contesto si evidenzia che i Livelli Essenziali di Assistenza odontoiatrica della regione Emilia-Romagna tutelano nell'ambito delle vulnerabilità sanitarie i "bambini affetti da patologie oncoematologiche", garantendo terapie odontoiatriche e ortodontiche anche nella fase successiva alle terapie, fino al compimento della maggiore età. Sono tuttavia esclusi interventi di riabilitazione protesica; solo in pazienti in fase post-trapianto, compreso il TCSE, sono garantiti, in presenza di "grave deficit masticatorio conseguente alla fase di preparazione pretrapianto", interventi di riabilitazione protesica di tipo mobile nei 2 anni successivi al termine delle terapie. Questo consente di riabilitare protesicamente pazienti che hanno subito estrazioni dentarie multiple durante la fase di bonifica odontoiatrica che precede il trapianto. Il periodo di follow-up di 2 anni risulta però troppo breve per intercettare in pazienti in età evolutiva anomalie dello sviluppo dentario responsabili di lacune.

In pazienti che hanno subito un trattamento radioterapico a livello del distretto cefalico sono garantite terapie odontoiatriche e riabilitazioni protesiche di tipo mobile con sostituzione ogni 5 anni.

La normativa vigente in ambito assistenziale limita la possibilità di accedere a riabilitazioni di tipo protesico e, quando questo è previsto, è contemplato esclusivamente il ricorso a soluzioni protesiche di tipo mobile, non ottimali in soggetti giovani sia dal punto di vista estetico sia funzionale.

Bibliografia

Adkins KF. *The effect of actinomycin D on differentiation of odontoblasts in the rat.* Arch Oral Biol. 1972;17:323–328.

Ahmed B, Yazdanie N. *Hypodontia and Microdontia associated with hereditary ectodermal dysplasia.* J Coll Physicians Surg Pak. 2009 Mar;19(3):192/4.

Aine L, Mäki M, Collin P, Keyriläinen O. *Dental enamel defects in celiac disease.* J Oral Pathol Med. 1990 Jul;19(6):241-5.

Alberth M, Kovalecz G, Nemes J, Máth J, Kiss C, Márton IJ. *Oral health of long-term childhood cancer survivors.* Pediatr Blood Cancer. 2004 Jul;43(1):88-90.

Alpaslan G, Alpaslan C, Gögen H, Oğuz A, Cetiner S, Karadeniz C. *Disturbances in oral and dental structures in patients with pediatric lymphoma after chemotherapy: a preliminary report.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1999 Mar;87(3):317-21.

American Academy of Pediatric Dentistry. *Guideline on Dental Management of Pediatric Patients Receiving Chemotherapy, Hematopoietic Cell Transplantation, and/or Radiation.* http://www.aapd.org/media/Policies_Guidelines/G_Chemo.pdf

Avşar A, Elli M, Darka O, Pinarli G. *Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood cancer survivors.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007;104:781-9.

Chung CS, Niswander JD, Runck DW, Bilben SE, Kau MC. *Genetic and epidemiologic studies of oral characteristics in Hawaii's school children: dental anomalies.* Am J Phys Anthropol. 1972 May;36(3):427-33. No abstract available.

Cubukcu CE, Sevinir B, Ercan I. *Disturbed dental development of permanent teeth in children with solid tumors and lymphomas.* Pediatr Blood Cancer. 2012 Jan;58(1):80-4. doi: 10.1002/pbc.22902. Epub 2011 Jan 19.

Dahl JE. *Immediate and delayed effects of repeated doxorubicin injections on rat incisor mesenchymal cells.* Acta Odontol Scand. 1985;43:155–162.

Dahllöf G, Barr M, Bolme P, et al. *Disturbances in dental development after total body irradiation in bone marrow transplant recipients.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1988; 65:41–44.

Demirjian A, Goldstein H, Tanner J M 1973 *A new system of dental age assessment.* Human Biology 45: 211–227.

Dens F, Boute P, Otten J, et al. *Dental caries, gingival health, and oral hygiene of long term survivors of paediatric malignant diseases.* Arch Dis Child 1995;72:129–132.

Duggal MS. *Root surface areas in long-term survivors of childhood cancer*. Oral Oncol. 2003;39:178–183.

Estilo CL, Huryn JM, Kraus DH, Sklar CA, Wexler LH, Wolden SL, Zlotolow IM. *Effects of therapy on dentofacial development in long-term survivors of head and neck rhabdomyosarcoma: the memorial sloan-kettering cancer center experience*. J Pediatr Hematol Oncol 2003;25:215-22.

Fromm M, Littman P, Raney RB, et al. *Late effects after treatment of twenty children with soft tissue sarcomas of the head and neck. Experience at a single institution with a review of the literature*. Cancer. 1986;57:2070–2076.

Haupt R, Spinetta JJ, Ban I, Barr RD, Beck JD, Byrne J, Calaminus G, Coenen E, Chesler M, D'Angio GJ, Eiser C, Feldges A, Gibson F, Lackner H, Masera G, Massimo L, Magyarosy E, Otten J, Reaman G, Valsecchi MG, Veerman AJ, Penn A, Thorvildsen A, van den Bos C, Jankovic M; International Berlin-Frankfurt-Münster Study Group Early and Late Toxicity Educational Committee (I-BFM-SG ELTEC). *Long term survivors of childhood cancer: cure and care. The Erice statement*. Eur J Cancer 2007; 43(12):1778-80.

Henderson ES, McArthur J. *Diagnosis, classification, and assessment of response to treatment*. In: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF. Leukemia, 7th Edition. Philadelphia, PA: Saunders; 2002:227-48.

Höltta P, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala UM, Wolf J, Nyström M, Hovi L. *Long-term adverse effects on dentition in children with poor-risk neuroblastoma treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation with or without total body irradiation*. Bone Marrow Transplant. 2002;29:121–127.

Höltta P, Hovi L, Pihkala-Saarinen UM, et al. *Disturbed root development of permanent teeth after pediatric stem cell transplantation*. Cancer 2005;7:1484–1493.

Höltta P, Nyström M, Evalahti M, et al. *Root-crown ratios of permanent teeth in a healthy population assessed from panoramic radiographs*. Eur J Orthod 2004;26:491–497.

Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, Wahlin YB, Ohrn KE, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT; Dysgeusia Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). *A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapy*. Support Care Cancer (2010) 18:1081–1087.

Hutton A, Bradwell M, English M, Chapple I. *The oral health needs of children after treatment for a solid tumour or lymphoma*. Int J Paed Dent 2010;20:15-23.

Jaffe N. *Osteosarcoma: review of the past, impact on the future. The American experience*. Cancer Treat Res. 2010;152:239-62.

Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, Dutilh J, Fulton JS, Jankovic L, Lopes NN, Mello AL, Muniz LV, Murdoch-Kinch CA, Nair

- RG, Napeñas JJ, Nogueira-Rodrigues A, Saunders D, Stirling B, von Bültzingslöwen I, Weikel DS, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT; Salivary Gland Hypofunction/Xerostomia Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). *A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life*. Support Care Cancer. 2010 Aug;18(8):1039-60. Epub 2010 Mar 17.
- Karim AC, Woltgens JH, Bervoets TJ, Lyaruu DM, Bronckers AL. *Effect of adriamycin on hamster molar tooth development in vitro: 1. Morphological changes*. Anat Rec. 1989;225: 318–328.
- Kaste SC, Goodman P, Leisenring W, Stovall M, Hayashi RJ, Yeazel M, Beiraghi S, Hudson MM, Sklar CA, Robison LL, Baker KS. *Impact of Radiation and Chemotherapy on Risk of Dental Abnormalities. A Report From the Childhood Cancer Survivor Study*. Cancer 2009;115:5817-27.
- Kaste SC, Hopkins KP, Bowman LC, Santana VM. *Dental abnormalities in children treated for neuroblastoma*. Med Pediatr Oncol. 1998;30:22–27.
- Kaste SC, Hopkins KP, Jones D, Crom D, Greenwald CA, Santana VM. *Dental abnormalities in children treated for acute lymphoblastic leukemia*. Leukemia. 1997;11:792–796.
- Koppang HS. *Histomorphologic investigations on the effect of cyclophosphamide on dentinogenesis of the rat incisor*. Scand J Dent Res. 1973;81:383–396.
- Lind V. *Short root anomaly*. Scand J Dent Res 1972; 80:85–93.
- Lindvall AM, Omnell KA, Schildt BE. *The effect of roentgen irradiation on the formation of enamel and dentin in maxillary rat incisors*. Scand J Dent Res. 1972;80:253–263.
- Lyaruu DM, van Duin MA, Bervoets TJ, Bronckers AL, Woltgens JH. *Daunorubicin-induced pathology in the developing hamster molar tooth germ in vitro*. Cancer Detect Prev. 1999;23:343–350.
- Lyaruu DM, van Duin MA, Bervoets TJ, Woltgens JH, Bronckers AL. *Effects of vincristine on the developing hamster tooth germ in vitro*. Connect Tissue Res. 1995;32:281–289.
- Lyaruu DM, van Duin MA, Bervoets TJ, Woltgens JH, Bronckers AL. *Effects of actinomycin D on developing hamster molar tooth germs in vitro*. Eur J Oral Sci. 1997;105:52–58.
- Maciel JCC, Galvão de Castro Jr C, Lunardi Brunetto A, Pons Di Leone L, Dias da Silveira HE. *Oral Health and Dental Anomalies in Patients Treated for Leukemia in Childhood and Adolescence*. Pediatr Blood Cancer 2009;53:361–5.

Maguire A, Craft AW, Evans RG, et al. *The long-term effects of treatment on the dental condition of children surviving malignant disease*. *Cancer*. 1987;60:2570–2575.

Marron A, Carratalà J, González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Alcaide F, Gudiol F. *Serious complications of bacteremia caused by Viridans streptococci in neutropenic patients with cancer*. *Clin Infect Dis*. 2000 Nov;31(5):1126-30.

Minicucci EM, Lopes LF, Crocci AJ. *Dental abnormalities in children after chemotherapy treatment for acute lymphoid leukemia*. *Leuk Res*. 2003;27:45–50.

Ministero della Salute. *Linee guida per la promozione della salute orale e la prevenzione delle patologie orali negli individui in età evolutiva che devono essere sottoposti a terapia chemio e/o radio*.
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1309_allegato.pdf

Näsman M, Björk O, Söderhäll S, Ringden O, Dahllöf G. *Disturbances in the oral cavity in pediatric long-term survivors after different forms of antineoplastic therapy*. *Pediatr Dent*. 1994;16:217–223.

Näsman M, Forsberg CM, Dahllöf G. *Long-term dental development in children after treatment for malignant disease*. *Eur J Orthod*. 1997;19:151–159.

Näsman M, Hammarström L. *Influence of the antineoplastic agent cyclophosphamide on dental development in rat molars*. *Acta Odontol Scand*. 1996;54:287–294.

Näsman M, Hultenby K, Forsberg CM. *A scanning electron microscopy study of disturbances in the developing rat molar induced by cyclophosphamide*. *Acta Odontol Scand*. 1997;55:186–191.

Nunn JH, Welbury RR, Gordon PH, Kernahan J, Craft AW. *Dental caries and dental anomalies in children treated by chemotherapy for malignant disease: a study in the north of England*. *Int J Paediatr Dent*. 1991;1:131–135.

Oğuz A, Cetiner S, Karadeniz C, Alpaslan G, Alpaslan C, Pinarli G. *Long-term effects of chemotherapy on orodental structures in children with non-Hodgkin's lymphoma*. *Eur J Oral Sci*. 2004 Feb;112(1):8-11.

Ooshima T, Ishida R, Mishima K, Sobue S. *The prevalence of developmental anomalies of teeth and their association with tooth size in the primary and permanent dentitions of 1650 Japanese children*. *Int J Paediatr Dent*. 1996 Jun;6(2):87-94.

Pajari U, Larmas M, Lanning M. *Caries incidence and prevalence in children receiving antineoplastic therapy*. *Caries Res* 1988; 22:318–320.

Paolini S, Gazzola A, Sabbatini E, Bacci F, Pileri S, Piccaluga PP. *Pathobiology of acute lymphoblastic leukemia*. *Semin Diagn Pathol*. 2011 May;28(2):124-34.

- Pui CH, Campana D. *New definition of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia*. *Leukemia* 2000; 14(5):783-5.
- Pui CH, Relling MV, Downing JR. *Acute lymphoblastic leukemia*. *N Engl J Med* 2004; 350(15):1535-48.
- Pui CH, Thiel E. *Central nervous system disease in hematologic malignancies: historical perspective and practical applications*. *Semin Oncol*. 2009 Aug;36(4 Suppl 2):S2-S16.
- Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. *Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update*. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 10;29(5):551-65. Epub 2011 Jan 10. Review. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2011 Dec 20;29(36):4847.
- Purdell-Lewis DJ, Stalman MS, Leeuw JA, et al. *Long term results of chemotherapy on the developing dentition: Caries risk and developmental aspects*. *Community Dent Oral Epidemiol* 1988;16:68–71.
- Rubin P. *Late effects of chemotherapy and radiation therapy: a new hypothesis*. *Int J Radiat Biol Phys* 1984;10:4-34.
- Schweyen R, Hey J, Fränzel W, Vordermark D, Hildebrandt G, Kuhnt T. *Radiation-related caries: etiology and possible preventive strategies. What should the radiotherapist know?*. *Strahlenther Onkol*. 2012 Jan;188(1):21-8.
- Sonis AL, Tarbell N, Valachovic RW, Gelber R, Schwenn M, Sallan S. *Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. A comparison of three treatment modalities*. *Cancer*. 1990;66:2645–2652.
- Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP, Rubenstein EB; Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. *Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients*. *Cancer* 2004;100:1995-2025.
- Stene T. *Effect of vincristine on odontoblasts in rat incisor*. *Scand J Dent Res*. 1978;86:346–356.
- Uderzo C, Fraschini D, Balduzzi A, et al. *Long-term effects of bone marrow transplantation on dental status in children with leukaemia*. *Bone Marrow Transplant*. 1997;20:865–869.
- van der Pas-van Voskuilen IG, Veerkamp JS, Raber-Durlacher JE, Bresters D, van Wijk AJ, Barasch A, McNeal S, Gortzak RA. *Long-term adverse effects of hematopoietic stem cell transplantation on dental development in children*. *Support Care Cancer*. 2009 Sep;17(9):1169-75. Epub 2009 Jan 13.

Vasconcelos NP, Caran EM, Lee ML, Lopes NN, Weiler RM. *Dental maturity assessment in children with acute lymphoblastic leukemia after cancer therapy*. Forensic Sci Int. 2009 Jan 30;184(1-3):10-4. Epub 2009 Jan 14.

Vaughan MD, Rowland CC, Tong X, Srivastava DK, Hale GA, Rochester R, Kaste SC. *Dental abnormalities after pediatric bone marrow transplantation*. Bone Marrow Transplant. 2005 Oct;36(8):725-9.