



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Università: “SAPIENZA” Università degli Studi di Roma

Facoltà: Facoltà di Medicina e Odontoiatria

Dipartimento: Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo Facciali

Direttore del Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo Facciali: Prof. Umberto Romeo

Corso di dottorato: TECNOLOGIE INNOVATIVE NELLE MALATTIE DELLO SCHELETRO, DELLA CUTE E DEL DISTRETTO ORO-CRANIO-FACCIALE [DOTT] (classe DOT06) - AREA 06 - SCIENZE MEDICHE

Ciclo: XXXV ciclo

Coordinatore: Prof. Diego Ribuffo

Titolo: Ricostruzione post emiglossectomia: pilot study sulla valutazione funzionale complessiva

Relatore: Prof. Valentino Valentini
Co-relatore: Dott. Marco della Monaca

Dottorato: Dott. Giorgio Barbera

“**Tutti i diritti riservati**” Il presente documento è distribuito secondo la licenza Tutti i diritti riservati.

ABSTRACT

La lingua è un organo di comunicazione, parola e articolazione ed è la struttura principale che modella e controlla il bolo alimentare durante la masticazione e la deglutizione. La posizione e il volume della lingua sono fondamentali anche per il sonno.

La lingua è il sito più comune di cancro intraorale primario.

Il lembo libero fasciocutaneo è stata l'opzione tradizionale per la ricostruzione della lingua grazie alla sua elevata versatilità nella progettazione del lembo, nella copertura del difetto e nella tollerabilità per il trattamento adiuvante.

Lo scopo di questo studio era quindi quello di indagare gli esiti funzionali a lungo termine in pazienti trattati con emiglossectomia e ricostruiti con lembi liberi per carcinomi squamocellulari in stadio avanzato, mediante test obiettivi e valutazioni soggettive della deglutizione, del linguaggio e del sonno a 30 giorni dall'intervento e ad almeno 6 mesi dopo il completamento del trattamento.

Dal nostro studio è emerso che il ROM, il volume del lembo e il volume del difetto sono le caratteristiche più importanti per un miglior MDADI e PSS-HN.

Il nostro studio, ha evidenziato una prevalenza delle OSA in questi pazienti, senza un netto peggioramento dopo terapia adiuvante. Dai dati sembrerebbe esclusivamente un OSA posizionale.

Il volume del lembo e un ROM elevato sembrerebbero migliorare sia l'Epworth score che l'RDI alla poligrafia.

INTRODUZIONE

CENNI di ANATOMIA

La lingua è un organo di comunicazione, parola e articolazione ed è la struttura principale che modella e controlla il bolo alimentare durante la masticazione e la deglutizione. La posizione e il volume della lingua sono fondamentali anche per il sonno.

È una struttura muscolare complessa ricoperta da uno strato mucoso specializzato, anatomicamente comprendente strutture gemelle come muscoli, vene, arterie e un apporto nervoso che si uniscono nel setto linguale.

La lingua è costituita da una porzione buccale, libera, detta corpo, in cui si distinguono una faccia superiore, un apice, due margini laterali e una faccia inferiore, e da una porzione faringea, detta radice, che sorge dal pavimento della bocca. La sua estrema mobilità è determinata da un apparato muscolare complesso, che è a sua volta rivestito da un epitelio pavimentoso stratificato, molto ispessito e resistente, utile per lo spostamento del cibo lungo la superficie. L'epitelio della faccia superiore contiene numerose papille gustative, che rappresentano i principali organi di gusto dell'adulto e si suddividono in vallate, fungiformi e foliate. Ciascuna papilla è formata da cellule sensoriali circondate da cellule epiteliali di supporto; le cellule gustative sono in grado di reagire a stimoli di tipo chimico e contengono in genere numerosi microvilli che esplorano i liquidi circostanti. Le papille vallate, di dimensioni maggiori, sono distribuite in un'area a forma di V fra la porzione orale e quella faringea della lingua; le fungiformi e le foliate hanno localizzazione prevalentemente anteromediana e sui margini. Le cellule gustative subiscono traumi chimici e meccanici continui e la loro vita media supera difficilmente i dieci giorni; sono continuamente sostituite dalla proliferazione di elementi epiteliali adiacenti. Sul dorso, sull'apice e sui margini della lingua sono inoltre distribuite piccole papille filiformi; non possiedono funzione gustativa, ma sembrano piuttosto impiegate per trattenere particelle minute di alimento. La superficie inferiore è rivestita da uno strato epiteliale meno spesso, ricco di ghiandole mucose. Nella regione mediana, una struttura membranosa, chiamata frenulo linguale, unisce il corpo della lingua al pavimento del cavo orale, limitandone i movimenti. La struttura di sostegno della lingua è rappresentata dall'osso ioide e da due membrane, la ioglossa e il setto mediano che, in connessione con strutture circostanti, come l'osso mandibolare, permettono alla struttura muscolare un'ampia gamma di movimenti.

Apparato muscolare della lingua

È costituito dalla muscolatura estrinseca e da quella intrinseca.

1. Muscolatura estrinseca:

- [Muscolo genioglossa](#), muscolo laminare di forma triangolare, origina dai processi geni superiori della spina mentale della [mandibola](#); a breve distanza si affossa nel corpo della lingua dove si snoda a ventaglio, mantenendosi in posizione sagittale paramediana. Le sue fibre si distinguono in anteriori (decorrono pressappoco verticalmente e si spingono nella punta della lingua), medie (decorso obliquo e si portano al corpo) e posteriori (decorrono orizzontalmente e raggiungono la radice). La contrazione dei fasci anteriori arretra e piega in basso la punta della lingua, la contrazione dei fasci posteriori spinge la lingua al di fuori della bocca e la contrazione dell'intero muscolo abbassa e appiattisce la lingua.
- [Muscolo ioglossa](#), muscolo laminare di forma quadrilatera che origina dal corpo e dalle grandi corna dell'osso ioide, spingendosi in avanti e in alto lateralmente al muscolo genioglossa, si porta sotto la superficie inferolaterale del terzo posteriore della lingua dove le sue fibre si intersecano con quelle dello stiloglossa. La sua contrazione tira la lingua in basso e indietro.
- [Muscolo stiloglossa](#), muscolo cordoniforme che origina dal processo stiloideo del [temporale](#), decorrendo poi lateralmente al [muscolo costrittore superiore della faringe](#) si porta in avanti e in basso sul margine laterale della lingua nel punto di

unione tra i 2/3 anteriori e il terzo posteriore della lingua. Qui le sue fibre si intersecano con quelle del muscolo ioglosso e proseguono lungo il margine della lingua fino alla punta. La sua contrazione tira la lingua indietro e in alto.

- [Muscolo palatoglosso](#), origina dalla superficie inferiore della [aponeurosi palatina](#), decorre nello spessore del pilastro palatino anteriore e raggiunge la radice della lingua, qui le sue fibre, intersecandosi con i fasci muscolari trasversali intrinseci della lingua, raggiungono la linea mediana e si interdigitano con le controlaterali formando una unità funzionale che agisce da sfintere. Nel corso della deglutizione e delle fonazione la contrazione di questo muscolo chiude la comunicazione tra cavità orale e faringe.
- [Muscolo condroglosso](#), si compone di piccoli fasci muscolari che originano dalle piccole corna dell'[osso ioide](#)
- [Muscolo amigdaloglosso](#), origina dall'[aponeurosi](#) faringea a livello della fossa tonsillare e si inserisce a livello della radice della lingua unendosi con il muscolo controlaterale.

2. Muscolatura intrinseca: è costituita da fasci di fibre disposte su tre piani e distinti in fasci longitudinali, trasversali e perpendicolari:

- I *fasci longitudinali* sono a loro volta distinti in superiori e inferiori, decorrono dalla radice della lingua alla punta e lungo i margini laterali della lingua sono accomunati con le fibre terminali dei muscoli stiloglosso e ioglosso
- I *fasci trasversali* decorrono da un margine all'altro della lingua e in corrispondenza della radice sono strettamente connessi con le fibre del muscolo palatoglosso in modo da formare un dispositivo sfinteriale che chiude l'[istmo delle fauci](#) durante la fase di predeglutizione
- Le *fibre verticali* sono disposte tra la superficie dorsale e quella ventrale.

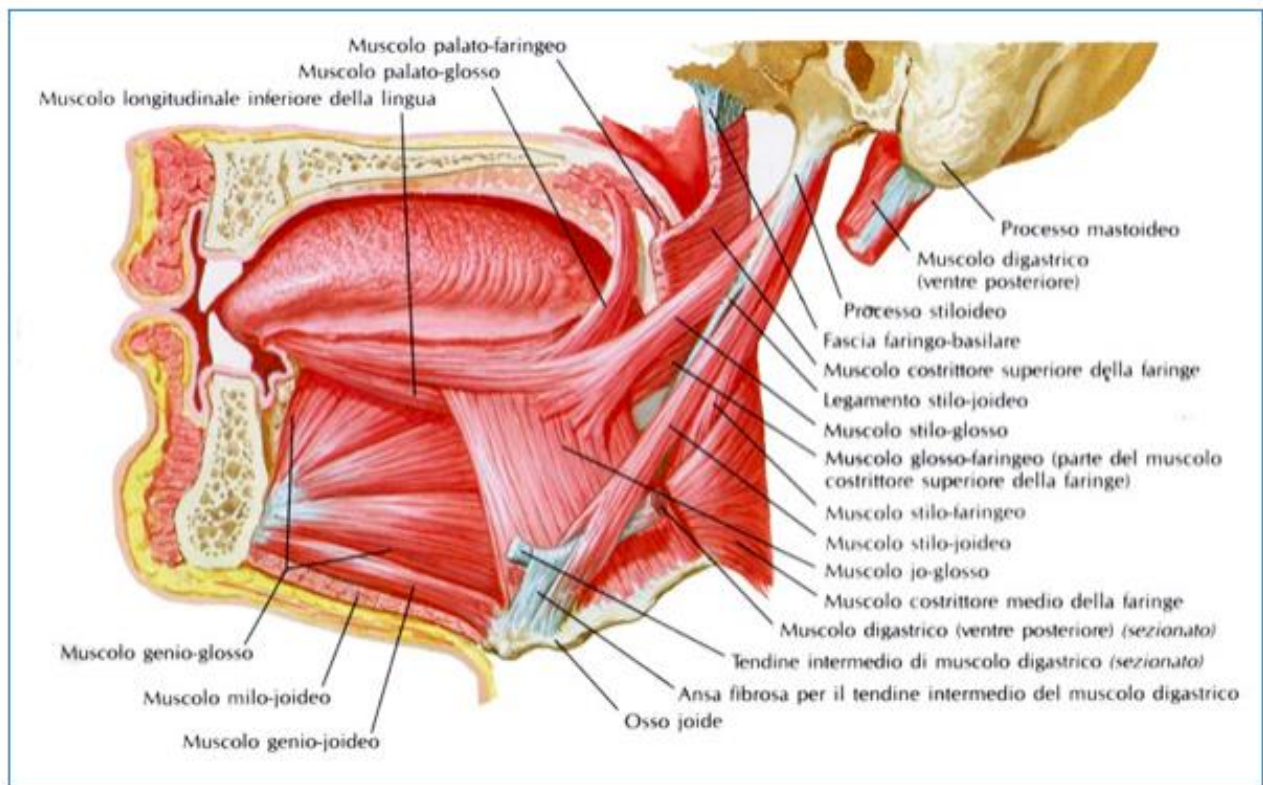
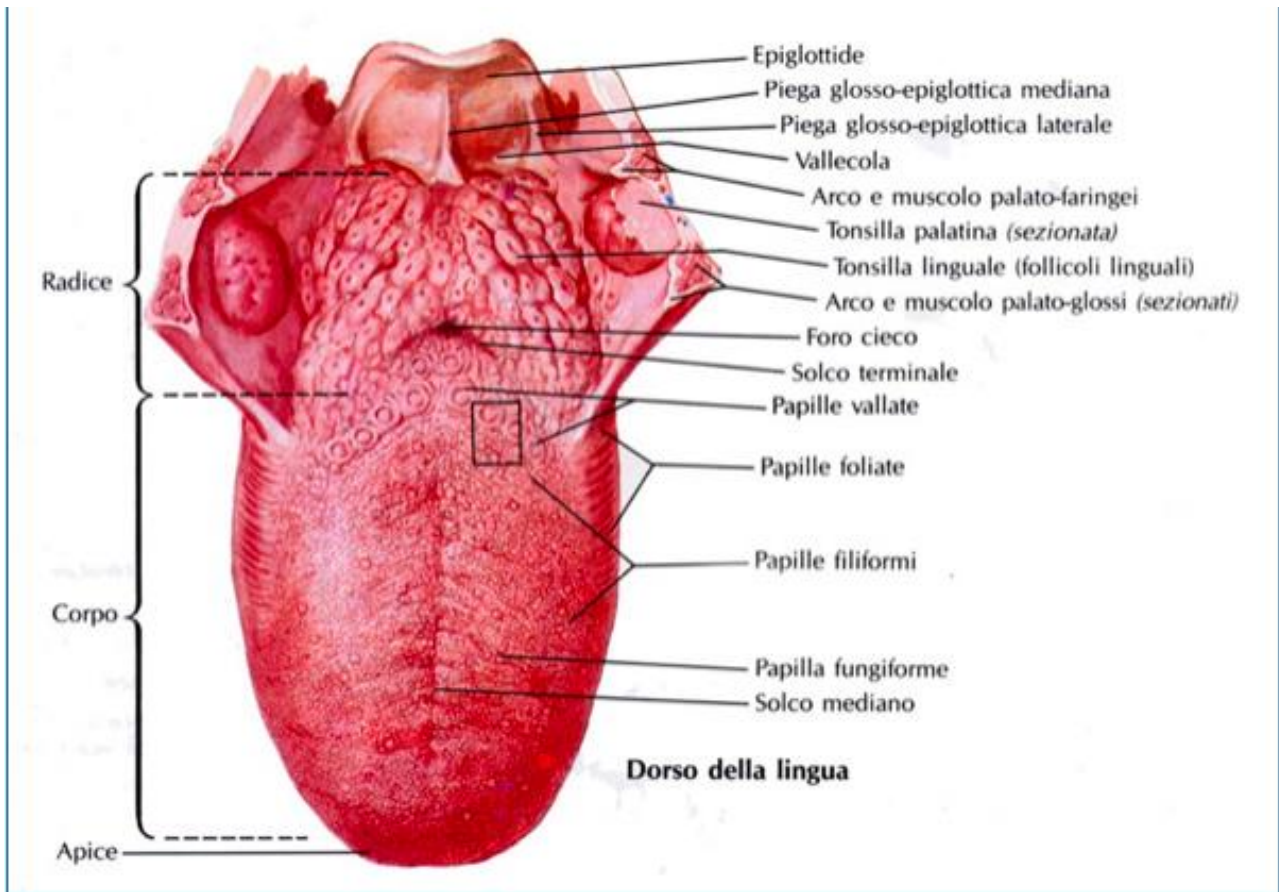
Tutti i fasci intrinseci originano e terminano nel contesto dell'organo, e in parte sono ancorati allo *scheletro fibroso della lingua*. Grazie a tale muscolatura la lingua può accorciarsi, ispessirsi e appiattirsi.

Vasi e nervi della lingua

L'apporto ematico arterioso è garantito dall'[arteria linguale](#) (ramo carotide esterna), mentre il deflusso venoso dalla [vena linguale](#) (tronco tire-linguo-facciale della giugulare interna).

L'innervazione è fornita da cinque paia di [nervi cranici](#) e precisamente dal [nervo ipoglosso](#), dal [nervo linguale](#), dal [nervo intermedio di Wrisberg](#) (ramo del [nervo facciale](#)), dal [nervo glossofaringeo](#) e dal [nervo vago](#). Molte fibre nervose si uniscono tra loro per entrare sotto forma di nervo linguale a contatto con la lingua, però in realtà questo nervo è composto dall'unione di fibre del trigemino e del facciale.

Il nervo trigemino (V nervo cranico) si occupa della sensibilità esterocettiva della parte del corpo linguale, come si occupa di tutta la sensibilità propriocettiva di corpo e base linguale. Il nervo facciale (VII nervo cranico) invece è responsabile della sensibilità gustativa della porzione anteriore al solco terminale della lingua. Il nervo glossofaringeo (IX nervo cranico) raccoglie la sensibilità dalle papille gustative poste sul solco terminale (punto di passaggio tra corpo e radice linguale) e dalla zona posteriore. Il nervo vago (X nervo cranico) trasporta le informazioni della sensibilità gustativa della parte posteriore della lingua, vicino all'epiglottide. Il nervo ipoglosso (XII nervo cranico) si occupa dell'innervazione motoria della lingua.



7. Oral Cavity

4 Definitions of AJCC TNM

Always refer to the specific chapter for explicit instructions on clinical and pathological classification for this disease.

4.1 Definition of Primary Tumor (T)

✓	T Category	T Criteria
	TX	Primary tumor cannot be assessed
	Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
	T1	Tumor ≤ 2 cm with depth of invasion (DOI)* ≤ 5 mm
	T2	Tumor ≤ 2 cm with DOI* > 5 mm or tumor > 2 cm and ≤ 4 cm with DOI* ≤ 10 mm
	T3	Tumor > 2 cm and ≤ 4 cm with DOI* > 10 mm or tumor > 4 cm with DOI* ≤ 10 mm
	T4	Moderately advanced or very advanced local disease
	T4a	Moderately advanced local disease Tumor > 4 cm with DOI* > 10 mm or tumor invades adjacent structures only (e.g., through cortical bone of the mandible or maxilla or involves the maxillary sinus or skin of the face) Note: Superficial erosion of bone/tooth socket (alone) by a gingival primary is not sufficient to classify a tumor as T4.
	T4b	Very advanced local disease Tumor invades masticator space, pterygoid plates, or skull base and/or encases the internal carotid artery
*DOI is depth of invasion and not tumor thickness.		

✓	T Suffix	Definition
	(m)	Select if synchronous primary tumors are found in single organ.

4.2 Definition of Regional Lymph Node (N)

4.2.1 Clinical N (cN)

✓	cN Category	cN Criteria
	NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
	N0	No regional lymph node metastasis
	N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension ENE(-)
	N2	Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension, and ENE(-)
	N2a	Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension, and ENE(-)
	N2b	Metastases in multiple ipsilateral nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension, and ENE(-)
	N2c	Metastases in bilateral or contralateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension, and ENE(-)
	N3	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or metastasis in any node(s) and clinically overt ENE(+)
	N3a	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
	N3b	Metastasis in any node(s) and clinically overt ENE(+)
Note: A designation of "U" or "L" may be used for any N category to indicate metastasis above the lower border of the cricoid (U) or below the lower border of the cricoid (L). Similarly, clinical and pathological ENE should be recorded as ENE(-) or ENE(+).		

La lingua è il sito più comune di cancro intraorale primario. In carcinoma squamocellulare è il cancro più comune a livello del cavo orale.

Le strategie terapeutiche per il carcinoma a cellule squamose della lingua non sono sostanzialmente cambiate negli ultimi decenni e consistono, per le lesioni avanzate, in un intervento chirurgico seguito da radioterapia adiuvante (RT) o chemioradioterapia (CRT). La chirurgia orale convenzionale con margini sani macroscopici di 1–2 cm non è stata universalmente accettata come tecnica adeguata per ottimizzare il controllo locale e può presentare problemi in termini di coerenza e riproducibilità.

Inoltre, sulla base di studi anatomici e precedenti rapporti incentrati sul modello di diffusione del carcinoma squamocellulare della lingua, l'importanza del coinvolgimento di muscoli estrinseci e dei

setti linguali paramediani/laterali, come potenziali vie per la diffusione/recidiva loco-regionale, è stata riconosciuta come fondamentale nella pianificazione del trattamento chirurgico.

L'ultimo aggiornamento del sistema di stadiazione TNM² ha introdotto il parametro della profondità di infiltrazione (DOI) come fattore prognostico rilevante che è in grado di per sé di stratificare gli stadi del tumore.

In particolare è stato dimostrato che un DOI > 10 mm è associato ad alto rischio di malattia residua se trattata con approccio transorale convenzionale.

Calabrese et al³, hanno proposto la chirurgia compartimentale della lingua in lesioni avanzate con l'intento di rimuovere il tumore in blocco, all'interno dell'intero compartimento dell'emilingua e del pavimento della bocca, insieme al tratto T-N e ai linfonodi drenanti, standardizzando così la tecnica chirurgica e migliorando il controllo loco-regionale.

Una delle principali preoccupazioni relative alla chirurgia compartimentale è rappresentata da una presunta eccessiva compromissione della parola e della deglutizione, forse derivata dall'asportazione dell'intero compartimento dell'emilingua e del pavimento orale, con conseguente ricostruzione con lembo.

La lingua ha molteplici funzioni diverse a causa delle sue componenti anatomiche, che comprendono otto muscoli appaiati, ed è difficile ripristinare la complessa biomeccanica e le relazioni anatomiche della neolingua con le restanti strutture.

La lingua è un organo cruciale per la propulsione del bolo dalla cavità orale alla faringe e svolge un ruolo centrale nell'articolazione del linguaggio. La ricostruzione della lingua dopo chirurgia oncologica si basa principalmente su lembi fasciocutanei e raramente vengono utilizzati lembi muscolari.

Il lembo libero fasciocutaneo è stata l'opzione tradizionale per la ricostruzione della lingua grazie alla sua elevata versatilità nella progettazione del lembo, nella copertura del difetto e nella tollerabilità per il trattamento adiuvante. Tuttavia, poiché la lingua è un'unità mobile, la ricostruzione con lembi liberi fasciocutanei comporta sempre il passaggio a un'unità statica.

Il movimento della lingua durante la parola e la deglutizione è caratterizzato da una coordinazione fine di ogni singolo movimento muscolare con gli altri che circondano la lingua stessa. Le fibre nervose che forniscono ogni singolo muscolo della lingua non scorrono separatamente in singoli nervi ma corrono tutte insieme nel nervo ipoglosso.

In questo scenario, sembra del tutto impossibile che un singolo muscolo al posto degli otto che compongono la lingua possa ricreare una sorta di movimento coordinato utile al recupero funzionale che sarebbe direttamente correlato al tessuto circostante rimanente.

Lo scopo di questo studio era quindi quello di indagare gli esiti funzionali a lungo termine in pazienti trattati con emiglossectomia e ricostruiti con lembi liberi per carcinomi squamocellulari in stadio avanzato, mediante test obiettivi e valutazioni soggettive della deglutizione e del linguaggio a 30 giorni dall'intervento e ad almeno 6 mesi dopo il completamento del trattamento.

Il carcinoma a cellule squamose della testa e del collo o il suo trattamento possono essere associati ad un aumentato rischio di apnea ostruttiva del sonno (OSA).

Ad oggi, l'incidenza di OSA nei tumori testa e collo popolazione, e soprattutto il suo rapporto con i vari modalità di trattamento impiegate, rimane poco chiara e scarsamente definito. Alcuni case report e piccole serie di casi hanno suggerito che alcuni pazienti possono successivamente sviluppare OSA in seguito a trattamento chirurgico o radioterapico, mentre altri studi hanno invece riportato un'incidenza molto bassa.

Questo studio è stato avviato per determinare la prevalenza di OSA in un gruppo selezionato di pazienti con carcinoma della lingua sottoposti a resezione chirurgica e ricostruzione con lembo libero ed eventuale chemio e radioterapia adiuvante.

Questo studio ha esaminato le associazioni tra ricostruzioni post emiglossectomia e rischio di OSA a 30 giorni dall'intervento e ad almeno 6 mesi dopo il completamento del trattamento con o senza terapia adiuvante.

In sintesi questo studio si propone di valutare il recupero funzionale in toto nelle ricostruzioni con lembo libero fasciocutaneo dopo emiglossectomia.

MATERIALI E METODI

Questo studio è stato condotto dal 2020 al 2022 su 6 pazienti trattati per carcinoma squamocellulare del lingua con staging cT3 o cT4 e ricostruiti con lembo fascio cutaneo radiale o antero-laterale di coscia. Abbiamo registrato la posizione e lo stadio del tumore in base alle cartelle cliniche e all'ottava edizione del sistema di stadiazione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC)² Una paziente è stata esclusa per perdita del lembo e successiva ricostruzione con lembo miocutaneo di pettorale.

Il lavoro preoperatorio comprendeva la biopsia del tumore per tipizzazione istologica, la risonanza magnetica con mezzo di contrasto per la valutazione del DOI e dello staging su T e N, e la tomografia a emissione di positroni (PET-Tc total body) o Tc total body con mdc per stadiazione sistemica. Tutti i pazienti hanno ricevuto tracheotomia e sondino nasogastrico. La profilassi antibiotica (amoxicillina+ clavulanato e metronidazolo) veniva somministrata di routine.

I criteri di inclusione:

- 1) K squamo lingua
- 2) cT3 o cT4a
- 3) emiglossectomia IIIa o IIIb sec. Ansarin⁴
- 4) ricostruzione con lembo radiale(RF) o antero-laterale di coscia(ALT)
- 5) FU almeno 6 mesi
- 6) Nessun segno o sintomo di OSA pre intervento

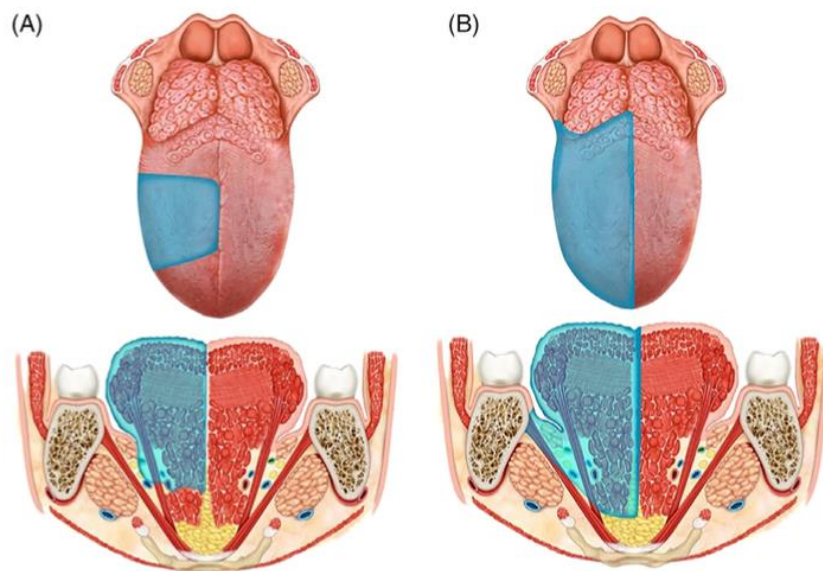


FIGURE 4 A, type IIIa glossectomy (hemiglossectomy). B, type IIIb glossectomy (compartmental hemiglossectomy) [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

I criteri di esclusione:

- Riconcontro RM di superamento del rafe linguale mediano con coinvolgimento bilaterale dei compartimenti linguali
- Coinvolgimento maggiore di altre sottosedie orali, orofaringee e/o infiltrazione midollare della mandibola
- Ricostruzione eseguita da lembi diversi da RF/ALT
- Precedente chemio-RT testa e collo
- BMI superiore a 30

Abbiamo implementato una batteria di strumenti convalidati che valutano in modo completo i risultati funzionali dopo la resezione di un cancro del cavo orale, inclusi il linguaggio, la deglutizione e la QoL specifica per il testa e collo: MD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI)⁵, Performance Status Scale-Head and Neck (PSS-HN)⁶ e Lazarus tongue range of motion (ROM) scale⁷.

MDADI⁵ è una misura di esito riportate dai pazienti che è stata precedentemente pubblicata e convalidata nella popolazione oncologica della testa e del collo. Le scale PSS-HN⁶ e Lazarus ROM⁷ sono valutazioni fatte da professionisti sanitari e sono state anch'esse precedentemente pubblicate e convalidate.

La scala Lazarus⁷ valuta il movimento della lingua in quattro diversi vettori tra cui protrusione, lateralizzazione su ciascun lato ed elevazione. Ogni punteggio è valutato da 0, senza movimento, a 100, con ROM piena. La scala ROM della lingua è stata ottenuta facendo la media della somma di ciascun valore.

I pazienti sono stati sottoposti a test oggettivi come valutazione endoscopica videonasale (VEES) e RM.

Gli esami sono stati registrati e valutati secondo una scala a 3 punti proposta da Donzelli et al.⁸ :

livello 1, nessun cibo che entra nel vestibolo laringeo;

livello 2, cibo nel vestibolo laringeo che entra senza penetrazione o aspirazione;

livello 3, aspirazione tracheale.

Per garantire un confronto preciso, abbiamo impostato un punto di riferimento nelle viste sagittale, assiale e coronale. Il bordo anteriore dell'epiglottide nelle resezioni Ansarin IIIB e il bordo anteriore del baselingua nelle Ansarin IIIA era il punto più basso e più posteriore della misurazione del volume del lembo. La punta della lingua il margine anteriore. Il rafe linguale il margine mediale e la mandibola il margine laterale. La pelvi orale (margine inferiore del lembo) il punto più basso, il margine superiore del lembo quello più alto.

Tutti i pazienti sono stati valutati soggettivamente con la scala di sonnolenza di Epworth (ESS)⁹ per caratterizzare il grado di sonnolenza diurna. La sonnolenza lieve è stata definita come un punteggio ESS 12, la sonnolenza moderata come punteggio ESS compreso tra 13 e 17 e la sonnolenza grave come punteggio ESS da 18 a 24.

Questi pazienti hanno accettato di sottoporsi a poligrafia notturna. La frequenza degli eventi ostruttivi combinati è riportata come indice di disturbo respiratorio (RDI). La gravità dell'OSA è definita come lieve per RDI 5 e 15, moderata per RDI 15 e 30 e grave per RDI 30.

Tutte le valutazioni sono state eseguite a T0 (30-45 giorni post intervento) e a T1 (almeno 6 mesi da fine trattamento).

The M. D. Anderson Dysphagia Inventory

This questionnaire asks for your views about your swallowing ability. This information will help us understand how you feel about swallowing.
The following statements have been made by people who have problems with their swallowing. Some of the statements may apply to you.
Please read each statement and circle the response which best reflects your experience in the past week.

My swallowing ability limits my day-to-day activities.

Strongly Agree Agree No Opinion Disagree Strongly Disagree

E2. I am embarrassed by my eating habits.

Strongly Agree Agree No Opinion Disagree Strongly Disagree

F1. People have difficulty cooking for me.

Strongly Agree Agree No Opinion Disagree Strongly Disagree

P2. Swallowing is more difficult at the end of the day.

Strongly Agree Agree No Opinion Disagree Strongly Disagree

E7. I do not feel self-conscious when I eat.

Strongly Agree Agree No Opinion Disagree Strongly Disagree

E4. I am upset by my swallowing problem.

Strongly Agree Agree No Opinion Disagree Strongly Disagree

P6. Swallowing takes great effort.

Strongly Agree Agree No Opinion Disagree Strongly Disagree

E5. I do not go out because of my swallowing problem.

Strongly Agree Agree No Opinion Disagree Strongly Disagree

F5. My swallowing difficulty has caused me to lose income.

Strongly Agree Agree No Opinion Disagree Strongly Disagree

P7. It takes me longer to eat because of my swallowing problem.

Strongly Agree Agree No Opinion Disagree Strongly Disagree

P3. People ask me, "Why can't you eat that?"

Strongly Agree Agree No Opinion Disagree Strongly Disagree

E3. Other people are irritated by my eating problem.

Strongly Agree Agree No Opinion Disagree Strongly Disagree

P8. I cough when I try to drink liquids.

Strongly Agree Agree No Opinion Disagree Strongly Disagree

F3. My swallowing problems limit my social and personal life.

Strongly Agree Agree No Opinion Disagree Strongly Disagree

F2. I feel free to go out to eat with my friends, neighbors, and relatives.

Strongly Agree Agree No Opinion Disagree Strongly Disagree

P5. I limit my food intake because of my swallowing difficulty.

Strongly Agree Agree No Opinion Disagree Strongly Disagree

P1. I cannot maintain my weight because of my swallowing problem.

Strongly Agree Agree No Opinion Disagree Strongly Disagree

E6. I have low self-esteem because of my swallowing problem.

Strongly Agree Agree No Opinion Disagree Strongly Disagree

P4. I feel that I am swallowing a huge amount of food.

Strongly Agree Agree No Opinion Disagree Strongly Disagree

F4. I feel excluded because of my eating habits.

Strongly Agree Agree No Opinion Disagree Strongly Disagree

Thank you for completing this questionnaire!

TABLE 1. Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients

Eating in public	
100	No restriction of place, food, or companion (eats out at any opportunity)
75	No restriction of place, but restricts diet when in public (eats anywhere, but may limit intake to less "messy" foods, <i>e.g.</i> , liquids)
50	Eats only in presence of selected persons in selected places
25	Eats only at home in presence of selected persons
0	Always eats alone
Understandability of speech	
100	Always understandable
75	Understandable most of the time; occasional repetition necessary
50	Usually understandable; face-to-face contact necessary
25	Difficult to understand
0	Never understandable; may use written communication
Normalcy of diet	
100	Full diet (no restrictions)
90	Peanuts
80	All meat
70	Carrots, celery
60	Dry bread and crackers
50	Soft, chewable foods (<i>e.g.</i> , macaroni, canned/soft fruits, cooked vegetables, fish, hamburger, small pieces of meat)
40	Soft foods requiring no chewing (<i>e.g.</i> , mashed potatoes, apple sauce, pudding)
30	Pureed foods (in blender)
20	Warm liquids
10	Cold liquids
0	Nonoral feeding (tube fed)

Table 1 Tongue ROM assessment scale

Tongue ROM	Degree of movement	Score assigned
Protrusion		
Normal	Tongue protrudes ≥ 15 mm past upper-lip margin	100
Mild-moderately impaired	Tongue protrudes >1 mm but <15 mm past upper-lip margin	50
Severely impaired	Some tongue movement but fails to reach upper-lip margin	25
Totally impaired	No tongue movement	0
Lateralization (Right)		
Normal	Tongue touches corner of mouth	100
Mild-moderately impaired	<50 % reduction in tongue movement from corner of the mouth in either direction	50
Severely impaired	>50 % reduction in tongue movement from corner of the mouth in either direction	25
Totally impaired	No tongue movement in either direction	0
Lateralization (Left)		
Normal	Tongue touches corner of mouth	100
Mild-moderately impaired	<50 % reduction in tongue movement from corner of the mouth in either direction	50
Severely impaired	>50 % reduction in tongue movement from corner of the mouth in either direction	25
Totally impaired	No tongue movement in either direction	0
Elevation		
Normal	Tongue tip contact with upper alveolar ridge	100
Moderately impaired	Tongue tip elevation but no contact with upper alveolar ridge	50
Severely impaired	No visible tongue tip elevation	0
Total tongue ROM score	(Protrusion + Rt Lateralization + Left Lateralization + Elevation)/4	0–100

Epworth Sleepiness Scale

How likely are you to doze off or fall asleep in the following situations?
Use the following scale to choose the most appropriate number:

0 | 1 | 2 | 3
no chance | slight chance | moderate chance | high chance

Sitting and reading	0	1	2	3
Watching television	0	1	2	3
Sitting inactive, in a public space	0	1	2	3
Lying down to rest in the afternoon when circumstances permit	0	1	2	3
Sitting and talking to someone	0	1	2	3
Sitting quietly after a lunch without alcohol	0	1	2	3
As a passenger in car for an hour without a break	0	1	2	3
In a car, while stopped for a few minutes in traffic	0	1	2	3

Total Score:

RISULTATI

Abbiamo trattato 6 pazienti, 3 uomini e 3 donne, tra i 33 e i 76 anni, affetti da carcinoma squamocellulare avanzato della lingua.

Dei sei pazienti trattati 3 hanno ricevuto una ricostruzione con lembo radiale dopo emiglossectomia tipo IIIA sec Ansarin⁴ e 3 hanno ricevuto una ricostruzione con ALT dopo emiglossectomia tipo IIIB sec Ansarin⁴.

Tutti i pazienti sono stati decannulati dopo l'intervento (tempo medio di dipendenza dalla tracheotomia, 7 giorni), hanno rimosso il sondino naso-gastrico mediamente a 10 giorni e nessuno ha necessitato di gastrostomia.

Tutti hanno eseguito logopedia post operatoria (mediamente dopo 3 settimane da intervento).

Dei sei pazienti 4 hanno ricevuto terapia adiuvante Rt-Cht. Una paziente non ha eseguito terapia adiuvante a causa delle comorbidità cardiologiche e dopo recidiva su N a 12 mesi è deceduta per malattia a 14 mesi di follow-up. Un altro paziente con disturbi psichiatrici in considerazione dell'esame istologico e del suo stato clinico non ha eseguito terapia adiuvante ed è libero da malattia a 2 anni.

Per quanto riguarda gli esiti ricostruttivi microchirurgici, non si sono verificati insuccessi del lembo libero totale né complicanze chirurgiche del sito donatore. Complicanze minori del sito ricevente sono state osservate in un paziente: una fistola oro-cervicale, trattata in maniera conservativa.

Pz	Eta	Sesso	Stadiazone	Lembo	Terapia adiuvante	FU
B.A.	33	F	pT3N1	Radiale	Rt	15m FOD
S.G.	76	F	pT3N0	Radiale		24m DOD
Z.L.	60	M	pT3No	Radiale		27m FOD
P.G.	45	M	pT3N1	ALT	Rt	12m FOD
M. M.	41	M	pT3N2a	ALT	Rt	6m FOD
M. E.	43	F	pT3No	ALT	Rt	14m FOD

Tabella riassuntiva

A 30 giorni lo MDADI⁵ score era più che soddisfacente in tutti i pazienti

A 6 mesi da fine trattamento lo MDADI⁵ score era soddisfacente in 4 pazienti. In 2 pazienti rispettivamente una ricostruzione con radiale senza terapia adiuvante e una ricostruzione con ALT con terapia adiuvante, il decremento era più significativo.

A 30 giorni mediamente il PSS⁶ diet era 80 PSS⁶ speech era 75 e PSS⁶ eating era 75

A 6 mesi da fine trattamento mediamente in 4 pazienti il PSS⁶ diet era 75 PSS⁶ speech era 75 e PSS⁶ eating era 75.

2 pazienti rispettivamente una ricostruzione con radiale senza terapia adiuvante e una ricostruzione con ALT con terapia adiuvante, mostravano il decremento più significativo, PSS⁶ diet 50 PSS⁶ speech 50 e PSS⁶ eating 50

A 30 giorni dall'intervento il ROM⁷ era di media 60.

A 6 mesi da fine trattamento il ROM⁷ era diminuito in tutti i pazienti, media 50. 2 pazienti rispettivamente una ricostruzione con radiale senza terapia adiuvante e una ricostruzione con ALT con terapia adiuvante, mostravano il decremento più significativo, ROM⁷ 40.

Nell'analisi dei singoli movimenti i decrementi più significativi erano come prevedibile nella lateralizzazione controlaterale al lembo e nell'elevazione.



ALT a 30 giorni, ROM protrusione



ALT a 12m, ROM protrusione

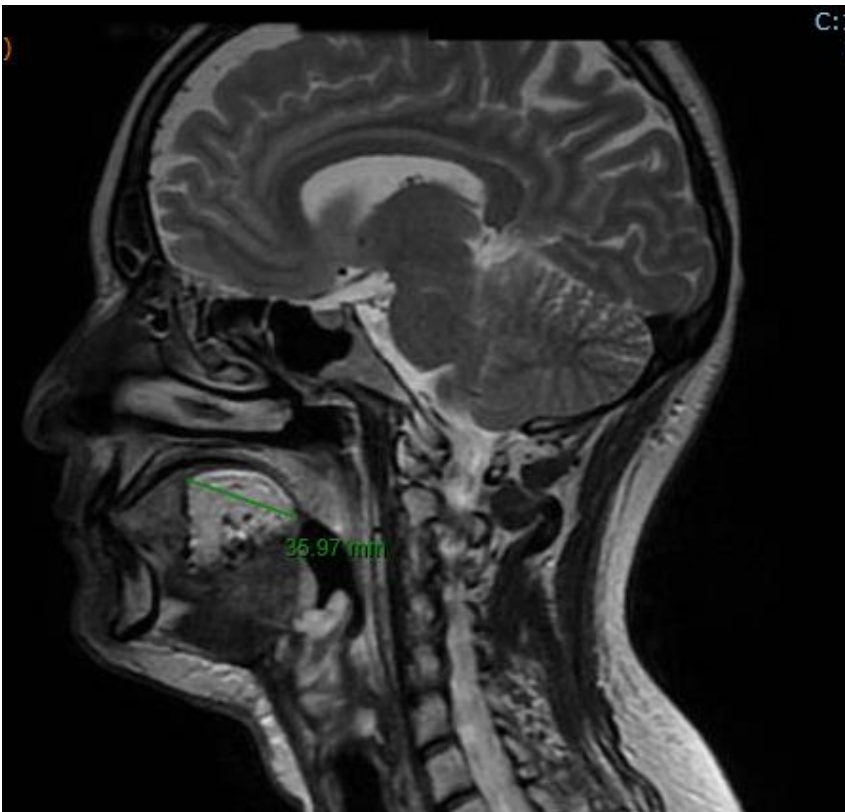
Il grado di aspirazione classificata secondo la scala Donzelli⁸ era di livello 1 in tutti i pazienti a 30 giorni.

Il grado di aspirazione classificata secondo la scala Donzelli⁸ a 6 mesi da fine trattamento era di livello I in 4 pazienti e di livello 2 in 2 pazienti, rispettivamente una ricostruzione con radiale senza terapia adiuvante e una ricostruzione con ALT con terapia adiuvante.

Il volume medio del lembo a T0 era 35 cm³. Il volume medio complessivo del lembo alla seconda misurazione (T1) era di 28 cm³. È stata dimostrata una perdita media di volume del lembo del 20% tra le misurazioni T0 e T1.



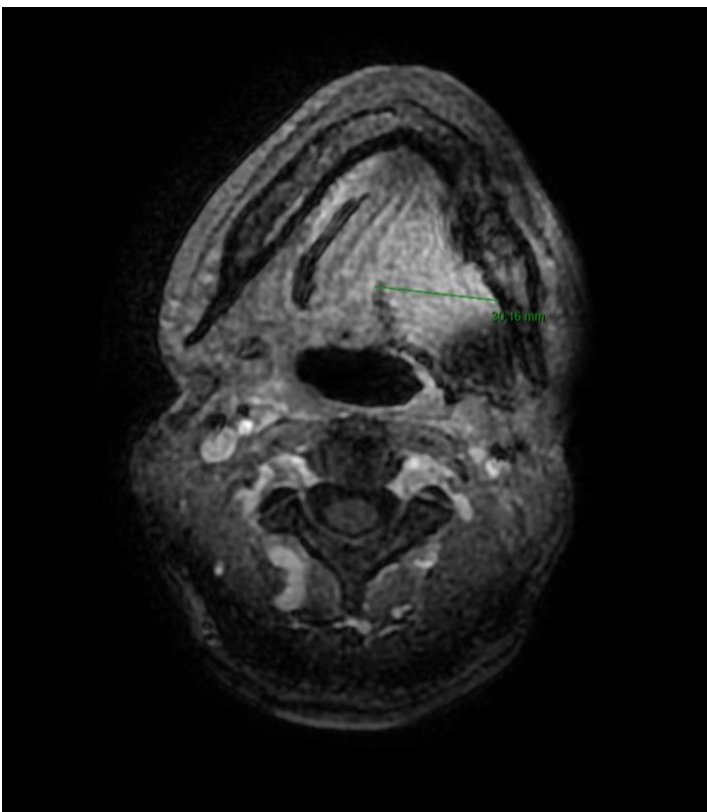
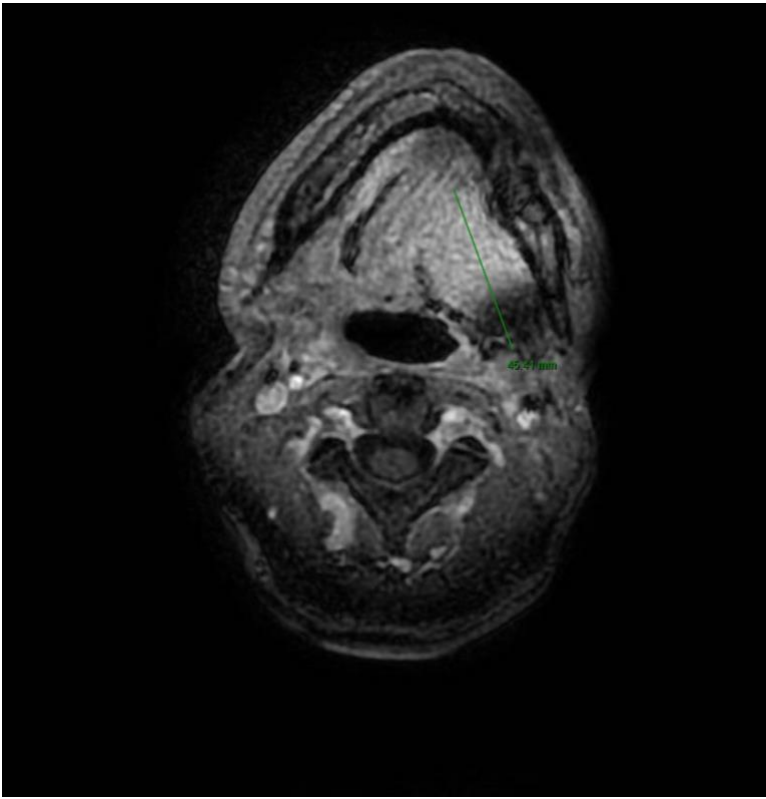
RM assiale lembo radiale a 12m



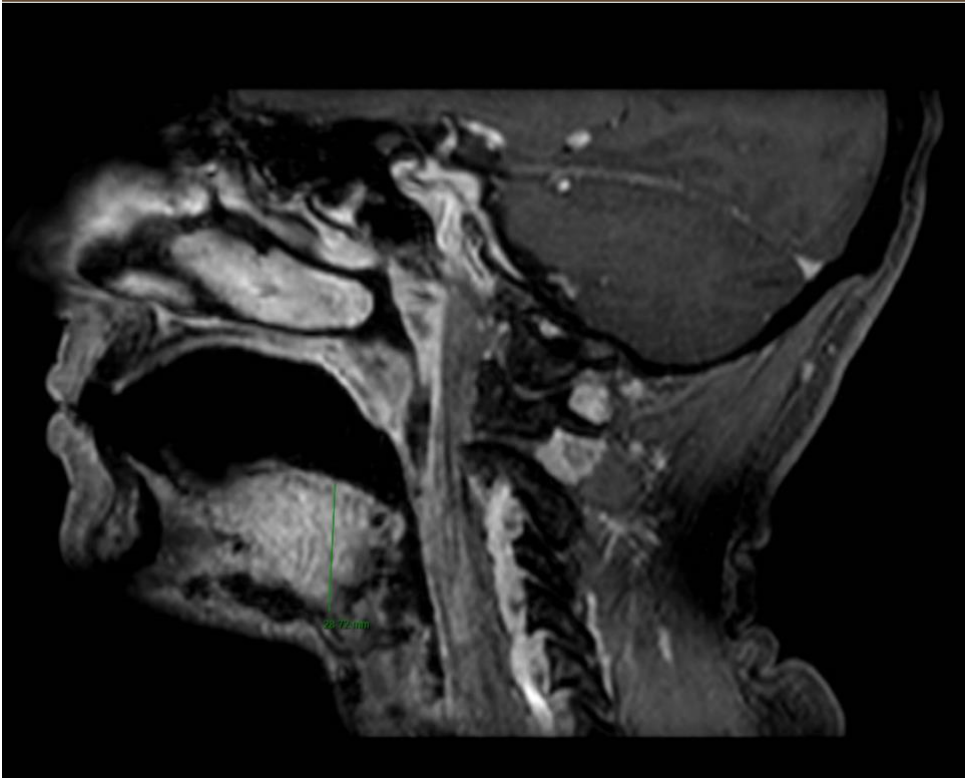
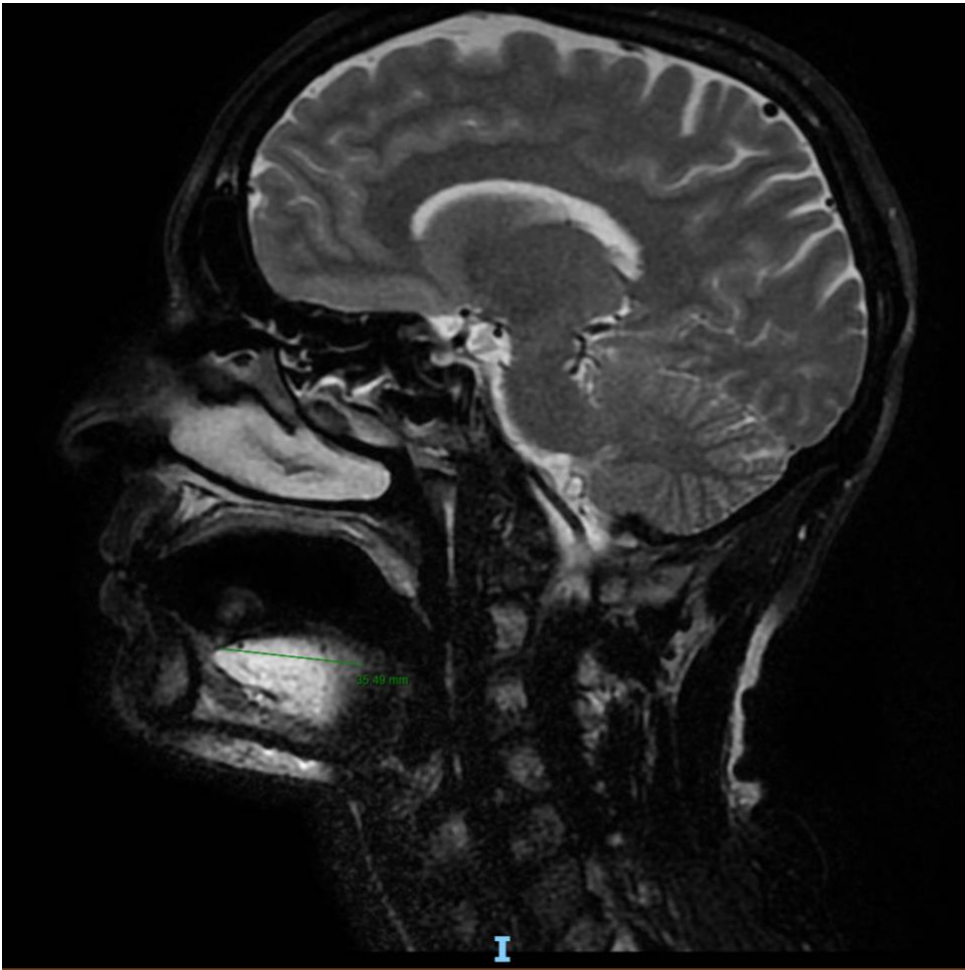
RM sagittale lembo radiale a 12m



Foto lembo Radiale a 12m



RM assiale lembo ALT a 12m



RM sagittale lembo ALT a 12m



Foto lembo ALT a 12m

A 30 giorni dall'intervento tutti e 6 i paziente mostravano alla poligrafia un OSA lieve (RDI tra 5 e 15) e un Epworth⁹ score inferiore a 12 (sonnolenza lieve).

A 6 mesi da fine trattamento 4 pazienti mostravano alla poligrafia un OSA lieve (RDI tra 5 e 15) e un Epworth⁹ score inferiore a 12 (sonnolenza lieve).

2 pazienti rispettivamente una ricostruzione con radiale senza terapia adiuvante e una ricostruzione con ALT con terapia adiuvante, mostravano alla poligrafia OSA moderata (RDI tra 15 e 30) e Epworth⁹ score tra 13 e 17 (sonnolenza media).

DISCUSSIONE

Sebbene esistano prove di alta qualità relative alla sopravvivenza e al controllo locale del cancro della lingua, non esiste un consenso basato sull'evidenza di alto livello per guidare le aspettative sugli esiti funzionali postoperatori.

Grammatica et al¹⁰, suggeriscono che la chirurgia compartimentale per il cancro orale ha dimostrato buoni risultati di sopravvivenza soprattutto come modalità di trattamento primario.

Nel loro studio concludono che questo tipo di chirurgia non influisce sostanzialmente sulla funzione del linguaggio, ma che il problema principale rimane il processo di deglutizione, che causa l'aspirazione di cibo.

Dal nostro studio emerge che il volume del lembo e un ROM⁷ elevato migliorano anche lo score di Donzelli⁸.

Bulbul et al¹¹ riferiscono che un ROM⁷ della lingua più elevato corrispondeva a un miglioramento del linguaggio (P = .007).

Un maggiore ROM⁷ della lingua era associata a una maggiore MDADI⁵ (P = .009).

La ricostruzione del lembo, il volume del difetto e il sito sono risultati predittori significativi di PSS⁶-Diet.

La ricostruzione del lembo, il ROM⁷ della lingua e il sito sono risultati predittori significativi di PSS⁶-Eating.

La ricostruzione con lembo, il volume del difetto, il ROM⁷ della lingua, il tempo trascorso dall'ultimo trattamento e sito di resezione (FOM, pelvi orale, rispetto alla lingua anterolaterale) erano predittori significativi del linguaggio.

Dal nostro studio è emerso che il ROM⁷, il volume del lembo e il volume del difetto sono le caratteristiche più importanti per un miglior MDADI⁵ e PSS-HN⁶.

Choi¹² et al conclude il suo studio riferendo che la ricostruzione dinamica della lingua utilizzando il trasferimento muscolare funzionale può migliorare l'esito della deglutizione riproducendo la fionda muscolare originale e preservando il volume della lingua dall'atrofia del lembo e dalla contrattura indotta da radiazioni. Riguardo al ROM⁷ della lingua, non c'era alcuna differenza significativa tra i gruppi dinamici e convenzionali.

Galiè et al¹³ segnalano che la reinnervazione motoria del lembo muscolare utilizzato per la ricostruzione della lingua ha l'obiettivo principale di mantenere il più possibile il volume del lembo perché il mantenimento del volume sembra essere correlato al recupero funzionale. Un secondo scopo della reinnervazione è ridurre la distanza tra l'osso ioide e la mandibola con la contrazione volontaria del muscolo al fine di migliorare la deglutizione.

È stato osservato che tutti i pazienti presentavano una qualche forma di reinnervazione del lembo tramite l'anastomosi ipoglosso-femorale e abbiamo notato una piccola perdita di volume del lembo (media 20,72%) tra le misurazioni T0 e T2. Pertanto, in questi pazienti, tale sovracorrezione dovrebbe essere appropriata per compensare il restringimento del lembo dovuto all'atrofia parziale. Questa valutazione sulla perdita di volume è sovrapponibile a quanto abbiamo riscontrato nei lembi fasciocutanei eseguiti nel nostro studio.

Nel nostro studio, non avendo utilizzato lembi muscolari con neurorrafia, l'importanza del volume e del ROM⁷ è apparsa di importanza fondamentale nella qualità complessiva della ricostruzione. È stato segnalato che il ruolo della conservazione del volume nella ricostruzione della lingua è importante per ottenere risultati funzionali migliori (Kimata et al.¹⁴, 2003; Yun et al., 2010¹⁵; Jeong et al.¹⁶, 2017). Ma l'esatta quantità di volume che rimarrà sicuramente è difficile da valutare nel periodo preoperatorio.

Dando una sovracorrezione iniziale del 20% o 30%, potrebbe essere possibile ottenere il volume della lingua originale dopo l'atrofia del lembo o la contrattura del lembo indotta da radiazioni.

Riteniamo che il volume del lembo possa sia migliorare già da solo la funzione residua sia migliorare l'altro fattore fondamentale per la funzione, il ROM⁷.

Diversi studi hanno riscontrato esiti di deglutizione simili tra radiale e ALT per la ricostruzione dopo glossectomia (de Vicente et al.¹⁷, 2008; Lu et al.¹⁸, 2015; Yuan et al.¹⁹, 2016),

Dai dati ottenuti da Zhang et al²⁰ si evince che il lembo radiale aveva migliori funzioni orali, come masticare, parlare e deglutire, rispetto all'ALT per la ricostruzione di metà del difetto della lingua. Dal nostro studio non si evince questa superiorità di un lembo sull'altra. Sebbene come linea di scelta il tipo di resezione ci suggerisca la scelta di un lembo radiale per Ansarin⁴ IIIA e di un ALT per Ansarin⁴ IIIB, è solo la valutazione complessiva del paziente che dirime la scelta. Chiaramente la chirurgia compartimentale dell'emilingua a parità di ricostruzione comporta risultati funzionali peggiori.

I risultati di Zhu et al²¹ hanno mostrato una compromissione significativa della funzione somatosensoriale sul lato chirurgico e controlaterale dei pazienti con ricostruzione con lembo radiale rispetto ai controlli abbinati. Tuttavia, nel tempo è stato osservato un aumento della funzione somatosensoriale su entrambi i lati.

Yi et al²² hanno riportato che la dimensione del lembo era un fattore importante per l'esito del linguaggio della ricostruzione della lingua. La lunghezza del lembo era statisticamente e significativamente correlata o tendeva a influenzare i risultati funzionali, come retrazione, articolazione e intelligibilità. La maggior parte dei movimenti della lingua richiede un'ampia lunghezza della lingua. Pertanto, per quel movimento è necessaria una lunghezza sufficiente del lembo. Considerando questa prospettiva, i nostri risultati potrebbero essere abbastanza convincenti. La larghezza del lembo non ha avuto un impatto statisticamente significativo sull'esito del discorso. Durante il massimo movimento della lingua, il vettore era verticale rispetto alla larghezza della lingua. Questo potrebbe essere il motivo per cui la lunghezza era correlata ai risultati del linguaggio, non alla larghezza.

La retrazione e la controlateralità del movimento della lingua sono diminuite nel gruppo sottoposto a radiazioni. Sembrava che, come terapia adiuvante post-operatoria, la radioterapia, non la chemioterapia, influenzasse gli esiti chirurgici della ricostruzione della lingua.

Dal nostro studio si evince che la radioterapia adiuvante diminuisce il volume del lembo e il ROM⁷, ma rimane da chiarire quanto rispetto alla contrazione naturale del lembo.

Yamazaki et al²³ riportano che il volume dei lembi miocutanei era significativamente più alto del volume dei lembi fasciocutanei ad un anno da fine trattamento, sebbene entrambi subiscano un decremento(80%). La RT postoperatoria riduceva il tessuto adiposo e tendeva ad aumentare il tessuto muscolare.

Yamaguchi et al.²⁴ analizzato i cambiamenti nel volume del lembo utilizzando lembi RAM(retto dell'addome) e ALT per la ricostruzione della lingua. Hanno riferito che la variazione media finale del volume del lembo era dell'82,2% (periodo di follow-up mediano, 28,9 mesi).

Per i pazienti con apnea ostruttiva del sonno, il ripetitivo collasso delle vie aeree durante il sonno provoca la frammentazione del sonno, ipossiemia, ipercapnia, marcate oscillazioni della pressione intratoracica, e una maggiore attività simpatica durante il sonno. OSA è associato a sonnolenza diurna, ridotta vigilanza, scarsa prestazioni lavorative e capacità di giudizio ridotte, manuale ridotto destrezza e una maggiore incidenza di incidenti automobilistici ammaccature. Gli effetti a lungo termine dell'OSA includono ipertensione, fibrillazione atriale, infarto, ictus, diabete, ipercolesterolemia e depressione.

Uno studio condotto da Nesse et al²⁵ ha dimostrato che a tre pazienti su 33 (12%) con cancro testa e del collo è stata diagnosticata l'OSA.

Quian et al²⁶ in uno studio preliminare hanno suggerito che i pazienti chirurgici hanno una maggiore prevalenza di OSA da moderata a grave nel periodo postoperatorio quando testati, rispetto a un gruppo non chirurgico in pazienti con cancro della cavità orale e dell'orofaringe.

Il nostro studio, incentrato esclusivamente sulle emiglossectomie, ha evidenziato una prevalenza delle OSA in questi pazienti, senza un netto peggioramento dopo terapia adiuvante. Dai dati sembrerebbe esclusivamente un OSA posizionale. Il volume del lembo e un ROM⁷ elevato sembrerebbero migliorare sia l'Epworth score⁹ che l'RDI alla poligrafia.

CONCLUSIONI

La ricostruzione dei difetti del cancro della lingua è impegnativa in quanto il chirurgo deve considerare l'adeguato controllo della neoplasia, ottimizzando anche la capacità funzionale residua. Con i miglioramenti nel controllo locoregionale e nel tasso di sopravvivenza dovuti ai progressi nel trattamento multimodale, gli esiti funzionali devono essere considerati fattori altrettanto importanti in quanto determinano la qualità della vita dei pazienti.

A seconda della posizione e dell'estensione del difetto della lingua, i deficit funzionali si manifestano come varie entità che coinvolgono il linguaggio, la deglutizione e il sonno.

Il volume del lembo e il ROM⁷ sembrerebbero le caratteristiche più importanti per migliorare l'outcome funzionale di questi pazienti.

REFERENCES

- 1) Netter - Atlante di Anatomia Umana. (6ed. 2018)
- 2) M. B. Amin, S. Edge, F. Greene, D. R. Byrd, R. K. Brookland, and M. K. Washington, AJCC Cancer Staging Manual, Springer International Publishing, New York, 2018.
- 3) Calabrese L, Bruschini R, Giugliano G, et al. Compartmental tongue surgery: long term oncologic results in the treatment of tongue cancer. *Oral Oncol* 2011;47:174–179
- 4) Ansarin M, Bruschini R, Navach V, Giugliano G, Calabrese L, Chiesa F, Medina JE, Kowalski LP, Shah JP. Classification of GLOSSECTOMIES: Proposal for tongue cancer resections. *Head Neck*. 2019 Mar;41(3):821-827. doi: 10.1002/hed.25466. Epub 2019 Jan 2.
- 5) Chen AY, Frankowski R, Bishop-Leone J, et al. The development and validation of a dysphagia-specific quality-of-life questionnaire for patients with head and neck cancer: the M. D. Anderson Dysphagia Inventory *J Head and Neck Cancer j JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery j JAMA network*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:870–876
- 6) List M, Ritter-Sterr C, Lansky S. A performance status scale for head and neck cancer patients. *Cancer* 1990;66:564–569.
- 7) Lazarus CL, Husaini H, Jacobson AS, et al. Development of a new lingual range-of-motion assessment scale: normative data in surgically treated oral cancer patients. *Dysphagia* 2014;29:489–499.
- 8) Donzelli J, Brady S, Wesling M, Craney M. Predictive value of accumulated oropharyngeal secretions for aspiration during video nasal endoscopic evaluation of the swallow. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:469–475.
- 9) Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540–5.
- 10) Alberto Grammatica, MD ; Cesare Piazza, MD ; Nausica Montalto, MD; Francesca Del Bon, MD; Barbara Frittoli, MD; Monica Mazza, MD; Alberto Paderno, MD ; Davide Lancini, MD; Milena Fior, MD; Alberto Deganello, MD, PhD ; Davide Lombardi, MD ; Piero Nicolai, MD, Compartmental Surgery for Oral Tongue Cancer: Objective and Subjective Functional Evaluation; *Laryngoscope*, 00:1–8, 2020
- 11) Mustafa G. Bulbul, MD ; Michael Wu, MD; Derrick Lin, MD; Kevin Emerick, MD; Daniel Deschler, MD; Jeremy Richmon, MD ; Tessa Goldsmith, MA CCC-SLP, BRS-S; Joseph Zenga, MD; Sidharth V. Puram, MD, PhD; Mark A. Varvares, MD Prediction of Speech, Swallowing, and Quality of Life in Oral Cavity Cancer Patients: A Pilot Study; *Laryngoscope*, 00:1–8, 2021
- 12) Jong Woo Choi, Young Chul Kim, Hojin Park, Tae Suk Oh, Woo Shik Jeong The impact of dynamic tongue reconstruction using functional muscle transfer: A retrospective review of 94 cases with functional outcome analysis for various glossectomy defects *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 50 (2022) 719e731

- 13) Edvina Galiè, Veronica Villani, Fabio Ferreli, Andrea Pace, Raul Pellini; Vastus lateralis myofascial free flap for tongue reconstruction and hypoglossal-femoral anastomosis: neurophysiological study; *Neurological Sciences* (2019) 40:553–559
- 14) Kimata, Y., Sakuraba, M., Hishinuma, S., Ebihara, S., Hayashi, R., Asakage, T., Nakatsuka, T., Harii, K., 2003. Analysis of the relations between the shape of the reconstructed tongue and postoperative functions after subtotal or total glos- sectomy. *Laryngoscope* 113, 905e909.
- 15) Yun, I.S., Lee, D.W., Lee, W.J., Lew, D.H., Choi, E.C., Rah, D.K., 2010. Correlation of neotongue volume changes with functional outcomes after long-term follow- up of total glossectomy. *J. Craniofac. Surg.* 21, 111e116.
- 16) Jeong, W.H., Lee, W.J., Roh, T.S., Lew, D.H., Yun, I.S., 2017. Long-term functional outcomes after total tongue reconstruction: consideration of flap types, volume, and functional results. *Microsurgery* 37, 190e196.
- 17) de Vicente JC, de Villalain L, Torre A, Pena I: Microvascular free tissue transfer for tongue reconstruction after hemiglossectomy: a functional assessment of radial forearm versus anterolateral thigh flap. *J Oral Maxillofac Surg* 66: 2270e2275, 2008
- 18) Lu M, Sun G, Hu Q, Tang E, Wang Y: Functional assessment: free thin anterolateral thigh flap versus free radial forearm reconstruction for hemiglossectomy de- fects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 20: e757ee762, 2015
- 19) Yuan Y, Zhang P, He W, Li W: Comparison of oral function: free anterolateral thigh perforator flaps versus vascularized free forearm flap for reconstruction in patients undergoing glossectomy. *J Oral Maxillofac Surg* 74, 2016 1500 e1501e1506
- 20) Pei-Pei Zhang , Li Meng , Jun Shen , Hao Liu , Jun Zhang , Xu Xiang , Ying-Bin Yan Free radial forearm flap and anterolateral thigh flap for reconstruction of hemiglossectomy defects: A comparison of quality of life *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 46 (2018) 2157e2163
- 21) Ling Zhu, Jinglu Zhang, Wenjing Chen, Peter Svensson, Kelun Wang Sensory recovery and oral health-related quality of life following tongue reconstruction using non-innervated radial forearm free flaps; *Oral Oncology* 121 (2021) 105471
- 22) Chang Ryul Yi, MD, PhD^{1,2} Woo Shik Jeong, MD³ Jong-Woo Choi, MD, PhD, MMM³; Analysis of Speech and Functional Outcomes in Tongue Reconstruction after Hemiglossectomy; *Journal of Reconstructive Microsurgery* 2020 Sep;36(7):507-513.
- 23) Masae Yamazaki · Taiki Suzuki · Chiho Hiraga · Yoshifumi Yoshida · Akira Baba · Hirokazu Saitou · Satoru Ogane · Takako Fujii · Masayuki Takano · Akira Katakura · Ichiro Tanaka · Takeshi Nomura · Nobuo Takano; Effect of postoperative radiotherapy for free flap volume changing after tongue reconstruction; *Oral Radiology* 2021 Jul;37(3):518-523
- 24) Yamaguchi K, Kimata Y, et al. Quantitative analysis of free flap volume changes in head and neck reconstruction. *Head Neck.* 2012;34:1403–7.

- 25) Nesse W, Hoekema A, Stegenga B, et al. Prevalence of obstructive sleep apnoea following head and neck cancer treatment: a cross-sectional study. *Oral Oncol* 2006;42:108–14.
- 26) Wei Qian, MD, MSc, James Haight, MD, PhD, FRCSC, Ian Poon, MD, FRCPC, Dan Enepekides, MD, FRCSC, and Kevin M. Higgins, MD, MSc, FRCSC, Sleep apnea in patients with oral cavity and oropharyngeal cancer after surgery and chemoradiation therapy, *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* (2010) 143, 248-252