



Osteonecrosi del Mascellari (ONJ): Prevenzione, Diagnosi, Trattamento UPDATE 2009

Segreteria Scientifica:
Vittorio Fusco - Alessandria
Giuseppina Campisi - Palermo
Segreteria Organizzativa e ECM
M & B s.n.c.
Via Cialdini, 41 - 10138 Torino
tel. 011.433.23.36
cell. 334.57.71.646 - 348.09.60.100 -
347.25.11.673
e-mail: info@mb-meeting.com
sito internet: www.mb-meeting.com

Il Centro Documentazione Osteonecrosi
(tel 0131206753 - osteonecrosi@ospedale.al.it)
e' supportato da



Si ringrazia per il contributo incondizionato
Hospira
Novartis Oncology



23 Giugno 2009

Associazione Cultura e Sviluppo
Piazza F. De Andre' 76 - Alessandria

Presidenti:
Guido Bottero, Alessandro Levis

Coordinatori Scientifici:
Vittorio Fusco - Anna Baraldi

Con il Patrocinio di :



AI AL - ONLUS
Alessandria



Lega Italiana per la Lotta
contro i Tumori
Sez. di Alessandria



Associazione
G. Ciliberto
Novi Ligure

-SIE - Societa' Italiana Ematologia
-Ordine dei Medici Chirurghi ed
Odontoiatri della Prov. di Alessandria

ATTI DEL CONVEGNO

ABSTRACTS DEGLI INTERVENTI PREORDINATI

E DEI CONTRIBUTI

(COMUNICAZIONI ORALI E POSTER)



Osteonecrosi dei Mascellari (ONJ): Prevenzione, Diagnosi, Trattamento UPDATE 2009

Segreteria Scientifica:
Vittorio Fusco - Alessandria
Giuseppina Campisi - Palermo

Segreteria Organizzativa e ECM
M & B s.n.c.
Via Cialdini, 41 - 10138 Torino
tel. 011.433.23.36
cell. 334.57.71.646 - 348.09.60.100 -
347.25.11.673
e-mail: info@mb-meeting.com
sito internet: www.mb-meeting.com

Il Centro Documentazione Osteonecrosi
(tel 0131206753 - osteonecrosi@ospedale.al.it)
e' supportato da



Si ringrazia per il contributo incondizionato
Hospira
Novartis Oncology



23 Giugno 2009

Associazione Cultura e Sviluppo
Piazza F. De Andre' 76 - Alessandria

Presidenti:
Guido Bottero, Alessandro Levis

Coordinatori Scientifici:
Vittorio Fusco - Anna Baraldi

Con il Patrocinio di :



AI AIL - ONLUS
Alessandria



Lega Italiana per la Lotta
contro i Tumori
Sez. di Alessandria



Associazione
G. Ciliberto
Novi Ligure

-SIE - Societa' Italiana Ematologia
-Ordine dei Medici Chirurghi ed
Odontoiatri della Prov. di Alessandria

FACULTY

Dott. Alessandro Agrillo (Roma)
Prof. Oscar Alabiso (Novara)
Prof. Alberto Angeli (Torino)
Dott.ssa Anna Baraldi (Alessandria)
Prof. Alberto Bedogni (Verona)
Prof. Arnaldo Benech (Novara)
Prof. Sid Berrone (Torino)
Prof. Alfredo Berruti (Torino)
Dott. Oscar Bertetto (Torino)
Prof. Francesco Bertoldo (Verona)
Prof. Gerolamo Bianchi (Genova)
Prof. Silvio Diego Bianchi (Torino)
Dott. Guido Bottero (Alessandria)
Dott. Valerio Brucoli (Milano)
Prof.ssa Giuseppina Campisi (Palermo)
Prof. Achille Caputi (Messina)
Prof. Antonio Carrassi (Milano)
Prof. Luigi Chiarini (Modena)
Dott. Libero Ciuffreda (Torino)
Prof. Giuseppe Colella (Napoli)
Prof. Francesco De Ponte (Messina)
Dott.ssa Antonella Fasciolo (Alessandria)
Prof. Gianfranco Favia (Bari)
Dott. Stefano Fedele (Londra)
Dott. Vittorio Fusco (Alessandria)
Prof. Mario Gabriele (Pisa)
Dott.ssa Claudia Galassi (Torino)
Prof. Sergio Gandolfo (Torino)
Dott. Franco Goia (Torino)
Dott. Alessandro Levis (Alessandria)
Dott. Giovanni Lodi (Milano)
Prof. Lorenzo Lo Muzio (Foggia)
Dott.ssa Maddalena Manfredi (Parma)
Dott. Massimo Maniezzo (Milano)
Dott. Mario Migliario (Novara)
Prof. Michele Mignogna (Napoli)
Dott. Marco Mozzati (Torino)
Prof. Pierfrancesco Nocini (Verona)
Prof.ssa Livia Ottolenghi (Roma)
I.P. Antonella Pertino (Alessandria)
Dott. Paolo Ronchi (Como)
Dott.ssa Patrizia Russo (Alessandria)
Prof. Andrea Sardella (Milano)
Dott. Matteo Scoletta (Torino)
Dott.ssa Laura Sottosanti (Roma)
Dott.ssa Ornella Testori (Alessandria)
Dott.ssa Anna Vandone (Torino)
Prof. Paolo Vescovi (Parma)

PROGRAMMA

- 08.30 Registrazione partecipanti
- 08.45 Presentazione del Convegno
O. Bertetto, G. Bottero, A. Levis
- 09.00 **LECTURE** :
Utilizzo e beneficio dei bifosfonati :
presente e futuro (BP) A. Berruti
- 09.20 **LECTURE** :
Etiopatogenesi e fisiopatologia della ONJ
A. Angeli
- 09.40 **I Sessione**: Mod.: L. Lo Muzio, L. Sottosanti
- EPIDEMIOLOGIA**
-Incidenza, prevalenza, fattori di rischio
generali C. Galassi
-Fattori di rischio "odontoiatrici" S. Gandolfo
- IMAGING**
-Rx OPT, TC, RM S.D. Bianchi
-Nuclear imaging O. Testori
- STAGING**
-Tanti sistemi proposti : nessuno valido?
F. De Ponte
- 10.20 Discussione
- 10.40 Coffee Break
- 11.00 **II Sessione**: Mod.: A. Carrassi, M. Gabriele
- PREVENZIONE**
-Prima del trattamento con bifosfonati endovena
Misure preventive per i pazienti oncologici ed
ematologici A. Fasciolo
-Ruolo dell'Infermiere in Oncologia / Ematologia
A. Pertino
-Bifosfonati orali : un'altra storia? G. Campisi
-Ruolo dell'Igiene Orale nella prevenzione
della ONJ M. Migliario
-Durante il trattamento con bifosfonati :
cosa fare? e come? F. Goia
-Sospendere o non sospendere i bifosfonati:
questo è il dilemma... M. Scoletta
- 12.00 Discussione
- 12.40 **LECTURE** : ONJ e Raccomandazioni /
Linee Guida : il panorama internazionale
S. Fedele

Modalita' di partecipazione

La partecipazione e' libera e gratuita
sino ad esaurimento dei posti disponibili.
Per ragioni organizzative e' richiesta una
pre-iscrizione, per tutte le figure per cui
e' stata inoltrata pratica ECM, mediante
compilazione del modulo di iscrizione
elettronico, disponibile su internet,
collegandosi al sito www.mb-
meeting.com (selezionando la voce
eventi scegliere quello desiderato,
cliccare sullo stesso e compilare in ogni
sua parte il modulo on line che vi
comparira' a seconda della professione.

- 13.00 **COMUNICAZIONI SELEZIONATE E POSTER
REVIEW DELLA PRIMA E SECONDA SESSIONE**
Mod.: A. Benech, L. Ottolenghi
- Presentazione orale delle comunicazioni
selezionate
- Poster review
Abstracts reviewers: V. Fusco, M. Mozzati, P. Russo
- 13.30 Lunch Time
- 14.30 **III Sessione**: Mod.: S. Berrone, G. Favia
- TRATTAMENTO DELLA ONJ**
-I trattamenti conservativi A. Sardella
-Terapia chirurgica non estesa G. Colella
-Terapia chirurgica estesa A. Bedogni, P. Nocini
-Laserterapia P. Vescovi
-Ozonoterapia A. Agrillo, M. Maniezzo
- 15.30 Discussione
- 16.00 **IV Sessione**: Mod.: A. Baraldi, L. Ciuffreda
- RECENT ISSUES**
-ONJ anche se l'osso non è esposto? M. Mignogna
-Rischio di ONJ in pazienti oncologici ed
ematologici trattati con farmaci biologici V. Fusco
- 16.20 Coffee Break
- 16.30 **COMUNICAZIONI SELEZIONATE E POSTER
REVIEW DELLA TERZA E QUARTA SESSIONE**
Mod.: L. Chiarini, G. Lodi
- Presentazione orale delle comunicazioni
selezionate
- Poster review - Abstracts reviewers:
G. Campisi, M. Manfredi, A. Vandone
- 17.00 **TAVOLA ROTONDA :**
ONJ : E' POSSIBILE UNA CONSENSUS ITALIANA?
Mod.: G. Campisi, L. Sottosanti
Partecipanti :
O. Alabiso (AIOM), V. Brucoli (CAO), P. Ronchi (SICMF),
A. Levis (SIE), A. Caputi (SIF), F. Bertoldo (SIOMMMS),
L. Lo Muzio (SIPMO)
- 17.30 **Cerimonia per consegna dei premi**
- 17.45 Conclusioni
- 18.00 Compilazione dei questionari
Chiusura dei lavori

In questo modo riceverete
immediatamente conferma dell'avvenuta
iscrizione all'indirizzo di posta elettronica
da Voi indicato) e per tutti coloro che
non hanno necessita' o diritto ai crediti
ECM inviare una e-mail con richiesta di
partecipazione all'evento all'indirizzo di
posta elettronica info@mb-meeting.com
Termine per le pre-registrazioni giovedi'
18 giugno 2009.
La pre-registrazione dara' diritto al posto
riservato in sala sino alle ore 9.30.

E' possibile la registrazione in sede di
Convegno, compatibilmente con i posti
ancora disponibili.

L'iscrizione all'evento da' diritto a:
o partecipazione al Convegno
o attestato di partecipazione
o attestato ECM

Informazioni

Il Convegno, della durata di 8 ore di
effettiva formazione e rivolto ad un
massimo di 150 partecipanti, e' destinato
a 60 Medici Chirurghi; Area
Interdisciplinare; 40 Odontoiatri; 30
Infermieri; 20 partecipanti esclusi
dall'obbligo dei crediti.

INDICE

PRIMA SESSIONE		Pagina
EPIDEMIOLOGIA		
- Incidenza, prevalenza, fattori di rischio generali	Dottssa Galassi (Torino)	3
- Fattori di rischio "odontoiatrici"	Prof. Gandolfo (Torino)	4
IMAGING		
- Rx OPT, TC, RM	Prof. Bianchi Silvio D.(Torino)	5
- Nuclear imaging	Dott.ssa Testori (Alessandria)	6
STAGING		
- Tanti sistemi proposti : nessuno valido ?	Prof. De Ponte (Messina)	7
Contributi (categorie 1 – 2)		8 - 24
SECONDA SESSIONE		
PREVENZIONE		
- Prima del trattamento con Bifosfonati endovena : Misure preventive per i pazienti oncologici ed ematologici	Dott.ssa Fasciolo (Alessandria)	25
- Ruolo dell'Infermiere in Oncologia / Ematologia	IP Pertino (Alessandria)	26
- Bifosfonati orali : un'altra storia ?	Prof.ssa Campisi (Palermo)	27
- Ruolo dell'Igiene Orale nella prevenzione della ONJ	Dott Migliario (Novara)	28
- Durante il trattamento con Bifosfonati : cosa fare? e come ?	Dott Goia (Torino)	29
- Sospendere o non sospendere i Bifosfonati: questo è il dilemma...	Dott Scoletta (Torino)	30
Contributi (categorie 3 - 4)		31 - 51
TERZA SESSIONE		
TRATTAMENTO DELLA ONJ		
- I trattamenti conservativi	Dott Sardella (Milano)	52
- Terapia chirurgica non estesa	Prof. Colella (Napoli)	53
- Terapia chirurgica estesa	Prof. Nocini, Dott Bedogni (Verona)	54
- Laserterapia	Prof .Vescovi (Parma)	55
- Ozonoterapia	Dott Agrillo (Roma)	56
	Dott Maniezzo (Milano)	57
Contributi (categoria 5)		59 - 69
QUARTA SESSIONE		
RECENT ISSUES		
- ONJ anche se l'osso non è esposto ?	Dott Mignogna (Napoli)	70
- Rischio di ONJ in pazienti oncologici ed ematologici trattati con farmaci biologici	Dott Fusco (Alessandria)	71
Contributi (categoria 6)		72 -86

.....

LEGENDA : Categorie per contributi (poster / comunicazioni selezionate) :

- 1) Epidemiologia; Descrizione di casistiche di ONJ
- 2) Imaging ; Staging
- 3) Esperienze di prevenzione pre-trattamento con BP
- 4) Esperienze di follow-up e terapie odontoiatriche durante trattamento con BP
- 5) Esperienze di trattamento della ONJ
- 6) Case reports. Recent issues.

ONJ : Incidenza, prevalenza, fattori di rischio generali.

Dott.ssa Claudia Galassi – CPO Torino

L'osteonecrosi delle ossa mandibolari e mascellari (ONJ) è stata recentemente segnalata come una grave complicanza associata all'uso di bifosfonati (BF) in pazienti con mieloma multiplo e metastasi ossee da tumori solidi. I dati epidemiologici disponibili su questa patologia sono ancora carenti. In particolare, l'estrema scarsità di dati pubblicati derivanti da trial clinici controllati randomizzati (RCT) condotti in pazienti trattati con DF per motivi oncologici non consente di avere stime esatte dell'incidenza dell'ONJ in questi pazienti; due RCT recentemente pubblicati riguardano pazienti trattati con DF con dosaggi sensibilmente inferiori a quelli utilizzati in pazienti con mieloma multiplo o tumori metastatici all'osso (Black 2007, Gnant 2009). Una stima della frequenza di ONJ è ottenibile da alcuni studi osservazionali, più spesso retrospettivi. Gli studi sono di difficile comparazione, in relazione all'eterogeneità dei pazienti inclusi e dei tipi e dosaggi di DF utilizzati, nonché delle modalità di individuazione dei casi di ONJ. Le stime di frequenza riportate negli studi osservazionali variano generalmente tra l'1 e il 10% sull'intera popolazione dei pazienti trattati con BF per via endovenosa (IV). L'utilizzo di DF IV e la dose cumulata del DF sono i principali fattori di rischio ad oggi noti. Tra i fattori predisponenti più frequenti per lo sviluppo di ONJ viene riportata un'anamnesi di chirurgia dentale o di traumi dentali; tuttavia, il carattere retrospettivo degli studi non consente di escludere che il risultato possa essere almeno in parte dovuto ad una causalità inversa. Sono stati ipotizzati altri fattori di rischio, ma i dati finora disponibili derivano in larga parte da case series e da analisi retrospettive di gruppi eterogenei di pazienti, spesso in assenza di adeguato gruppo di controllo e di un formale disegno di coorte o caso-controllo. I principali aspetti epidemiologici dell'ONJ da BF verranno discussi durante il convegno alla luce delle più recenti evidenze di letteratura.

ONJ : FATTORI DI RISCHIO ODONTOIATRICI

Prof Sergio Gandolfo – Università di Torino - Az. Osped. Univ. “S.Luigi” di Orbassano (TO)

Nel 1995 fu comunicata la prima descrizione di una complicanza odontoiatrica (fallimento in trattamento implantare) in una paziente in terapia con BF, la letteratura ha identificato in seguito la comparsa di ONJ in rapporto a interventi odontoiatrici di chirurgia ossea, ma in seguito questo concetto venne ampliato; Marx nel 2005 definiva percentualmente le presunte cause di osteonecrosi in 119 pazienti nel seguente modo: estrazioni dentarie 37,8% chirurgia parodontale ed endodontica 12% interventi di implantologia 3,4%, e segnalava un rapporto con le parodontopatie nel 28,6% dei casi. Ulteriori più recenti dati confermano l'importanza delle manovre di chirurgia orale ma anche delle parodontopatie. Sono stati segnalati casi dove, anche la terapia endodontica non chirurgica era fattore precipitante. Ficarra descrive 9 pazienti in cui le necrosi ossee erano successive a estrazioni dentarie a causa di parodontopatia e discute se le ONJ fossero da attribuire all'una o all'altra delle cause, infatti può essere attribuita ad una estrazione dentaria ciò che andrebbe invece più correttamente assegnato alla causa della estrazione. Nonostante l'accertato rapporto patogenetico tra terapie odontoiatriche-chirurgiche e ONJ, sono stati segnalati in letteratura numerosi casi a insorgenza spontanea o idiopatica; nei lavori più recenti si riporta una percentuale più elevata di queste forme di ONJ, dal 25-30% a oltre il 40%. In queste ONJ non connesse ad una terapia dentaria non è chiaro quale ruolo abbiano gli altri fattori, locali o generali, nel causare, promuovere o far progredire la patologia ossea. È interessante notare che in queste ONJ "spontanee o idiopatiche" sono documentabili numerose patologie odontostomatologiche, in ordine di frequenza: parodontopatie, carie, ascessi odontogeni, trattamenti endodontici incompleti, ed è inoltre da segnalare la presenza di tori palatini e mandibolari; pertanto molte forme spontanee potrebbero essere dovute a infezioni dento-parodontali reiterate. Non sono invece segnalate evidenti patologie dentarie nel 39,3% di queste ONJ; a questo proposito un recente lavoro pone l'accento sul ruolo che i tessuti molli potrebbero avere nella genesi della ONJ, secondo questo modello vi sarebbe un danno all'epitelio da BF che compromettendo la capacità di guarigione della mucosa ai traumi porterebbe ad una infezione secondaria dell'osso. In conclusione si evince dalla letteratura che la terapia chirurgica odontoiatrica è causa frequente di insorgenza di ONJ e che svolgono un ruolo importante tutte le infezioni odontogene: carie, parodontopatie, traumatismi dentari e protesici. Inoltre è anche probabile che alcune ONJ idiopatiche abbiano una causa orale che non è stata riconosciuta.

DIAGNOSTICA RADIOLOGICA DELL'OSTEONECROSI DA BIFOSFONATI

Prof. Silvio Diego Bianchi – Università di Torino

Dal 2003 in poi sono stati riportati un numero crescente di casi di osteonecrosi dei mascellari nei pazienti in terapia con bifosfonati. 71 pazienti (alcuni dei quali con più di una localizzazione, per un totale di 75 lesioni) in terapia con bifosfonati con dolore ed esposizione ossea a livello mascellare sono stati sottoposti ad ortopantomografia e TC.

Sono stati valutati i seguenti segni radiologici: alterazioni strutturali dell'osso trabecolare, erosione ossea della corticale, osteosclerosi, sequestro di piccole dimensioni ed esteso, presenza di neoosteogenesi a livello periostale. E' stato utilizzato un metodo di analisi gerarchica dei cluster per raggruppare le lesioni in categorie sulla base dei segni radiologici. La concordanza tra i cluster basati sui segni delle TC e quelli delle ortopantomografie è stata valutata con l'indice Kappa. L'estensione clinica delle lesioni, valutata dai chirurghi, è stata correlata con i cluster ricavati dalla TC e dall'ortopantomografia usando il test χ^2 .

L'ortopantomografia è risultata positiva in 47 casi, mentre la TC in 70. La TC si è dimostrata nettamente superiore rispetto all'ortopantomografia nel rilevare tutti i segni radiologici. L'analisi dei cluster applicata alle immagini TC ha identificato 4 categorie con un numero crescente di segni radiologici coerente con l'estensione clinica. Si è osservato un basso grado di concordanza tra i clusters individuati dalla TC e dall'ortopantomografia. L'ortopantomografia non ha permesso di rilevare l'esistenza del sequestro in 32 casi. E' stata spesso osservata in TC un'intensa reazione periostale (29/75 casi). Nelle lesioni più estese del mascellare superiore (9/25 casi) si è osservata una neoformazione ossea a livello della membrana di Schneider mai descritta prima.

L'ortopantomografia ha un'utilità limitata nell'identificare l'osteonecrosi da bifosfonati, mentre la TC è nettamente superiore nell'identificare le lesioni iniziali e nel definire la loro reale estensione. Il crescente uso della terapia cronica con bifosfonati e l'associato rischio di osteosclerosi dei mascellari dovrebbe indurre un attento monitoraggio di queste potenziali conseguenze precedentemente misconosciute.

RUOLO DELLA DIAGNOSTICA MEDICO-NUCLEARE NELL'ONJ

Dott.ssa Ornella Testori – SC Medicina Nucleare – ASO Alessandria

La Medicina Nucleare contribuisce alla diagnostica dell'ONJ mediante scintigrafie con:

- • **RADIODIFOSFONATI**
 - – TOTAL BODY o PLANARE
 - – SPECT o SPECT-CT
 - – STATICA ALL'EQUILIBRIO
 - – POLIFASICA
- • **LEUCOCITI MARCATI**
- • **18-FDG**

L'insieme dei reperti scintigrafici , in diversi stadi della malattia, consente di affermare che la Medicina Nucleare contribuisce alla comprensione del fenomeno ONJ e può segnalarne precocemente l'insorgenza.

STAGING DELLA ONJ

“TANTI SISTEMI PROPOSTI: NESSUNO VALIDO?”

Prof Francesco De Ponte e dott. Enrico Nastro
Chirurgia Maxillo-facciale – Università di Messina

Sebbene ormai siano numerosi i casi di osteonecrosi dei mascellari da bifosfonati descritti dal 2003 ad oggi, la letteratura internazionale non ha tuttora stabilito un comportamento univoco tanto nell'inquadramento e nella classificazione, quanto nella gestione di tali complicanze.

La comunità scientifica ha dal primo momento focalizzato l'attenzione sull'effetto prevalentemente antiosteoblastico dei farmaci, attribuendogli importanza primaria nella determinazione della osteonecrosi. Tuttavia, sono state suggerite ulteriori ipotesi che centravano l'attenzione su altri meccanismi, tra cui, negli ultimi mesi, quello antiangiogenetico. Tale effetto sembrerebbe giustificare le lesioni a carico, non solo della microstruttura del circolo midollare, ma anche delle mucose orali.

Quest'ultima ipotesi, molto dibattuta nelle letteratura recente, spiegherebbe come talune lesioni sembrano interessare dapprima le mucose e successivamente o contemporaneamente le strutture ossee sottostanti.

Non essendo quindi del tutto chiarito il meccanismo etiopatogenetico, il consenso sul tipo di trattamento non può conseguentemente essere unanime.

Diversi approcci terapeutici sono stati suggeriti. Tutti, ovviamente, prevedono il trattamento delle complicanze infettive e della sintomatologia algica eventualmente associata. Per quanto riguarda le strategie strettamente chirurgiche la letteratura ritiene, nella maggior parte dei casi, di riservare tale opzione solo a casi strettamente selezionati. Tali metodiche escludono interventi di semplice courettage osseo delle lesioni, che, secondo l'esperienza della maggior parte degli autori, noi compresi, possono addirittura aggravare il quadro. Le sequestrectomie ossee su margini sani o interventi resettivi seguiti da metodiche ricostruttive hanno dimostrato una sufficiente predicibilità nel controllo delle recidive locali. Tuttavia, tali metodiche chirurgiche non possono escludere, ovviamente, l'insorgenza di altri focolai intraorali a distanza dalla lesione originaria. Per tale motivo riteniamo talvolta eccessivamente demolitivo l'atteggiamento resettivo.

Ad oggi, nonostante i continui contributi che la letteratura continua a fornirci, la prevenzione primaria risulta essere di fondamentale importanza.

Contributi delle categorie 1-2

Comunicazioni orali :

Bettini (Verona)-cat1
La Ferla – Gabriele (Pisa)-cat1

Poster :

Bellora (Alessandria)-cat1
Beninati - Ficarra (Firenze)-cat1
Benzi – Russo (Alessandria)-cat2
Bonacina (Bergamo)-cat1
Castiglioni – Abati (Milano)-cat1
Colella - Fusco (Studio multicentrico)-cat1
Fusco - Testori (Alessandria)-cat2
Lapi - Mazzaglia (Studio multicentrico)-cat1
Lupi (Pavia)-cat1
Meleti-Vescovi (Parma)-cat1
Migliario (Novara)-cat1
Mirelli (Milano)-cat2
Musciotto – Campisi (Studio multicentrico)-cat1
Vescovi (Studio multicentrico)-cat 1

RECENTI ACQUISIZIONI SULLA PATOGENESI DELL' OSTEONECROSI DEI MASCELLARI ASSOCIATA ALL' UTILIZZO DEI BISFOSFONATI (BRONJ)

G Bettini¹, G Saia², A Totola¹, A Tronchet², G Ferronato², PF Nocini¹, A Bedogni¹

¹*Sezione di Chirurgia Maxillo-Facciale ed Odontostomatologia - Policlinico G.B. Rossi, Università degli studi di Verona*

²*UOC Chirurgia Maxillo-Facciale – Azienda Policlinico, Università degli Studi di Padova*

Introduzione: il meccanismo patogenetico che conduce alla BRONJ è ancora controverso. La principale ipotesi ritiene la BRONJ una malattia diffusa dei mascellari causata dall'inibizione del rimodellamento osseo e della vascolarizzazione. Concentrazioni elevate di amino-bisfosfonati (a-BPs) accumulandosi diffusamente nei mascellari a causa dell'elevato turnover osseo, causerebbero l'apoptosi degli osteoclasti con conseguente accumulo di tessuto osseo non vitale coperto da mucosa. In questa fase l'intero processo sarebbe clinicamente silente. Sulla base di questa ipotesi, una soluzione di continuità della mucosa determinata da fattori locali, come estrazioni dentarie, interventi di chirurgia orale o lesioni da decubito prodotte da protesi incongrue, esporrebbe un osso già avascolare e necrotico che può andare incontro a fenomeni di infezione secondaria. Questa teoria, ancor oggi non dimostrata, ha influenzato sia la definizione che la stadiazione della BRONJ e ha limitato il ruolo del trattamento chirurgico a palliazione. Presentiamo un'ipotesi patogenetica alternativa della BRONJ sulla base dei risultati a lungo termine di uno studio multicentrico.

Materiali e Metodi: tra Dicembre 2004 e Dicembre 2008, 132 campioni di ossa mascellari di pazienti in terapia con a-BPS per patologia onco-ematologica e osteo-metabolica sono stati esaminati istologicamente. Trentadue campioni sono stati ottenuti dai margini di resezione di pazienti affetti da BRONJ in stadio avanzato e sottoposti a trattamento chirurgico. I rimanenti 100 campioni sono stati ottenuti da biopsie di osso alveolare prelevate durante l'estrazione chirurgica di elementi dentari compromessi in pazienti in terapia con amino-bisfosfonati ad elevato rischio di sviluppo di BRONJ.

Risultati: nel 93,5% dei margini di resezione mascellare e nel 96% delle biopsie ossee alveolari non sono state rilevate alterazioni ossee. Segni di osteomielite con presenza di numerosi osteoclasti apoptotici sono stati osservati ai margini di resezione nel 6,5% dei mascellari resecati e nel 4% delle biopsie alveolari. Non è stato rinvenuto tessuto osseo necrotico in nessuno dei campioni analizzati. I pazienti con diagnosi istologica di osteomielite hanno sviluppato segni clinici o radiologici di BRONJ entro 6 mesi dal trattamento chirurgico, eccetto un caso clinicamente e radiologicamente silente ad 1 anno di follow-up.

Conclusioni: I risultati di questo studio lasciano presupporre che la BRONJ sia una malattia focale in quanto è possibile reperire osso vitale nella maggior parte dei pazienti in terapia con amino-bisfosfonati, nonostante l'accumulo del farmaco. La BRONJ si svilupperebbe come un processo osteomielitico con specifiche caratteristiche istologiche e il tessuto osseo necrotico esposto rappresenterebbe l'evoluzione finale di un processo infettivo

RUOLO DEI POLIMORFISMI GENETICI DEL RECETTORE ESTROGENICO E DI AROMATASI NELLA PATOGENESI DELLE LESIONI OSTEONECROTICHE DEI MASCELLARI

F. La Ferla, S. Cei, M. Gabriele.

U.O. di Odontostomatologia e Chirurgia Orale. Direttore: Prof. Mario Gabriele

Ipotesi: la patogenesi delle osteonecrosi dei mascellari (ONJ) indotte da bifosfonati (BPs) non è stata ancora completamente compresa tuttavia, differenze genotipiche sono state proposte come fattori potenziali. Gli estrogeni hanno dimostrato *in vitro* un'azione sinergica con i BPs. L'estradiolo in particolare induce l'apoptosi ed inibisce l'adesione alla matrice extracellulare delle cellule osteoclastiche. I BPs presentano a livello del tessuto osseo un'azione sinergica a quella degli estrogeni. Perciò, un aumento dell'espressione dei recettori degli estrogeni e della sua produzione a livello locale, potrebbe rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo e l'insorgenza dell'ONJ. A livello tissutale, l'espressione del recettore dell'estrogeno (ER-1) è geneticamente determinata. In particolare, i portatori del genotipo TT per PvuII e del genotipo GG per XbaI, presentano una maggiore espressione del recettore degli estrogeni ER1. Inoltre, il livello di estrogeni, a livello locale, è modulato dall'enzima aromatasi, la cui espressione è geneticamente determinata. La presenza del polimorfismo TT nella regione 5'-non codificante di CYP 19 è associata ad una maggiore produzione di aromatasi.

Obiettivi: valutare la relazione tra l'insorgenza dell'osteonecrosi dei mascellari e la presenza di variazioni alleliche del recettore ER1 e dell'aromatasi CYP 19.

Materiali e Metodi: i soggetti in terapia con zoledronato sono stati suddivisi:

- gruppo test (GT): soggetti con ONJ;
- gruppo controllo (GC): soggetti privi di ONJ.

Il DNA è stato estratto da sangue periferico prelevati da tutti i soggetti e successivamente sono state analizzate mediante Real-Time PCR le seguenti varianti alleliche:

- ERalfa: PvuII e XbaI;
- Aromatasi CYP19A1.

Risultati: nello studio sono stati inclusi ad oggi 74 soggetti (29 GT, 45 GC). La Real-Time PCR ha permesso di tipizzare i soggetti secondo i seguenti genotipi:

- ERalfa PvuII: non è apprezzabile nessuna differenza significativa ($p > 0.05$) tra il GT ed il GC (frequenza: 26.09% vs 35.00%)
- ERalfa XbaI: non è osservabile alcuna differenza significativa ($p > 0.05$) il GT ed il GC (frequenza: t 23.81% vs 30.00%).
- Aromatasi CYP19A1: è presente una frequenza significativamente più elevata dell'allele TT, all'interno del GT, rispetto alla popolazione controllo (frequenza: 41,67% vs 17,14%) ($p = 0,037$).

Conclusioni: i polimorfismi di ER-1 non sembrano essere coinvolti nella patogenesi dell'ONJ diversamente l'allele TT di aromatasi CYP19A1 presenta all'interno di GT una frequenza tripla rispetto a GC. Ciò evidenzia un possibile ruolo patogenetico di aromatasi nella patogenesi dell'ONJ. Futuri studi su campioni più ampi di soggetti saranno necessari per validare questi risultati.

ONJ NEI PAZIENTI CON MIELOMA MULTIPLO. VALUTAZIONE DEI FATTORI DI RISCHIO E FOLLOW-UP: ESPERIENZA DI ALESSANDRIA

A. Bellora, MT. Corsetti, L. Depaoli, A. Fasciolo*, V. Fusco^, S. Gatto, A. Pertino^, D. Pietrasanta, V. Primon, A. Levis, A. Baraldi

SC Ematologia, SC ORL *, SC Oncologia^,
Day Hospital Onco-ematologico^^

Azienda Ospedaliera di Alessandria

INTRODUZIONE: Nel mieloma multiplo (M) l'uso dei Bifosfonati (B) in vena è da considerarsi un presidio irrinunciabile nella cura e prevenzione dell'ipercalemia, degli eventi scheletrici, dell'osteoporosi e del dolore ad essi correlati.

Negli ultimi anni vi è stato un crescendo di segnalazioni di Osteonecrosi mascellare e mandibolare da B (ONJ), come effetto collaterale a lungo termine.

Presso la nostra istituzione e' stato avviato un programma di screening riguardante l'ONJ, in pz affetti da M in terapia con B. Scopo del lavoro e' di descrivere la presenza dei fattori di rischio ed il follow-up della nostra casistica.

METODI : Dal novembre 2005, presso il nostro dipartimento Onco-Ematologico si è costituito un gruppo di studio multidisciplinare, per l'ONJ da B, composto da ematologi, oncologi, radiologi,odontostomatologi e chirurghi-maxillo-faciale.

Tutti i pz. sono stati sottoposti ad Rx Ortopantomografia + visita Ondontostomatologica e, se sospetto di ONJ, a TAC o RMN mirate.

In una scheda, abbiamo raccolto i risultati degli esami sopradescritti, i dati anamnestici generali ed odontoiatrici (elaborati con un nostro modello di rischio) la terapia di base,il tipo, la dose e la durata della terapia con B,la terapia per la ONJ, medica o chirurgica, la risposta e il successivo follow-up.

RISULTATI : Tra i pz affetti da M , 4 sono risultati affetti da ONJ. Tutti erano di sesso femminile, età 71.2 (66-78) anni, 3 su 4 avevano eseguito terapia con bifosfonati ev mensili per piu' di 2 anni. La sede dell'ONJ era mascellare per 2 pz e mandibolare per le altre due. Nessuna pz presentava abuso di alcool o fumo, coagulopatie. Una sola pz era affetta da diabete. Due pz hanno eseguito terapia con thalidomide,una con bortezomib; tutte avevano utilizzato steroidi. Riguardo al rischio locale 2 pz appartenevano alla classe II° e 2 alla III° .Tutte le pz sono state trattate con cicli di terapia medica (amoxicillina + Metronidazolo) e successivamente sottoposte a terapia chirurgica: 3 a sequestrectomia ed 1 a tassello osseo con riepitelizzazione del sito chirurgico. A tutt'oggi 3 su 4 pz sono ancora viventi ed in follow-up dopo 35.7 mesi (24-43). Nessuna ha presentato recidiva o ripresa di malattia in altra sede.

CONCLUSIONI : Nella nostra piccola casistica la presenza dei fattori di rischio generale e locale rispecchia i dati della letteratura. Riguardo l'evoluzione ed il follow-up dell'ONJ, il buon esito clinico può essere in relazione alla mancanza di progressione della malattia mielomatosa e quindi alla mancata necessita' di accedere a terapia con B o farmaci specifici.

FOLLOW-UP CLINICO RADIOLOGICO DI 46 CASI DI BRONJ

Beninati F, Ficarra G, Pruneti R

Centro di Riferimento Regionale per lo Studio e la Terapia delle Malattie Orali
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi - Firenze

Dal 2004 al 2008 presso il nostro ambulatorio sono stati diagnosticati e curati 46 pazienti affetti da BRONJ; l'anno in cui venivano osservati il maggior numero di casi era il 2006 (26%), seguito dal 2005 (24%), 2008 (20%), 2004 (17%) e 2007 (13%); al follow-up (mediana 12 mesi) 7 di questi pazienti sono deceduti, 6 sono guariti e 6 sono stati persi al follow-up.

L'età mediana dei pazienti era di 68 anni e il rapporto F/M di 1,3. Nell'89% dei casi il bifosfonato era stato assunto per via e.v. (63% zoledronato e nel 26% pamidronato seguito da zoledronato) per ragioni oncologiche, e solo nel 11% dei casi era stato assunto per os (7% dei casi alendronato e nel 4% risedronato) per il trattamento dell'osteoporosi ed in un caso per il trattamento dell'artrite reumatoide. Il Mieloma Multiplo era la malattia oncologica più comune (33%) seguita da metastasi da carcinoma mammario (30%) e prostatico (11%); la mediana della terapia eseguita era di 28 cicli a cadenza mensile per la somministrazione e.v. e di 54 mesi per quella orale. Nel 46% dei casi i pazienti avevano assunto farmaci chemioterapici e/o cortisonici durante l'anno precedente l'insorgenza di BRONJ. Nel 85% dei casi era possibile identificare una causa scatenante (59% estrazioni dentali, 17% decubito protesico, 7% interventi implantologici), mentre nel 15% dei casi l'insorgenza appariva spontanea.

Le lesioni totali osservate erano 60 di cui il 70% mandibolari. Alla diagnosi solo il 76% dei pazienti riferiva dolore e le lesioni si presentavano più frequentemente come area di esposizione ossea (78%), più raramente come fistola (22%). La terapia nel 76% dei casi era solo medica (antibiotici e analgesici) associata a lavaggi con rifampicina o povidone iodato e curettage superficiali; nel 22% dei casi, invece, si era dovuto ricorrere a curettage chirurgici profondi e solo in un caso è stato necessario eseguire un intervento di ostectomia con ricostruzione con innesto vascolarizzato al fine di trattare la frattura patologica mandibolare. Delle 47 lesioni seguite al follow-up il 45% rimanevano stabili, il 26% miglioravano e nel 15% guarivano; nel 15% dei casi si osservava invece un peggioramento. La complicanza più comune era la comparsa di una fistola cutanea (9%); più raramente si presentavano comunicazioni oro-antrali e/o nasali (7% dei casi) e fratture patologiche mandibolari (4%).

Le lesioni documentate radiograficamente erano 47 e di queste solo 35 avevano un follow-up. Alla diagnosi l'aspetto radiografico più comune era l'osteolisi superficiale (26% dei casi) e si presentava soprattutto nella mandibola, mentre l'aspetto tarlato (22%) era più comune al livello mascellare. In alcuni casi (13%) non era possibile identificare alcuna lesione radiografica. Al follow-up radiografico la lesione più frequente era l'osteolisi profonda (23%) seguita dal sequestro osseo (20%), e dall'aspetto tarlato (17%). Nel 20% dei casi le lesioni apparivano guarite.

Dalla nostra esperienza si conclude che il trattamento non chirurgico della BRONJ nella maggior parte dei casi è sufficiente a mantenere sotto controllo la malattia, garantendo un'accettabile qualità di vita al paziente, e portando in alcuni casi a guarigione spontanea delle lesioni.

RUOLO DELLA TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA NELLO STUDIO DELLA OSTEONECROSI DEI MASCELLARI (ONJ) : ESPERIENZA DI ALESSANDRIA

Luca Benzi ¹, Patrizia Russo ¹, Giovanni Pietro Rolandi¹, Ivan Gallesio¹, Ornella Testori ²,
Antonella Fasciolo ³, Antonella Pertino ⁴, Vittorio Fusco ⁵, Anna Baraldi ⁶, e Francesco Musante ¹

¹ SC Radiodiagnostica,

² SC Medicina Nucleare;

³ SC ORL – Ambulatorio ONJ,

⁴ Day-Hospital Onco-Ematologico,

⁵ SC Oncologia,

⁶ SC Ematologia,

Azienda Ospedaliera di Alessandria

I pazienti trattati con Bifosfonati (BP) per metastasi osse da tumori solidi sono sottoposti ad esame TC del massiccio facciale non routinariamente ma solo in caso di sospetto di lesione secondaria alle ossa mascellari e, a partire dal 2005, in caso di sospetto di Osteonecrosi (ONJ) .

E' stato segnalato in letteratura il ruolo dell'esame tomografico computerizzato nello studio dei pazienti con ONJ accertata e conclamata (Chiandussi 2006, Phal 2007, Carneiro 2007, Bianchi 2007, Bedogni 2008, Raje 2008, Bisdas 2008, ecc.): le sedi di ONJ si presentavano alla TC con aspetti multiformi, che sono stati descritti e classificati (Bianchi, OOOOE 2007).

Scopo di questo studio è rivedere le TC effettuate al momento della diagnosi clinica di ONJ in una popolazione selezionata costituita da 18 pazienti affetti da ONJ in seguito a trattamento con Bifosfonati, endovena ed orali, per mieloma o metastasi ossee da tumori solidi (15) o patologie non neoplastiche (3).

Tali risultati saranno confrontati con le caratteristiche cliniche e le altre indagini di imaging effettuate (Rx OPT, scintigrafia ossea).

IL TRAUMATISMO PROTESICO QUALE POTENZIALE FATTORE DI RISCHIO DELL'OSTEONECROSI CORRELATA ALL'USO DI BISFOSFONATI

Riccardo Bonacina², Umberto Mariani², Alessandro Villa¹, Giulio Rampinelli¹, Francesco Villa¹, Monica Galli³

1. U.S.C. Odontostomatologia, Ospedali Riuniti di Bergamo
2. U.S.S. Patologia Orale, Ospedali Riuniti di Bergamo
3. U.S.C. Ematologia, Ospedali Riuniti Bergamo

Introduzione

I bisfosfonati sono una classe di farmaci approvati per il trattamento del mieloma multiplo, ipercalcemia maligna, metastasi, Malattia di Paget ed osteoporosi.

Numerosi studi scientifici hanno mostrato un'associazione tra l'utilizzo dei bifosfonati e l'osteonecrosi dei mascellari (BRONJ). Queste complicanze hanno un impatto significativo sulla di vita di questi pazienti peggiorandone la qualità¹. I principali fattori di rischio si suddividono in quelli correlati al farmaco stesso, a fattori locali, sistemici e demografici². Scopo di questo case report é quello di evidenziare due casi di osteonecrosi correlata all'uso di bisfosfonati comparsa successivamente alla riabilitazione protesica mobile.

Case Report 1

Si è presentato alla nostra osservazione un soggetto maschio di anni 64 affetto da mieloma multiplo e sottoposto a trattamento con 13 cicli di Acido Zoledronico dal Luglio 2007 al Settembre 2008 per esposizione ossea nella zona 35-36 delle dimensioni di circa 1 cm.

Il paziente era stato riabilitato nel mese di Gennaio 2008 con protesi totali mobili superiore ed inferiore dal proprio odontoiatra curante.

Il quadro radiografico (OPT e TC con dentalscan e ricostruzione 3D) poneva in evidenza una erosione dell'emimascellare inferiore sinistro di circa 25 mm con la formazione di un sequestro osseo. Sospeso l'uso delle protesi, è stato effettuato un intervento chirurgico di asportazione del sequestro con buona guarigione a distanza di 3 mesi.

Case Report 2

Si è presentato presso la nostra USC per esposizione ossea in zona 23, un paziente maschio di anni 69 affetto da mieloma multiplo che era stato sottoposto a 18 cicli di Acido Zoledronico. Il paziente era stato riabilitato sei mesi prima dal curante di fiducia che aveva approntato protesi totali mobili superiore e inferiore.

Gli esami radiografici (OPT e TC con dentalscan e ricostruzione 3D) non evidenziano particolari alterazioni strutturali ossee. Successivamente è stata effettuata una revisione chirurgica della ferita che è esitata in buona guarigione a 5 mesi di distanza.

Conclusioni

Si sostiene l'importanza di effettuare ulteriori valutazioni sul ruolo che i manufatti protesici mobili possano avere come fattore eziologico favorente il trauma e la comparsa di osteonecrosi da bifosfonati e dell'eventuale utilità della ribasatura con materiali ricondizionanti.

ANALISI DI UNA CASISTICA ODONTOSTOMATOLOGICA DI PAZIENTI TRATTATI CON BIFOSFONATI E RISULTATI DEL TRATTAMENTO DEI CASI DI OSTEONECROSI DEI MASCELLARI.

Stefano Castiglioni, Giovanni Ferrieri, Marco Cargnel, Fabio Manazza, Silvio Abati

Clinica Odontostomatologica - U.O. DH e Diagnosi Orale, Dip.MCO - Università degli Studi di Milano - AO San Paolo

Lo scopo del presente studio è presentare le caratteristiche della casistica clinica osservata nel periodo 01/2004 – 04/2009 presso l'ambulatorio dedicato ai pazienti in terapia con bifosfonati dell'Unità Operativa di DayHospital e Diagnosi Orale della Clinica Odontostomatologica, Università degli Studi di Milano - AO San Paolo. L'U.O. si occupa di eseguire prestazioni chirurgiche e preventive in pazienti affetti da patologie sistemiche tali per cui si ritiene necessario operare in ambiente ospedaliero.

Utilizzando un modulo appositamente realizzato, sono stati rilevati i dati demografici, anamnestici e clinici relativi alla patologia sistemica e orale, al tipo di farmaco assunto, al trattamento odontoiatrico a cui sono stati sottoposti e al suo esito. I dati sono stati tabulati e analizzati con software JMP 7.

Nel periodo considerato sono stati osservati 118 pazienti, 21 uomini (17.8%) e 97 donne (82.2%). 61 pazienti erano stati trattati per patologia oncologica (51.7%), 55 pazienti erano affetti da osteoporosi (46.7%), 1 da osteogenesi imperfetta, 1 da morbo di Paget.

All'esame clinico e radiografico orale 29 pazienti evidenziavano osteonecrosi dei mascellari correlata alla terapia con bifosfonati (BRONJ) (24.6%); secondo la classificazione AAOMS, 9 casi (31.0%) erano allo stadio I, 14 casi (48.3%) allo stadio II e 6 casi (20.7%) allo stadio III.

In relazione ai protocolli preventivi e alle necessità terapeutiche riscontrate, i pazienti osservati sono stati sottoposti a terapie parodontali (72.9%), conservative (53%) e protesiche quali correzioni e 70 rifacimento delle protesi (35.6%). In uno solo dei casi trattati è insorta successivamente BRONJ. I 29 pazienti affetti da BRONJ sono stati trattati con cicli di terapia antibiotica e inseriti in un protocollo di follow-up con richiami mensili. 17 pazienti (58,6%) sono stati trattati chirurgicamente: in un caso è stata osservata la netta riduzione dell'esposizione ossea e in 16 (94.1%) è stata ottenuta la completa chiusura della stessa. I 12 pazienti (41.4%) trattati solo farmacologicamente non hanno evidenziato la progressione della malattia.

Considerata l'elevata incidenza di BRONJ nei pazienti oncologici trattati con bifosfonati si raccomanda l'applicazione di misure preventive atte a eliminare le potenziali cause di infezione di origine dentoparodontale nei pazienti in procinto di iniziare la terapia con questi farmaci. Nei pazienti affetti da ONJ di tipo I, II e III si consiglia il trattamento chirurgico conservativo se clinicamente e/o radiologicamente si osserva il decorso progressivo della malattia.

OSTEONECROSI DEI MASCELLARI (ONJ) IN PAZIENTI TRATTATI CON BIFOSFONATI (BP): UNA CASISTICA MULTICENTRICA ITALIANA

Colella G.¹, Campisi G.², Fusco V.³, Solazzo L.⁴, Vescovi P.⁵, Gabriele M.⁶, Gaeta G.M.⁷, Favia G.F.⁸, Peluso F.⁹, Perticone S.¹⁰

¹ Dip. Chirurgia Testa-Collo, Seconda Università Napoli

² Dip. Scienze Stomatologiche, Un. Palermo;

³ SC Oncologia, ASO Alessandria e Gruppo di Studio ONJ della Rete Oncologica di Piemonte e Valle d'Aosta;

⁴ UO Chirurgia Maxillo-Facciale-Az. Osped. Civico, Palermo;

⁵ Dip. Scienze Otorino-Odonto-Oftalmologiche e Cervico-Facciali, Un. Parma;

⁶ Dip. Chirurgia, Un. Pisa;

⁷ Dip. Scienze Odontostomatologiche, Un. Cagliari

⁸ Dip. Odontostomatologia e Chirurgia Maxillo Facciale, Un. Bari;

⁹ U.O.C. Chirurgia Maxillo-Facciale e Odontostomatologia – Osp. S. Anna e S. Sebastiano, Caserta;

¹⁰ Data Center - Dip. Onco-ematologico, ASO Alessandria

La Osteonecrosi dei Mascellari (ONJ) in pazienti trattati con Bifosfonati (BP), identificata in letteratura solo dal 2003, è risultata in Italia tutt'altro che rara, pur coinvolgendo solo una parte dei pazienti trattati con questa classe di farmaci per neoplasie (i.e., mieloma e metastasi ossee da tumori solidi) e, meno frequentemente, per patologie non neoplastiche (osteoporosi, osteopenia, morbo di Paget, ecc.), spesso anche "off-label" (al di fuori delle indicazioni standard riconosciute).

In tre precedenti Convegni (Alessandria 2007, Messina 2008, Alessandria 2008)(vedi www.reteoncologica.it, sezione Scaffale - Gruppo ONJ – Newsletter n.3 e 4), sono state presentate e descritte diverse centinaia di casi italiani di ONJ (sia in pazienti oncologici che non oncologici) osservati da decine di centri (di oncologia, di ematologia e di patologia orale). La distribuzione delle principali caratteristiche cliniche, di patologia di base, ecc. di tali casi di ONJ risultava talvolta disomogenea (eterogeneità probabilmente legata a tipologia e attrazione del centro, maggiore o minore interdisciplinarietà, fattori logistici locali, numerosità delle singole casistiche, altro).

Allo scopo di descrivere le caratteristiche cliniche, di pregresso trattamento farmacologico, nonché la distribuzione dei fattori di rischio (generali ed odontoiatrici) dei pazienti con ONJ, è stata raccolta una casistica dei casi osservati e registrati in alcuni centri di riferimento italiani rappresentativi di Nord, Centro e Sud-Isole ed in un Gruppo di Studio regionale (Piemonte - Valle d'Aosta).

Materiali e metodi : sono state raccolte in un "data base" unico le caratteristiche cliniche, di trattamento e follow-up di 672 pazienti affetti da ONJ. Sesso : F 67%, M 33%. Età mediana : 68 aa (range 28-94). Patologia di base : neoplasia in 586 (mieloma 231; carcinoma della mammella 205; della prostata 68; altri tumori 52), patologie non oncologiche in 86 (81 osteoporosi). Bifosfonato ricevuto : Zoledronato da solo 452, Pamidronato da solo 54, Alendronato da solo 53, Pamidronato+Zoledronato 50, Clodronato 11 (altri : Ibandronato, Risedronato, Neridronato, o associazioni di più Bifosfonati in sequenza). Durata mediana del trattamento con BP : 22 mesi (range 1-96). Evento scatenante (su 566) : estrazione dentaria 360, nessun evento 169, trauma protesico 21, altri 16. Sede della ONJ : 62% mandibola, 30% mascella, 8% entrambi.

Risultati : nel corso del Convegno saranno presentati i risultati preliminari dello studio della casistica, in termini di andamento nel tempo della incidenza di nuovi casi, di distribuzione in stadi clinici (secondo AAOMS), di trattamenti effettuati.

OSTEONECROSI DEI MASCELLARI (ONJ) : RUOLO DELLA SCINTIGRAFIA OSSEA NELL'INDIVIDUAZIONE PRECOCE DELLE LESIONI SOSPETTE

Vittorio Fusco ¹, Roberto Zoccola ², Alfredo Muni ², Hamed Rouhanifar ², Antonella Fasciolo ³, Antonella Pertino ⁴, Luca Benzi ⁵, Patrizia Russo ⁵, Anna Baraldi ⁶, and Ornella Testori ²

¹ SC Oncologia,

² SC Medicina Nucleare;

³ SC ORL – Chir. Maxillo-Facciale,

⁴ Day-Hospital Onco-Ematologico,

⁵ SC Radiodiagnostica,

⁶ SC Ematologia,

ASO Alessandria

I pazienti trattati con Bifosfonati (BP) per metastasi ossee da tumori solidi (ma non per lesioni ossee da mieloma) sono periodicamente sottoposti a scintigrafia ossea con Tecnezio 99m e (più recentemente, in alcuni casi) a PET con FDG per la valutazione delle lesioni ossee.

E' stato segnalato in letteratura il ruolo di tali indagini di medicina nucleare nello studio dei pazienti con ONJ accertata e conclamata (Chiandussi 2006, Catalano 2007, Ho 2008, Raje 2008): le sedi di ONJ si presentavano alla scintigrafia ossea standard come iperaccumuli, con talvolta aree di ipoaccumulo centralmente o nelle vicinanze (per la presenza di aree necrotiche ipocaptanti).

Iperaccumuli scintigrafici a livello della mandibola e dei mascellari possono essere presenti nei pazienti oncologici per varie ragioni, tra cui lesioni ascessuali e/o infiammatorie, lesioni neoplastiche secondarie (metastasi) ed infine ONJ. Tuttavia non esistono studi specifici di sensibilità e di specificità della scintigrafia ossea per la diagnosi di ONJ.

Alla luce di singoli casi di iperaccumuli scintigrafici mascellari e/o mandibolari in pazienti trattati con BP, affetti e non da ONJ, abbiamo pianificato uno studio di revisione in cieco delle scintigrafie ossee di 8 pazienti con ONJ (effettuate al momento della diagnosi di ONJ ed alcuni mesi prima di tale diagnosi), confrontate con quelle di 16 pazienti trattati con BP ma senza diagnosi di ONJ.

Materiali e metodi : Un Medico Nucleare ha rivisto in cieco (senza conoscere la storia clinica dei pazienti) tutte le scintigrafie, refertando la presenza di

- a) nessun iperaccumulo
- b) iperaccumulo di non severa intensità (compatibile con patologia flogistica)
- c) iperaccumulo di severa intensità (possibile espressione di secondarietà)

La valutazione in cieco sarà confrontata successivamente con i dati clinici e radiologici.

Risultati : in sede congressuale saranno presentati gli esiti preliminari dello studio, tuttora in corso.

Assessing the risk of OsteoNecrosis of the Jaws (ONJ) due to bisphosphonates therapy in the secondary prevention of osteoporotic fractures: a nested case-control study using regional claims databases

Lapi F.¹, Corrao G², Montanaro N³, Sturkenboom M⁴, Geppetti P⁵, Gregori D⁶, Carle F⁷, Menna A⁸, Vestri AR⁹, Valenti M¹⁰, Caputi AP¹¹, Mazzaglia G.¹ On behalf of “Bisphosphonates” Study Group

¹Agenzia Regionale di sanità della Toscana, Unità di Epidemiologia (Firenze)

²Facoltà di Scienze Statistiche, Università di Milano “Bicocca”

³Centro Regionale di Valutazione ed Informazione sui Farmaci, Dipartimento di Farmacologia, Università di Bologna

⁴Department of Epidemiology & Biostatistics & Medical Informatics, Pharmacoepidemiology Unit, Erasmus Medical Center, Rotterdam (NL)

⁵Centro di Farmacoutilizzazione, Farmacoepidemiologia, Farmacovigilanza e Farmacoeconomia, Università di Firenze

⁶Dipartimento di Salute Pubblica e Microbiologia, Università di Torino

⁷Centro di Epidemiologia, Biostatistica e Medicina Informatica, Università Politecnica delle Marche

⁸ASR Abruzzo, Agenzia Sanitaria Regionale, Pescara

⁹Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia, Università La “Sapienza”, Roma

¹⁰Dipartimento di Medicina e Salute Pubblica, Università dell’Aquila

¹¹Dipartimento di Medicina Sperimentale e Farmacologia, Università di Messina

BACKGROUND. Evidence from clinical trials indicates that oral bisphosphonates (BP) reduce the incidence of osteoporotic fractures by 33% to 60%. The safety profile is similar to placebo. However, analysis of Adverse Drug Reaction reports has suggested an association between BP use and osteonecrosis of the jaws (ONJ). The incidence of ONJ during BP use has been estimated at 1.3% to 7%, during intravenous use in oncology patients, and 0.01% to 0.34% during osteoporosis treatment.

OBJECTIVES. To evaluate the association between oral BP use and ONJ.

METHODS. A retrospective cohort study with nested case-control analysis will be conducted, using claims databases of 5 Italian Regions and 10 Local Health Authorities accounting for 19 million inhabitants. Patients included will be 55 years and older, discharged from hospital with a primary diagnosis (ICD9CM codes) of fracture at osteoporotic sites. Cases of ONJ will be captured by means of ICD9CM codes from hospital discharge data. A case validation study will be conducted to estimate the validity of diagnosis codes. Patients will be considered on BP treatment upon receipt of a first prescription with oral BP. All cases of ONJ will be matched with up to twenty controls according to age, gender, geographic area of residence, and date of cohort entry. Conditional logistic regressions will be used to estimate the odds ratios for the association between BP use and the risk of ONJ.

EXPECTED RESULTS. Results will provide incidence rates of ONJ in osteoporotic patients, treated/untreated with oral BP as association between ONJ and risk factors. To date, the study cohort comprises 66,484 patients with a fracture, 8667 (13.0%) of them received at least one BP prescription during follow-up.

Epidemiologia della osteo-necrosi dei mascellari (ONJ) legata alla somministrazione di bisfosfonati (BF).

Lupi SM, Rizzo S.

Prof. Silvana Rizzo: Insegnamento di Chirurgia Speciale Odontostomatologica- Dipartimento di Discipline Odontostomatologiche “S.Palazzi”, Università degli Studi di Pavia

Con il termine ONJ si intende la presenza di osso esposto nel cavo orale non suscettibile di guarigione, anche in seguito ad interventi appropriati, per un periodo superiore alle 6-8 settimane (Khosla et al. 2007, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon 2007).

Fino al 1996 l'ONJ non era ancora stata correlata all'assunzione di BF (Osteoporosis Society of Canada 1996) ma, da quando sono stati pubblicati i primi casi nel 2003 (Marx 2003, Wang et al. 2003), il numero di studi è cresciuto forse anche in seguito ad un eccessivo stato di allarmismo (Damato et al. 2004).

La letteratura indica che la maggior parte dei casi di ONJ sono stati osservati in pazienti trattati con BF ev e in pazienti affetti da tumori maligni, mentre il 5% dei casi di si è osservato in pazienti in cura per osteoporosi (Abu-Id et al. 2008).

L'associazione tra BF ev per il trattamento di tumori maligni e l'insorgenza di ONJ è assodata con una prevalenza che va dal 5% al 6,6% (Abu-Ib et al. 2008, Wilkinson et al. 2007, Carstos et al. 2008) e con un OR=32 per lo zoledronato (Wessel et al. 2008).

Al contrario la relazione tra BF per os per la cura dell'osteoporosi e l'ONJ è ancora incerta. Sono stati individuati 85 pazienti con ONJ in cura per l'osteoporosi con BF (Hess et al. 2008), di cui il 93,4% per os, ed in particolare aledronato (74,1%). Secondo Reid l'incidenza per il risedronato è di 1,2 per 100.000 pazienti-anno e per l'aledronato di 0,5-2,5 per 100.000 pazienti-anno (Reid 2009). Per altri autori il rischio di sviluppare una ONJ è uguale nei pazienti sottoposti a terapia con zoledronato e a quelli sottoposti a trattamento con placebo (Grbic 2008). Anche Carstos (Carstos et al. 2008) conclude che la terapia con BF non aumenta il rischio di necrosi (OR=0,65). Uno studio (Mavrokokki et al. 2007) con risultati opposti ha mostrato un rapporto nella manifestazione delle ONJ nei pazienti con somministrazione di BF 5-10 volte maggiori rispetto alla restante letteratura. Secondo Bell l'assunzione di BF non sembra aumentare il rischio di fallimento di impianti e di innesti ossei (Bell et al. 2008). Di parere opposto uno studio che ha mostrato un rapporto delle ONJ osservate ai pazienti con somministrazione per os rispetto a quelli ev 5-10 volte maggiore (Mavrokokki et al. 2007).

In molti casi l'insorgenza di ONJ è stata osservata in pazienti che assumevano altri farmaci normalmente associati a ONJ (Hess et al. 2008), per cui non è possibile attribuirne la causa ai soli BF. Non sembra che l'ONJ si manifesti in pazienti sani in cura con BF orali. Sono necessari ulteriori studi che indaghino l'ONJ in modo indipendente da particolari condizioni mediche.

Osteonecrosi dei Mascellari (ONJ) in pazienti sottoposti a terapia con Bisfosfonati (BP): esperienza di Parma.

Marco Meleti, Elisabetta Merigo, Maddalena Manfredi, Rebecca Guidotti, Paolo Vescovi

Ambulatorio di Patologia e Chirurgia Laser Assistita- Sezione di Odontostomatologia- Università degli Studi di Parma.

Dal gennaio 2004 a maggio 2009, sono stati osservati 119 pazienti (87 F, 32 M) affetti da ONJ ed in terapia con BP. Di questi 21 (17.64%) erano trattati con BP per osteoporosi, 50 (42.01%) per metastasi ossee e 48 (40.33%) per mieloma multiplo. Le lesioni erano localizzate in 80 pazienti (67.2%) a livello mandibolare, in 26 pazienti (21.9%) a livello mascellare, mentre in 13 pazienti (10.9%) le lesioni erano sia mascellari che mandibolari. L'inquadramento dei pazienti secondo la stadiazione di Ruggero determinava la classificazione di 16 pazienti come STAGE I, 84 come STAGE II e 19 come STAGE III. 98 pazienti avevano assunto bifosfonati per via parenterale: di questi 67 erano stati trattati con zoledronato, 1 con pamidronato e 25 con entrambi i farmaci; 14 pazienti avevano assunto bifosfonati solo per os (13 aledronato e 1 ibandronato) e 7 erano stati trattati sia per via orale che per via parenterale. I pazienti osservati avevano sviluppato ONJ dopo aver assunto BP per un periodo variabile tra i 2 ed i 108 mesi: in particolare, nei pazienti trattati solo con bifosfonati per os l'intervallo medio tra l'inizio della terapia e la comparsa dell'ONJ era di 48 mesi (range 12-96 mesi), nei pazienti trattati sia per via parenterale che per via orale era di 48 mesi (range 17-72 mesi), nei pazienti trattati solo per via parenterale era di 28 mesi (range 1-120 mesi). Dei 119 pazienti, 75 (63%) avevano precedentemente subito estrazioni dentarie nella stessa sede; nessun paziente aveva effettuato rx-terapia nel distretto testa-collo e 9 erano affetti da diabete. 24 pazienti erano fumatori per un consumo medio di 15 sigarette/die (range 1-60 sigarette/die), 21 dichiaravano di essere ex fumatori, ma solo in 2 l'interruzione dell'abitudine viziata risaliva all'anno precedente, mentre in 5 casi in un lasso di tempo tra i 5 ed i 10 anni precedenti la visita.

BRONJ: serie di 27 casi.

M. Migliario, A. Melle, C. Longo, P.L. Foglio Bonda, L. Rimondini.

Corso di Laurea in Igiene Dentale (Presidente: Prof. Pier Luigi Foglio Bonda)

Facoltà di Medicina, Chirurgia e Scienze della Salute

Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro".

SCDU Odontoiatria e Stomatologia (Direttore Prof. Pier Luigi Foglio Bonda)

AOU Maggiore della Carità di Novara

La nostra casistica comprende 27 pazienti (11 maschi ed 16 femmine), afferenti alla SCUD Odontoiatria e Stomatologia dell'AOU Maggiore della Carità di Novara con lesioni osteonecrotiche dei mascellari riconducibili all'assunzione di bifosfonati, prescritti in 13 pazienti per secondarismi ossei da tumori solidi (6 ca mammario, 3 ca prostata, 1 ca rene, 1 ca polmone, 1 ca vescica, 1 ca mediastinico), in 10 pazienti per mieloma, in 2 pazienti per osteoporosi, in 1 paziente rispettivamente per LNH e leucemia linfatica cronica. Sono state osservate in totale 40 lesioni osteonecrotiche (età media di insorgenza anni 68,06, DS \pm 8,92). I pazienti avevano assunto in 19 casi zoledronato (numero medio somministrazioni mensili 21,26, DS \pm 13,28), in 4 casi pamidronato seguito da zoledronato (numero medio somministrazioni mensili di pamidronato 21,75, DS \pm 11,09; numero medio somministrazioni mensili di zoledronato 21,25, DS \pm 7,27; numero medio somministrazioni totali 43, DS \pm 10,98), in 2 casi alendronato (numero medio somministrazioni settimanali 156, DS \pm 124) ed in 1 caso unicamente clodronato (500 somministrazioni settimanali per os) o pamidronato 60 somministrazioni mensili per iv. Le 40 lesioni erano localizzate in 14 pazienti alla mandibola, in 8 pazienti al mascellare superiore ed in 5 pazienti coinvolgevano entrambe le arcate. Secondo la classificazione della AAOMS 15 lesioni erano di stadio 1 (11 alla mandibola e 4 al mascellare superiore), 12 di stadio 2 (7/5), 13 di stadio 3 (8/5). Le cause scatenanti sono state in 27 casi estrazioni, in 5 casi non riconducibili a nessun evento eclatante, in 4 casi a malattia parodontale avanzata, in 3 casi a protesi incongrue con decubito dei tessuti molli superficiali ed in 1 caso a perimplantite. Delle 40 lesioni, 39 sono giunte alla nostra osservazione in pazienti a noi sconosciuti; 1 si è manifestata in una paziente inserita nei nostri protocolli di prevenzione e trattamento, in quanto portatrice di una lesione osteonecrotica n.d.d. in regione 3.8, affetta da parodontite avanzata, con mobilità dentale e migrazioni secondarie che, nonostante il trattamento conservativo, ha espulso un 2° molare inferiore destro con mobilità 4° alla prima osservazione. Dalla nostra esperienza basata oltre che sulla cura dei pazienti affetti da lesioni sul controllo ed il trattamento profilattico di più di 200 pazienti in terapia con bifosfonati inviatici da colleghi ematologi, oncologi, fisiatristi, reumatologi ed urologi, possiamo affermare che il trattamento preventivo influenza positivamente l'insorgenza di nuove lesioni.

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI: ANALISI RETROSPETTIVA E UTILITA' DELL'INDAGINE RADIOLOGICA IN CASI DI OSTEONECROSI MASCELLARE

Mirelli C., Bartorelli L., Mantovani S., Dall'Agola C., Scandola O., Teti P., Aspesi M., Baldisserri E., Alessandrì G.

*Università degli Studi di Milano- Facoltà di Medicina e Chirurgia –
Dipartimento di Scienze Chirurgiche Ricostruttive e Diagnostiche- Direttore: Prof. F. Santoro –
Reparto di Conservativa ed Endodonzia –Responsabile: dott. L. Bartorelli*

L'esame radiologico è fondamentale nella pratica quotidiana, data la sua utilità nel risolvere i dubbi diagnostici insorti durante l'esame obiettivo. Il dente, per il suo elevato contenuto minerale, è una delle strutture che meglio si presta alla rappresentazione radiografica e parimenti, tutte quelle patologie che determinano una perdita o una disorganizzazione dei componenti minerali dell'osso che circondano il dente si traducono in modificazioni caratteristiche della loro immagine sui radiogrammi. Spesso queste patologie sono sospettabili all'esame clinico, ma la certezza diagnostica si ottiene con la radiografia. Talvolta la mancanza di sufficiente comunicazione tra colleghi, odontostomatologo e radiologo, può essere d'ostacolo ad una diagnosi precoce. L'anamnesi e l'esame obiettivo sono fondamentali nell'iter diagnostico in medicina; in particolare nelle patologie a carico del cavo orale con coinvolgimento di tessuti duri, ad essi segue l'utilizzo di tecniche d'indagine radiografica più o meno invasive che aiuteranno il curante a confermare il dubbio diagnostico. Allo scopo di ottenere la maggior efficienza diagnostica, è fondamentale informare il radiologo di ciò che l'odontostomatologo ricerca o dubita, soprattutto in caso di patologie altamente invalidanti come l'osteonecrosi dei mascellari secondaria alla terapia con bisfosfonati.

MATERIALI E METODI: sono stati valutati esami radiografici di alcuni pazienti giunti nel nostro reparto, all'osservazione dei colleghi del "Progetto bifosfonati" poiché in terapia con bifosfonati e con sospetta diagnosi di osteonecrosi. Si tratta di OPT, esame di 1° scelta, e di esami tomografici.

DISCUSSIONE: lo studio retrospettivo ha sottolineato che una corretta ed esaustiva comunicazione tra l'odontostomatologo ed il radiologo sarebbe stata essenziale per anticipare la diagnosi di osteonecrosi in casi asintomatici o ne avrebbe limitato notevolmente i falsi positivi. L'informazione al radiologo della somministrazione di Bifosfonati in corso e della sua durata, oltre che delle eventuali altre associazioni farmacologiche e terapeutiche a rischio per osteonecrosi (cortisone/chemioterapia) avrebbe permesso un facile orientamento nell'interpretazione dell'immagine radiologica.

CONCLUSIONI : la collaborazione multidisciplinare lungo l'asse oncologo – odontostomatologo – radiologo può senza dubbio essere l'elemento diagnostico dirimente per la precoce individuazione o l'esclusione di patologie osteonecrotiche a carico dei mascellari.

BISFOSFONATI PER OSTEOPOROSI PRIMARIA POSTMENOPAUSALE E ONJ: UNO STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO

Musciotto A¹, Solazzo L², Colella G³, Fusco V⁴, Vescovi P⁵, Gabriele M⁶, Gaeta GM⁷, Favia GF⁸, Peluso F⁹, Matranga D¹⁰, Campisi G¹

¹ Dip. Scienze Stomatologiche, Un. Palermo;

² UO Chirurgia Maxillo-Facciale-Az. Osped. Civico, Palermo;

³ Dip. Chirurgia Testa-Collo, Un.2 Napoli;

⁴ Gruppo di Studio ONJ della Rete Oncologica di Piemonte e Valle d'Aosta

⁵ Dip. Scienze Otorino-Odonto-Oftalmologiche e Cervico-Facciali, Un. Parma;

⁶ Dip. Chirurgia, Un. Pisa;

⁷ Dip. Scienze Odontostomatologiche, Un. Cagliari

⁸ Dip. Odontostomatologia e Chirurgia Maxillo Facciale, Un. Bari;

⁹ U.O.C. Chirurgia Maxillo-Facciale e Odontostomatologia – Osp. S. Anna e S. Sebastiano, Caserta;

¹⁰ Dip. Biotecnologie Mediche e Medicina Legale, Un. Palermo.

Nella letteratura internazionale comincia ad essere riportato il dato di casi di osteonecrosi dei mascellari (ONJ) in pazienti trattati con bisfosfonati (BF) (e.g. alendronato, risedronato) per la terapia di alcune patologie croniche benigne dell'osso (e.g. osteoporosi-OP-, malattia di Paget), anche se in misura minore e più controversa rispetto ai casi di ONJ a carico dei pazienti oncologici trattati con BF per via parenterale (e.g. pamidronato o zoledronato).

Scopo della presente ricerca multicentrica è stato quello di valutare le caratteristiche cliniche, mediche ed odontoiatriche della più ampia misura campionaria italiana di ONJ da BP assunti per OP post-menopausale: 76 pazienti consecutivamente reclutati in terapia progressa o in atto con BF orali *vs* 278 pazienti oncologici con ONJ BF-relata (in terapia progressa o in atto con BF I.V.).

Sono state prese in considerazione le seguenti variabili: sesso, età, fattori di rischio locali e sistemici per ONJ, sede di ONJ e relativo stadio clinico (secondo classif. Ruggiero et al. - OOO. Vol. 102 No. 4; 2006), tipo di BF e durata della terapia, modalità di trattamento dell'ONJ. I dati sono stati raccolti e registrati presso i seguenti centri italiani: Bari, Napoli, Palermo, Parma, Pisa, Salerno, ed inoltre dal Gruppo ONJ della Rete Oncologica di Piemonte e Valle d'Aosta.

Le differenze tra pazienti osteoporotici e pazienti oncologici con ONJ per le principali caratteristiche cliniche, mediche ed odontoiatriche sono state valutate sulla base del test χ^2 di Pearson o del test esatto di Fisher, quando necessario. E' stata considerata una soglia di significatività statistica del 5% ($p\text{-values}\leq 0.05$). Come misura dell'associazione sono stati calcolati gli Odds Ratio (OR) grezzi e i corrispondenti 95% CI.

I dettagli clinici circa la misura campionaria ed i risultati dello studio multicentrico italiano verranno esposti durante le attività congressuali. Si anticipa che l'ONJ insorta sia nei pazienti osteoporotici che neoplastici ha generalmente anamnesi positiva per estrazioni dentarie effettuate in corso o dopo terapia con BF ed un processo osteomieltico come fattore precedente l'esposizione di osso necrotico. La prevenzione primaria, pertanto, ancor prima della diagnosi precoce e di un adeguato management di ONJ, è raccomandabile in entrambe le categorie di pazienti, rientrando così in un ampio programma di "good practice".

OSTEONECROSI MASCELLARI AD INSORGENZA “SPONTANEA” O POST-CHIRURGICA : ANALISI DEI FATTORI DI RISCHIO IN UNO STUDIO MULTICENTRICO

Vescovi P¹, Colella G.², Campisi G³, Fusco V⁴, Siniscalchi G³, Solazzo L⁵, Gabriele M⁶, Gaeta GM⁷, Manfredi M¹, Mergoni G¹, Merigo E¹, Favia GF⁸, Peluso F⁹, Angelillo IF¹⁰,

¹ Dip. Scienze Otorino-Odonto-Oftalmologiche e Cervico-Facciali, Un. Parma;

² Dip. Chirurgia Testa-Collo, Seconda Università Napoli;

³ Dip. Scienze Stomatologiche, Un. Palermo;

⁴ SC Oncologia, ASO Alessandria e Gruppo di Studio ONJ della Rete Oncologica di Piemonte e Valle d'Aosta

⁵ UO Chirurgia Maxillo-Facciale-Az. Osped. Civico, Palermo;

⁶ Dip. Chirurgia, Un. Pisa;

⁷ Dip. Scienze Odontostomatologiche, Un. Cagliari

⁸ Dip. Odontostomatologia e Chirurgia Maxillo Facciale, Un. Bari;

⁹ U.O.C. Chirurgia Maxillo-Facciale e Odontostomatologia – Osp. S. Anna e S. Sebastiano, Caserta;

¹⁰ Dip. Medicina Pubblica, Clinica e Preventiva, Seconda Università Napoli.

L'osteonecrosi dei mascellari (ONJ) nei pazienti sottoposti a terapia con bisfosfonati (BPT) è stata descritta, nelle prime segnalazioni in letteratura dal settembre 2003 a tutto il 2004, come una prevalente complicanza delle terapie odontoiatriche cruente, in particolare delle estrazioni dentarie. Spesso i sintomi orali potevano però risultare antecedenti la comparsa obiettiva della deiscenza mucosa e della necrosi ossea, ma venivano interpretati dal clinico come odontopatie generiche e come tali trattate nell'ambito di un programma terapeutico odontoiatrico. Viene ad essere dunque poco distinto il rapporto di nesso causale “terapia odontoiatrica invasiva-ONJ” e devono essere identificati altri potenziali fattori di rischio. In una certa percentuale di casi la necrosi ossea era probabilmente già presente e l'estrazione dentaria ha solo palesato la patologia modificandone l'obiettività clinica. Compaiono infatti in letteratura segnalazioni sempre più importanti di forme “spontanee” (SP), cioè non legate ad interventi chirurgici sulle ossa mascellari. (P-CHIR), con una percentuale media che supera il 40%. Recentemente è stato riportato anche una peggiore evoluzione delle ONJ SP unitamente ad un maggior tasso di recidive e fallimento della terapia chirurgica. Nel presente studio sono state analizzati i potenziali fattori di rischio e l'esito della terapia chirurgica praticata in un gruppo di 567 pazienti affetti da ONJ in BPT per motivi oncologici o non oncologici trattati presso i Centri di Parma, Napoli, Palermo, Pisa, Salerno, Bari e dalla Rete Oncologica di Piemonte e Valle d'Aosta. La percentuale di ONJ P-CHIR (63,82%) è sovrapponibile a quella riportata in letteratura. Non sono state notate differenze significative per quanto riguarda il sesso: le percentuali sono esattamente ripartite nelle ONJ POST-CHIR (M: 31,49% F: 65,46%) e in quelle SP (M: 31,21% F: 65,36%). Non si è riscontrata differenza statisticamente significativa tra i pazienti oncologici ed i non oncologici (P=0,37) ma relativamente alla malattia di base i pazienti affetti da mieloma multiplo (MM) avevano un'insorgenza più rilevante di ONJ P-CHIR (P=0,023) e quelli affetti da metastasi ossee (META) una maggiore comparsa di ONJ SP (P=0,006). Circa la BPT il farmaco maggiormente coinvolto in entrambe le forme è risultato lo zoledronato (P-CHIR 69% e SP 63%) mentre il pamidronato è risultato statisticamente più coinvolto (p=0,01) nelle ONJ SP. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative relativamente alla durata della BPT (p=0,55). L'assunzione di cortisonici (P=0,4), le patologie concomitanti (diabete P=0,4 e coagulopatie P=0,6) non sono risultati elementi statisticamente significativi. La sede più colpita è stata la mandibola nel 63% dei casi in entrambi i gruppi (P=0,9) il mascellare superiore era coinvolto nel 31% delle ONJ P-CHIR e nel 26,8% delle SP (P=0,24). Le forme multicentriche erano presenti in maniera statisticamente significativa nelle ONJ SP (P=0,04), ma questo può risultare plausibile in quanto le estrazioni dentarie rappresentano più frequentemente un intervento confinato in un settore e l'insorgenza di complicanze locali è un elemento che scoraggia l'operatore dall'intraprendere eventuali ulteriori terapie chirurgiche in altre sedi del cavo orale. Il successo o meno della terapia chirurgica è risultato essere in controtendenza rispetto a quanto riportato in letteratura: nella nostra casistica sono migliorate le ONJ SP in percentuale statisticamente significativa (P=0,03) mentre sono rimaste maggiormente immutate le ONJ P-CHIR (P=0,01).

**Prima del trattamento con bifosfonati endovena :
Misure preventive per i pazienti oncologici ed ematologici.**

Dott.ssa Antonella Fasciolo

SC ORL / Ambulatorio ONJ

Azienda Ospedaliera “SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo” di Alessandria

La letteratura mondiale, in accordo con la nostra esperienza, ha permesso di codificare delle linee guida per i pazienti candidati a terapia con bifosfonati al fine di attuare una prevenzione primaria efficace.

Al momento dell'indicazione alla terapia il paziente viene classificato (e gestito) secondo due diversi livelli di rischio:

1) Pazienti in buone condizioni igieniche orali (basso rischio). Questi pazienti vengono sottoposti ad una visita maxillo-facciale annuale, con OPT alla prima visita e, su richiesta, alle successive. A questi pazienti vengono consigliate delle sedute di igiene orale professionale (ogni 6 mesi) ed uno stretto follow up odontoiatrico al fine di evitare processi cariosi che possano portare all'osteite ed alla necessità di estrazioni; al paziente viene comunque spiegato che vi è una controindicazione assoluta alle estrazioni ed alla chirurgia orale.

2) Pazienti con elementi dentari a rischio di osteite o residui radicolari presenti in arcata oppure con protesi mobili congrue ed incongrue (medio rischio). La gestione di questi pazienti, oltre che alle indicazioni precedenti, si avvale dell'indicazione all'estrazione profilattica sotto copertura antibiotica.. Nel caso in cui il paziente sia portatore di protesi rimovibile si consiglia uno stretto follow up da parte del protesista.

La terapia con bifosfonati potrà essere iniziata soltanto dopo che la valutazione clinica e radiografica avrà permesso di constatare la corretta guarigione del sito con completa riepitelizzazione.

Prevenzione e screening dell'ONJ: ruolo dell'infermiere in Oncologia / Ematologia

Infermiera Antonella Pertino
Day Hospital Oncoematologico
Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo" di Alessandria

La comparsa di ONJ è un evento grave, con conseguenze negative sulla QoL del paziente oncologico, spesso già in condizioni compromesse a causa della patologia di base; i bifosfonati sono di indubbio beneficio clinico, ma per poter prevenire la comparsa di ONJ, patologia nella patologia, è necessario un attento monitoraggio nel loro utilizzo.

Si è quindi dovuto affrontare il problema di poter garantire una efficace terapia di supporto, senza mettere a rischio di sviluppare complicanze legate al trattamento stesso.

Alla luce di ciò dal novembre 2005 si è costituito nell'Azienda Ospedaliera di Alessandria un gruppo di studio e di lavoro multidisciplinare, per la prevenzione, la diagnosi e la cura dell'ONJ, nella quale collabora, insieme all'oncologo, all'ematologo, all'odontostomatologo, al chirurgo maxillo-facciale, al radiologo e al medico nucleare, l'infermiere, il cui ruolo, in questo contesto, può essere inserito nell'ambito del "case management nursing".

L'infermiere case-manager diviene la figura di coordinamento nell'intero percorso diagnostico - terapeutico - assistenziale, nonché riferimento sia per il paziente che per il restante team multidisciplinare.

Dal momento dell'inserimento nel programma di screening l'infermiere, prendendo in carico il paziente, si occupa della prenotazione delle prime visite odontoiatriche e di quelle di controllo, delle Rx ortopantomiche o altri accertamenti diagnostici, monitorando l'iter seguito da ogni paziente, mantenendo i contatti tra i diversi specialisti e l'aggiornamento della documentazione clinica.

Ruolo infermieristico di fondamentale importanza, ai fini della prevenzione, è quello informativo ed educativo per quanto riguarda i comportamenti da adottare per una adeguata e corretta igiene orale ed i fattori di rischio per l'insorgenza di ONJ.

Gestendo e monitorando il percorso clinico-assistenziale l'infermiere si occupa inoltre di raccolta ed elaborazione dati.

In conclusione la figura infermieristica rientra nel Gruppo Multidisciplinare ricoprendo più ruoli: diventando infermiere case manager nel momento in cui prende in carico un paziente, lo segue e sostiene lungo il suo percorso di accertamenti, diagnosi e cure, per essere poi il coordinatore degli interventi da attuare indicati dai diversi medici specialisti, ed ancora per attuare interventi di educazione sanitaria. Altra tipologia di attività infermieristica avviene sul fronte del data management e della partecipazione a protocolli di studio e da qui si delinea il ruolo dell'infermiere di ricerca.

BISFOSFONATI ORALI : UN' ALTRA STORIA?

Prof. Giuseppina Campisi - Università di Palermo- Resp. Sett. Medicina Orale

Negli ultimi anni l'utilizzo dei bisfosfonati (BF) nel trattamento di varie patologie ossee quali osteoporosi, morbo di Paget, osteogenesi imperfecta, mieloma multiplo e metastasi osteolitiche è andato sempre più aumentando tanto che, a oggi, figurano tra i primi 20 farmaci più prescritti al mondo. I BF sono analoghi strutturali del pirofosfato inorganico, una sostanza presente nei liquidi biologici capace di inibire l'aggregazione e la dissoluzione dei cristalli di fosfato di calcio *in vitro* e la calcificazione ectopica *in vivo*. Il pirofosfato previene la calcificazione dei tessuti molli e svolge un ruolo di regolazione nei processi di mineralizzazione ossea. I BF si differenziano dall'acido pirofosforico per la sostituzione dell'atomo di ossigeno compreso tra i due gruppi fosfato (P-O-P), con un atomo di carbonio (P-C-P); questa modifica rende tutti i BF resistenti alla degradazione biologica operata dalle pirofosfatasi endogene e, quindi, utilizzabili in clinica.

Datano a circa 6 anni fa le prime osservazioni di un rapporto significativo tra utilizzo di questi farmaci, soprattutto per via endovenosa, e insorgenza di osteonecrosi avascolari localizzate alle ossa mascellari (ONJ). Tale complicanza, descritta originariamente solo a carico dei pazienti oncologici trattati con BF per via parenterale (e.g. pamidronato o zoledronato), viene sempre più attenzionata e riportata anche in pazienti in trattamento con BF orali (e.g. Alendronato, Risedronato) per la cura e/o prevenzione dell'osteoporosi, giustificando l'esigenza di mettere a punto anche per tali pazienti un protocollo di prevenzione e cura della ONJ. Da allora le società scientifiche delle discipline odontostomatologiche, oncologiche, ematologiche ed internistiche hanno dedicato sempre più ampio spazio in congressi e riviste a questo problema, fino a renderlo forse il tema attualmente più discusso nel campo della patologia e chirurgia orale e maxillo-facciale. Ogni rivista di divulgazione scientifica odontoiatrica ha affrontato, nel corso degli ultimi anni, gli aspetti clinici e diagnostici di questa "nuova" entità. Medici, stomatologi e pazienti ottengono online notizie sull'impiego di BF nonché nozioni cliniche, immagini e proposte terapeutiche della temibile complicanza ossea. Il dibattito sta assumendo un impatto emotivo che probabilmente può apparire eccessivo se rapportato al relativamente esiguo numero di casi clinici osservati in ragione dei milioni di soggetti che ogni giorno nel mondo assumono i suddetti farmaci, ma che indubbiamente deve fare riflettere lo specialista che li prescrive come l'odontostomatologo che deve intervenire nel cavo orale di tali pazienti.

Sulla base del razionale scientifico internazionale che dal 2003 (anno della prima segnalazione di ONM associate alla terapia con BF) ha subito una improvvisa esplosione ed alla luce delle normative AIFA in tema di ONJ e BF, il Settore di Medicina Orale dell'Università di Palermo (Dip. Scienze Stomatologiche "G. Messina" dell'A.O.U.P. "P. Giaccone" – Università di Palermo), con il patrocinio dell'Assessorato alla Sanità - Regione Sicilia- ha ottenuto, in data 16/03/07, il riconoscimento e l'autorizzazione (Prot. n. 3869/2007) dalla Direzione Generale AOUP del gruppo di studio PROMaB (Prevenzione e Ricerca sull'Osteonecrosi dei Mascellari da Bifosfonati) con i relativi percorsi aziendali trasversali e le attività divulgative necessarie per Prevenzione, Diagnosi, Terapia e Monitoraggio dell'ONJ in pazienti in terapia attuale o pregressa con BF. L'obiettivo della presentazione sarà di fare il punto sulle differenze tra BP per pazienti oncologici e BP per altre indicazioni (soprattutto Osteoporosi I), in termini di aspetti preventivi e raccomandazioni per l'odontoiatra e l'igienista dentale. Le competenze sviluppate dal gruppo PROMaB sui piani clinico-assistenziale, scientifico e didattico-divulgativo, ed i relativi prodotti ottenuti possono essere visionati sul sito

www.sipmo.it (<http://www.sipmo.it/app/prvt/VediArea.d/Area-125>)

Ruolo dell'Igiene Orale nella prevenzione della ONJ.

M Migliario. A Melle.

Corso di Laurea in Igiene Dentale. Presidente: Prof. Pier Luigi Foglio Bonda. Facoltà di Medicina, Chirurgia e Scienze della salute. Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro".

SCDU Odontoiatria e Stomatologia AOU Maggiore della Carità di Novara.

Nei pazienti a rischio di insorgenza di BRONJ tutte le procedure odontoiatriche che, determinando una lesione di continuo dei tessuti superficiali, espongono il tessuto osseo ad un rischio infettivo, devono essere attentamente valutate. Assume quindi primaria importanza l'opera svolta dagli Igienisti Dentali sia nella prevenzione, primaria e secondaria, delle malattie del cavo orale sia per il mantenimento di ottimali condizioni igieniche nei pazienti che possono sviluppare una osteonecrosi secondaria all'assunzione di bifosfonati.

Sulla base della revisione della letteratura e della nostra personale esperienza clinica (23 pazienti con BRONJ, collaborazione con SCUD Ematologia, SCUD Oncologia, SCUD Fisiatria, SCUD Urologia, SCUD Maxillo-facciale AOU Maggiore della Carità di Novara), abbiamo stilato 5 protocolli basati sulla suddivisione dei pazienti in relazione all'assunzione di BF ed alla presenza o meno di lesioni.

Tutti i protocolli prevedono: la raccolta di un'accurata anamnesi con particolare attenzione a tipo, modalità, tempo di assunzione del BF e coesistenza di fattori di rischio per BRONJ; l'informazione del rischio; l'esame obiettivo intraorale ed extraorale con mappaggio di eventuali lesioni; la documentazione radiografica e fotografica del cavo orale; la valutazione dell'igiene orale; la compilazione della cartella parodontale; la ricerca culturale di batteri e miceti; la motivazione e l'istruzione all'igiene orale domiciliare; la programmazione di un protocollo di igiene orale professionale adeguato alle necessità ed alle possibilità operative; l'inserimento in un programma di richiami periodici in relazione alla salute sistemica, alla situazione orale ed al grado di compliance del paziente.

Ad oggi la stretta collaborazione con i prescrittori di aminobifosfonati e l'osservanza di tali protocolli hanno condotto ad una drastica riduzione di nuovi casi di ONJ.

PRIMA E DURANTE IL TRATTAMENTO CON BIFOSFONATI: COSA FARE? E COME?

F. Goia, P. Appendino, L. Basano, S. Buttiglieri, A. Chiarelli, M. Gilardino, E. Scatà

*S.C. Odontostomatologia – A.O. Ordine Mauriziano, Torino – Direttore dott F. Goia

“ Before treatment with monthly biphosphonates, the patient should undergo a thorough oral examination, any unsalvageable teeth should be removed, all invasive dental procedures should be completed, and optimal periodontal health should be achieved”

Questo concetto sintetizzato ottimamente da *Ruggiero et altri autori su American Association of Oral and Maxillo Facial Surgeon Position Paper on Biphosphonates-Related Osteonecrosis of the Jaw –2009 Update*, rappresenta il punto di riferimento per tutti gli odontostomatologi che trattano un paziente cui è stata prescritta una terapia con bifosfonati e.v.

Pertanto, se le condizioni sistemiche lo permettono, l’inizio della terapia con bifosfonati dovrebbe essere rinviato sino al raggiungimento della salute orale, attendendo almeno 14 - 21 giorni dopo un intervento chirurgico orale prima di iniziare la terapia.

Comunque *secondo Dimopoulos M.A., Kastris E. et al e Mehrotra B., Fantasia J., Ruggiero S* L’AZIONE PREVENTIVA RIDUCE MA NON ELIMINA IL RISCHIO DI BRONJ.

Sia Marx R.E. che Ruggiero S. distinguono i TRATTAMENTI ODONTOIATRICI ESEGUIBILI SENZA RISCHI (terapia conservativa, endodontica, parodontale sovragegnavale, protesica fissa, protesica rimovibile) da quelli CON RISCHIO DI OSTEONECROSI (terapia parodontale profonda, estrattiva, chirurgica orale) o con CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE (implantologia, innesti ossei).

Importante poi COSA VALUTARE NEI RECALL IN PAZIENTI ASINTOMATICI. Gli stessi autori identificano nella ricerca di aree di esposizione ossea (ponendo molta attenzione alla zona corticale linguo / mandibolare posteriore), di quadri parodontali avanzati e di decubiti da protesi rimovibili i maggiori rischi per l’instaurarsi di BRONJ.

Non esistono segnalazioni particolari sulle modalità di comportamento riguardanti un’estrazione durante il trattamento . In una comunicazione al Congresso AIOM 2007 di Goia et al (abs D30), le estrazioni dentarie accompagnate da una toeletta alveolare con Piezosurgery presentano una maggior probabilità di guarigione clinica.

Recentemente Marx R.E , Cillo et al. e Carlson E.R. hanno sottolineato che il rischio di sviluppare BRONJ è presente anche in coloro che assumono aminobifosfonati per os da almeno 3 anni, anche se il rischio è decisamente inferiore.

Anche in questi casi è quindi ipotizzabile un trattamento di prevenzione delle BRONJ simile a quello seguito per i farmaci e.v.

Sospendere o non sospendere i bifosfonati : questo è il dilemma.....

Dr Matteo Scoletta
ASO S.Giovanni Battista (“Molinette”)

La relazione prende in considerazione uno degli argomenti più discussi riguardo ai pazienti in terapia con BF: la necessità di sospenderli o meno nel caso di comparsa di ONJ o di estrazione dentaria.

Fino al 2008 la questione rimaneva ancora del tutto aperta e discussa; solo nel 2009, molti Autori e soprattutto l'AAOMS tendono a fornire indicazioni più precise e quasi completamente unidirezionali.

In particolare sembra che la sospensione 3 mesi prima e 3 mesi dopo la chirurgia (o il trattamento della lesione ONJ) possa migliorare la guarigione dei tessuti e assicurare una prognosi più favorevole riducendo il rischio di comparsa di ONJ o di recidiva nel caso di lesione già presente.

Nel contesto della relazione vengono presentati i risultati del trattamento dei pazienti trattati c/o Chirurgia Orale dell'Osp. Molinette, sia quelli con lesione ONJ già presente, sia i pazienti in terapia con BF che sono stati sottoposti ad estrazione dentaria. L'evidenza dei buoni risultati ottenuti con i protocolli del nostro centro viene correlata con la questione della sospensione dal BF, tentando di fornire quindi conclusioni chiare che possano aiutare Odontoiatri, Oncologi e Medici di Base a fornire indicazioni univoche ai pazienti rispetto alla sospensione della terapia con BF nel caso di necessità di estrazione dentaria o di trattamento chirurgico dell'ONJ.

Contributi delle categorie 3-4

Comunicazioni orali :

Bonacina (Bergamo)-cat3
Baldisserri (Milano)-cat4
Francini (Siena)-cat4
Guidotti (Parma)-cat4

Poster :

Balzano – Scoletta (Torino)-cat4
Bo – Goia (Torino)-cat3
Canuto – Scoletta – Mozzati (Torino)-cat3
Coialbu (Genova)-cat4
Di Vece – Lorenzini (Siena)-cat3
Goia (Torino)-cat3
Iacca – Salgarello (Brescia)-cat3
Leonida – Lauritano (Milano)-cat4
Loidoris (Rete Oncol Piemonte-Valle d’Aosta)-cat3
Manfredi – Vescovi (Parma)-cat3
Migliario (Novara)-cat3
Mozzati – Scoletta (Torino)-cat 4
Pellegrini (Lucca)- cat3
Pertino – Fasciolo (Alessandria)-cat3
Tronchet-Pacini (Padova-Verona)-cat4
Viviano-Lorenzini (Siena)cat4

RUOLO PREVENTIVO ODONTOIATRICO DELL'OSTEONECROSI DEI MASCELLARI IN PAZIENTI ONCOLOGICI CON METASTASI OSSEE TRATTATI CON BISFOSFONATI

Riccardo Bonacina³, Alessandro Villa¹, Umberto Mariani³, Francesco Villa¹, Giulio Rampinelli¹, Lucia Bonomi², Anna Bettini², Elena Rota Caremoli² e Carlo Tondini²

- 1 U.S.C. Odontostomatologia, Ospedali Riuniti di Bergamo
- 2 U.S.C. Oncologia, Ospedali Riuniti di Bergamo
- 3 U.S.S. Patologia Orale, Ospedali Riuniti di Bergamo

Introduzione

L'osteonecrosi dei mascellari correlata all'uso di bisfosfonati (BRONJ) è una temibile complicanza in pazienti oncologici con metastasi ossee. Attraverso la collaborazione multidisciplinare fra le U.S.C. di Odontostomatologia (UOds) e l'U.S.C. di Oncologia (UOnc) degli OORR di Bergamo, si è attuato un programma di prevenzione odontoiatrica e di stretto monitoraggio dei pazienti in trattamento con bisfosfonati (BPs) al fine di ridurre il rischio di comparsa dell'BRONJ.

Pazienti e metodi

Dal febbraio 2007 ad aprile 2009 sono stati inviati dall'UOnc all'UOds in modo continuativo 196 pazienti affetti da patologia oncologica con secondarismi ossei. Presso l'UOds ad ogni paziente è stata effettuata una visita odontoiatrica con esecuzione di ortopantomografia.

Un gruppo di 39 soggetti non ha mai iniziato trattamenti con BPs. Dei restanti 157 pazienti sono stati individuati due gruppi: gruppo AP di 108 pazienti mai sottoposti in precedenza a trattamento con BPs e gruppo OS di 49 pazienti con pregresse terapie con BPs.

Per ogni paziente sono state identificate le patologie odontoiatriche ritenute fattori di rischio (FRO): presenza di residui radicolari o carie destruenti, lesioni infettive e/o reattive a carico dei mascellari, elementi parodontalmente compromessi (tasche oltre 5 mm, perdita di supporto parodontale oltre 50%, mobilità di II° o III°, lesioni delle forche molari di II° o III°), protesi rimovibili incongrue, presenza di tartaro e scarsa igiene orale.

I pazienti del gruppo AP, previo consenso informato, sono stati sottoposti ai trattamenti odontoiatrici necessari per eliminare i FRO. La somministrazione di BPs è iniziata non prima di 30gg dall'ultimo trattamento chirurgico odontoiatrico e previa verifica della buona guarigione delle ferite chirurgiche.

Ai pazienti del gruppo OS, informati sul rischio BRONJ e sensibilizzati sulla corretta e scrupolosa igiene orale, sono stati eseguiti i soli trattamenti conservativi e di igiene professionale necessari.

Entrambi i gruppi sono stati inseriti in un programma di follow up semestrale.

Risultati

Al gruppo AP sono stati somministrati in media 6.37 cicli (mediana 5 – range 1-20) di ac. Zoledronico.

I pazienti del gruppo OS avevano ricevuto in media 10.35 cicli (mediana 6 – range 1-36) mensili di somministrazione di BPs e successivamente alla visita odontoiatrica, in media 6.9 cicli (mediana 4.5 – range 1-24) di ac. Zoledronico.

Nel gruppo AP non si sono verificati casi di BRONJ.

Nel gruppo OS si sono verificati 5 casi di BRONJ: 3 casi post-estrattivi e 2 casi spontanei.

Non sono emerse significative correlazioni con la patologia principale dei pazienti, con altri trattamenti farmacologici somministrati o con il numero di dosi di BPs somministrate.

Conclusioni

L'esperienza multidisciplinare, attivata presso la nostra struttura ospedaliera, di una valutazione sistematica delle problematiche odontoiatriche e della loro risoluzione prima della somministrazione dei BPs conferma l'evidenza della letteratura nella riduzione del rischio di BRONJ.

**LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI ONJ IN RELAZIONE AI VALORI
DI CTX SIERICO (C-TERMINAL CROSS-LINKING TELEPEPTIDE):
REVIEW DELLA LETTERATURA E RISULTATI PRELIMINARI**

BALDISSERRI E., ALESSANDRI' G., MIRELLI C., MANTOVANI S., DALL'AGNOLA R.,
SCANDOLA O., TETI P., ASPESI M., BARTORELLI L.

*Università degli Studi di Milano, Facoltà di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Scienze chirurgiche Ricostruttive e Diagnostiche, Direttore: Prof.
F.Santoro; Reparto di Conservativa ed Endodonzia (Resp. Prof. Dott. L.Bartorelli)*

Introduzione: Nel Reparto di Conservativa ed Endodonzia dell'Università degli Studi di Milano (Direttore Prof. F.Santoro) stiamo valutando nei pazienti in cura con bifosfonati se ci sia una relazione effettiva tra valori di CTX sierico e rischio di insorgenza di aree di necrosi.

Marx ed Assael (2007) hanno proposto l'utilizzo di tale test per determinare il rischio di ONJ in pazienti che assumono bifosfonati (CTX minore di 100 pg/ml (alto rischio) - compreso tra 100 – 150 pg/ml (rischio moderato) - superiore a 150 pg/ml (rischio minimo o nullo).

Materiali e metodi: Abbiamo valutato i valori di CTX attualmente su 20 pazienti, dopo aver compilato cartella clinica e valutato situazione sistemica e farmaci assunti dai pazienti.

Risultati: Nei 20 pazienti da noi valutati i valori riscontrati sono tutti compresi in un intervallo tra 40 e 450 pg/ml. Da tale analisi preliminare non abbiamo riscontrato alcuna relazione statisticamente significativa tra i valori di CTX, tipo di bifosfonato assunto - OS, IM, EV- durata di assunzione, comparsa di aree di necrosi e numero di aree di necrosi.

Discussione: Nonostante alcuni autori (Marx 2009, 2007, Assael 2007), la recente letteratura (Kunchur 2009, Baim 2009, Lehrer 2008, Bagan 2008) sta negando la validità assoluta di tale test in quanto non sono stati riscontrati valori statisticamente significativi per poterne standardizzare l'utilizzo.

Conclusioni: Non esiste una chiara evidenza scientifica che vi sia una relazione effettiva tra valori di CTX sierico e rischio di insorgenza di aree di necrosi. Siamo concordi con la letteratura nella valutazione di tale valore per classificare i pazienti in una eventuale "risk zone", e per valutare l'eventuale sospensione del farmaco bifosfonato, rivalutando la variazione del valore del CTX a distanza, prima di effettuare interventi di chirurgia orale. I nostri sono risultati preliminari che meritano comunque ulteriori approfondimenti, tuttavia la ricerca si sta spostando attualmente su studi su altri parametri ad esempio a livello genomico.

Effetto dello zoledronato (ZOL) per via endovenosa e dell'ibandronato (IBA) per via orale sulle variazioni dei marker dei turnover osseo in pazienti con metastasi ossee da tumori solidi differenti.

Francini F, Cozzolino A, Ferrari M - Dip.Odontostomatologia;Dip.Farmacologia* - Univ. Siena*

L'acido ZOL e l'IBA sono i 2 più nuovi difosfonati con sostanziale attività e tollerabilità per il trattamento della malattia metastatica ossea. IBA è disponibile anche in formulazione orale, che sembra avere uguale efficacia della somministrazione endovenosa, è ben tollerato e offre una conveniente somministrazione domiciliare. Nonostante la riduzione degli eventi scheletrici è l'obiettivo principale nei pazienti con metastasi ossee, la misurazione dei marker di turnover osseo, che riflettono sia il riassorbimento che la formazione dell'osso, forniscono informazioni utili sugli effetti dei difosfonati e della terapia antitumorale concomitante. Lo scopo di questo studio è valutare gli effetti dello ZOL e dell'IBA orale sul marker di riassorbimento osseo S-CTX e il marker di formazione ossea B-ALP in pazienti con metastasi ossee da tumori solidi differenti. 69 pazienti con almeno una sede metastatica ossea secondaria a tumore della mammella o tumore polmonare NSCLC o tumore della prostata, sono stati randomizzati a ricevere ZOL 4mg per infusione endovenosa ogni 4 settimane o IBA orale 50mg al giorno. Una valutazione dentale allo scopo di ridurre il rischio di ONJ è stata effettuata durante la visita basale e poi ogni mese. Il CTX ha mostrato una rapida riduzione nel gruppo ZOL rispetto al gruppo IBA a un mese di trattamento. A 3 mesi il CTX era ridotto del 68.5% rispetto ai valori basali nel gruppo ZOL, rispetto a 64.3% nel gruppo IBA. Entrambi i bifosfonati hanno ridotto in maniera simile il marker osseo B-ALP a un mese e 3 mesi. A un mese vi era un trend per una più rapida diminuzione del dolore osseo a favore del gruppo ZOL; la massima diminuzione del dolore stata osservata a 3 mesi ed era simile nel gruppo ZOL e nel gruppo IBA. a un minimo tempo di osservazione di 12 mesi, 6 pazienti nel gruppo ZOL e 8 nel gruppo IBA hanno avuto un evento scheletrico. Entrambi i bifosfonati sono stati ben tollerati. L'incidenza di eventi avversi come febbre e sintomi simil influenzali nei primi 3 gg di trattamento era più elevata nel gruppo ZOL rispetto al gruppo IBA. Un paziente con tumore della prostata del gruppo ZOL ha sviluppato ONJ dopo 13 mesi di trattamento e 1 paziente con tumore della prostata nel gruppo IBA ha dovuto interrompere l'assunzione orale del farmaco a causa disturbi gastrointestinali dopo 4 mesi di trattamento. I risultati di questo studio suggeriscono che considerando le variazioni dei marker ossei come principale endpoint, lo ZOL e l'IBA orale hanno simile efficacia in pazienti con metastasi ossee da tumore della mammella, tumore del polmone NSCLC e tumore della prostata. L'ONJ si è verificata solo nell'1,5% di pazienti grazie all'opportuno screening odontoiatrico.

GESTIONE DEL PAZIENTE IN TERAPIA CON BISFOSFONATI: UTILIZZO DEL LASER Nd:YAG IN 329 CASI DI ESTRAZIONI DENTARIE

Guidotti R., Manfredi M., Merigo E, Meleti M., Ripasarti A., Vescovi P.

Ambulatorio di Patologia e Chirurgia Orale Laser-Assistita., Sezione di Odontostomatologia,
Università degli Studi di Parma.

INTRODUZIONE.

L'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) rappresenta un evento avverso associato alla terapia con bisfosfonati (BPT) per il trattamento delle patologie osteometaboliche e dell'ipercalcemia maligna. In letteratura, l'intervento odontoiatrico viene identificato come principale evento scatenante le ONJ (60% dei casi) mentre nel rimanente 40% si parla di forme spontanee legate al traumatismo protesico o ad infezioni endo-parodontali. Tuttavia non è ancora chiaro se sia più a rischio per l'insorgenza di ONJ effettuare l'estrazione di un dente compromesso oppure lasciare una fonte d'infezione cronica. Molti studi *in vitro* ed *in vivo* hanno dimostrato che la Low Level Laser Therapy (LLLT) sostiene la guarigione delle ferite cutanee e mucose, promuove la rigenerazione ossea, incrementando la proliferazione e la differenziazione di osteoblasti e fibroblasti nonché la neoangiogenesi.

MATERIALI E METODI.

Presso l'Ambulatorio di Patologia e Chirurgia Orale Laser Assistita dell'Università di Parma, da giugno 2007 ad aprile 2009, sono state eseguite 329 estrazioni dentarie in 102 pazienti in trattamento con BP (37 per metastasi ossee, 18 per mieloma multiplo e 45 per osteoporosi) da un tempo medio di 35 mesi (range 2-92). Di questi, 17 erano già affetti da ONJ in sedi diverse da quella dell'estrazione. A tutti i pazienti è stata somministrata terapia antibiotica (1 gr amoxicillina + ac. clavulanico ogni 12 ore) a partire da 3 giorni prima e per almeno due settimane dopo l'intervento chirurgico. Inoltre è stata eseguita LLLT intra-operatoria (5 applicazioni successive di un minuto e sedute post-operatorie settimanali per almeno 6 settimane). A tale scopo è stato impiegato un laser Nd:Yag (1064 nm, Fidelis Plus-Fotona Slovenia) con i seguenti parametri: 1,25 W, 15 Hz e diametro della fibra di 320 µm. Le applicazioni sono state praticate in modo defocalizzato a 2 mm di distanza con una power density di Power density 268,57 W/ cm² ed una fluence di 2.0175 J/cm².

RISULTATI.

I pazienti sono stati seguiti per un follow-up medio di 17 mesi e solo in quattro siti post-estrattivi su 329 totali (1,2%), si è evidenziata un'esposizione ossea asintomatica. In due casi l'esposizione è stata vaporizzata mediante Er:YAG laser con successiva completa riepitelizzazione mucosa, un paziente dei 4 è deceduto prima di ogni terapia ed il restante è in attesa di trattamento.

In base alla nostra esperienza possiamo concludere che il protocollo adottato per le estrazioni dentarie del paziente in terapia con BP consente un buon controllo dell'insorgenza di ONJ.

Impianti dentari e bifosfonati orali

Francesco Balzano, Massimo Riso, Matteo Scoletta, Marco Mozzati
Ospedale S.Giovanni Battista, Torino

Il poster, attraverso la review della letteratura sull'argomento, indaga sulla possibilità di inserire impianti dentari in pazienti che assumono BF orali (i casi esaminati hanno tutti, come indicazione terapeutica al farmaco, l'osteoporosi) e i risultati che si hanno utilizzando invece i BF come coadiuvanti dell'osseointegrazione implantare; quindi si punta l'attenzione sulla possibilità che la chirurgia implantare possa rappresentare un fattore di rischio (come per le estrazioni dentarie) per la comparsa di ONJ.

Per quanto riguarda l'uso dei BF orali in concomitanza con il posizionamento di impianti dentari osteointegrati: gli studi presi in esame sono di tipo retrospettivo e utilizzano come metodo di giudizio il successo impiantare. Sotto questo punto di vista 3 studi su 4 giungono alla conclusione che non c'è differenza nel successo dell'osteointegrazione tra chi assume il farmaco e chi non lo assume, mentre lo studio di Kasai sembra non concordare, a fronte di una significativa differenza di insuccesso tra il gruppo caso (pz che assumono il farmaco) e gruppo controllo; in nessun caso è stata segnalata l'insorgenza di ONJ anche in caso di fallimento implantare.

Gli studi che hanno ricercato gli effetti del BF orali somministrati al solo fine di migliorare l'osseointegrazione sono invece di tipo prospettico e pur essendo molto eterogenei tra di loro per quanto riguarda dose, tempo di somministrazione, metodo di giudizio e sito impiantare, sono concordi nell'affermare che nei pazienti che assumono BF, si assiste un miglioramento della stabilità e dell'osseointegrazione; anche in questi studi non è stata segnalata alcuna insorgenza di ONJ.

La naturale conclusione di tale revisione spingerebbe a credere che l'utilizzo di BF in corso di terapia impiantare possa, in linea di massima, fornire migliori risultati sotto il punto di vista della integrazione e non rappresentare comunque un rischio per la comparsa di ONJ.

PREVENZIONE E IGIENE PER PAZIENTI IN TERAPIA CON BIFOSFONATI

CPSInfermiera B. Bo, CPSInfermiera P. Menozzi, Dott. F. Goia

A.O. ORDINE MAURIZIANO – S.C. di ODONTOSTOMATOLOGIA – Dirett: Dott. F. Goia

Nell'ambito del trattamento dei pazienti oncologici è stato allestito, presso la S.C. di Odontostomatologia del Mauriziano di Torino, un Centro per la prevenzione delle complicanze del cavo orale gestito da una equipe medico-infermieristica dedicata. Dal punto di vista dell'igiene orale non viene fatta distinzione se il paziente è in attesa o in terapia con bifosfonati e.v., bensì esistono due protocolli diversi a seconda che il paziente presenti o meno una lesione osteonecrotica. Le infermiere sono responsabili dell'educazione e della motivazione del paziente al mantenimento di una igiene orale ottimale per ridurre al minimo le patologie infiammatorie e conseguentemente i fattori di rischio.

GRUPPO 1 - Pazienti senza lesione clinica da osteonecrosi

Nella PRIMA VISITA D'IGIENE l'infermiera imposta un progetto educativo programmato anche a coloro che non necessitano di alcun tipo di intervento odontoiatrico e a tutti viene dato un appuntamento di controllo igiene fornendo al paziente alcuni consigli su come ottenere e mantenere un'accurata igiene orale, motivando il paziente e supportandolo psicologicamente nella gestione della sua malattia con controlli ogni 6 mesi.

Vengono fornite inoltre nozioni sulla placca batterica e i danni da essa provocati illustrando la tecnica di utilizzo e di disinfezione dei vari presidi (spazzolino, spazzolino elettrico, filo interdentale, scovolino, collutori, idropulsore) e dei manufatti protesici.

Le infermiere informano inoltre il paziente sui rischi dovuti all'assunzione di fumo e alcool, sull'utilizzo di una buona igiene alimentare e sulle complicanze orali cui potrà andare incontro, in modo da renderlo autonomo nel riconoscimento dei primi sintomi e potersi quindi rivolgere prontamente all'infermiera di riferimento.

Vengono consigliati sciacqui con acqua, bicarbonato e sale per tamponare l'acidità del cavo orale proteggendolo dalle infezioni fungine e dalla placca batterica.

Le informazioni sono fornite in modo graduale coinvolgendo sempre il caregiver, anche mediante un opuscolo informativo contenente alcuni consigli pratici.

Le VISITE DI CONTROLLO IGIENE sono importanti per verificare la compliance del paziente, fornire le rimotivazioni necessarie, sorvegliare l'insorgenza di possibili complicanze quali infezioni virali, batteriche o fungine, mucositi, lesioni da decubito di protesi mobili, esposizioni osse, dolore.

GRUPPO2 - Pazienti con lesione clinica da osteonecrosi

In questi casi l'igiene orale è di primaria importanza perchè aiuta il controllo dell'infezione e del dolore nel paziente ed è determinante nel periodo di preparazione all'intervento chirurgico in quanto la guarigione della ferita sarà maggiormente agevolata e le percentuali di insorgenza di infezioni fortemente ridotte.

L'infermiera valuterà, oltre alle condizioni di detersione del cavo orale, quali possono essere i presidi più adatti da adottare per aiutare il paziente a mantenere una buona igiene nella zona esposta (spazzolino extramorbido, applicazioni di clorexidina in soluzione acquosa, lavaggi ripetuti con soluzione fisiologica)

La frequenza degli incontri permette l'instaurarsi di un clima di fiducia e collaborazione con la persona e i suoi familiari considerando il paziente nella sua unicità e complessità.

Management dell' ONJ da bifosfonati : il punto di vista dell'igienista dentale

G. Canuto, M. Scoletta, M. Mozzati
Az. Ospedaliero-Universitaria S.G.Battista di Torino
SSCVD Chirurgia Stomatologica
Responsabile Dr Marco Mozzati
Dip Odontostomatologia

Le raccomandazioni per la gestione del paziente con ONJ prediligono lo sviluppo di protocolli conservativi che permettono un sensibile miglioramento della qualità di vita del paziente. Nell'ambito dell'attività del reparto di Chirurgia Odontostomatologica delle Molinette sono state trattate 7 lesioni mediante l'applicazione di un protocollo sperimentale di debridement superficiale delle stesse, tramite strumento piezoelettrico, ed il controllo dell'igiene orale al fine di ridurre la carica batterica orale, i sintomi della lesione e stabilizzarla.

Il protocollo di lavoro prevede:

- 4 sedute di igiene orale e della lesione (frequenza settimanale) (T0);
- visita di controllo a 7 giorni dal ciclo di debridement (T1);
- follow up a 30 giorni dalla conclusione delle sedute (T2)

Il debridement viene effettuato per mezzo di PIEZOSURGERY® al fine di garantire una maggior precisione operativa, una minore aggressività sui tessuti molli e sfruttare l'effetto cavitazione generato dallo strumento.

Dall'analisi dei risultati ottenuti si può notare che vi è stata una sensibilizzazione del paziente all'ONJ con miglioramento dell'igiene orale e della lesione, diminuzione della sintomatologia, decremento dell'alitosi e miglioramento clinico della lesione (probabilmente in parte dovuto ad una parziale riepitelizzazione mucosa).

Il debridement superficiale dell'osteonecrosi mascellare con ultrasuoni può essere quindi considerato un valido strumento terapeutico nella gestione delle lesioni associate a Bifosfonati in quanto ben tollerato ed eseguibile su qualsiasi tipo di lesione. Trova applicazione nella terapia di piccole lesioni e nelle fasi pre-chirurgiche di grandi lesioni, abbattendone la carica batterica. Inoltre non ha effetti collaterali, se non un lieve aumento del dolore nelle ore immediatamente successiva alla seduta, gestibile con i comuni FANS. Infine, il debridement in associazione ad una corretta motivazione, sensibilizza il paziente al miglioramento dell'igiene orale.

Il trattamento con bifosfonati: prevenzione e trattamento dell'ONJ.

Tiziana Coialbu. - Struttura Semplice Oncologia U.O. Medicina ASL 3 Genovese Nord.

E' nota la possibilità di utilizzare i bifosfonati in un ampio raggio di indicazioni, non solo oncologiche, attraverso varie vie di somministrazione. Il rischio possibile di ONJ conseguente al loro utilizzo è oggi meglio conosciuto dai diversi specialisti e dagli odontoiatri. In oncologia le linee guida prevedono il trattamento di metastasi ossee di diverse neoplasie per ridurre il rischio di complicanze scheletriche e controllare il dolore. La durata consigliata per l'utilizzo dei bifosfonati è variata passando da un tempo illimitato fino a progressione della malattia e deterioramento alla durata di circa 2 anni.

Al gennaio 2007 avevamo condotto una revisione dei casi trattati presso il nostro Centro con pamidronato e/o zoledronato riportando 3 casi su 47 pazienti con ONJ, già descritti in un precedente report. Di questi 1 caso era ricorso a chirurgia maxillofacciale, 1 caso diagnosticato come osteomielite era stato trattato con innesto di tessuto osseo sintetico, un caso con fistola al mento veniva trattato con terapia conservativa antibiotica locale e sistemica.

Col miglioramento delle conoscenze abbiamo iniziato ad utilizzare un modulo informativo e di consenso rivolto ai pazienti e/o ai loro familiari per avvertirli degli effetti collaterali del trattamento (febbre, algie, ipocalcemia, peggioramento della funzione renale ma anche di possibili "disturbi" al cavo orale). Prima di iniziare eseguiamo un esame del cavo orale, non avendo a disposizione un odontoiatra, e chiediamo se eventuali cure dentarie sono in atto o previste. Ad ogni somministrazione oltre al controllo di creatinina e calcemia eseguiamo una breve visita indagando anche su eventuali disturbi al cavo orale.

Abbiamo riesaminato ulteriori 20 pazienti (11 F e 9 M) d'età mediana 80 anni (range 44-91). Di questi 8 avevano metastasi ossee da ca. mammario, 7 da ca. prostata, 2 mieloma, 1 ca. rene, 1 polmone ed 1 primitivo sconosciuto. 18 pazienti ricevevano zoledronato con una mediana di 6 somministrazioni (range 2-19) mentre 2 pazienti ricevevano ibandronato per os. Il trattamento con bifosfonati era contemporaneo alla chemioterapia in 8 casi mentre i restanti ricevevano terapia ormonale e/o di supporto. Durante il trattamento 1 paziente accusava parestesie e vaga dolenzia alla mandibola dopo 9 cicli; eseguiti rx arcate dentarie e dental-scan risultate non specifiche per osteonecrosi era comunque sospeso il trattamento in modo cautelativo; una seconda paziente accusava dolore al mascellare destro dopo 12 cicli di trattamento per cui veniva eseguita rx panoramica non significativa, dental-scan che segnalava impegno flogistico con aspetti di decalcificazione ossea e PET che interpretava la lesione come secondaria. Veniva comunque interrotto il trattamento ed iniziata terapia antibiotica. Infine 1 paziente con scarsa igiene del cavo orale e gengivite, scarsa compliance e difficoltà alle valutazioni eseguiva solo 6 cicli di terapia. Una paziente di giovane età rifiutava un trattamento mensile richiedendo somministrazioni meno intense. Ad oggi tutti gli altri pazienti proseguono senza tossicità evidenti né eventi scheletrici. Nella nostra casistica emergono i seguenti problemi: la necessità di spiegare la possibilità di questo evento avverso senza destare preoccupazione più del necessario; la difficoltà di diagnosi precoce e differenziale nei confronti di flogosi o metastasi.

Protocolli operativi odontoiatrici in pazienti da sottoporre a terapia con bifosfonati : La nostra esperienza

°Luca Di Vece, °Massimo Viviano, Angelo Martignetti*, °Maria Picciotti, °Guido Lorenzini

Università degli Studi di Siena

°Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Oftalmologiche - Dir. Prof. Marco Ferrari
Ambulatorio di Patologia Orale - Resp. Prof. Guido Lorenzini

*Reparto di Oncologia USL 7 Siena

Introduzione

I bifosfonati sono una classe di farmaci che inibiscono il riassorbimento osseo, infatti sono impiegati per prevenire o trattare l'osteoporosi, il morbo di Paget a livello osseo, l'ipercalcemia da tumore e per le altre condizioni associate ad aumentata attività osteoclastica.

A partire dal 2002 sono stati pubblicati diversi reports sulla possibile correlazione tra l'uso di bifosfonati e la comparsa di necrosi avascolari dei mascellari.

Wang e collaboratori sono stati i primi a descrivere 3 casi di osteonecrosi in donne sottoposte a chemioterapia per cancro metastatico della mammella in trattamento anche con pamidronato.

Nel nostro studio abbiamo messo a punto dei protocolli odontoiatrici per i pazienti che devono essere sottoposti a terapia con bifosfonati e necessitano di terapie odontoiatriche.

Materiali e metodi

30 pazienti (23 f e 7 m) età media (54 anni e 5 mesi) sono stati inviati alla nostra osservazione dal reparto di oncologia medica per una valutazione odontoiatrica prima di essere sottoposti a terapia con bifosfonati.

Il protocollo elaborato prevedeva per ognuno : raccolta dati anamnestici, esame obiettivo, esami strumentali (ortopantomografia), esami ematochimici, seduta di igiene orale ed eventuali terapie chirurgiche e conservative.

A seguire, dopo l'inizio della terapia farmacologica con bifosfonati, controlli trimestrali e richiami di igiene orale semestrali previa profilassi antibiotica.

Nel campione esaminato, complessivamente sono state eseguite: 73 terapie estrattive, 42 terapie canalare, 137 terapie conservative, oltre naturalmente, sedute di igiene orale previste dal protocollo.

Ad un anno di distanza dalla presa in carico di ogni singolo paziente è stata prevista l'esecuzione di una OPT di controllo e nei casi dubbi un esame Tc.

Risultati

In un periodo di osservazione variabile tra 12 e 24 mese dall'inizio della terapia farmacologica non è stato evidenziato alcun caso di osteonecrosi.

Conclusione e discussione

E' noto che tutte le procedure odontoiatriche sono in grado di indurre una batteriemia sia pure transitoria.

Quindi risulta evidente sia la necessità di inquadrare e curare preventivamente quei pazienti che dovranno essere sottoposti a terapia con bifosfonati avendo evidenza dalla letteratura del legame che esiste tra le infezioni odontoiatriche (iatrogeneriche e non) e la comparsa degli effetti collaterali (osteonecrosi) legati alla terapia farmacologica, sia di monitorarne le condizioni durante tutto il periodo della terapia farmacologica

La scelta di eseguire controlli ravvicinati ed esami radiografici si basa sull'impossibilità di prevedere quando e come la patologia potrà presentarsi.

Dalla nostra esperienza risulta valido il tipo di protocollo impiegato anche alla luce delle linee guida presenti in letteratura.

Osteonecrosi dei mascellari. Prevenzione.

Esperienza dell'Ospedale Mauriziano di Torino

F. Goia, P. Appendino, L. Basano, S. Buttiglieri, A. Chiarelli, M. Gilardino, E. Scatà

* S.C. Odontostomatologia – A.O. Ordine Mauriziano, Torino – Direttore dott. F. Goia

Da aprile 2004 a dicembre 2008 sono stati visitati presso l'IRCC di Candiolo e l'Ospedale Mauriziano di Torino 405 pazienti in cura con bifosfonati e.v..

I foci dentari e parodontali con le conseguenti estrazioni sono considerati tra le cause principali dell'ONJ per cui la bonifica orale dovrebbe essere eseguita prima dell'inizio della terapia con bifosfonati e quest'ultima rimandata sino a quando il quadro della salute orale non sia più che accettabile.

Pur tuttavia esistono situazioni in cui non è possibile seguire queste raccomandazioni, come nel caso in cui il paziente giunga alla nostra osservazione con patologie odontoiatriche a terapia già iniziata o quando il problema stesso insorga in un secondo tempo. In questi casi l'intervento chirurgico non può essere rinviato, onde prevenire complicanze infettive o dolorose.

PREVENZIONE DELLE ONJ:

Ogni paziente intercettato viene sottoposto ad una accurata visita di igiene orale al fine di educarlo ad un attento controllo della salute della propria bocca. Esistono ovviamente pazienti già educati per cui l'azione delle igieniste viene mirata in seconda istanza a quelli che invece non sono abituati ad una corretta igiene diventando automaticamente soggetti a maggior rischio.

Secondo gli autori le estrazioni dentarie accompagnate da una toeletta alveolare con Piezosurgery presentano una maggior probabilità di guarigione clinica. Sono state effettuate 67 estrazioni con 65 guarigioni cliniche seguendo il seguente protocollo:

- Estrazione dentaria in anestesia loco-regionale
- Toeletta delicata dell'alveolo tramite Piezosurgery
- Incisione e sollevamento di lembo a mezzo spessore per copertura del sito estrattivo e conseguente guarigione di prima intenzione
- Trazionamento del lembo in Vicryl e sutura in monofilamento a punti staccati

La terapia farmacologica adiuvante utilizzata è:

- Amoxicillina Clavulinata 1 gr 2 volte al giorno per 21/30 gg. iniziando 3 gg. prima dell'intervento odontoiatrico (o in alternativa Claritromicina 500 mg 2/die)
- Sciacqui con colluttori a base di Clorexidina 0,2% 3/die
- FANS al bisogno

RISULTATI

Stage 0: Pz. intercettati senza lesione in atto 354

Visita preventiva

Bonifica secondo i protocolli

2 pz. passati in stage I per osteonecrosi da esiti di estrazioni preventive

**PROTOCOLLI SPERIMENTALI PER LA PREVENZIONE
DI OSTEONECROSI DEI MASCELLARI DA BIFOSFONATI (BRONJ):
TRE ANNI DI ESPERIENZA CLINICA**

M. Iacca, F. Di Rosario, F. Stranieri, V. Cocco, S. Salgarello

Clinica Odontoiatrica, Direttore: Prof. P.L. Sapelli

Corso di Laurea Specialistica in Odontoiatria e Protesi Dentaria, Pres: Prof. C. Paganelli

Cattedra di Chirurgia Orale, Tit: Prof. S. Salgarello

Brescia

L'Osteonecrosi da Bifosfonati (BRONJ) è una patologia ossea ascrivibile ai molteplici effetti collaterali della terapia con questa classe di farmaci. La gestione di questa complicanza, all'atto del suo manifestarsi, è problematica e attualmente poco predicibile. È quindi obbligatorio stabilire adeguati protocolli di prevenzione, in modo da ridurre l'incidenza e la co-morbilità di questa patologia.

Lo scopo del nostro studio è stato di valutare l'efficacia dei protocolli di prevenzione da noi attuati su pazienti onco-ematologici affetti da Mieloma Multiplo ed afferenti alla nostra struttura, confrontando l'incidenza di BRONJ su un gruppo di pazienti trattati secondo le misure preventive da noi attuate e un gruppo controllo mai sottoposto alle stesse, in quanto non pervenuto alla nostra attenzione, ma i cui dati circa lo schema e la durata del piano terapeutico con Bifosfonati erano stati resi disponibili dai reparti onco-ematologici di pertinenza.

Abbiamo pertanto preso in esame 219 pazienti. Di questi, 57 sono stati sottoposti ai nostri protocolli prima e dopo l'inizio della terapia con Bifosfonati (gruppo 1); di contro, 162 pazienti non sono mai stati sottoposti ai nostri controlli preventivi (gruppo 2).

Abbiamo quindi valutato l'incidenza della BRONJ e calcolato Odds Ratio, Relative Risk e Number Needed to Treat.

Nel gruppo 1 si è riscontrato solo 1 caso di BRONJ (1,7%) mentre nel gruppo 2 sono giunti nella nostra struttura 6 casi di BRONJ (3,6%).

Alla luce di ciò, le risultanze statistiche emerse hanno avvalorato l'efficacia delle misure preventive da noi attuate, nei termini di riduzione dell'incidenza della BRONJ.

La riabilitazione implanto-protetica immediata in pazienti che assumono bifosfonati: studio clinico controllato

A. Leonida*; R. Monguzzi§, D. Lauritano**

Università degli Studi di Milano-Bicocca. Clinica Odontoiatrica(Dir:Prof. M. Baldoni)

*Dottorando di ricerca in parodontologia sperimentale

§ Professore a contratto

**Ricercatrice

Scopo: lo scopo di questo lavoro è stato quello di mostrare la possibilità di riabilitare con un full-arch a carico immediato mandibolare pazienti con osteoporosi che assumono bifosfonati per via orale. **Materiali e metodi:** Nove pazienti adulti di età compresa tra i 45 e 68 anni, visitati presso il reparto di parodontologia della Clinica Odontoiatrica dell'Ospedale San Gerardo tra gennaio 2005 e giugno 2006, sono stati selezionati per una riabilitazione fissa mandibolare su impianti. Tutti i pazienti non erano fumatori e non presentavano patologie sistemiche che potessero controindicare il trattamento. Nessun paziente è stato sottoposto a chemioterapia o radioterapia nell'anno precedente alla terapia implanto-protetica. Tutti i pazienti erano affetti da osteoporosi (t-scan < -2,5), ed erano sottoposti a terapia con bifosfonati per via orale, che non superava i tre anni di durata. Tutti i soggetti presentavano una elevata compromissione parodontale degli elementi dentari residui. Il trattamento preoperatorio ha previsto: sospensione della terapia con bifosfonato un mese prima della chirurgia; profilassi antibiotica; trattamento con collutorio a base di clorexidina. Ognuno ha ricevuto, entro 48 ore, una riabilitazione fissa mandibolare mediante full-arch sostenuto da sei impianti Way Syntegra. Il trattamento post-chirurgico ha previsto: sospensione del bifosfonato un mese dopo la chirurgia; terapia antibiotica dopo l'intervento chirurgico; sciacqui con collutorio contenente clorexidina 0,20%. Sono state date indicazioni per l'igiene dentale. **Risultati:** Nessun paziente ha manifestato problematiche per l'intero periodo di follow-up. Dopo due anni di carico tutti gli impianti erano stabili e senza alcun segno d'infezione. Nello stesso periodo non si sono rilevati ne segni di tumefazioni dei tessuti molli né di osteonecrosi. La sopravvivenza clinica degli impianti era del 100%. **Discussione:** Vi sono tre considerazioni da fare. 1) la tecnica full-arch a carico immediato in mandibola, in pazienti selezionati, è una tecnica predicibile nel tempo. 2) ad un trattamento con bifosfonati per via orale di 3 o più anni è associato ad aumentato progressivo del rischio di osteonecrosi. 3) la superficie degli impianti può modulare la differenziazione delle cellule mesenchimali primordiali in osteoblasti. La superficie Syntegra, ottenuta mediante terapia laser, presenta un irruvidimento regolare e una totale assenza di contaminanti. L'influenza della superficie dell'impianto è fondamentale per il successo della terapia implantologica in pazienti con l'osteoporosi, specialmente se consideriamo i pazienti in terapia con bifosfonati. **Conclusioni:** Con tutti i limiti di questo studio, gli autori possono affermare che, in pazienti con osteoporosi in terapia con bifosfonati per os, la riabilitazione implanto-protetica, in mandibola, a carico immediato funzionale supportata da sei impianti Way con superficie Syntegra è una valida alternativa ai protocolli tradizionali.

AUMENTO E DECREMENTO NEL TEMPO DEI CASI DI OSTEONECROSI DEI MASCELLARI (ONJ) NEI PAZIENTI ONCOLOGICI ED EMATOLOGICI TRATTATI CON BIFOSFONATI: IMPATTO DELLE MISURE DI PREVENZIONE E DELLA RIDUZIONE DELLE PRESCRIZIONI IN PIEMONTE E VALLE D'AOSTA

Anastasios Loidoris ed il Gruppo ONJ della Rete Oncologica Piemonte-VdA
(elenco completo dei Centri e dei Colleghi partecipanti : vedi poster)

Background: Dal 2005, sono state raccomandate misure preventive (basate empiricamente su dati osservazionali) al fine di ridurre il rischio di ONJ nei pazienti oncologici ed ematologici destinati a ricevere Bifosfonati (BP) o già in trattamento con tali classi di farmaci. Una riduzione dei nuovi casi di ONJ è stata riportata in due studi recenti [Ripamonti, Ann Oncol 2009; Dimopoulos, Ann Oncol 2009] dopo implementazione di tali misure preventive. Nel frattempo, tuttavia, indicazioni e soprattutto durata e timing delle prescrizioni di BP nei pazienti oncologici si sono modificate nella pratica clinica (Coleman, BJC 2008) e sono apparse nuove raccomandazioni e Linee Guida (es, Mayo Clinic 2006, Ontario 2007 e ASCO 2007, per i pazienti con mieloma; Aapro, Ann Oncol 2008 ed AIOM 2008, per i pazienti con tumori solidi).

Materiali e Metodi: dal novembre 2005, si è costituito in Piemonte e Valle d'Aosta (popolazione 4.3 milioni) un Gruppo di Studio all'interno della Rete Oncologica, con lo scopo di registrare sistematicamente (raccolta retrospettiva e prospettica) i dati relativi ai casi confermati di ONJ e di diffondere le misure preventive raccomandate (in particolare le visite odontoiatriche prima e durante il trattamento con BP).

Risultati: al 31 dicembre 2008, sono stati registrati complessivamente 247 casi di ONJ tra pazienti con mieloma, tumori solidi, osteoporosi ed altre affezioni non oncologiche. Presentiamo la valutazione dei dati relativi a 200 casi di ONJ in pazienti onco-ematologici. Patologia trattata con BP: 39% carcinoma mammario, 32% mieloma, 16% carcinoma prostatico, 8% altre neoplasie solide, 5% osteoporosi (senza metastasi ossee). BP somministrato (da solo o in sequenza) : Zoledronato 89%, Pamidronato 32%, Ibandronato 2%, Alendronato 2%, Clodronato 0.5% Il numero di nuovi casi per anno si è ridotto negli anni 2007 e 2008 (37 e 21, rispettivamente) in confronto agli anni 2005 e 2006 (59 e 59 casi per anno, rispettivamente). Le prescrizioni di BP ev si sono ridotte negli ultimi anni (es. per Zoledronato: 5995 infusioni nel 2002, 19040 nel 2005, 13679 nel 2008) probabilmente per l'accorciamento della durata mediana del trattamento nei pazienti sopravvissuti (1-2 anni, secondo le varie linee guida, salvo "tailoring" successivo), l'adozione di schedule differenti (es., ogni 3 mesi, dopo un periodo di induzione con infusioni mensili: vedi Corso, Leukemia 2007) ed una possibile riduzione della popolazione trattata con BP (diversa selezione dei pazienti, ridotto uso "off-label", ecc.).

Conclusioni: anche considerando un effetto di "harvesting" (raccolta di casi prevalenti, oltre a quelli incidenti) nel primo periodo (2005-2006), sembra evidente la riduzione dei nuovi casi di ONJ nei pazienti onco-ematologici di Piemonte e Valle d'Aosta dopo l'adozione di misure preventive. Tuttavia, alla luce della consistente riduzione delle prescrizioni di BP (nella nostra area regionale simile a quella italiana e di altri Paesi europei), occorre valutare l'effetto competitivo dei vari fattori.

Management odontostomatologico in 186 pazienti onco-ematologici in trattamento e candidati alla terapia con bisfosfonati: esperienza di Parma

M. Manfredi, E. Merigo, R. Guidotti, M. Meleti, G. Mergoni, A. Sarraj, A. Ripasarti, S. Salvagni*, P. Vescovi

Ambulatorio di Patologia e Chirurgia Orale Laser-Assistita, Sezione di Odontostomatologia,
Università di Parma
UO Oncologia, ASO Parma

L'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) rappresenta una seria complicanza della terapia con bisfosfonati (BP), in particolare se assunti per ev come nei pazienti onco-ematologici. 186 pazienti (61 maschi, 125 femmine, età media 66.4 anni) affetti da tumori solidi con metastasi ossee (160) o mieloma multiplo (26) candidati o già in trattamento con BP per ev sono stati valutati da Gennaio 2005 ad Aprile 2009 c/o il nostro Ambulatorio. In particolare, 104 pazienti- Gruppo A -(39 Maschi, 65 Femmine, età media 65.6 anni) sono stati inviati prima del trattamento con BP, mentre 82- Gruppo B- (22 maschi, 60 femmine, età media 67.3 anni) avevano già iniziato la terapia. Tutti i pazienti sono stati informati della possibile insorgenza di ONJ, con particolare riferimento al rischio correlato a manovre odontoiatriche invasive durante l'assunzione di BP. Sono stati inoltre istruiti a mantenere una corretta igiene orale e a sottoporsi a controlli odontoiatrici periodici (ogni 4 mesi). In tutti i pazienti è stata effettuata una visita odontostomatologica con valutazione di una Rx OPT recente per evidenziare i possibili foci infettivi. E' stata valutata la compressione sottoprotetica nei portatori di protesi parziali e/o totali. A tutti i pazienti visitati del gruppo A è stata offerta la possibilità di essere sottoposti ad estrazioni e cure urgenti prima dell'inizio della terapia con BP presso la nostra Struttura, così come per i successivi trattamenti odontoiatrici. Per i pazienti del gruppo B, oltre ai programmati controlli, è stato raccomandato di sottoporsi a valutazione odontostomatologica in caso di dolore, fastidio o di qualsiasi alterazione mucosa e/o ossea percepita. Nel caso in cui manovre chirurgiche non procrastinabili si siano rese necessarie nei pazienti del gruppo B, sono stati amministrati antibiotici sistemici (3 giorni prima dell'intervento fino a 10 giorni dopo) ed il sito è stato trattato con sedute di Low Level Laser Therapy (Nd:YAG laser, 1.25 W, 15 Hz). Dei pazienti osservati 8/82 (9.7%) del Gruppo B hanno sviluppato esposizione ossea. In particolare, solo 2/8 (25%) si sono verificate in sedi di estrazioni, mentre le altre sono state "spontanee". 4/8 (50%) esposizioni, trattate con terapia chirurgica conservativa precoce laser-assistita, hanno avuto guarigione clinica. 2/8 pazienti sono in attesa dell'intervento e 2/8 sono deceduti. Nel gruppo A non si sono verificate ONJ. Un programma di monitoraggio odontoiatrico può diminuire l'insorgenza della patologia e permetterne l'intercettazione precoce, aumentando le possibilità di successo clinico.

Esperienze di prevenzione della ONJ.

M Migliario. A Melle.

*Corso di Laurea in Igiene Dentale (Presidente: Prof. Pier Luigi Foglio Bonda)
Facoltà di Medicina, Chirurgia e Scienze della Salute.
Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro"*

Oggi, pur non essendo completamente chiariti i meccanismi d'azione scatenanti, può ritenersi fondata l'associazione di lesioni osteonecrotiche dei mascellari con l'assunzione di bifosfonati, indicata nel trattamento dei pazienti affetti da mieloma multiplo, secondarismi ossei di tumori solidi, ipercalcemia maligna, morbo di Paget, iperparatiroidismo primitivo/secondario, osteoporosi ad alto turn-over ed altre malattie del metabolismo osseo. Dato il grande numero di pazienti che assumono tali farmaci l'informazione giornalistica ha dato grande risalto alla problematica, creando, non sempre a ragione, un vero allarme sociale.

Poiché l'assunzione dei bifosfonati ha un notevole impatto sulla qualità della vita prevenendo l'insorgenza di fratture patologiche, sulla base della revisione della letteratura e della nostra personale esperienza clinica derivante dalla collaborazione con le SCU Ematologia, Fisiatria, Urologia della AOU Maggiore della Carità di Novara, abbiamo stilato un protocollo a cui sottoponiamo i pazienti in procinto di assumere aminobifosfonati per i.v.

Il protocollo prevede: raccolta di un'accurata anamnesi con particolare attenzione a tipo, modalità, tempo di assunzione previsto dell'amino-BF ed alla coesistenza di fattori di rischio per BRONJ; informazione del rischio; esame obiettivo intraorale ed extraorale con mappaggio di eventuali lesioni; documentazione radiografica e fotografica del cavo orale; valutazione dell'igiene orale; compilazione della cartella parodontale; ricerca culturale di batteri e miceti; motivazione ed istruzione all'igiene orale domiciliare; programmazione di un protocollo di igiene orale professionale adeguato alle necessità ed alle possibilità operative; bonifica odontoiatrica del cavo orale; inserimento in un programma di richiami periodici in relazione alla salute sistemica, alla situazione orale ed al grado di compliance del paziente.

L'opera preventiva primaria, svolta dagli Odontoiatri e dagli Igienisti Dentali, mediante l'istruzione e la motivazione ad un'accurata igiene orale domiciliare atta a prevenire l'insorgenza di malattie dento-parodontali, e secondaria, eseguendo le cure odontoiatriche necessarie e l'igiene orale professionale ed il monitoraggio periodico dello stato di salute del cavo orale del paziente a rischio, sono di fondamentale importanza per evitare l'instaurarsi delle lesioni.

PROTOCOLLI DI ESTRAZIONE DENTARIA IN PAZIENTI CHE ASSUMONO BIFOSFONATI

M. Mozzati, M. Scoletta, E. Lerda, S. Silvestri

Az. Ospedaliero-Universitaria
S. G. Battista di Torino
SSCVD Chirurgia Stomatologica

Il maggior rischio di comparsa di ONJ nei pazienti che assumono bifosfonati è correlato con piccoli interventi di chirurgia orale, in particolare le estrazioni dentarie (come ormai provato da tutta la letteratura scientifica internazionale).

Il numero di pazienti in terapia con bifosfonati è aumentato negli ultimi anni e tenderà prevedibilmente ad aumentare ulteriormente, visti i buoni risultati degli ultimi studi sulle indicazioni al loro utilizzo. In particolare è possibile che incrementi il numero di pazienti sottoposti a terapia e.v. con Ac. Zoledronico (protocollo ACLASTA) anche per il trattamento dell'osteoporosi (Black, 2007).

Le procedure chirurgiche in questi pazienti sono spesso necessarie o perché il cavo orale del paziente non viene preparato adeguatamente prima dell'inizio della terapia con BF, o perché in corso di terapia si instaurano patologie odontoiatriche che, per la loro risoluzione, necessitano di estrazione dentaria o chirurgia minore.

Lo scopo del lavoro è quello di verificare la validità e la sicurezza dei protocolli di estrazione utilizzati nella nostra struttura ospedaliera.

I protocolli di estrazione adottati prevedono:

- una copertura antibiotica per 6 giorni, da iniziare il giorno prima dell'estrazione;
- l'incisione di un lembo muco periosteale per chiusura di prima intenzione;
- l'avulsione traumatica dell'elemento (con l'ausilio del PIEZOSURGERY);
- sutura a punti staccati
- rimozione sutura a 14 giorni
- utilizzo di concentrati piastrinici (PRGF) nei casi di estrazione in pazienti che assumono BF endovena

AL TERMINE DI TALE STUDIO VIENE VALUTATA LA PERCENTUALE DI COMPARSA DI ONJ.

Lo studio (Gennaio 2008-Aprile 2009) ha preso in considerazione 114 pazienti: 98 donne e 16 uomini, in corso di terapia o post terapia con bifosfonati orali ed endovena che sono stati sottoposti ad un totale di 359 estrazioni delle quali 166 mandibolari e 193 mascellari.

Al termine dello studio soltanto 1 paziente ha sviluppato ONJ a breve distanza dalle estrazioni (circa 60 giorni).

Da tale studio si evince che è possibile effettuare estrazioni dentarie in pazienti in terapia con BF senza che questo implichi alti rischi di comparsa di ONJ, a patto che si impieghino tecniche estrattive delicate e metodiche che assicurino una veloce guarigione e chiusura dei tessuti molli. E' fondamentale, per scongiurare eventuali complicanze, seguire il paziente nel periodo successivo alle estrazioni attraverso esami clinici, radiografici e controlli frequenti.

Studio osservazionale (ONJ007) per valutare l'efficacia della prevenzione nello sviluppo di Osteonecrosi del Mascellare (ONJ) in pazienti candidati o già in trattamento con Bisfosfonati (BP) per localizzazioni ossee da neoplasia solida o ematologica.

M. Pellegrini^a; P. Rolla^b; C. De Gaudio^c, V. Ciliberti^c, R. Tarchi^c e E. Baldini^a.

^a*Oncologia Medica*; ^b*Odontostomatologia*; ^c*Medicina Nucleare*;
Ospedale "Campo di Marte" di Lucca.

Nell'era post-ONJ, il goal treatment risulta la prevenzione, in quanto ad oggi nessun trattamento dei casi conclamati può garantire la restituito ad integrum. L'orientamento della U.O. Oncologia dell'Ospedale "Campo di Marte" di Lucca è quello di inserire i pazienti in trattamento con BP in un programma di prevenzione e controlli periodici che permettano da un lato di iniziare la terapia con BP in uno stato di perfetta salute del cavo orale e dall'altro di intercettare precocemente eventuali segni subclinici delle lesioni ossee indotte, oltre alla gestione dei pazienti in cui è stata diagnosticata ONJ. Dal febbraio 2007 in collaborazione con l'U.O. Odontostomatologia dell'Ospedale "Campo di Marte" di Lucca è stato disegnato uno studio di tipo retrospettivo-osservazionale (**ONJ007**) finalizzato alla diagnosi precoce, alla gestione dei casi ONJ accertati, alla prevenzione ed alla corretta informazione di pazienti e personale sanitario, anche in relazione alla carenza di pratiche di trattamento efficaci, o almeno di atteggiamenti terapeutici standardizzati. Lo studio nei pazienti POST-GROUP (che eseguono visita onco-odontonj, RxOPT e Spect/CT prima di iniziare BP) è ancora in corso, ma il dato che sembra più interessante è il miglioramento della gestione e del trattamento dei pazienti in terapia con BP:

- 1) miglior collaborazione di tipo multidisciplinare delle unità operative coinvolte,
- 2) diminuzione dei tempi di attesa per l'esecuzione degli esami strumentali e di laboratorio,
- 3) corretta informazione dei pazienti e del personale sanitario,
- 4) coinvolgimento del medico di famiglia.

L'attuazione del protocollo di studio ONJ007 ci permette di iniziare terapia con BP nei tempi previsti conformandoci alle procedure di buona pratica clinica. Inoltre l'attenta valutazione del paziente, la bonifica prima del trattamento e l'individuazione di pazienti a rischio di sviluppare ONJ sembra possa evitare o diminuire l'incidenza di questa complicanza.

CONCLUSIONI: La percentuale di incidenza ONJ evidenziata nel PRE-GROUP, periodo 1999-2006, è risultata > dell'1% (IP=1,4). L'identificazione di pazienti a rischio e l'implementazione di programmi di prevenzione nei pazienti di classe 1 ha ridotto significativamente l'incidenza di ONJ (POST-GROUP = 0%). Inoltre la SPECT/CT (single photon emission computerized tomography) si è rivelato il miglior approccio diagnostico nell'individuare lesioni ONJ sub-cliniche e la metodica strumentale da utilizzare nei pazienti POST-GROUP.

**PREVENZIONE E SCREENING DELLA OSTEONECROSI DEI MASCELLARI (ONJ)
NEI PAZIENTI ONCOLOGICI ED EMATOLOGICI
TRATTATI CON BIFOSFONATI (BP):
ESPERIENZA DELL'AZIENDA OSPEDALIERA DI ALESSANDRIA**

A.Pertino**, A. Fasciolo**, A.Baraldi*, P.Russo^^, O.Testori^^, L.Franceschetto, I. De Martino^, D. Carena^, and V.Fusco^.

Day-Hospital Onco-Ematologico**, SC ORL-Chir.Maxillo-facciale**,
SC Ematologia*, Dip. Diagnostica per Immagini^^, SC Oncologia^,
Azienda Ospedaliera Alessandria

Dal 2003 sono aumentate considerevolmente le segnalazioni di casi di ONJ in pazienti (pz) trattati con BP, specie Acido Zoledronico (Z) e Pamidronato (P), ma anche Ibandronato (Ib), Alendronato (A), Risedronato (R), Clodronato (C).

Dopo i primi 3 casi di ONJ osservati nel 2005 (2 ca. mammella e 1 mieloma, trattati con P), abbiamo costituito un gruppo multidisciplinare aziendale, che ha predisposto misure di prevenzione e screening: lettera informativa ai medici di famiglia ed ai dentisti; screening dei pazienti già in trattamento con BP (Rx panoramica; visita odontostomatologica; terapie dentarie conservative, senza estrazioni; controllo delle protesi; raccomandazioni di igiene orale)(gruppo A = screening group); valutazione preventiva dei pz candidati a BP (come sopra, con eventuali terapie odontoiatriche, talvolta includenti estrazioni, e rinvio della terapia BP a completa guarigione, se la situazione clinica lo permetteva)(gruppo B = prevention group); partecipazione alle attività del Gruppo Osteonecrosi della Rete Oncologica di Piemonte e VdA (V.Fusco et al., Ann Oncol 18 (suppl 11):59, 2007); incontri con i dentisti del territorio.

MATERIALI E METODI:

rivediamo in questa occasione i dati di 279 pz osservati dal novembre 2005 al maggio 2009 : 177 M e 102 F; età mediana 67 (range 30-86); patologia: ca. mammella 119, mieloma 83, prostata 39, altro 38; BP somministrato : 85 P, 98 Z, 41 P e poi Z, altri 42 , 13 non iniziata terapia. Mesi di trattamento : mediana 10 (range 0-127).

RISULTATI :

Abbiamo individuato 5 nuovi casi di ONJ tra i 163 pz già in trattamento (gruppo A: screening group): 2 ca. mammella e 3 mieloma, trattati con P (3), Z (1) o entrambi (1).

Due nuovi casi sono stati finora osservati tra i 116 pz valutati prima dell'inizio del BP (gruppo B: prevention group): 1 ca. prostata (trattato con Z) ed 1 ca. renale (trattato con Z e sunitinib)

Da notare che ulteriori 11 casi di ONJ sono stati inviati al nostro centro da altri ospedali o medici del territorio (patologia : 4 mammella, 2 mieloma, 2 prostata, 1 polmone, 2 osteoporosi; terapia: 8 Z, 1 P, 2 A/R/C).

Infine un caso è stato osservato in un paziente ematologico (con Leucemia Linfatica Cronica) in terapia con A per osteoporosi e non sottoposto a visite preventive.

CONCLUSIONI:

Le misure di prevenzione ed educazione del pzaziente sembrano ridurre il rischio di ONJ e dovrebbero essere adottate sistematicamente da oncologi ed ematologi.

**PROTOCOLLO DI ESTRAZIONE CHIRURGICA IN PAZIENTI IN TERAPIA
CON AMINO-BISFOSFONATI: PREVENZIONE SECONDARIA DELLA BRONJ:
RISULTATI AD 1 ANNO DI FOLLOW-UP**

A Tronchet¹, G Bettini², A Totola², F Bresciani², G Saia¹, G Ferronato¹, PF Nocini²

¹UOC Chirurgia Maxillo-Facciale – Azienda Policlinico, Università degli Studi di Padova

²Sezione di Chirurgia Maxillo-Facciale ed Odontostomatologia - Policlinico G.B. Rossi, Università degli studi di Verona

Introduzione: secondo le più recenti linee guida sulla prevenzione secondaria dell'osteonecrosi dei mascellari (BRONJ) qualunque procedura invasiva di pertinenza odontoiatrica dovrebbe essere evitata in pazienti in terapia con amino-bisfosfonati (a-BPs) endovenosi o orali da più di 3 anni, preferendo i trattamenti conservativi. Presentiamo i risultati di uno studio multicentrico sull'efficacia a lungo termine di un protocollo di prevenzione secondaria della BRONJ in pazienti in terapia con elevate dosi di a-BPs che necessitavano di estrazioni di elementi dentari compromessi.

Materiali e metodi: sessanta pazienti in terapia con a-BPs e.v. o orali da più di 3 anni sono stati sottoposti al seguente protocollo: sospensione dell'a-BP e.v. il mese della procedura; estrazione dentaria chirurgica con prelievo di biopsia dell'osso alveolare; chiusura mucosa mediante lembo mucoperiosteale; 7 giorni di terapia antibiotica. I pazienti sono stati sottoposti a controlli clinici e radiologici a distanza di 1, 3, 6 e 12 mesi dalla procedura.

Risultati: in 54/60 casi le biopsie sono risultate negative per osteomielite e hanno mostrato osso con architettura e vascolarizzazione normale o minime alterazioni. Le biopsie di 6/60 pazienti hanno mostrato segni di osteomielite ma in nessun caso sono stati riscontrati segni di osteonecrosi; 3/6 hanno sviluppato segni radiologici e sintomi di BRONJ a distanza di 3 mesi dall'estrazione; di questi uno è stato arruolato nel protocollo chirurgico a distanza di 6 mesi, uno/6 è deceduto per la malattia di base e l'ultimo ha presentato remissione della clinica a 12 mesi pur risultando positivo alla TC. Due hanno mostrato segni di osteomielite solo alla TC e non hanno sviluppato segni clinici nei 12 mesi successivi all'estrazione. Un paziente, in terapia con a-BPs orali, non ha sviluppato segni clinici/ radiologici di malattia. Nei 54/60 casi con biopsie ossee negative si è avuta completa guarigione mucosa in assenza di segni clinici e radiologici di BRONJ.

Conclusioni: alla luce dei risultati, l'estrazione dentaria in pazienti in trattamento con a-BPs è da ritenersi sicura, perché il trauma chirurgico non produce di per sé osteomielite e la chiusura mucosa limita la possibilità di un'infezione del sito chirurgico. In nessun caso con esame istologico negativo per osteomielite si è avuto sviluppo di BRONJ. I pazienti che hanno sviluppato segni radiologici e/o clinici di BRONJ, presentavano riscontro istologico positivo per osteomielite già al momento dell'estrazione, pur in assenza di evidenza radiologica di malattia in atto. Ciò dimostrerebbe come il processo fosse già attivo a livello microscopico, probabilmente scatenato da focolai di infezione odontogeni o parodontali. Elementi dentari patologici lasciati in sede possono essere responsabili di BRONJ, perciò l'estrazione in questi pazienti non solo è possibile perché non direttamente causa di osteomielite, ma è auspicabile come misura preventiva della BRONJ.

Protocolli operativi odontoiatrici in pazienti in trattamento con bifosfonati: la nostra esperienza

°Massimo Viviano, °Luca Di Vece, Angelo Martignetti*, °Maria Picciotti, °Guido Lorenzini

Università degli Studi di Siena

°Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Oftalmologiche - Dir. Prof. Marco Ferrari
Ambulatorio di Patologia Orale - Resp. Prof. Guido Lorenzini

*Dip. Di Oncologia medica USL 7 Siena

Introduzione

I bifosfonati sono una classe di farmaci che inibiscono il riassorbimento osseo, infatti sono impiegati per prevenire o trattare l'osteoporosi, il morbo di Paget a livello osseo, l'ipercalcemia da tumore e per le altre condizioni associate ad aumentata attività osteoclastica.

A partire dal 2002 sono stati pubblicati diversi reports sulla possibile correlazione tra l'uso di bifosfonati e la comparsa di necrosi avascolari dei mascellari.

Wang e collaboratori sono stati i primi a descrivere 3 casi di osteonecrosi in donne sottoposte a chemioterapia per cancro metastatico della mammella in trattamento anche con pamidronato.

Nel nostro studio abbiamo messo a punto dei protocolli odontoiatrici per i pazienti in terapia con bifosfonati e che necessitano di terapie odontoiatriche.

Materiali e metodi

59 pazienti (47 f e 12 m) età media (57 anni e 3 mesi) in cura con bifosfonati da almeno 6 mesi sono giunti alla nostra osservazione per la necessità di sottoporsi a cure odontoiatriche.

Il protocollo elaborato prevedeva per ognuno: raccolta dati anamnestici, esame obiettivo, esami strumentali (ortopantomografia), esami ematochimici (nel caso di estrazioni dentarie sono stati richiesti ulteriori esami: fosfatasi alcalina ossea, calcemia, fosforemia, calciuria e fosfaturia delle 24 ore, PTH, NTx e CTx), seduta di igiene orale previa profilassi antibiotica.

Lo stesso protocollo di profilassi antibiotica è stato utilizzato per tutte le terapie odontoiatriche invasive.

A seguire controlli trimestrali e richiami di igiene orale semestrali.

Nel campione esaminato, complessivamente sono state eseguite: 41 terapie estrattive (gli elementi gravemente compromessi dal punto di vista parodontale sono stati estratti), 35 terapie canalare, 153 terapie conservative, oltre naturalmente, sedute di igiene orale previste dal protocollo.

Ad un anno di distanza dalla presa in carico di ogni singolo paziente è stata prevista l'esecuzione di una OPT di controllo e nei casi dubbi un esame Tc.

Risultati

In un periodo di osservazione variabile tra 12 e 24 mese dall'effettuazione delle terapie odontoiatriche non è stato evidenziato alcun caso di osteonecrosi.

Conclusione e discussione

E' noto che tutte le procedure odontoiatriche sono in grado di indurre una batteriemia sia pure transitoria.

E' noto, inoltre lo stretto legame che sembra esserci tra le infezioni delle ossa mascellari e la comparsa di lesioni osteonecrotiche.

Risulta, quindi, evidente la necessità di inquadrare e curare i pazienti che sono sottoposti a terapia con bifosfonati al fine di evitare che le infezioni presenti nel cavo orale possano esitare in lesioni osteonecrotiche.

Ad oggi, dalla nostra esperienza, risulta valido il tipo di protocollo impiegato.

TRATTAMENTI CONSERVATIVI DELL'OSTEONECROSI DA BIFOSFONATI DEI MASCELLARI

Andrea Sardella

Università degli Studi di Milano - Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria - Unità di Medicina Orale, Patologia Orale e Odontoiatria Geriatrica

L'osteonecrosi da bifosfonati è una patologia ossea sito-specifica, nota da qualche anno. La sua patogenesi non è completamente nota, così come non esiste un consenso unanime sul suo trattamento.

Fra i differenti approcci suggeriti dalla letteratura scientifica, è frequentemente proposta una gestione conservativa basata sull'impiego di antibiotici e di dispositivi di protezione rimovibili. La terapia antibiotica continua e intermittente ha dimostrato di essere efficace. Il suo obiettivo è quello di evitare infezioni secondarie dei tessuti molli circostanti l'area di necrosi, di limitare il dolore e quadri di osteomielite. Non esiste, ad oggi, una precisa indicazione su quanto debba durare tale terapia né con quale farmaco debba essere condotta. Viene suggerito di ottenere colture che verifichino la presenza di microrganismi aerobi, anaerobi, di origine virale e micotica. Fra le molecole più utilizzate, l'amoxicillina (es., 500 mg ogni 8 ore), la clindamicina (150-300 mg 4 volte al dì), azitromicina (500 mg al dì).

Un secondo presidio di qualche importanza è poi rappresentato da dispositivi rimovibili che coprano e proteggano le aree di necrosi. Sono utili sia sottili schermi di resina, fabbricati da un laboratorio, sia dispositivi più semplici, allestiti dallo stesso paziente impiegando fogli auto modellanti (del tipo di quelli usati per gli sbiancamenti). Naturalmente. Tali dispositivi non devono essere traumatizzanti e devono consentire una corretta igiene orale. Tale funzione può essere demandata a protesi parziali e/o totali, già usate dal paziente, opportunamente modificate o rese il più possibile congrue e non irritanti. Il loro impiego va però evitato nelle ore del riposo notturno.

S Ruggiero et al., Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patient with cancer *Journal of Oncology Practice* 2:7-14, 2006

SL Silverman et al., Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review *American Journal of Medicine* 122:S33-45, 2009

TRATTAMENTO DELLA ONJ: TERAPIA CHIRURGICA NON ESTESA

Giuseppe Colella, Seconda Università di Napoli

Il trattamento chirurgico non esteso delle BRONJ è quello ampiamente più praticato, ma esistono tuttavia molti punti controversi.

Il primo che si appalesa nella revisione di ampie casistiche è la terminologia, variabile ed a volte confusa con ampi overlapping, che viene utilizzata nella definizione di interventi non estesi.

A parte l'aspetto semantico il punto di maggiore sfida è costituito dalla esatta definizione dei limiti della chirurgia. Il tessuto da rimuovere, l'estensione dell'asportazione, il segno del raggiungimento di un punto di presunta riattivazione biologica sono altrettanti quesiti nella chirurgia non estesa.

Il timing dell'intervento, se è preferibile una chirurgia conservativa precoce od aspettare la formazione di un sequestro – evenienza auspicabile, ma non sempre occorrente- , costituisce un ulteriore punto di controversia.

La ricopertura con un lembo oppure la guarigione per seconda intenzione trovano anch'esse sostenitori e detrattori.

La valutazione del risultato non è peraltro sempre inequivocabile.

La necessità di eseguire sempre una istologia del campione asportato è un altro punto da sottolineare.

L'obbiettivo del chirurgo sarà una “chirurgia sostenibile”, i cui limiti sono dettati dal paziente, dalla malattia neoplastica, dalla estensione della osteonecrosi.

TRATTAMENTO DELLA ONJ : TERAPIA CHIRURGICA ESTESA

A. Bedogni, PF Nocini

Sezione di Chirurgia Maxillo-Facciale ed Odontostomatologia - Policlinico G.B. Rossi, Università degli studi di Verona

Introduzione: la chirurgia resettiva dei mascellari in pazienti con BRONJ non sarebbe indicata, se non a scopo palliativo, perché da un lato troppo invasiva, dall'altro esporrebbe ad un elevato rischio di recidiva. La presenza degli aminobisfosfonati in tutta la matrice ossea dei mascellari, determinando l'insorgenza di un processo diffuso, rende difficile l'individuazione di margini di resezione sani; sono inoltre controindicate le ricostruzioni ossee in quanto la presenza del farmaco nei monconi residui esporrebbe al rischio di sviluppo del processo osteomieltico anche a carico dell'osso trapiantato. Assumendo invece che la BRONJ abbia una patogenesi infettiva nonostante l'accumulo del farmaco e che la malattia si sviluppi come processo focale dalla sede di infezione, sarebbe possibile individuare margini di resezione sani garantendo la guarigione. Gli autori presentano i risultati a lungo termine di un protocollo chirurgico resettivo in una serie consecutiva di pazienti affetti da BRONJ in stadio avanzato.

Materiali e metodi: da Dicembre 2004 a Maggio 2009 sono giunti alla nostra attenzione 138 pazienti affetti da BRONJ in stadio avanzato. Trentaquattro sono stati sottoposti al seguente protocollo: sospensione temporanea dell'aminobisfosfonato; 25 sedute preoperatorie di ossigeno terapia iperbarica (OTI); resezione a tutto spessore dell'osso coinvolto e ricostruzione ove necessaria; 10 giorni di antibiotico terapia e.v. postoperatoria, 25 sedute post-operatorie di OTI. I margini di resezione ossea sono stati decisi in fase preoperatoria su MRI e TC, considerando come tessuto osseo normale quello senza addensamenti ossei alla TC e di imbibizione infiammatoria alla MRI. I pezzi operatori sono stati esaminati istologicamente ai margini di resezione. Al termine del protocollo, i pazienti sono stati sottoposti a controlli trimestrali clinici e radiologici.

Risultati: l'esame istologico dei pezzi operatori ha confermato la diagnosi di BRONJ nella totalità dei casi. In 31/34 pazienti l'esame istologico ha evidenziato margini di resezione con tessuto osseo normale privo di segni di flogosi e/o necrosi. Nessuno di questi pazienti ha sviluppato segni clinici e/o radiologici di recidiva di BRONJ ad un follow-up medio di 20,9 mesi. I restanti 3/34 pazienti hanno presentato margini di resezione positivi per osteomielite. Due pazienti hanno sviluppato segni clinici e radiologici di recidiva a 3 mesi post-operatori; uno ha sviluppato solo recidiva radiologica di BRONJ a 6 mesi in assenza di manifestazioni cliniche.

Conclusioni: nonostante il numero limitato di pazienti il protocollo sembra essere efficace nel trattamento degli stadi avanzati di BRONJ. La chirurgia resettiva non deve essere considerata uno strumento palliativo, ma un'opzione terapeutica efficace nei casi di BRONJ refrattaria ai trattamenti conservativi. Inoltre la presenza istologica di osso sano ai margini di resezione si correla con la guarigione clinica e radiologica a lungo termine.

IL TRATTAMENTO DELLA ONJ : LASERTERAPIA

Prof. Paolo Vescovi, Università di Parma

I mezzi a disposizione per il chirurgo orale per effettuare osteotomie ed osteotomie a carico delle ossa mascellari sono rappresentati storicamente da strumenti manuali (osteotomi, scalpelli, lime, seghe da osso) oppure da strumenti rotanti (seghe oscillanti, manipolo e frese da osso). Nell'ultimo decennio si è imposto sempre più diffusamente l'impiego del laser.

Nel laser ad Erblio il mezzo attivo è rappresentato da un cristallo di ittrio-alluminio-granato drogato con erbio. La lunghezza d'onda della sua radiazione è di 2,94 μm e mostra un ottimo assorbimento nei confronti di idrossiapatite ed acqua.

Si tratta dunque di un apparecchiatura che può lavorare sui tessuti molli, intensamente idratati, come sui tessuti mineralizzati quali osso, smalto e dentina mantenendo un'efficienza di taglio paragonabile a quella degli strumenti rotanti tradizionali. Questo laser lavora in modo pulsato con frequenze di ripetizione comprese fra 4 e 50 HZ e può essere modulata la durata di ogni singolo impulso. L'operatore può modificare la durata dell'impulso dal sistema VSP (Very Short Pulse) a VLP (very long pulse), cioè da 100 a 1000 microsecondi. Minore è la durata dell'impulso e minore è l'effetto termico prodotto. Il laser ad erbio ha la possibilità di determinare una "ablazione a freddo": lavora sui tessuti molli senza portare coagulazione né carbonizzazione e induce un rialzo termico a carico dell'osso e dell'ambiente intrapulare molto limitato rispetto agli strumenti rotanti. La profondità di penetrazione del fascio laser risulta molto contenuta (0,1 mm), questo offre una certa sicurezza nell'impiego e permette di effettuare interventi molto precisi e minimamente invasivi.

Un indubbio vantaggio di queste apparecchiature è rappresentato dall'azione antibatterica e biostimolante del fascio laser, fenomeni ampiamente descritti in letteratura. Attualmente la biostimolazione (o biomodulazione) laser risulta essere argomento di particolare interesse per l'ampia gamma di applicazioni, in fase più o meno sperimentale, relative, soprattutto, alla stimolazione della guarigione dei tessuti umani ed agli effetti analgesici.

Gli studi ad oggi disponibili relativamente all'azione del laser a basse energie (LLLT-Low Level Laser Therapy) nei processi di guarigione di cute e mucose e rigenerazione ossea evidenziano meccanismi a vari livelli. Per l'osso come per altri tessuti, il meccanismo d'azione alla base della LLLT è probabilmente di natura fotochimica, per cui l'energia assorbita dai cromofori intracellulari, in particolare mitocondriali, viene convertita in energia metabolica mediante azione a livello della catena respiratoria mitocondriale.

Per ciò che riguarda l'Er:YAG laser, vengono segnalati processi di guarigione della mucosa come dell'osso molto più rapidi se comparati all'impiego delle frese tradizionali probabilmente oltre che per gli effetti stimolanti dell'irradiazione anche per la superficie che si crea più favorevole all'adesione cellulare dei tessuti di rivestimento.

Il laser ad erbio offre l'opportunità di praticare la resezione parziale o totale del mascellare e della mandibola al posto degli strumenti rotanti tradizionali. Si sfrutta oltre all'azione diretta del raggio e l'affinità di questa lunghezza d'onda per l'acqua e l'idrossiapatite anche l'effetto fotoacustico che permette un'ottima aggressione dell'osso. E' inoltre da sottolineare come questa tecnica permetta di effettuare anche operazioni conservative vaporizzando progressivamente la quota di osso patologico giungendo sempre più in profondità in prossimità dell'osso sano. L'intervento viene condotto nell'estremo rispetto dei tessuti in quanto la penetrazione della radiazione è molto limitata. L'ablazione chirurgica del tessuto osseo avviene minimizzando il danno termico al tessuto adiacente con processi di recupero più favorevoli. La lunghezza d'onda dell'Er:YAG non determinando coagulazione o carbonizzazione permette di evidenziare, nelle necrosi ossee su base ischemica, quali le osteonecrosi da bisfosfonati, la quota avascolare da quella ancora vascolarizzata dell'osso realizzando interventi estremamente conservativi.

IL TRATTAMENTO DELLA ONJ : OZONOTERAPIA (1)

OSTEONECROSI DA BIFOSFONATI:

NUOVI ORIENTAMENTI CLINICO-TERAPEUTICI. 5 ANNI DI ESPERIENZA

Autori: Agrillo A.*, Tedaldi M., Bonaccorso S.

*Università degli Studi di Roma TorVergata

Università degli Studi di Roma La Sapienza

Introduzione

Negli ultimi anni, dall'incremento dei casi affetti da osteonecrosi da bifosfonati riportato in letteratura, è sorta la necessità di adottare un protocollo diagnostico-terapeutico volto a uniformare a livello internazionale il management di queste lesioni. Per tale motivo sono state istituite delle task-force dalla AAOMS volte alla divulgazione del trattamento standardizzato sull'esperienza clinica.

Gli Autori presentano uno studio realizzato su un campione di 127 pazienti affetti da osteonecrosi dei mascellari osservati tra il Febbraio 2004 ed il Dicembre 2008.

Materiali e Metodi

Dei 127 pazienti inclusi nello studio, 80 erano di sesso femminile e 47 di sesso maschile, con un'età media di 60 anni.

I pazienti venivano suddivisi in relazione alla sede e al numero delle lesioni del mascellare superiore ed inferiore. Di questi 42 presentavano lesioni del solo mascellare superiore, 70 presentavano lesioni mandibolari, mentre in 15 pz si avevano lesioni necrotiche bi-mascellari.

Il protocollo di studio si avvaleva di uno schema di trattamento che prevedeva l'associazione di ozono-terapia pre e post- chirurgica ad interventi chirurgici non invasivi caratterizzati da bonifica ossea o sequestrectomia.

Risultati e conclusioni

90 di 127 pazienti riportati nello studio sono stati introdotti nel nostro protocollo. Al termine di un follow-up medio di 18 mesi, il 60% ha mostrato una completa risoluzione della lesione; nel 25% si è notata una netta riduzione della lesione con marcato miglioramento della sintomatologia, il 15% ha mostrato parziale miglioramento della sintomatologia senza riduzione clinica della lesione. Nonostante ancora non esistano linee guida comuni sul trattamento delle ONJ, da un attento studio della letteratura e dalla nostra esperienza, viene proposto un protocollo terapeutico che prevede l'utilizzo di chirurgia mininvasiva, antibiotico-antimicotico terapia e ausilio dell'ozono come nuovo mezzo di aumento del successo della riparazione dei tessuti attraverso l'azione neoangiogenetica, immunostimolante ed antimicrobica.

IL TRATTAMENTO DELLA ONJ : OZONOTERAPIA (2)

Medical ozone oil suspension applications heal osteonecrosis of the jaws (ONJs) in patients treated with bisfosfonates (BPs). Preliminary results of a single institution protocol.

Ripamonti C, Maniezzo M*, Ghiringhelli R+ Fagnoni E, Campa T, Cislighi E* Mariani L **
Palliative Care Unit, ; *Dental Team; **Unit of Medical Statistics and Biometry
IRCCS Foundation, National Cancer Institute of Milano, +Sanipan, Varese, Italy

Il nostro gruppo di lavoro si dedica ormai da alcuni anni allo studio delle ONJ, lesioni osteonecrotiche dei mascellari che possono instaurarsi in pazienti sottoposti a trattamenti con bifosfonati.

Abbiamo dimostrato che l'applicazione di un controllo odontoiatrico, sistematico e preventivo, che porti alla bonifica delle situazioni del cavo orale che possano necessitare di cure nei 24 mesi successivi all'inizio di terapia con bifosfonati, porta a una riduzione del 75% del rischio di comparsa di ONJ. (Ripamonti et al Annals of Oncology 2009).

Ci siamo interessati anche delle possibilità di trattamento per quei pazienti che avevano sviluppato la lesione osteonecrotica

Partendo dai dati presenti in letteratura e dalle conoscenze sviluppate presso la nostra unità odontostomatognatica che da molti anni supporta l'attività di trattamento oncologico dei pazienti che si rivolgono all'INT, con particolare riferimento alle situazioni osteonecrotiche da RT, abbiamo deciso di non approcciare il trattamento delle ONJ con sola chirurgia resettiva + antibiotico profilassi.

Ritenendo che la presenza del bifosfonato attivo all'interno del complesso processo di metabolismo dell'osso fosse condizione da focalizzare, abbiamo pensato di affrontare il problema studiando un'ipotesi di trattamento che prevedesse il tamponamento dell'effetto indesiderato prodotto dal bifosfonato a livello locale, lasciandoci la possibilità di supportare i pazienti con metastasi scheletriche grazie all'attività svolta nei restanti comparti scheletrici da parte del bifosfonati stesso che rimaneva inalterato nelle proprie specificità terapeutiche.

Abbiamo quindi rivolto la nostra attenzione verso la capacità ossidativa della molecola di ozono, non utilizzando ozono a produzione da aria ambientale, ma ozono Medica di sintesi, studiano la possibilità di applicare tale molecola a livello del cavo orale per le differenti tipologie di lesione che venivano presentandosi alla nostra attenzione.

Abbiamo utilizzato una sospensione gelificata di ozono medicale O3 OIL (Sanipan) refrigerata stabile e saturata con ozono medicale di sintesi.

PAZIENTI

Dal Dicembre 2007 sono stati arruolati 10 pazienti che presentavano i seguenti requisiti:

- Diagnosi di malattia neoplastica
- Presenza di metastasi scheletriche
- Diagnosi di ONJ in corso (per comparsa spontanea o successiva a manovre odontoiatriche)
- Dimensioni della lesione ONJ inferiori ai 2,5 cm con particolare attenzione alla profondità della lesione
- Pazienti in buone condizioni cliniche generali

Nei dieci giorni precedenti all'inizio del trattamento tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia antibiotica per controllare al meglio la situazione di sovrainfezione batterica presente sulle aree osteonecrotiche. Il trattamento è consistito in 10 applicazioni di O3OIL sull'area osteonecrotica, a un intervallo di 3 giorni.

METODO

Lo studio di fase disegnato secondo Simon prevedeva almeno 1 risposta sui primi 9 casi per continuare il reclutamento sino a 24 pazienti.

La guarigione di 3 pazienti sul totale dei pazienti trattati era da considerare quale obiettivo raggiunto di pieno successo.

Il concetto di successo terapeutico era stato predeterminato come scomparsa radiologica della lesione Osteonecrotica e ricostituzione morfofunzionale dei tessuti mucosi.

Era stato fissato anche un criterio di risposta parziale che a fronte della riepitelizzazione mucosa prevedeva la presenza di osso osteonecrotico in situ al termine dei trattamenti col gel e avrebbe quindi richiesto la rimozione chirurgica dell'osso necrotico, senza comparsa di recidiva dopo l'asportazione dell'area lesa.

RISULTATI

Dopo il trattamento di 10 pazienti, con un follow up di 4 mesi , l'end point dello studio era già stato ampiamente raggiunto.

Infatti tutti i pazienti presentavano scomparsa dell'area di necrosi e riepitelizzazione mucosa, senza la necessità di dover ricorrere a trattamenti chirurgici di asportazione dell'area necrotica, che si era mobilizzata a fronte di una contemporanea riepitelizzazione mucosa dell'osso sottostante.

CONCLUSIONI:

Poche applicazioni di un gel ozonizzato hanno rapidamente portato a soluzione casi di ONJ. Sicuramente il reclutamento di altri casi è necessario per confermare questi affascinanti risultati. Certamente possiamo sin d'ora affermare che l'ONJ è oggi una condizione non solamente prevedibile, ma anche affrontabile con successo terapeutico.

Contributi della categoria 5

Comunicazioni orali :

Andriani – Gaglioti (Roma)-cat5

Romeo (Roma)-cat5

Poster :

Buono – Del Conte (Pordenone)-cat5

Goia (Torino)-cat5

Merigo (Parma)-cat5

Moretti (Bologna)-cat5

Rullo – Serpico (Napoli)-cat5

Sadile – Mignogna (Napoli)-cat5

Siniscalchi – Colella (Studio multicentrico)-cat5

EVOLUZIONE DELLA OSTEONECROSI DELLA MANDIBOLA IN PAZIENTI CON MIELOMA MULTIPLO E MALATTIA DI WALDENSTRÖM: STUDIO MULTICENTRICO RETROSPETTIVO

A.Andriani¹, M.T. Petrucci, T. Caravita, M. Montanaro, N. Villivà, A. Levi, A. Siniscalchi, V. Bongarzoni, F. Pisani, M. De Muro, U. Coppetelli, G. Avvisati, A. Agrillo and D. Gaglioti.

¹U.O.S. di Ematologia, Presidio Nuovo Regina Margherita, RM per GIMEMA: Gruppo Laziale Mieloma Multiplo

I bisfosfonati (Bsf) sono molecole altamente efficaci nella prevenzione e terapia delle lesioni osteolitiche in corso di neoplasie solide ed ematologiche; sono altresì utilizzate, nella formulazione orale, per la profilassi dell'osteoporosi post-menopausa. Oltre all'attività inibente gli osteoclasti, inibiscono la neoangiogenesi ed hanno una attività immunomodulante. Negli'ultimi anni è stato riportato in letteratura un crescente aumento di casi di osteonecrosi (ONM) a carico dei mascellari in pazienti (pt) trattati per lunghi periodi con Bsf per via endovenosa. L'incidenza di tale complicanza in corso di trattamento con pamidronate (Pam) e/o acido zolendronico (Zol) varia in letteratura dal 2 al 15%. In questa sede si vuole descrivere l'evoluzione e l'andamento dell'ONM in un gruppo di pazienti seguiti per mieloma multiplo (MM) e malattia di Waldenstrom (MW).

MATERIALI E METODI: Abbiamo esaminato retrospettivamente 55 pt (16M/39F) con età mediana di 72 aa (range 56-95) di cui 50 con MM (G: 31, A: 15, micromolecolari: 4) e 5 con MW. Il tipo di Bsf impiegato è stato: Pam 1 pt (1.8%), Zol 36 pt (65.5%), Pam/Zol: 18 pt (32.7%). La dose media di Pam 2022 mg (range 90-6750 mg) e Zol 84 mg (range 4-256 mg). In tutti i pt il trattamento con Bsf è stato sospeso al momento della diagnosi di ONM. La localizzazione è stata: 52% (29 pt) a livello mandibolare, 40% (22 pt) a livello mascellare superiore e 7.3% (4 pt) in entrambe le sedi. L'evento scatenante più frequente è stato l'estrazione dentaria (78.4%: 43 pt), mentre malattia paradontale era presente nel 9% (5 pt), perimplantiti nel 5.4% (3 pt), protesi dentarie incongrue 5.4% (3 pt); solo in un caso l'insorgenza è stata spontanea. Il trattamento eseguito è stato il seguente: solo antibiototerapia (abt) 18 pt (32.7%), abt + asportazione di tessuto osseo necrotico 6 pt (10.9%), abt + curettage chirurgico + O₂ terapia iperbarica/ozonoterapia 16 pt (29%), abt + O₂ terapia iperbarica + asportazione tessuto osseo necrotico 12 pt (21.8%); 3 pt (5.4%) hanno rifiutato ogni forma di terapia.

RISULTATI E CONCLUSIONI: La completa chiusura dell'esposizione ossea si è osservata in 19 pt (34.5%) ed un miglioramento clinico della sintomatologia algica ed infiammatoria dei tessuti molli peri-lesionali in 24 pt (43.6%); in 9 pt (16.3%) la lesione ONM è rimasta immodificata mentre in 3 pt (5.4%) è peggiorata la sintomatologia. Il nostro studio retrospettivo dimostra che un miglioramento clinico si osserva nel 78% dei pazienti con una completa in circa 1/3 dei casi. Il trattamento chirurgico associato alla terapia atb si è dimostrato il più efficace nella risoluzione clinica dell'esposizione ossea. Dal momento che l'evento scatenante più frequentemente osservato è stata l'estrazione dentale è raccomandabile prima di dare inizio ad un trattamento prolungato con bsf una visita odontoiatrica con eventuale bonifica del cavo orale.

Management delle Osteonecrosi dei Mascellari da Bisfosfonati attraverso l'impiego della LLLT: studio pilota

Romeo U, Del Vecchio A, Palaia G, Tenore G, Galanakis A, Brugnoletti O, Ottolenghi L

“SAPIENZA” Università di Roma.

Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche

Direttore: Prof. Antonella Polimeni

Master di Prevenzione Odontostomatologica

Direttore: Prof. Livia Ottolenghi

EMDOLA European Master Degree on Oral Laser Applications

Direttore: Prof. Umberto Romeo

INTRODUZIONE: Le osteonecrosi dei mascellari indotte da bisfosfonati (BF) si manifestano come aree di osso necrotico, esposto nei mascellari, che persistono per più di otto settimane, in pazienti che stanno assumendo o hanno assunto in passato un farmaco appartenente alla classe dei BF e non riferiscono in anamnesi una terapia radiante delle ossa mascellari. Segni e sintomi che accompagnano le osteonecrosi includono dolore, tumefazioni mucose, eritema, mobilità dentale, fistole. Lo scopo di questo contributo scientifico, è stato quello di valutare l'effetto della terapia laser a bassa potenza (Low Level Laser Therapy) nel management delle ossa mascellari interessate da lungo tempo da osteonecrosi da BF.

MATERIALI E METODI: Lo studio è stato condotto su 12 pazienti inquadrati clinicamente grazie ad una scheda anamnestica appositamente realizzata; Le lesioni sono state sottoposte a lavaggi con soluzione fisiologica sterile, medicazioni con garza iodoformica ed è stata prescritta terapia antibiotica ove necessario. I frammenti ossei o dentali acuminati ed eventuali sequestri sono stati rimossi. I pazienti con sintomatologia algica sono stati in seguito sottoposti a LLLT con apparecchiatura (Lumix®2; PRODENT ITALIA) dotata di doppia sorgente laser: una radiazione laser visibile ($\lambda=650\text{nm}$, emissione continua, $P=13\text{mW}$, $\text{fluenza}=26\text{mJ}/\text{cm}^2$) e una radiazione laser dell'infrarosso ($\lambda=904\div 910\text{nm}$, emissione pulsata o super pulsata, $P=0,5\text{W}$, $\text{fluenza}=0,03\text{mJ}/\text{cm}^2$). Il laser è stato impiegato per 5 applicazioni, due volte a settimana. Tramite una scala NRS (Numeric Rating Scale) è stato possibile registrare la sintomatologia massima e quella minima percepite all'inizio e alla fine del ciclo di trattamento. I dati raccolti sono stati analizzati statisticamente con il test non parametrico di Kruskal-Wallis e confrontati mediante il test di comparazione di Dunn.

RISULTATI: Il protocollo adottato si è rivelato, nella maggior parte dei casi, efficace nel controllo della sintomatologia algica e dell'edema dei tessuti molli a ridosso dell'osteonecrosi, mentre, in alcuni casi, è stato possibile a distanza dalla fine del ciclo terapeutico con soft laser, un'espulsione spontanea dei sequestri ossei e una tendenza alla guarigione dei tessuti gengivali sovrastanti. Sono state osservate differenze statisticamente significative ($p<0,05$) tra i valori massimi di NRS prima e dopo terapia. **CONCLUSIONI:** I risultati, anche se su un campione limitato, sono tangibili sia dal punto di vista del miglioramento sintomatologico sia da quello della riduzione nella prescrizione di farmaci analgesici. Il protocollo contribuisce a diminuire i picchi di dolore percepito. Tutto ciò ci spinge ad un ampliamento della casistica, al fine di ottenere un protocollo ripetibile. Alla LLLT, in ogni caso, bisogna comunque affiancare corrette manovre di igiene orale ed una ottimizzazione delle condizioni delle arcate dentarie, che risultano fondamentali per una buona riuscita del trattamento.

TRATTAMENTO CONSERVATIVO O DEMOLITIVO DELL' OSTEONECROSI DEI MASCELLARI (BRONJ) ?

L'ESPERIENZA PORDENONESE

*Dr. Umberto Buono, #Dr. Alessandro Del Conte, #Dr.ssa Silvana Saracchini, #Dr. Davide Adriano Santeufemia, #Dr. Giovanni Lo Re, #Dr. Salvatore Tumolo, *Dr. Nicola Mannucci, *Dr. Michele Forte

*U.O di Chirurgia Maxillo-Facciale e Odontostomatologia,
#S.C. di Oncologia dell'Az.Osp. "S.Maria degli Angeli" di Pordenone

La BRONJ è un'area di osteomielite cronica con scarsa tendenza alla guarigione. Colpisce nel 68% dei casi la mandibola, nel 28% la mascella ed entrambe nel 4% dei casi. I segni/sintomi che si associano alla BRONJ sono: parestesie e disestesie alla lingua e alla mandibola/mascella, alitosi, trisma, disfagia. Tra i fattori di rischio vi sono gli interventi odontoiatrici invasivi (dalle estrazioni all'implantologia), ma anche condizioni di periodontite e periodontosi, e in generale una scarsa igiene orale (Bertoldo F et al Nat Clin Pract Oncol 2007; Ripamonti CI et al Ann Oncol 2008, Jul 22). Il rischio di osteonecrosi è correlata anche a fattori legati al bisfosfonato: potenza, via di somministrazione, durata/dose cumulativa. (Pazianas M et al C1ir~ Ther 2007).

Già dal 2005 è stato istituito un ambulatorio presso la U.O di Chirurgia Maxillo-Facciale, dedicato ai pazienti che sono in trattamento con bifosfonati per via endovenosa od orale. Sono stati visitati **180 pazienti di cui 30 con BRONJ**. 7 (23%) erano in stadio 1 (5 osteoporosi, 1 mieloma, 1 ca. prostata); 14 (47%) in stadio 2 (6 osteoporosi, 2 ca. mammella, 2 ca. prostata, 4 mielomi); 9 (30%) in stadio 3 (5 ca. prostata, 4 ca. mammella). Stadio 1: pazienti con osso esposto in cavo orale senza segni di infezione ed asintomatici. Il trattamento previsto è con clorexidina, controlli periodici ogni 30-90 giorni, eventuale sospensione dei bifosfonati. Stadio 2: pazienti con osso esposto, infezione e sintomatici. Il trattamento previsto è terapia antibiotica con dose d'attacco con amoxicillina-ac. clavulanico 1gx3 per 7gg, poi 1gx2 per altri 7gg, clorexidina, courettage chirurgici mini invasivi. Stadio 3: pazienti sintomatici con infezione a cui si associano fratture patologiche, fistole orosinusali o cutanee, osteolisi estese. Il trattamento è sovrapponibile allo stadio 2 con controlli settimanali o in alcuni casi anche ogni 2gg con associato courettage chirurgico. Nella nostra casistica 12/21 pazienti (60%) in stadio 1 e 2 sono migliorati (soprattutto quelli con osteoprosi) e 9/21 (40%) sono rimasti invariati. Diversamente per lo stadio 3 ed in particolare quelli che hanno subito una resezione ossea o un courettage chirurgico più esteso, si è notato un peggioramento. Concludendo, visti i risultati ottenuti con la terapia conservativa, si ribadisce che la prevenzione è indispensabile, mentre i trattamenti chirurgici aggressivi possono peggiorare il quadro clinico. Inoltre, si voleva sottolineare come le BRONJ indotte da bifosfonati orali si diagnosticano in stadi più iniziali e tendono a guarire più facilmente. Da ultimo, riteniamo che la sospensione della terapia possa essere discutibile se non addirittura controindicata in pazienti con stadi iniziali di BRONJ, ma ad alto rischio di fratture per lesioni metastatiche.

Osteonecrosi dei mascellari. Terapia chirurgica conservativa.

Casistica dell'Ospedale Mauriziano di Torino

F. Goia, P. Appendino, L. Basano, S. Buttiglieri, A. Chiarelli, M. Gilardino, E. Scatà

* S.C. Odontostomatologia – A.O. Ordine Mauriziano, Torino – Direttore dott. F. Goia

Da aprile 2004 a dicembre 2008 sono stati visitati presso l'IRCC di Candiolo e l'Ospedale Mauriziano di Torino 405 pazienti in cura con bifosfonati e.v.. Tra di essi 51 hanno sviluppato osteonecrosi alle ossa mascellari.

L'atteggiamento terapeutico delle osteonecrosi si è via via modificato passando da una fase di totale sorveglianza della malattia e delle sue complicanze ad una fase di tipo interventistico, anche se pur sempre conservativo.

TERAPIA CHIRURGICA CONSERVATIVA DELLE ONJ

Il protocollo adottato presso la nostra Struttura per trattare tali lesioni si articola nei seguenti punti:

- Courettage osseo delicato della zona necrotica più esposta . Particolarmente utile nell'eseguire tale manovra è l'utilizzo della chirurgia piezoelettrica che rispetto agli strumenti rotanti tradizionali è meno invasiva, più controllabile e non provoca stimoli termici all'osso.
- Imipenem + cilastatina 500mgr e.v x 2 – 3 /die x 6 gg.
- Teicoplanina 400 mgr. e.v. 1 il dì x 12 gg.
- A seguire l'Imipenem: Amoxicillina ed ac. Clavulanico 1 gr x 2 per 30 gg
- Fans al bisogno
- Sciacqui con clorexidina 0,2% per 60'' 3 volte al dì.
- Rimozione di ogni eventuale traumatismo protesico ed applicazione, a guarigione avvenuta, di reliners morbidi.

L'intervento di piezosurgery ha prognosi favorevole quando si riesce ad ottenere una chiusura di prima intenzione dei lembi della ferita chirurgica dopo aver praticato un'ampia plastica di allungamento degli stessi. In questi casi vengono effettuati controlli clinici mensili, una TAC di controllo dopo 1 anno concedendo una ripresa della terapia con Zometa dopo 2 mesi

Nel caso invece di deiscenza della ferita e quindi con prognosi sfavorevole si prosegue con terapia antibiotica, lavaggi biquotidiani per evitare sovrainfezioni ed eventuale intervento di rientro, purchè sia ipotizzabile una chiusura della ferita di prima intenzione.

PROTOCOLLO TERAPEUTICO E RISULTATI

Stage I: Pz. intercettati 4 (di cui 2 esiti di estrazioni secondo protocollo in stage 0)
terapia in an. locale con piezosurgery
guarigione clinica e radiologica 4

Stage II: Pz. intercettati 6
terapia in an. locale con piezosurgery

guarigione clinica e radiologica 4

evoluzione nello stage III 2

Stage III: Pz. intercettati 24 (di cui n.2 con tumefazioni ricorrenti senza esposizione,
già sotto controllo in stage 0, e n.2 da stage II)

terapia con toeletta in narcosi

guarigione clinica e radiologica 18

terapia di mantenimento post- chirurgica 6

Precedentemente all'utilizzo della piezosurgery:

Pz. trattati con sola terapia medica non stadiati in quanto antecedenti ai
nuovi protocolli 17

Trattamento medico, chirurgico e laser-assistito delle Osteonecrosi dei Mascellari (ONJ) in pazienti sottoposti a terapia con Bisfosfonati (BP): esperienza di Parma.

Elisabetta Merigo, Maddalena Manfredi, Rebecca Guidotti, Marco Meleti, Paolo Vescovi

Ambulatorio di Patologia e Chirurgia Laser Assistita- Sezione di Odontostomatologia- Università degli Studi di Parma.

Dal gennaio 2004 a maggio 2009, sono stati osservati 114 pazienti (84 F, 30 M) affetti da ONJ ed in terapia con BP. Di questi 21 erano trattati con BP per osteoporosi, 46 per metastasi ossee e 47 per mieloma multiplo. Le lesioni (77 mandibolari, 25 mascellari, 12 mascellari e mandibolari) si presentavano in STAGE I in 14 casi, in STAGE II in 81 casi ed in STAGE III in 19 casi. I pazienti osservati avevano sviluppato ONJ dopo aver assunto BP per un periodo variabile tra i 2 ed i 108 mesi. Dei 114 pazienti, 70 (61.4%) avevano precedentemente subito estrazioni dentarie nella stessa sede; nessun paziente aveva effettuato rx-terapia nel distretto testa-collo e 9 erano affetti da diabete. A tutti i pazienti è stata somministrata terapia medica con antibatterici ed antimicotici topici, ed in base alle condizioni sistemiche e locali, sono stati effettuati cicli di antibioticoterapia. Dei 114 pazienti, 76 (20M, 56F, età media 67.12 anni, range 33-87 anni), di cui 28 affetti da metastasi ossee, 32 da mieloma multiplo e 16 da osteoporosi, sono stati trattati presso la nostra struttura. In totale sono stati trattati 95 localizzazioni di ONJ, 15 classificate come Stage I, 74 come Stage II e 6 come Stage III. I siti sono stati trattati con differenti combinazioni di terapia medica, terapia chirurgica mediante tecnica tradizionale o laser-assistita con Er:YAG (2940 nm) (250-300 mJ 20-30 Hz – VSP; Fluence of 50-60 J/cm² up), e Low Level Laser Therapy (LLLT). La terapia medica prevedeva la somministrazione di amoxicillina ed acido clavulanico 1 gr 2 volte/die e metronidazolo 500 mg 2 volte/die unitamente a sciacqui con H₂O₂ e clorexidina 0.20%. Le sedute di LLLT sono state realizzate, a partire dalla fase intraoperatoria per i pazienti trattati chirurgicamente, con cadenza settimanale per almeno 2 mesi mediante laser Nd:YAG (1064 nm) (Potenza:1.25 W, Frequenza 15 Hz, VSP, fibra da 320 micrometri). All'analisi retrospettiva, sono stati identificati 4 gruppi di trattamento: G1 (terapia medica): 11 pazienti; G2 (terapia medica+LLLT): 27 pazienti; G3 (terapia chirurgica): 13 pazienti; G4 (terapia chirurgica+LLLT): 44 pazienti.

Hanno evidenziato un miglioramento, con passaggio ad uno Stage a gravità minore 3/11 dei pazienti in G1 (27.27%), 19/27 dei pazienti in G2 (70.37%), 8/13 dei pazienti in G3 (61.54%) e 39/44 dei pazienti in G4 (88.63%).

La guarigione completa con passaggio allo Stage 0 è stata osservata in 2/11 pazienti in G1 (18.18%), in 9 dei 27 pazienti in G2 (33.33%), in 8/13 pazienti in G3 (61.54%) ed in 32/44 dei pazienti in G4 (72.72%).

Qualità della vita in pazienti con osteonecrosi associata a terapia con bisfosfonati, trattati utilizzando un protocollo mini-invasivo: uno studio prospettico

Filippo Moretti*, Gian Andrea Pelliccioni*, Lucio Montebugnoli*, Claudio Marchetti*

Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche* - Università di Bologna, Alma Mater Studiorum – Italy

Lo studio prende in considerazione 24 pazienti con osteonecrosi dei mascellari associata a terapia con bisfosfonati (16 M, 8 F; localizzazione: 16 mandibole, 8 mascellari superiori; bisfosfonato: 23 per via endovenosa, 1 orale). Tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento a base di igiene orale professionale e sciacqui (alternando cicli di 15 giorni di clorexidina 0.20% e di olii essenziali). I pazienti affetti da sintomatologia dolorosa hanno ricevuto inoltre antibiotici: amoxicillina/acido clavulanico e metronidazolo, terapia protratta per 10 giorni. Follow-up medio: 14.5 ± 8.6 mesi; range: 3–31 mesi. Nel corso di ogni visita, il diametro maggiore della lesione è stato misurato da un operatore e il dolore è stato valutato utilizzando una VAS. L'analisi statistica non ha mostrato differenze nell'estensione iniziale tra mandibola e mascellare superiore, tra maschi e femmine o tra i differenti tipi di terapia con bisfosfonati. I risultati hanno permesso di apprezzare una significativa ($F = 15.5$; $p < 0.01$) riduzione del diametro maggiore dell'area di osso esposto a 3 mesi (da 15.4 ± 12.4 a 11.1 ± 11.5 mm), senza ulteriori variazioni significative al termine del periodo di follow-up (11.2 ± 11.1 mm). Questa variazione non è stata influenzata in modo significativo né dal bisfosfonato utilizzato né dalla dimensione o dalla localizzazione iniziale dell'osso esposto. Il trattamento è stato efficace nel controllo del dolore in 18 pazienti che presentavano dolore alla prima visita; 3 pazienti inizialmente asintomatici non hanno sviluppato nessuna sintomatologia nel corso della terapia. Solo in 2 pazienti sono stati registrati più episodi di dolore e infezione, che hanno richiesto ulteriori terapie antibiotiche. Anche il dolore non è stato influenzato in modo significativo dal farmaco, dalla dimensione o dalla localizzazione dell'osteonecrosi. Questo protocollo conservativo sembra permettere un trattamento soddisfacente e un buon mantenimento della qualità di vita nella maggior parte dei pazienti.

IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IN TERAPIA CON BIFOSFONATI: NOSTRA ESPERIENZA

R. Rullo, R. Santoro, M. Contaldo, C. Salerno, R. Serpico

Corso di Laurea Specialistica in Odontoiatria e Protesi Dentaria

Presidente: *G. Laino*

Programma di Patologia delle Mucose Orali

Direttore: *Prof. R. Serpico*

SECONDA UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI

Il problema principale dell'osteonecrosi da bifosfonati (BRONJ) è la gestione terapeutica dei pazienti.

Molti e irrisolti sono i dubbi sulle strategie terapeutiche da attuare e ad oggi non esistono protocolli di cura standardizzati bensì unicamente degli orientamenti terapeutici frutto di esperienze cliniche. I bifosfonati bloccando il rimaneggiamento osseo per effetto della inibizione della attività osteoclastica e per la loro riconosciuta attività antiangiogenetica renderebbero i mascellari, distretti fisiologicamente ad alto turnover osseo, maggiormente esposti a processi cronici poco controllabili. Infatti il tessuto osseo “ congelato” in concomitanza con soluzioni di continuo delle mucose e in presenza della microflora orale innescherebbe meccanismi infiammatori simili a quelli della osteomielite ma a differenza di questa poco sensibili alle terapie mediche e chirurgiche. Nella nostra esperienza è risultato prioritario il controllo delle infezioni , a tal fine sono stati effettuati protocolli con antibiotici differenti a seconda della diversa gravità della BRONJ. I pazienti che dovevano essere sottoposti a chirurgia alveolare semplice e che avevano già sospeso il trattamento con bifosfonati per os o im hanno effettuato una terapia antibiotica standard con amoxicillina e ac. Clavulanico per almeno dieci giorni con un controllo assoluto dell'igiene orale e terapia locale con clorexidina . Nei casi di pazienti che dovevano essere sottoposti a chirurgia alveolare più complessa o in trattamento con bifosfonati per os per un periodo inferiore a tre anni sono stati sottoposti alla terapia su citata in associazione ad un antifungino. Infine i pazienti con BRONJ conclamata o che avevano effettuato terapia con bifosfonati ev sono stati sottoposti a terapia antibiotica ev con farmaco ad utilizzo esclusivo ospedaliero con Meropenem fl 1000mg ogni otto ore per una settimana.

Ai controlli successivi tutti i pazienti con BRONJ conclamata hanno riportato un miglioramento significativo della sintomatologia algica e dei tessuti molli ma senza restituito ad integrum. Gli altri pazienti non hanno sviluppato al momento lesioni osteonecrotiche e sono tutti ancora sottoposti a follow up presso il nostro reparto.

“LA GESTIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI IN TERAPIA CON BIFOSFONATI: STUDIO PILOTA SU 54 PAZIENTI”

Sadile G, Leuci S, Ruoppo E, Fortuna G, Adamo D, Pollio A, Mignogna MD

Unità di Medicina Orale, Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo-Facciali,
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università "Federico II" di Napoli.

Introduzione

L'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) in pazienti in terapia con bifosfonati (BPH) è definita come una complicanza invalidante, a carattere progressivo e con scarsa tendenza alla guarigione, che si manifesta generalmente dopo interventi chirurgici che espongono l'osso alla contaminazione batterica del cavo orale (1). L'ONJ risulta essere il risultato della scarsa risposta riparativa dell'osso ipodinamico alla richiesta fisiologica conseguente a traumi e/o infezioni. (2)

Clinicamente l'ONJ si presenta come un'area di tessuto osseo esposto da più di 8 settimane con possibile mucosa edematosa ed eritematosa e la presenza di essudato purulento.

Obiettivi

Lo scopo di questo studio retrospettivo è quello di valutare l'efficacia del trattamento medico dell'ONJ in pazienti con carcinoma metastatico che assumono bifosfonati e.v. al fine di poter migliorare la gestione di questa nuova ed invalidante entità nosologica sia in senso profilattico sia in senso terapeutico.

Materiali e Metodi

Tra il 2005 ed il 2008, presso l'Area Funzionale di Patologia Speciale Odontostomatologica, dell'Università "Federico II" di Napoli, sono stati trattati 54 pazienti affetti da ONJ. I pazienti sono stati selezionati secondo i seguenti criteri di inclusione: I) Esposizione cronica di una o più aree di osso mascellare o mandibolare senza tendenza alla guarigione (persistenza > 8 settimane); II) assunzione pregressa o in atto di BPH per ev. Per tutti i pazienti del gruppo di studio sono stati raccolti i seguenti dati: età, sesso, patologia di base, tipo di molecola (BPH) assunta, sede anatomica della necrosi, presenza o meno di fattori scatenanti e/o presenza di sintomatologia algica (scala VAS) (TAB). Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con anamnesi positiva per radioterapia del distretto testa-collo.

• Protocollo terapeutico

Previo tampone microbiologico e relativo antibiogramma, i pazienti sono stati sottoposti alla seguente terapia antibiotica sistemica continua e/o a cicli: 53 pazienti hanno assunto Amoxicillina/Clavulanato (85.1%) (Am/Cl), 6 pazienti hanno assunto Amoxicillina (11.1%) (Am), 1 Doxiciclina (1.85%) (Dox), 1 Amoxicillina/Moxifloxacina (1.85%) (Am/Dox) con timing terapeutico compatibile con il peso corporeo e le condizioni di salute generale. I pazienti in stadio II e III sono stati sottoposti a terapia sistemica antimicrobica di attacco con Ampicillina (1gr i.m.)/Sulbactam (2gr i.m.) (Am/Sul) per 10 giorni in associazione ad una delle suddette terapie continue e/o a cicli. In caso di riacutizzazione della sintomatologia algica, oltre alla terapia suddetta è stata associata terapia sistemica con Metronidazolo (1.5 g/die) (Met) per 10 giorni.

La terapia antisettica locale è stata effettuata in tutti i pazienti come segue: Clorexidina digluconato 0.2%, come collutorio 2 volte al giorno, Perossido di Idrogeno 3%/10 volumi, diluito al 50% con acqua come collutorio 2 volte al giorno.

In 8 pazienti (14.8%) in stadio I, sottoposti a terapia sistemica antibiotica continua e/o a cicli ed antisettica locale, abbiamo ottenuto remissione clinica con completa riepitelizzazione della deiscenza mucosa (stadio 0). In 46 pazienti (85.1%) in stadio II e III sottoposti a terapia sistemica antibiotica di attacco i.m., cronica per os e antisettica locale, abbiamo ottenuto una riduzione dei sintomi legati alla infezione secondaria del sito osteonecrotico. Tale riduzione è stata valutata con la scala VAS, ottenendo una riduzione pari al 68.6%. Sei pazienti (11.1%) in stadio III "non responders" alla terapia medica sono stati sottoposti a chirurgia resettiva, presso l'Unità di Chirurgia Maxillo Facciale, mentre 6 pazienti (11.1%) in stadio II "non responders" alla terapia medica sono stati sottoposti a debridement e curettage osseo presso la nostra Unità di Medicina Orale ottenendo la scomparsa dei sintomi.

TERAPIA CHIRURGICA DELLE BRONJ: UNO STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO

Siniscalchi G³, Campisi G¹, Solazzo L², Fusco V⁴, Vescovi P⁵, Gabriele M⁶, Gaeta GM⁷, Favia GF⁸, Peluso F⁹, Angelillo IF¹⁰, Colella G.³

¹ Dip. Scienze Stomatologiche, Un. Palermo;

² UO Chirurgia Maxillo-Facciale-Az. Osped. Civico, Palermo;

³ Dip. Chirurgia Testa-Collo, Seconda Università Napoli;

⁴ SC Oncologia, ASO Alessandria e Gruppo di Studio ONJ della Rete Oncologica di Piemonte e Valle d'Aosta

⁵ Dip. Scienze Otorino-Odonto-Oftalmologiche e Cervico-Facciali, Un. Parma;

⁶ Dip. Chirurgia, Un. Pisa;

⁷ Dip. Scienze Odontostomatologiche, Un. Cagliari

⁸ Dip. Odontostomatologia e Chirurgia Maxillo Facciale, Un. Bari;

⁹ U.O.C. Chirurgia Maxillo-Facciale e Odontostomatologia – Osp. S. Anna e S. Sebastiano, Caserta;

¹⁰ Dip. Medicina Pubblica, Clinica e Preventiva, Seconda Università Napoli.

La esatta definizione dei limiti della chirurgia delle osteonecrosi da bifosfonati rappresenta una delle maggiori sfide di questa patologia. Se un trattamento ampiamente demolitivo sembra assicurare maggiori possibilità di successo, non sempre le condizioni generali del paziente e lo stato della malattia consentono interventi estensivi. Peraltro un trattamento puramente conservativo, non chirurgico, appare spesso frustrante per la pressoché inevitabile progressione della condizione.

Scopo della presente ricerca multicentrica è stato quello di valutare l'atteggiamento chirurgico ed i relativi risultati della più ampia misura campionaria italiana di ONJ. I dati sono stati raccolti e registrati presso i seguenti centri italiani: Bari, Napoli, Palermo, Parma, Pisa e Salerno, nonché dal Gruppo ONJ della Rete Oncologica di Piemonte e Valle d' Aosta. Sono stati presi in esame 284 pazienti affetti da BRONJ in seguito a somministrazione di bifosfonati per motivi oncologici e sottoposti a trattamento chirurgico distinto in due gruppi principali : chirurgia estesa e non estesa. I risultati dei trattamenti sono stati distinti in miglioramento, immutato e peggioramento del quadro clinico. E' stata effettuata analisi univariata (test χ^2 di Pearson). E' stata considerata una soglia di significatività statistica del 5% ($p-values \leq 0.05$). E' stata poi effettuata un'analisi multivariata (regressione logistica multipla) per valutare l'associazione tra patologie concomitanti ed esito del trattamento. Infine è stata valutata la sopravvivenza attuariale del campione in esame in toto e distinto per tipo di neoplasia al fine di valutare se l'aspettativa di vita giustificasse terapie chirurgiche di maggiore entità.

I dettagli clinici circa la misura campionaria ed i risultati dello studio multicentrico italiano verranno esposti durante le attività congressuali. Si anticipa che nella massima parte del campione è stata effettuata una terapia chirurgica non estesa: pertanto, per quanto presente una significatività statistica nel risultato, i gruppi non apparivano confrontabili. Globalmente il trattamento chirurgico portava ad miglioramento del quadro clinico in oltre la metà dei casi. Nessuna significativa associazione è stata rilevata tra malattie concomitanti ed esito della chirurgia. L'obiettivo del chirurgo appare pertanto una "chirurgia sostenibile", i cui limiti sono dettati dal paziente, dalla malattia neoplastica, dalla estensione della osteonecrosi.

“ONJ anche se l’osso non è esposto?”

Prof Mignogna, Università di Napoli

Negli ultimi anni la diffusione dell’osteonecrosi delle ossa mascellari da bifosfonati ha permesso alla comunità scientifica di approfondire le conoscenze sulla diagnosi e la terapia di questa patologia.

E’ sorta quindi l’esigenza di aggiornare lo staging della malattia per permettere una più accurata stratificazione dei pazienti e in particolare aggiungere due stadi, ai due estremi, per classificare i pazienti in base ai segni oggettivi clinici e radiologici.

Lo stadio 0 è stato aggiunto per comprendere quei pazienti con assenza di esposizione ossea, ma che presentano sintomi aspecifici, segni clinici o segni radiografici non attribuibili ad eziologie tipiche locali in possibile correlazione alla terapia con bifosfonati.

Questo stadio è inoltre utilizzato nel follow up del paziente in remissione clinica, sia se sottoposto a terapia antibiotica cronica sia in assenza di terapia.

RISCHIO DI ONJ IN PAZIENTI ONCOLOGICI ED EMATOLOGICI TRATTATI CON FARMACI BIOLOGICI (“TARGET”)

Vittorio Fusco ¹, Elisabetta Gandini ², Iolanda De martino ², Debora Carena ²

¹ SC Oncologia, ASO Alessandria

² Centro Documentazione Osteonecrosi, Alessandria (osteonecrosi@ospedale.al.it)

La osteonecrosi dei Mascellari (ONJ) è una patologia multifattoriale di recente individuazione ad eziopatogenesi incerta.

La osservazione empirica di casi di ONJ tra i pazienti trattati con Bifosfonati endovena o orali, per patologie onco-ematologiche e patologie non neoplastiche, ha condotto l’attenzione del mondo scientifico allo studio di tali popolazioni di pazienti, allo scopo di determinare i fattori di rischio correlati che possono determinare o facilitare la ONJ.

Uno dei possibili meccanismi etiopatogenetici ipotizzati è la mancata o ridotta vascolarizzazione del tessuto osseo che condurrebbe alla ”necrosi avascolare”: tale ipotesi ha a suo sostegno gli effetti anti-angiogenetici dimostrati dai Bifosfonati di ultima generazione (aminobifosfonati) in modelli sperimentali ed in vivo (Santini, Ann Oncol 2007; Allegra, Hematol Oncol 2007).

Poiché una delle popolazioni dimostratisi fin dai primi reports a maggiore rischio di ONJ è quella dei pazienti con mieloma (quasi totalmente trattata con Bifosfonati), è sembrato naturale pensare ad un maggiore rischio attribuito dall’uso concomitante di farmaci antiangiogenetici quali la Thalidomide: a questo proposito, però, i dati sono finora contrastanti (Zervas BJH 2006, Tosi Blood 2006, Hoff J Bone Miner Res 2008).

Ancora più difficile da valutare retrospettivamente sembra il possibile aumento di rischio di ONJ conferito dall’utilizzo di farmaci chemioterapici che hanno dimostrato anch’essi un parziale effetto anti-angiogenetico (quali i taxani), largamente utilizzati nei pazienti con localizzazioni ossee da carcinoma mammario e da carcinoma prostatico (Ortega, Acta Oncol 2007).

Nuovo impulso alla “ipotesi anti-angiogenetica” della ONJ è derivato invece da recenti segnalazioni di casi di ONJ in pazienti trattati con Bevacizumab (farmaco biologico prettamente anti-angiogenetico) e *non trattati con Bifosfonati* (Estilo, J Clin Oncol 2008; Greuter, Ann Oncol 2008).

Infine sono stati segnalati recentemente in letteratura casi di ONJ in pazienti trattati con farmaci antineoplastici biologici (“target therapy”) e Bifosfonati (BP); ricordiamo:

- McArthur, J Clin Oncol (proc ASCO) 2008 (dati specifici sul poster, recuperabile su www.asco.org),
- Aragon-Ching Oncologist 2008, Aragon-Ching Clin Invest 2009 (18% di ONJ tra 59 pazienti trattati con Docetaxel + Bevacizumab + Thalidomide, oltre a Zoledronato in 53);
- Ayllon Ann Oncol 2009: due casi, con Zoledronato + Bevacizumab (1) e Sunitinib (1)
- Brunello Bone 2009: un interessante caso di ONJ dopo BP + sunitinib

E’ stato ipotizzato che questi farmaci (per le loro proprietà e modalità di azione) possano aumentare il rischio di sviluppo della ONJ già conferito dalla somministrazione di BP, ed un centro ha riportato un effettivo aumento di casi di ONJ nei pazienti recentemente trattati con BP e farmaci biologici rispetto a quelli trattati con solo BP (Christodoulou, Oncology 2009: 4 pazienti con BP e bevacizumab o sunitinib, versus 1 paziente con solo zoledronato, tra 116 pazienti).

Contributi della categoria 6

Comunicazioni orali :

Colella – Siniscalchi (Napoli)-cat6

Decensi – Brunamonti (Genova)-cat6

Poster :

Bonacina (Bergamo)-cat6

Condemi (Sidereo)-cat6

Ferrari – Ziola (Genova)-cat6

Ferrieri – Abati (Milano)-cat6

Fusco (Alessandria)-cat6

Lorenzini (Siena)-cat6

Migliario (Novara)-cat6

Moretti (Bologna)-cat6 (marsup)

Moretti (Bologna)-cat6 (fibula)

Musciotto – Campisi (Palermo)-cat6

Paglino (Pavia)-cat6

Primon (Alessandria)-cat6

Osteonecrosi da bifosfonato e l'antica Phossy jaw

Colella G., Biondi P., Bove P., Vicidomini A., Siniscalchi G.

Seconda Università degli studi di Napoli,
Unità Complessa di Chirurgia Oro-Maxillo-Facciale. Napoli.

Abstract

Introduzione: I bifosfonati rappresentano un'importante classe di farmaci, utile per il trattamento di patologie metaboliche e oncologiche coinvolgenti l'apparato scheletrico. Il loro meccanismo d'azione si basa sulla capacità di inibire il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti.

Dal 2003 sono apparse in letteratura numerose segnalazioni su una possibile relazione fra terapia con bifosfonati e quadri di osteonecrosi a carico delle ossa mascellari.

La Phossy jaw era una complicanza caratterizzata da necrosi mandibolare che spesso si fistolizzava e che interessava i lavoratori di fosforo (molto spesso bambini) e che scomparve negli anni venti dopo la sostituzione del fosforo bianco con il fosforo rosso. Riportiamo un caso che presenta notevoli analogie ed aspetti clinici del tutto sovrapponibili ai casi storici di phossy jaw

Materiale e Metodi: paziente di anni 70 affetta da carcinoma tiroideo indifferenziato con metastasi ossee trattata per circa 4 anni con terapia endovenosa con bifosfonati

La paziente, con storia clinica di esposizione ossea spontanea di oltre due anni, giungeva alla osservazione con vasta lesione osteonecrotica caratterizzata da frattura ed esposizione dell'emimandibola sx, produzione di pus, dolore e alitosi e stato stuporoso. Le condizioni generali erano notevolmente scadute. Le indagini radiologiche tradizionali evidenziavano in modo franco la lesione. La paziente è stata trattata chirurgicamente mediante una sequestrectomia eseguita in anestesia locale. Dopo l'intervento lo stato stuporoso è peggiorato per alcune ore e poi è migliorato del tutto rapidamente nelle ore successive. La paziente, dimessa il giorno successivo, ha avuto risoluzione completa osteonecrosi.

Attualmente esegue follow-up periodici senza evidenza di ripresa della malattia.

Discussione e conclusioni

La notevole somiglianza del caso presentato con quelli della storia della medicina è senza dubbio suggestivo di una comune eziopatogenesi.

L'osteonecrosi è solitamente una condizione evolutiva il cui trattamento rimane estremamente difficile. Ci si scontra con la scarsa responsività alla terapia antibiotica e con l'attuazione di interventi chirurgici spesso demolitivi e difficilmente risolutivi.

In riguardo alla stadiazione è sufficiente soffermarsi ad un terzo stadio o si potrebbe introdurre un quarto stadio come nel caso della nostra paziente.

Infine, in caso di così ampie sequestrectomie, si pone il quesito del limite tra chirurgia conservativa e chirurgia estesa.

OSTEONECROSI DEI MASCELLARI CORRELATA ALLA TERAPIA CON BEVACIZUMAB: CASE-REPORT

A.Decensi*, S.Zanardi*, C.Caroti*, A.Gozza*, M.D'Amico*.

* S.C. Oncologia Medica - E.O. "Ospedali Galliera", Genova.

P Balbi**, P Brunamonti Binello**.

** S.C. Odontostomatologia E.O. "Ospedali Galliera", Genova.

Bevacizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato in grado di inibire l' azione del Fattore di Crescita Endoteliale (VEGF). VEGF appartiene ad un famiglia di Citochine che svolgono un' azione determinante nella angiogenesi tumorale: si trova espresso, infatti, in numerose neoplasie umane in associazione alla progressione della patologia neoplastica. E', inoltre, indispensabile per l' osteogenesi e la formazione di tessuto osseo.

Bevacizumab, quindi, legando VEGF inibisce l' angiogenesi e la formazione di nuovi vasi compresi quelli che circondano e irrorano le masse tumorali primitive e secondarie. In campo non oncologico ha mostrato in vivo particolare efficacia nel trattamento delle patologie proliferative oculari, quali la Degenerazione maculare senile.

Come farmaco antitumorale è stato approvato nel 2004 dalla FDA per il trattamento delle metastasi da cancro del colon retto. Tuttavia lo stesso anticorpo si è dimostrato efficace – in associazione ad altri farmaci – per il trattamento di altre patologie neoplastiche, quali il cancro della mammella, del rene, del polmone, etc.

Tra i principali effetti secondari del farmaco descritti in Letteratura menzioniamo la Parodontopatia, che è, peraltro, riconducibile alla compromissione dell' integrità anatomico-strutturale del microcircolo conseguente alla proprietà antiangiogenetica stessa di Bevacizumab. La Parodontopatia potrebbe, inoltre, essere favorita dal ripetuto trauma masticatorio che aumenta le esigenze organiche di rimodellamento tissutale sia superficiale che profondo dei mascellari. L' inibizione, poi, del VEGF ha effetti deleteri direttamente sulla differenziazione e sulla funzione degli osteoblasti, impedendo la riparazione del trauma fisiologico. Per tali motivazioni Bevacizumab è stato di recente direttamente implicato nell' insorgenza di Osteonecrosi dei mascellari, sovrapponibile sotto ogni profilo (clinico/istologico) all' Osteonecrosi correlata al trattamento con Bisfosfonati.

Nei Case-Report di ONJ correlata alla terapia con Bevacizumab già descritti in Letteratura è, tuttavia, probabile che ulteriori fattori clinici, quali il decorso della patologia neoplastica primitiva in fase avanzata e la chemioterapia abbiano contribuito all' insorgenza dell' osteonecrosi.

Oggetto di questo lavoro è descrivere un case-report di osteonecrosi secondaria a trattamento antineoplastico con Bevacizumab in un paziente di anni 47 affetto da adenocarcinoma parotideo avanzato.

OSTEONECROSI DEI MASCELLARI IN PAZIENTI TRATTATI CON BISFOSFONATI IN ASSENZA DI ESPOSIZIONE OSSEA – CASE REPORT

Riccardo Bonacina², Umberto Mariani², Alessandro Villa¹, Giulio Rampinelli¹, Francesco Villa¹

1. U.S.C. Odontostomatologia, Ospedali Riuniti di Bergamo
2. U.S.S. Patologia Orale, Ospedali Riuniti di Bergamo

Introduzione

I bifosfonati sono una classe di farmaci approvati per il trattamento di diverse patologie ossee. Numerosi studi scientifici hanno mostrato un'associazione tra l'utilizzo dei bifosfonati e l'osteonecrosi dei mascellari (BRONJ). Questa complicanza ha un impatto significativo sulla qualità della vita di questi pazienti. In generale una delle manifestazioni principali della BRONJ è la progressiva comparsa di una esposizione ossea a carico di uno o entrambi i mascellari. Scopo di questo case report é quello di segnalare due casi inquadrabili come osteonecrosi da bisfosfonati senza esposizione ossea.

Case Report 1

Una paziente femmina di 62 anni si è presentata presso la nostra unità lamentando dolore all'emiarcata inferiore sinistra comparsa dopo l'avulsione dell' elemento 36. La paziente era affetta da carcinoma mammario con secondarismi ossei. Nel 2004 era stata sottoposta a trattamento con Pamidronato seguito da trattamento con Acido Zoledronico per 16 cicli nel 2005-2006. All'esame obiettivo la paziente presentava una tumefazione del mascellare inferiore sinistra di consistenza dura, fissa, associata a modesta linfoadenopatia laterocervicale. A livello orale era presente un'area iperemico-edematosa in corrispondenza della ferita estrattiva (elemento 36) con soluzione di continuo da cui fuoriusciva materiale sieropurulento. Gli esami radiografici (TC con ricostruzione 3D) evidenziavano una alterazione sclerotica della struttura mandibolare con progressiva erosione del tavolato corticale vestibolare ed una omogenea reazione periostale compatibile con osteomielite. Non sono stati individuati altri fattori causali di osteonecrosi.

La paziente è stata trattata con terapia antibiotica a largo spettro con monitoraggio mensile. Il trattamento antibiotico nell'anno di osservazione, è stato ripetuto per i tre episodi che avevano evidenziato una ripresa del drenaggio purulento intraorale.

Oggi il quadro clinico è stabile, con guarigione e chiusura della fistola intraorale, nonostante la paziente sia stata sottoposta a trattamento chemioterapico e cortisonico.

Case Report 2

Una paziente femmina di anni 75, si è presentata alla nostra osservazione lamentando dolenzia all'emiarcata inferiore sinistra con iniziale parestesia. All'anamnesi risultava affetta da Artrite Reumatoide. Era in trattamento con Acido Alendronico da oltre 8 anni in associazione, da 3 anni, a terapia corticosteroidea. Riferiva vari episodi ascessuali negli ultimi 12 mesi culminati in un episodio ascessuale sottomandibolare con formazione di fistola sottomandibolare a livello cutaneo. All'esame obiettivo la paziente era edentula e portatrice di protesi totali mobili. Non si evidenziavano alterazioni mucose né esposizioni ossee. Il corpo mandibolare sinistro era lievemente dolente alla palpazione e a livello cutaneo sottomandibolare era presente una lesione cicatriziale. È stata prescritta una TC-dental scan con ricostruzione 3D dell'osso mascellare inferiore che ha evidenziato grave alterazione architettonica della struttura ossea con sclerosi e reazione periostale.

Conclusioni

Questo casi portano in evidenza come la definizione di BRONJ richieda un'ulteriore valutazione per quei quadri clinici che non presentano una esposizione ossea dei mascellari né nell'immediato né a distanza.

Prevention of SREs in patients with NSCLC: the role of Zoledronic Acid

Giovanni Condemi and Giuseppe Bellocco
Ospedali Riuniti della Locride ASL 9 U.O. di Oncologia
Presidio Ospedaliero di Siderno

INTRODUCTION

The skeleton is a frequent site of metastatic involvement for non small cell lung cancer (NSCLC) patients. Bone metastases are frequently (46%) associated with skeletal-related events (SREs) including pathologic fractures, spinal cord compression, severe bone pain requiring strong analgesics or palliative radiotherapy, surgery to bone, and hypercalcaemia of malignancy (HCM). SREs, in particular bone fractures, are associated to an increased risk of death. In recent years, bisphosphonates such as zoledronic acid (ZOL), have shown efficacy in preventing and delaying skeletal-related events in patients with a variety of solid tumors, including non small cell lung cancer.

METHODS

We performed a retrospective analysis to assess the efficacy of ZOL in reducing and preventing SREs. From 2004 to 2008: 22 consecutive stage IV NSCLC patients with bone metastases were assigned to ZOL treatment: 15-minute infusion every 4 weeks and standard chemotherapy. All patients enrolled signed an informed consent.

RESULTS

Mean age was 73 (57-85) years. Median number of infusion of ZOL was 9 (7-12). Concomitant chemotherapy was cis-platino+gemcitabine. During the observation period no SREs were observed: in particular no patients experienced pathologic fractures, palliative radiotherapy or spinal cord compression. Only 12 patients out of 22 required analgesics after starting ZOL, whereas 10 out of 22 stopped requiring analgesics. No side effects were observed, in particular nor ONJ neither increase in serum creatinine.

CONCLUSION

This retrospective analysis confirms ZOL to be safe and highly effective in preventing skeletal complications in NSCLC patients with bone metastases and suggests that ZOL be used in the management of NSCLC to improve quality of life and outcome of patients.

RESTITUTIO CLINICA DOPO TERAPIA MEDICA IN PAZIENTE AFFETTO DA OSTEONECROSI AVASCOLARE DEI MASCELLARI ASSOCIATA A TERAPIA CON BISFOSFONATI.

Daniele Ferrari ¹, Alessandro Veltri ², Cicciù Marco ², Mario Ziola ³.

¹ Referente del Servizio di prevenzione odontostomatologica per pazienti affetti da malattie sistemiche, U.O Odontostomatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria “ San Martino “ di Genova.

² Specializzando in Chirurgia Odontostomatologica, Università degli studi di Milano.

³ Direttore dell' U.O Odontostomatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria “ San Martino “ di Genova.

INTRODUZIONE

Nel 2008 presso l' U.O Odontostomatologia dell' Azienda Ospedaliera “ San Martino “ di Genova è nato il Servizio di Prevenzione Odontostomatologica per pazienti affetti da malattie sistemiche.

Nell' arco dei primi 6 mesi di attività del Centro sono giunti alla nostra osservazione 34 pazienti in terapia con Bisfosfonati (BF), 24 di sesso femminile e 10 maschile, tutti in età compresa tra i 60 e gli 80 anni, di cui 10 già affetti da osteonecrosi avascolare dei mascellari (ONJ); questi ultimi risultavano essere pazienti oncologici in terapia con amino-bisfosfonati e.v. da più di 2 anni.

In tutti i pazienti con ONJ sottoposti a trattamento medico, si è ottenuta l' attenuazione della sintomatologia e il rallentamento della patologia, in un caso, oggetto del nostro lavoro, si è arrivati alla *restitutio clinica*.

PAZIENTI E METODI

E' stato visitato presso il nostro Servizio il Sig. BP, di sesso maschile e 68 anni di età, affetto da mieloma multiplo in terapia con Zolendronato e.v da circa 4 anni, reduce da una bonifica orale.

Il paziente si presentava già in prima visita con 3 fistole intraorali a secrezione purulenta a livello dell' emimandibola sinistra, accompagnate da dolore e parestesia iniziale.

L' esame obiettivo e la TC Dentscan confermano la diagnosi di ONJ allo stadio II (secondo la classificazione di Ruggero et Al.).

Viste le scarse condizioni cliniche e aspettative di vita del paziente che non predisponessero per l'intervento chirurgico, si è deciso per la sola terapia farmacologica attraverso la quale si è ottenuta prima la risoluzione della sintomatologia, e successivamente, attraverso due sequestri spontanei, la regressione completa delle lesioni, con un *follow up* a 6 mesi.

DISCUSSIONE

In questi casi non si può parlare di “ *restitutio a integrum* “ della lesione dal punto di vista istologico, si può però constatare una “ *restitutio clinica* “ attraverso la chiusura della breccia mucosa, la regressione dei segni di flogosi e infezione, e la scomparsa della sintomatologia.

CONCLUSIONI

Secondo gli Autori, la scelta tra l' approccio terapeutico medico o chirurgico, deve essere basata non solo sul criterio di stadiazione dell' ONJ, ma anche sulle condizioni cliniche del paziente e sulle sue aspettative di vita.

GUARIGIONE E RIABILITAZIONE PROTESICA IN UN CASO TRATTATO PER OSTEONECROSI DELLA MANDIBOLA DA BIFOSFONATI

Giovanni Ferrieri, Paolo Realini, Stefano Castiglioni, Marco Cargnel, Francesca Carrara, Silvio Abati

Clinica Odontostomatologica - U.O. DH e Diagnosi Orale, Dip.MCO-Università degli Studi di Milano - AO San Paolo

Lo scopo di questo lavoro è di presentare la soluzione terapeutica e la riabilitazione protesica del caso di un paziente oncologico trattato con zoledronato e affetto da osteonecrosi della mandibola. Presso l'ambulatorio per l'osteonecrosi da bifosfonati dell'Unità Operativa, nel mese di Luglio del 2005 era stato riferito un paziente di sesso maschile di 63 anni (M.R.) per una lesione dolente mandibolare. Il paziente, affetto da diabete di tipo II, era stato sottoposto nel 1999 a nefrectomia sinistra per carcinoma renale. Nel 2002 erano comparse metastasi osteolitiche all'emibacino di sinistra, trattate con Rx-terapia e zoledronato i.v. mensilmente, per un totale 35 dosi al momento della prima visita.

Alla prima visita riferiva da circa 3 mesi algia grave all'emifaccia destra con perdita della sensibilità cutanea e mucosa. Si apprezzava una tumefazione estesa dalla regione emimandibolare destra alla sottomandibolare, intraoralmente di ca. 4x6 cm nel lato vestibolare omolaterale; nella gengiva edentula era presente un'area di esposizione ossea ovalare di circa 3 cm con essudazione siero-purulenta. La lesione e i sintomi erano comparsi dopo tre mesi dall'avulsione di alcuni elementi dentali effettuata dal proprio odontoiatra. L'OPT e la TC mostravano una zona di rarefazione ossea con aree di addensamento non ben delimitate all'emimandibola destra. Il mascellare superiore era edentulo e in arcata inferiore residuavano due elementi, 33 e 42. La biopsia ossea evidenziava "necrosi ossea avascolare" senza segni di neoplasia. Con fasi alterne di remissione e recidiva dei segni e dei sintomi dell'osteonecrosi mandibolare, la guarigione definitiva locale veniva ottenuta nel corso dei successivi 12 mesi, con il follow-up condotto con (i) cicli multipli di antibioticoterapia comprendente amoxicillina, ceftriaxone e metronidazolo singolarmente o combinati (ii) due interventi successivi di resezione parziale e sequestrectomia per fistolizzazione orale, secrezione purulenta e frattura mandibolare patologica.

Dopo la stabilizzazione della guarigione, su richiesta del paziente si procedeva alla riabilitazione protesica inferiore con una protesi completa rimovibile tradizionale. I bordi protesici venivano confezionati in modo da evitare eccessive frizioni e compressioni sui tessuti molli e ottenere la distribuzione uniforme del carico masticatorio.

Alla consegna, il paziente veniva istruito all'adattamento progressivo alla protesi, con incremento settimanale dei tempi di utilizzo funzionale. A 12 mesi dalla consegna, non si manifestavano recidive dei segni e dei sintomi dell'osteonecrosi né complicanze dovute al manufatto protesico.

DIAGNOSI PRE-CLINICA DI OSTEONECROSI DEI MASCELLARI (ONJ) MEDIANTE SCINTIGRAFIA OSSEA E TC : UN CASO CLINICO

Vittorio Fusco¹, Roberto Zoccola², Alfredo Muni², Hamed Rouhanifar², Antonella Fasciolo³, Antonella Pertino⁴, Luca Benzi⁵, Patrizia Russo⁵, Anna Baraldi⁶, Iolanda De Martino⁷, Debora Carena⁷, Francesco Musante⁵ and Ornella Testori²

¹ SC Oncologia e,

² SC Medicina Nucleare;

³ SC ORL – Ambulatorio ONJ,

⁴ Day-Hospital Onco-Ematologico,

⁵ SC Radiodiagnostica,

⁶ SC Ematologia,

⁷ Centro di Documentazione Osteonecrosi

ASO Alessandria

La scintigrafia ossea con Tecnezio 99m è l'esame di routine che viene utilizzato per la valutazione della risposta ai trattamenti sistemici (chemioterapia, ormonoterapia, terapie biologiche) e per il follow-up nei pazienti affetti da metastasi ossee da tumori solidi, evidenziando le eventuali modifiche delle ipercaptazioni esistenti e la possibile comparsa di nuovi iperaccumuli.

Gran parte dei pazienti con metastasi ossee sono trattati anche con Bifosfonati (BP) e sono quindi potenzialmente a rischio di Osteonecrosi dei Mascellari (ONJ).

Iperaccumuli scintigrafici a livello della mandibola e dei mascellari possono essere presenti nei pazienti oncologici per varie ragioni, tra cui lesioni ascessuali e/o infiammatorie, lesioni neoplastiche secondarie (metastasi) ed infine ONJ.

E' noto infatti dalla letteratura che i pazienti con ONJ insorta dopo terapia con Bifosfonati presentano spesso alterazioni della scintigrafia ossea (Chiandussi 2006, Raje 2008, e altri).

Tuttavia non esistono studi specifici di sensibilità e di specificità della scintigrafia ossea per la diagnosi di ONJ.

La definizione di ONJ (BRONJ) indicata dall' AAOMS nel 2007 prevede che vi sia una esposizione ossea di durata di almeno 8 settimane.

Tuttavia sono stati ripetutamente riportati in letteratura casi di pazienti con caratteristiche cliniche di ONJ senza osso esposto.

A tal fine è stato proposto da alcuni Autori (Mawardi et al, JOMS 2009) anche uno stadio 0, in cui vi siano segni *clinici* e *radiologici* che precedono l'osso esposto o una severa perdita di osso necrotico, in paziente asintomatici (Stage 0 *sa*) e sintomatici (Stage 0 *ss*); la descrizione di uno stadio 0 è stata inclusa nel recente Position Paper dell'AAOMS (Ruggiero, JOMS 2009 suppl).

Potrebbe ipotizzarsi anche uno stadio 0 "scintigrafico", oltre che clinico e radiologico ?

Presentiamo il caso di un paziente con metastasi ossee da carcinoma prostatico in cui, effettuata una scintigrafia di controllo dopo chemioterapia (oltre a bifosfonato endovena), la comparsa di un iperaccumulo a livello mandibolare (contemporanea alla riduzione degli iperaccumuli scintigrafici da malattia metastatica) ha condotto al sospetto di una ONJ, confermata clinicamente tale (con esposizione ossea) dopo alcuni mesi.

Osteonecrosi del ramo mandibolare: case report.

Guido Lorenzini, Massimo Viviano, Luca Di Vece, Egidio Bertelli.

Università degli Studi di Siena
Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Oftalmologiche
Dir. Prof. Marco Ferrari
Ambulatorio di Patologia Orale
Resp. Prof. Guido Lorenzini

Introduzione

La comparsa della osteonecrosi dei mascellari legata alla somministrazione dei Bifosfonati ha molto impegnato la comunità scientifica nella ricerca sulla comprensione del fenomeno; mentre è ben conosciuto il meccanismo di azione di questi farmaci sulle “cellule bersaglio”, poco è ancora noto sui fattori che determinano la comparsa della necrosi ossea. Sono stati presi in considerazione i continui microtraumi legati all’attività masticatoria, la sottigliezza dei tessuti orali (mucosa e periostio), specie a livello della mandibola, la riduzione dell’apporto ematico tissutale e la presenza di un’importante flora batterica.

Il caso clinico che presentiamo non è legato alla somministrazione di Bifosfonati ma può essere indicativo sui fattori etiopatogenetici che entrano in gioco nella genesi di questa patologia.

Caso Clinico

La paziente E. G. di anni 57 e giunta alla nostra osservazione per una severa difficoltà ad aprire la bocca persistente da diverse settimane. La raccolta della storia clinica ha messo in evidenza che in prossimità della branca montante sinistra della mandibola era presente una piccola tumefazione che saltuariamente aumentava di volume e spontaneamente si riduceva. La paziente riferisce che nel mese di ottobre ha avuto il solito aumento di volume associato però ad un fortissimo “bruciore” che nel giro di due settimane ha dato origine ad un gemizio purulento cui, progressivamente, si è associato un trisma.

L’anamnesi familiare e l’anamnesi patologica erano completamente negative.

L’esame clinico faceva sospettare la presenza di una pericoronarite in un dente incluso che però gli accertamenti radiografici non hanno confermato (OPT e TAC massiccio facciale), facendo addirittura sospettare la presenza di una neoformazione che aveva interessato il tessuto muscolare prospiciente. La RMN con mezzo di contrasto ha finalmente chiarito il quadro (“... *processo flogistico con coivolgimento anche dell’osso.*”).

Conclusioni

Il caso presentato evidenzia l’importanza della componente batterica nella genesi della necrosi ossea; la paziente, infatti, non presentava alcuno dei fattori di rischio per la ONJ: stati di immunodepressione, malattie sistemiche, diabete, assunzione di farmaci (cortisonici o chemioterapici) Il solo “problema” era rappresentato dalla presenza di un piccolo frammento radicolare molto probabilmente infetto (causa dei ripetuti episodi di gonfiore) la cui carica batterica è stata in grado di determinare la comparsa della osteomiellite.

BRONJ: un caso paradigmatico.

M. Migliario, A. Melle, L. Stellin*, L. Rimondini, P.L. Foglio Bonda.

Corso di Laurea in Igiene Dentale, Presidente: Prof. Pier Luigi Foglio Bonda.

**Scuola di Specializzazione Chirurgia Maxillo-Facciale, Direttore Prof. Arnaldo Benech.*

Facoltà di Medicina, Chirurgia e Scienze della salute.

Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro".

SCDU Odontoiatria e Stomatologia. (Direttore: Prof. P.L. Foglio Bonda)

**SCDU Chirurgia Maxillo-Facciale (Direttore: Prof. A. Benech)*

AOU Maggiore della Carità di Novara

Negli ultimi anni sono comparse in letteratura numerose segnalazioni di osteonecrosi delle ossa mascellari in pazienti, affetti da mieloma multiplo e secondarismi ossei da tumori solidi, sottoposti ad estrazioni di elementi dentari nonostante l'assunzione prolungata per via endovenosa di aminobifosfonati (zoledronato e pamidronato).

Ancora oggi, a causa del mancato rispetto di regole comportamentali elementari emanate dalle principali Società Scientifiche di Odontoiatria e Chirurgia Maxillo-Facciale si verificano lesioni che obbligano all'assunzione prolungata di antibiotici ed antiinfiammatori e a ripetuti interventi chirurgici, non sempre risolutivi.

Il caso da noi presentato è paradigmatico e si riferisce ad una donna, S.M.G., di 64 anni, sottoposta nel gennaio 2006 a quadrantectomia e svuotamento ascellare per carcinoma duttale infiltrante. Nonostante la somministrazione mensile, per la comparsa di secondarismi ossei, dal maggio 2006, di acido zoledronico 4 mg per i.v., nel gennaio 2007, dopo 9 somministrazioni, è stata sottoposta dal dentista curante, all'estrazione del terzo molare inferiore destro. A seguito di ripetuti episodi ascessuali è giunta alla nostra osservazione nel maggio del 2007, con diagnosi di sospetta BRONJ. All'OPT si è potuto osservare nel quarto quadrante la presenza del residuo radicolare di 4.8, "estratto" dal curante, con un'area di radiotrasparenza mesiale. Avvertita della necessità di bonifica della lesione e del concomitante rischio di ONJ, è stata sottoposta ad estrazione del residuo radicolare e revisione chirurgica del sito. Un frammento di osso, prelevato durante l'intervento chirurgico, sottoposto ad esame istologico e microbiologico ha confermato la presenza di osteonecrosi e la colonizzazione di saprofiti del cavo orale. Nonostante la messa in atto delle procedure consigliate dalla letteratura è esitata una lesione osteonecrotica che ha richiesto ripetuti cicli di terapia antibiotica, due revisioni chirurgiche in anestesia locale e due revisioni con rimozione di sequestri ossei in narcosi. Al controllo effettuato nel mese di aprile 2009, dopo 7 mesi dal secondo intervento in narcosi, la paziente riferisce nessun sintomo eccettuata la già nota parestesia all'emilabbro inferiore destro ed all'esame obiettivo non vi sono segni di infezione. Dopo più di 24 mesi dalla tentata estrazione la paziente può essere considerata clinicamente guarita.

Case report: marsupializzazione di cisti odontogene in pazienti che assumono farmaci bifosfonati

Filippo Moretti*, Gian Andrea Pelliccioni*, Lucio Montebugnoli*, Claudio Marchetti*

Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche* - Università di Bologna, Alma Mater Studiorum – Italy

Il report prende in considerazione 2 pazienti di sesso femminile in terapia con bisfosfonati per il trattamento dell'osteoporosi, sottoposte a marsupializzazione di lesioni cistiche odontogene. Questa tecnica consiste nel creare e mantenere una comunicazione tra la cavità endocistica e l'ambiente orale, allo scopo di permettere il drenaggio del contenuto cistico, riducendo così la pressione interna e permettendo al tessuto osseo di colmare gradualmente la lacuna cistica. Nel primo periodo, la pervietà della marsupializzazione è garantita da un tubicino di drenaggio inserito a cavaliere e mantenuto in posizione per circa 3-4 settimane. Successivamente, la comunicazione è mantenuta dalla fusione tra gli epitelii orale e cistico. Caso 1: paziente nata nel 1942, in terapia con clodronato i.m. per circa 6 anni. La paziente presentava una tumefazione vestibolare in corrispondenza dell'elemento 22, di consistenza mobile e dolente alla palpazione. Gli esami radiografici (OPT e TAC) permettevano di apprezzare un'area litica radiotrasparente di circa 3 cm di diametro, in stretto rapporto con la radice dell'elemento, diagnosticata come cisti radicolare. Tale cisti aveva provocato l'erosione della corticale vestibolare in una piccola porzione di circa 5 mm. Tale lacuna è stata utilizzata come via per la creazione di una marsupializzazione, ottenendo un opercolo di comunicazione tra la cavità endocistica e l'ambiente orale, mediante un intervento eseguito unicamente a carico dei tessuti molli. Nei mesi successivi è stata apprezzata una graduale riduzione del gonfiore e gli esami radiografici a 2 anni permettono di constatare la completa ossificazione della cavità cistica. Caso 2: paziente nata nel 1950, in terapia con alendronato per os per circa 5 anni. La paziente giunge alla nostra osservazione con la diagnosi di neoformazione cistica dell'angolo mandibolare destro, associata a 48 incluso e a importante gonfiore dell'area. Gli esami radiografici (OPT e TAC) permettono di osservare, in particolare, un'ampia lacuna radiotrasparente di circa 4x3 cm, estesa fin quasi al bordo inferiore della mandibola e fino alla radice distale dell'elemento 4.6, con riassorbimento avanzato delle radici del 4.7. Anche in questo caso, la presenza di un'area di erosione della parte più coronale della corticale alveolare distale al 4.7 ha permesso di attuare una marsupializzazione senza traumatizzare eccessivamente i tessuti duri circostanti. Gli esami radiografici eseguiti a distanza di 13 mesi permettono di apprezzare una totale ossificazione della lacuna. Entrambe le pazienti sono state sottoposte, nel corso della marsupializzazione e in modo continuativo, ad un protocollo di mantenimento mini-invasivo, con controlli frequenti, igiene orale professionale accurata e utilizzo di colluttori. La tecnica di marsupializzazione delle cisti odontogene in pazienti in terapia con bisfosfonati necessita di ulteriori studi e di una casistica più ampia. Questi primi 2 casi mostrano tuttavia come questo protocollo terapeutico possa essere applicabile con successo, nonostante il rallentamento del metabolismo osseo associato alla terapia farmacologica effettuata dalle pazienti.

Case report: i bisfosfonati per uso oncologico possono indurre un'osteonecrosi anche in innesti ossei di fibula?

Filippo Moretti*, Gian Andrea Pelliccioni*, Angelo Pizzigallo**, Alberto Bianchi**, Claudio Marchetti*

* Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche - Università di Bologna, Alma Mater Studiorum - Italy

** Unità di Chirurgia Orale e Maxillo-facciale, Ospedale S. Orsola-Malpighi - Università di Bologna, Alma Mater Studiorum - Italy

Questo report riguarda una donna nata nel 1937, affetta da mieloma multiplo IgGK e trattata con prednisone e interferone per anni. Dopo circa 7 anni, è stata registrata una localizzazione a carico dell'osso mandibolare; sono stati quindi effettuati un ciclo di radioterapia trimestrale (40 Gy totali) e una terapia farmacologica con pamidronato (90 mg mensili) per 6 mesi e con zoledronato (4 mg mensili) per altri 8 mesi. Nel frattempo è comparsa un'osteonecrosi nell'emimandibola destra, trattata con curettage ed estrazione degli elementi 4.5 e 4.6. Un anno dopo, la paziente è arrivata alla nostra osservazione, mostrando drenaggio purulento oro-cutaneo ed esposizione ossea mandibolare nella zona dell'intervento. Ritenendo la lesione un'osteoradionecrosi, è stata effettuata una mandibulectomia subtotale con concomitante ricostruzione mediante lembo libero di fibula. Un'ortopantomografia a 6 mesi ha permesso di apprezzare una buona integrazione degli innesti ossei e la formazione di un callo osseo senza gap tra i frammenti ricostruiti. Una successiva ortopantomografia a distanza di 10 mesi ha mostrato tuttavia una dislocazione dei rami mandibolari, senza più presenza di callo osseo tra l'innesto e l'osso nativo. Nei mesi successivi, l'intero innesto e i rami mandibolari rimasti hanno sviluppato un processo necrotico e sono stati rimossi. Anche il mascellare superiore ha iniziato a presentare fenomeni osteonecrotici. A tutt'oggi la paziente è sottoposta a un regime terapeutico conservativo. Questo report sembra confermare che anche il tessuto osseo prelevato da fibula può essere affetto da processi osteonecrotici associati a terapia con bisfosfonati, quando viene trasportato dall'ambiente nativo sterile al cavo orale, presumibilmente a causa della conseguente contaminazione batterica.

ESPOSIZIONE SPONTANEA DI OSSO NECROTICO MANDIBOLARE IN PAZIENTE IN TERAPIA CON ACIDO ZOLEDRONICO E SUNITINIB MALATO PER CARCINOMA RENALE E MTS OSSEE

Musciotto A¹, Rinaldi G², Lo Casto A³, Campisi G¹

¹ Dip. Scienze Stomatologiche, Un. Palermo;

² UO Oncologia Medica, Un. Palermo;

³ Dip. Biotecnologie Mediche e Medicina Legale, Sez. Scienze Radiologiche – DIBIMEL, Un. Palermo.

L'osteonecrosi dei mascellari (ONJ) è stata ampiamente riportata come un potenziale effetto avverso della terapia con bifosfonati (BF), soprattutto quando somministrati per via sistemica (e.g. zoledronato, pamidronato), per la terapia dell'ipercalcemia maligna (*tumor-induced*) e per la prevenzione delle fratture patologiche in soggetti a rischio, con metastasi ossee o mieloma multiplo.

L'incidenza dell'ONJ da BF somministrati per via I.V., come risulta da studi retrospettivi, varia dallo 0,8% all'1,15%, in assenza di fattori di rischio locali, fino ad arrivare al 9,1% qualora siano state effettuate estrazioni dentarie durante o dopo la terapia con i suddetti farmaci.

Viene descritto **il caso di un paziente**, sesso maschile, anni 56, con diagnosi di carcinoma renale e metastasi ossee, in terapia con antineoplastici-inibitori della proteinchinasi (Sunitinib Malato) e acido zoledronico dal 2007; durante la prima visita erano stati pertanto indicati i seguenti trattamenti: i)ablazione del tartaro; ii)lezioni di fisioterapia orale domiciliare; iii) visite periodiche di controllo, cui il paziente si è sottoposto fino ad 1 anno fa. Si ripresenta alla nostra osservazione (maggio 2009) lamentando dolore persistente da circa 8 mesi in zona mandibolare destra. All'esame obiettivo del cavo orale si evidenzia esposizione di osso alveolare necrotico in zona 4.7 – 4.8 associata a materiale purulento, in presenza dei suddetti elementi dentari lievemente mobili. Viene richiesta una RX-panoramica (OPT) delle arcate dentarie, dove si evidenzia in corrispondenza di 47 e 48 una aspecifica osteosclerosi reattiva da verosimile patologia odontogena flogistica, ed una TC Dentalscan arcate dentarie sup. ed inf., con diffusa iperdensità trabecolare nel V-VI sestante ed apposizione ossea periostale estesa lungo tutto il ramo mandibolare destro. Una RM maxillo-facciale ha evidenziato a DX la tumefazione del massetere, degli pterigoidei, l'edema degli spazi masticatorio e sottomandibolare, linfonodi iperplastici sottomandibolari. Quindi, in assenza di segni di ONJ ma sicuramente di osteomielite viene prescritta la seguente terapia medica: i) azitromicina diidrato 500 mg/die per 8 gg; ii) sciacqui orali con clorexidina 0,12% (senza alcol) 3 volte/die; applicazioni locali di clorexidina 0,5% in gel. Dopo circa 1 settimana di terapia il paziente ritorna alla nostra osservazione riferendo scomparsa della sintomatologia algica ed assenza di fuoriuscita di materiale purulento dal sito. Dal presente case, gli autori evincono due maggiori considerazioni: 1) l'evenienza di ONJ anche in assenza di fattori di rischio locali/odontogeni impone stretti richiami di follow-up e di stimolo della adherence del paziente; 2) il routinario imaging radiologico non sempre riesce ad evidenziare le lesioni iniziali di ONJ in assenza di sequestri o altre importanti modificazioni strutturali.

OSTEONECROSI DEI MASCELLARI (ONJ) IN PAZIENTI IN TERAPIA CON BIFOSFONATI E FARMACI BIOLOGICI (“TARGET”): CASE REPORTS

Chiara Paglino¹, Camillo Porta¹, Ilaria Imarisio¹, Cinzia Canipari¹, Vittorio Fusco², Antonella Fasciolo³, Antonella Pertino⁴

¹ Oncologia Medica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

² SC Oncologia, ASO Alessandria

³ SC ORL, ASO Alessandria

⁴ Day-Hospital Onco-Ematologico, ASO Alessandria

Sono stati segnalati recentemente in letteratura casi di pazienti che hanno sviluppato Osteonecrosi dei mascellari (ONJ) dopo essere stati trattati con farmaci antineoplastici biologici (“target therapy”), contemporaneamente a Bifosfonati (BP) (McArthur ASCO 2008, Aragon-Ching Oncologist 2008, Ayllon Ann Oncol 2009, Brunello Bone 2009, Aragon-Ching Clin Invest 2009) o da soli (Estilo, J Clin Oncol 2008, Greuter Ann Oncol 2008).

E’ stato ipotizzato che questi farmaci (per le loro proprietà e modalità di azione) possano aumentare il rischio di sviluppo della ONJ già conferito dalla somministrazione di BP, ed un centro ha riportato un effettivo aumento di casi di ONJ nei pazienti trattati con BP e farmaci biologici rispetto a quelli trattati con solo BP (Christodoulou Oncology 2009.).

Riportiamo 3 casi di pazienti affetti da carcinoma renale metastatico che hanno sviluppato ONJ.

Caso n.1 : Maschio, nato nel 1949. Nefrectomia e surrenectomia sinistra per carcinoma renale a cellule chiare (2006), seguita da immunoterapia con IL-2 per via sc; alla scintigrafia di stadi azione: dubbi iperaccumuli scintigrafici (non confermati radiologicamente). Da ottobre 2007, per progressione di malattia, è inserito in un protocollo di studio che prevede terapia con *Sorafenib* (farmaco antiangiogenetico) associato a IL-2. In seguito a progressione di malattia, nel giugno 2008 ha iniziato terapia con *Sunitinib*, cui è associato da agosto 2008 un bifosfonato endovena (Ibandronato). Successive indagini hanno dimostrato buona risposta alla terapia con Sunitinib. Nel gennaio 2009, in seguito alla comparsa di dolore ingravescente alla emimandibola sinistra, è sottoposto a TC del massiccio facciale che evidenzia area di necrosi ossea, per cui è sottoposto ad intervento di curettage. Attualmente il paziente è sotto stretto follow-up odontoiatrico.

Caso n.2 : Maschio, nato nel 1934. Nefrectomia e surrenectomia destra per carcinoma renale a cellule chiare (luglio 2003) con diagnosi di secondarietà ossee, per cui inizia terapia con Zoledronato (da ottobre 2003, ininterrotto) e IL-2 + Interferone Alfa per via sc; malattia in lenta progressione scheletrica e poi anche epatica fino all’aprile 2006, quando per accelerazione della malattia inizia terapia con *Sorafenib*. Ad ottobre 2006, in seguito alla segnalazione di ripetute infezioni del cavo orale, esegue RM e TC del massiccio facciale, che evidenziano estesa alterazione dell’emimandibola destra, interpretata come ONJ; il quadro clinico migliora nettamente dopo massiva terapia antibiotica ev (Imipenem e Clindamicina). Il paziente ha poi proseguito la terapia con Sorafenib con stabilità di malattia (risoluzione delle lesioni epatiche; peggioramento e poi stabilizzazione di quelle ossee). A giugno 2007, il paziente è nuovamente ricoverato per tumefazione dell’emimandibola destra, dolore, limitazione funzionale dell’articolazione temporomandibolare, per cui è stato nuovamente sottoposto ad antibioticoterapia per via ev.

Caso n.3 : Maschio, nato nel 1939. Nefrectomia radicale destra (1997) per adenocarcinoma a cellule chiare. Comparsa di secondarietà ossee dal 2003, trattate con radioterapia sulla parte toracica, e (dal luglio 2004) con infusioni mensili di Pamidronato ed immunoterapia (IL-2 per via sc). Dopo progressione di malattia, trattato in protocollo di studio con *inibitore di mTOR (AP235)* e Capecitabina, con sviluppo di osteonecrosi mandibolare (ONJ).

ONJ DOPO BREVE TERAPIA CON ALENDRONATO IN PAZIENTE AFFETTO DA LLC: DESCRIZIONE DI UN CASO

V. Primon, B.Allione, A. Bellora, A. Fasciolo*, V. Fusco^, A. Pertino^^, M. Pini, P. Russo,
M. Migliario°, F. Salvi, A. Levis, A. Baraldi**

SC Ematologia, SC ORL Chirurgia maxillo-facciale *, SC Oncologia^, Dip Diagnostica per Immagini **, Day Hospital Onco-ematologico^^ - Az Ospedaliera Alessandria
S.C.U.D. Odontoiatria e Stomatologia° - Az Ospedaliera di Novara

INTRODUZIONE:

Dal 2005 sono iniziate le segnalazioni di casi di Osteonecrosi mascellare e mandibolare (ONJ) in pz trattati con bifosfonati (B) come complicanza a lungo termine. L'incidenza dell' ONJ nei pazienti trattati con B per via endovenosa è stata stimata 5-10%. Nei pz in terapia con B per os è stato evidenziato un basso rischio di ONJ. In particolare con l'alendronato è segnalata una incidenza di 0,7 casi per 100.000 persone/anno.

Vogliamo presentare il caso di un paziente affetto da LLC, plurichemiotrattato, che dopo 6 mesi di terapia con alendronato per frattura vertebrale da osteoporosi ha sviluppato ONJ.

CASO CLINICO :

Pz maschio di anni 70 , diagnosi di LLC nel 2001 presso il nostro Day Hospital. Plurichemiotrattato , ultima terapia (comprendente steroide) completata gennaio 2008. Febbraio 2008 frattura di L5 da osteoporosi, trattata con busto ortopedico. In marzo inizia terapia con alendronato per os che sospende nel mese di settembre. Ottobre 2008 comparsa di osso esposto a livello del mascellare superiore sinistro, in sede di decubito protesico. Valutato presso ambulatorio odontostomatologico in altra sede dove, dai dati clinici e anamnestici, viene sospettata ONJ. Il pz torna presso la nostra istituzione dove viene eseguita Rx ortopantomografia, TAC mascellare e visita maxillofacciale e confermata la diagnosi di ONJ. Trattato con Amoxicillina + Metronidazolo con risposta parziale. Gennaio 2009 intervento di sequestrectomia con successiva completa riepitelizzazione del sito chirurgico.

DISCUSSIONE :

I B per os sono considerati un presidio importante nella prevenzione e cura dell'osteoporosi e dell'osteopenia, con basso rischio di sviluppo di ONJ. Ciò può essere attribuito alla loro biodisponibilità. Sono state segnalate situazioni che possono aumentare il rischio di ONJ: l'età avanzata, durata della terapia superiore ai 3 anni, contemporaneo uso di steroidi. Il nostro pz ha avuto un tempo di somministrazione breve, ma aveva eseguito terapia steroidea anche a dosaggi elevati. Noi pensiamo che nel nostro caso abbiano pesato altri fattori di rischio che genericamente sono indicati nell'ONJ, quali: obesità, le numerose linee di chemioterapia (con e senza steroide), la cattiva igiene orale, anamnesi di estrazioni ripetute. Con questa nostra segnalazione non vogliamo creare allarmismo nell'uso dei B orali, bensì rimarcare la necessità di un programma di vigilanza e prevenzione nei pz sottoposti a chemioterapia. I lavori di Ripamonti e Dimopoulos del 2008 sottolineano l'importanza della prevenzione nel ridurre in modo significativo i casi di ONJ.