

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

Incidenza, prevalenza, fattori di rischio generali

23 giugno 2009

Claudia Galassi

CPO

CENTRO DI RIFERIMENTO PER
L'EPIDEMIOLOGIA E LA PREVENZIONE
ONCOLOGICA IN PIEMONTE

Epidemiology of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: The Utility of a National Registry

Richard Glicklich, MD, and Jerome Wilson, PhD†*

J Oral Maxillofac Surg 67:71-74, 2009, Suppl 1

Epidemiology

Current information on the prevalence and incidence of BRONJ (and much rarer non-bisphosphonate-associated events) is weak. The available estimates are derived from anecdotal reports, single institutions' case series, spontaneous reports to the Food and Drug Administration, or manufacturers' data. These data are hampered by inconsistent definitions, as well as incomplete reporting. Most importantly, with current information sources, it is not possible to determine the prevalence or incidence rates. Estimates that have been provided in some reports have questionable validity because of a lack of standardized case definitions, clearly defined source populations, and clear methods for obtaining (or confirming) full reporting.

Frequenza di ONJ

Il reale tasso di incidenza di ONJ associata all'uso di DF è al momento sconosciuto.

Sono disponibili stime di frequenza, basate principalmente su studi retrospettivi tra loro eterogenei per disegno, definizione di caso...

Le stime di frequenza riportate negli studi osservazionali variano generalmente tra **l'1 e il 10%** sull'intera popolazione dei pazienti trattati con DF per via endovenosa (IV).

Fattori di rischio

- Tipo di difosfonato usato (potenza) e via di somministrazione
 - IV DF >>> Oral DF
 - IV Zoledronato > IV Pamidronato
- Dose cumulativa

Principali limiti dei dati pubblicati:

Quasi totale assenza di dati derivanti da Trial Clinici Randomizzati (RCT)

Le casistiche pubblicate sono diverse per:

- modalità di selezione e periodi di reclutamento dei pazienti esposti a DF
- definizioni di caso e di modalità di individuazione di ONJ
- patologie di base con diversi schemi di trattamento
- tipi/dosi/durate di trattamento con DF
- periodi di follow-up

Alcune stime di frequenza di ONJ in pazienti oncologici trattati con DF

	Total cases	Myeloma M.	Breast C.	Prostate C.
<i>Durie '05</i>		62/904 (6.8%)	13/299 (4.3%)	
<i>Bamias '05</i>	17/252 (6.7%)	11/111 (9.9%)	2/70 (2.9%)	3/46 (6.5%)
<i>Guarnieri '05</i>			3/48 (6.2%)	
<i>Dimopoulos '06</i>		15/202 (7.4%)		
<i>Zervas '06</i>		28/254 (11.0%)		
<i>Sanna '06</i>			5/81 (6.2%)	
<i>Ortega '06</i>	5/178 (2.8%)		2/126 (1.6%)	
<i>Tosi '06</i>		9/259 (3.5%)		
<i>Pozzi '07</i>		28/1402 (1.9%)		
<i>Ortega '07</i>				6/52 (12%)
<i>Wang '07</i>		11/292 (3.8%)	2/81 (2.5%)	2/69 (2.9%)
<i>Boonyapakorn '08</i>	22/80 (28%)	10/58 (17.2%)		
<i>Hoff '08</i>		13/548 (2.4%)	16/1338 (1.2%)	
<i>Walter '08</i>				8/43 (18.6%)
<i>Aragon Chin '09</i>				11/55 (20%)

**7 / 2005 -
12 / 2006**

**7 / 2006 -
10 / 2007**

Criticità dei risultati derivanti da RCT

-Dosaggi inferiori a quelli usati in pazienti trattati con DF per tumori metastatici all'osso o mieloma multiplo:

Black et al (2007). Zoledronato per la prevenzione delle fratture in 7714 donne con osteoporosi postmenopausale.

Gli autori riportano un caso di ONJ nel braccio in trattamento con zoledronato ed uno nel gruppo placebo (Grbic 2008) a 3 anni. In nessuno dei due casi viene riferito uso di altri DF.

5mg IV alla baseline, a 12 e a 24 mesi = **max 15mg in 3 anni**

Gnant et al (2009). 1803 pazienti in pre-menopausa con carcinoma mammario ormono-responsivo radicalmente operato, randomizzate a ricevere goserelin più tamoxifene o anastrozolo, con o senza acido zoledronico.

Gli autori riportano di aver riscontrato 3 casi sospetti di ONJ nelle pazienti trattate con zoledronato, ma che questi non sono stati confermati dopo dettagliata revisione delle cartelle odontoiatriche.

4 mg IV ogni 6 mesi per 3 anni = **max 28mg in 3 anni**

Criticità dei risultati derivanti da RCT

-Informazioni su ONJ retrospettive

Black et al (2007):

Al reclutamento dei casi (**2002-2003**) la definizione utilizzata nello studio per identificare i casi di ONJ ("exposed bone in the maxillofacial area that had delayed healing for more than six weeks despite appropriate care.") non era ancora stata universalmente adottata; i potenziali casi di ONJ sono stati identificati sulla base di criteri non disponibili ai ricercatori nel momento in cui lo studio è stato condotto. Questo può avere comportato una potenziale perdita di casi (Migliorati 2009), o una misclassificazione dei casi di ONJ.

Gnant et al (2009):

Le pazienti erano state arruolate tra il **1999 e il 2006**, per cui non si possono escludere potenziali perdite o misclassificazioni dei casi di ONJ per gli stessi motivi soprariportati.

Altri risultati derivanti da RCT

Musto et al. (2008): 163 pazienti con mieloma asintomatico (smoldering o inactive), randomizzati a ricevere zoledronato 4mg ogni mese per 12 mesi, oppure **nessun trattamento**. Arruolamento tra 6/2001 e 6/2004.

Lo studio è stato interrotto a giugno 2004 dallo steering committee, che ha ritenuto inaccettabile il potenziale rischio di ONJ in pazienti che non necessitano di alcun trattamento specifico per la patologia, quando il reclutamento era al 71% del previsto.

Gli autori riportano un caso di ONJ nel braccio con zoledronato (81 pazienti) al termine del trattamento (**1.2% ?**).

Gli autori riportano inoltre un caso successivo di ONJ, verificatosi in un paziente che aveva continuato il trattamento con zoledronato oltre i 12 mesi (violazione del protocollo).

Risultati derivanti da studi clinici di fase II

Aragon-Ching et al (2009):

60 pazienti con tumore della prostata metastatico ormono-refrattario, arruolati tra aprile 2005 e settembre 2007.

I pazienti erano in trattamento con bevacizumab, docetaxel, thalidomide, e prednisone (ATTP), e 55 di essi erano anche in trattamento con zoledronato (**4mg ogni 3-4 settimane**).

Gli 11 casi di ONJ si erano verificati **nei pazienti in trattamento con zoledronato: 11/55, 20% (9-30%)**.

I casi avevano una mediana di trattamento di **19 mesi**.

Fattori di rischio

- Tipo di difosfonato usato (potenza) e via di somministrazione
 - IV DF >>> Oral DF
 - IV Zoledronato > IV Pamidronato
- Dose cumulativa

	Tipo tumore	Tipo DF		Ore di infusione (media)	N° medio infusioni	Durata di trattamento (mesi)
<i>Stumpe 07</i> 6 casi	NS (638 pt)	IVpam IV zol	<i>ONJ</i>	42.7	20.7	
			<i>Non ONJ</i>	17.7	10.7	
<i>O'Connor 07</i> 24 casi	NS (354 pt)	IV DF	<i>ONJ</i>		11.2	
			<i>Non ONJ</i>		7.2	
<i>Beck 07</i> 10 casi	Breast-gynec. (310 pt)	NS	<i>ONJ</i>		21	22
			<i>Non ONJ</i>		6	7

Wilkinson GS et al, J Natl Cancer Inst 2007;99: 1016 – 24

Table 3. Hazard ratios for adverse outcomes associated with cumulative dose and patient characteristics among 16073 patients who received intravenous bisphosphonates*

Cumulative dose or characteristic	Inflammatory conditions or osteomyelitis of the jaw, HR (95% CI)	Operation on jaw and facial bones, HR (95% CI)
Equivalent dose†		
≤3	1.00 (referent)	1.00 (referent)
4–8	1.56 (0.67 to 3.60)	3.63 (0.77 to 17.08)
9–13	1.82 (0.75 to 4.39)	5.91 (1.24 to 28.19)
14–21	3.02 (1.28 to 7.10)	8.72 (1.82 to 41.89)
>21	3.57 (1.46 to 8.75)	9.18 (1.74 to 48.53)

* HR = hazard ratio; CI = confidence interval.

† Equivalent doses (considered as one dose) were 90 mg for pamidronate and 4 mg for zoledronic acid.

Hoff et al, JBMR 2008:

it is evident that development of ONJ was associated with

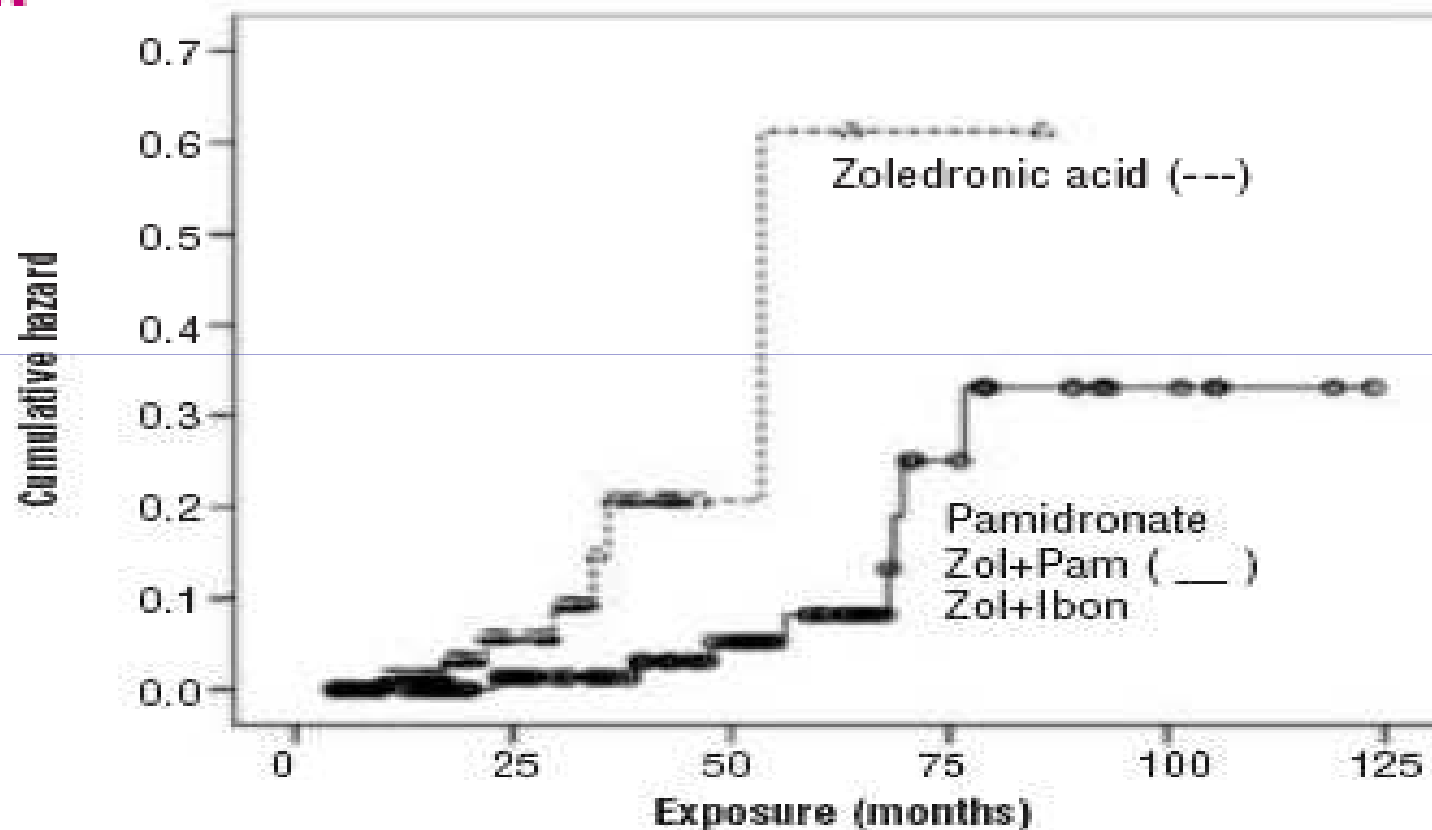
- longer median duration of malignant disease,
- longer median duration of bone metastases
which relates to
- **longer treatment duration,**
- and **greater cumulative doses of IV DF**

TABLE 1. PATIENT CHARACTERISTICS (3994 PATIENTS)

<i>Characteristics</i>	<i>Non-ONJ (N = 3965)</i>	<i>ONJ (N = 29)</i>
Median dose (mg) of bisphosphonate (minimum-maximum)		
Pamidronate	180 (13-9810)	1755 (90-3510)
Zoledronic acid	12 (2-270)	62 (8-152)

Figure 1. Cumulative hazard of developing of osteonecrosis of the jaw according to treatment with zoledronic acid or pamidronate + zoledronic acid/ibandronate + zoledronic acid according to time of exposure (A) and when patients receiving treatment for more than 60 months were censored irrespective of later development of osteonecrosis (B).

A



Dimopoulos, 2006

*Difficoltà ad individuare la frequenza in coorti ad alta mortalità
(rischi competitivi)*

Fattori di rischio

- Storia di procedure dentistiche e /o flogosi acute e croniche ripetute

Estrazione dentale → ONJ ?

ONJ "latente" → Estrazione dentale ?

Altri fattori ipotizzati

- *Farmaci antiangiogenetici ?*
- *Chemioterapie?*
- *Cortisonici?*
- *Tipo di neoplasia?*
- *Fumo?*
- *Diabete?*
- *Obesità?*
- *Età ?....*
- *....*

Since the use of bisphosphonates in oncology is palliative, tolerability and maintenance of quality of life are extremely important considerations.

Adverse Effects of Bisphosphonates: Current Issues

Ingo J. Diel, MD, Raoul Bergner, MD, and Knut A. Grötz, MD, DDS

J Support Oncol 2007;5:475-482