

### SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

**M&B s.n.c.**  
Via Cialdini, 41  
10138 Torino  
Tel. 011 4332336 - Fax 011 19824642  
Cell. 348 0960100  
E-mail: info@mb-meeting.com  
www.mb-meeting.com

### SEGRETERIA SCIENTIFICA

**Vittorio Fusco**  
S.C. Oncologia ASO S.S. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo  
Alessandria

**Anna Barabelli**  
S.C. Ematologia ASO S.S. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo  
Alessandria

**Alfredo Berruti**  
S.C.D.U. Oncologia AOU San Luigi Gonzaga  
Orbasiano (TO)

SI RINGRAZIA PER IL  
CONTRIBUTO INCONDIZIONATO

Hospira  
Novartis Oncology



## I BIFOSFONATI

### NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ED EMATOLOGICO

#### PRESIDENTI

*Guido Battara, Alessandra Levi*

#### COORDINATORI SCIENTIFICI

*Vittorio Fusco, Anna Barabelli, Alfredo Berruti*

**14 maggio 2008**

Associazione Cultura e Sviluppo  
Piazza Fabrizio De Andrè 76 - Alessandria



# ABSTRACTS DEI POSTERS

## ALESSANDRIA

## 14 MAGGIO 2008

## **LONG-TERM (> 2 YEARS) ZOLEDRONIC ACID (ZA) TREATMENT FOR BONE METASTASES (BM)**

Alfredo Addeo, Laura Tonda, Marianna Paola Sirgiovanni, Guido Vietti Ramus.  
Oncologia Medica, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino.

### **BACKGROUND**

Zoledronic acid (ZA), an inhibitor of osteoclast activity, is approved for bone metastases. First clinical guidelines suggest to continue ZA treatment until related adverse events or tumor progression. Major adverse events are renal failure, osteonecrosis of the jaw and symptomatic hypocalcemia.

There are conflicting results and no evidence-based consensus about risk factors favoring adverse events, mostly about the impact of long-term ZA treatment (usually considered > 2 years).

### **AIM OF STUDY**

We compared major adverse events frequency in the whole group of pts treated with ZA between 2001 and 2007 with the subgroup of long-term treated (LTT) pts (> 2 years of ZA exposure).

### **METHODS**

ZA was administered 4 mg every 4 weeks. All pts received also: immediately after ZA 4 g calcium gluconate iv in 2 hours; daily os calcium carbonate (1 g) and vitaminD3 (880 U).

We treated 129 pz (59 women, 70 men). Median age was 74 yrs (range 33 to 88). Primary tumors were: 14 myeloma, 41 breast, 32 prostate, 7 renal, 19 NSCLC, 6 SCLC, 3 gastric, 3 bladder, 1 neck, 1 colon, 1 liver, 1 cervical.

### **RESULTS**

ZA infusions were 1888 ( $15 \pm 13$  /pt, with median 10/pt, range 2 to 59). Time of exposure to ZA was less than 2 years for 102 pts, more than 2 years for 27 pts (5 myeloma, 17 breast, 3 prostate, 2 renal tumours). The ZA infusions in pts LTT were  $36 \pm 11$  cycles/pt.

99 pts died. After the diagnosis of bone metastases the median survival was 12 months: myeloma 24, breast 24, prostate 18, renal 11, NSCLC 7, SCLC 9 months. 13 pts (10%) had pathological fractures during exposure to ZA: 3 myeloma, 5 breast, 3 prostate, 1 NSCLC, 1 renal tumour.

Renal failure was observed in 11 pts (8.5%), of these pts 5 were LTT (18.5%) ( $p < 0.05$ ); osteonecrosis of the jaw in 2 pts (1.6%), 1 LTT (3.7%) (1 pt received 13 and 1 pt 25 ZA infusions) ( $p$  NS); symptomatic hypocalcemia in 4 pts (3.1%), 2 LTT (7.4%) ( $p$  NS). The major adverse events increased with ZA number infusions: 8% from 1 to 12 infusions (6/78 pts), 12% from 13 to 24 (3/24 pts), 21% from 25 to 36 (4/19 pts), 33% from 37 to 48 (1/3 pts), 40% from 49 to 60 (2/5 pts). The major adverse event was renal failure: it developed after an average of 22 months of ZA use (range 3 to 50). It developed in 21% of myeloma (3/14 pts), in 10% of breast (4/41 pts) and in 12% of prostate (4/32 pts). Pts with renal failure received  $22 \pm 15$  ZA infusions, whereas pts with no renal failure  $14 \pm 13$  ( $p < 0.1$ ).

### **CONCLUSIONS**

Our retrospective analysis shows that long lasting ZA exposure is associated with major adverse events incidence. The most frequent major adverse event is renal failure, especially in LTT and in myeloma. In cancer pts creatinine increase is often multifactorial, but acute tubular necrosis associated ZA use may play an important role. The onset of renal failure and the partial recovery of serum creatinine after ZA discontinuation suggest a cumulative dose effect and a temporal exposure relation to ZA. It is necessary monitor renal function, even more in LTT and in myeloma, and discontinue ZA if it worsens. Caution is required for ZA use beyond 2 years in these tumours. Further studies are required to investigate if less frequent ZA dose reduce major toxicities with same benefit.

## **New therapeutic protocol in the treatment of necrosis of the jaws: three-year experience**

Agrillo A. - Tedaldi M. - Foresta E.

Reparto di Chirurgia Maxillo Facciale “Sapienza” Università di Roma (Dir. Prof. G. IANNETTI)

### **OBJECTIVES**

Osteonecrosis of the jaw (ONJ) may occur as a consequence of several conditions, even including chemotherapy treatment in patients affected by tumors or osteoporosis. The aim of this study is to report three-year experience in treating ONJ with a therapeutic methodology that includes ozone therapy as a new and original approach for the clinical management of maxillary necrotic lesions.

### **METHODS**

This study reported a series of 105 consecutive patient referred to the Department of Maxillo Facial Surgery of University “Sapienza” of Rome 64 F and 41 M showing osteonecrosis of the jaws resulting from intravenous use of bisphosphonates. Of 105 patients with ONJ observed, 75 gave their informed consent to be part of the research and were treated according to a therapeutic protocol, which included noninvasive surgery associated with pre and postsurgical cycles of ozone therapy consisting of eight sessions lasting 3 minutes each besides antibiotic and antifungal therapie

### **RESULTS**

Outcomes showed how ozone therapy increases the benefits of surgical and pharmacologic treatments, increasing the healing of the lesions with an improvement of symptoms:  
54/75 - 72% Patients completely healed and asymptomatic  
10/75 - 13% Patients improved (lesions and symptoms)  
11/75 - 15% Patients with no improvement or progression

### **CONCLUSIONS**

The authors developed a new protocol for the management of these lesions including ozone therapy as a new and original approach for the clinical management of maxillary necrotic lesions. In conclusion, ozone therapy is a reliable presidium for the treatment of ONJ; moreover benefits of ozone therapy are remarkable and significantly improve the outcomes of the surgical approach. When complete bony coverage and symptoms regression is achieved, the healing process is accomplished.

## **RACCOLTA E FOLLOW UP DEI PAZIENTI CON OSTEONECROSI MASCELLARE E MANDIBOLARE INDOTTA DA BIFOSFONATI (ONJ)**

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

Università degli Studi di Milano, Clinica Odontoiatrica, Istituti Clinici di Perfezionamento (ICP)

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) dal 2005 sono stati visitati e trattati 85 pazienti in terapia con bifosfonati, 14 dei quali già affetti in prima visita da osteonecrosi mascellare o mandibolare (ONJ). I pazienti osservati presentavano fattori scatenanti variabili (traumatismi protesici, lesioni parodontali, interventi di chirurgia orale) ed andamento clinico variabile (sintomatologia algica, difficoltà di deglutizione-fonazione, infezioni ripetute).

Scopo del lavoro: Il nostro obiettivo è quello di cercare, attraverso la raccolta di dati clinici e strumentali, fattori predisponenti che permettano di selezionare i pazienti che presentano maggior rischio di osteonecrosi a seconda del farmaco scelto, della dose e della durata del trattamento.

Materiali e metodi: Presso il nostro reparto dal 2005 sono stati visitati 85 pazienti in terapia con bifosfonati, compilate cartelle cliniche con anamnesi medica ed odontoiatrica, richiedendo esami radiografici e documentandoli con foto. I 14 pazienti presentanti osteonecrosi sono stati seguiti con follow up strettissimo sotto terapia antinfettiva, antinfiammatoria ed antisettica locale, valutandone l'efficacia e cercando di migliorare la qualità della vita di tali pazienti.

Discussione: Nella nostra casistica i pazienti analizzati presentano storie cliniche variabili -ma tutte già descritte in letteratura- con anamnesi mediche generali che comprendono complessivamente, a seconda dei diversi casi, trattamenti chemioterapici, terapie antiangiogeniche, diabete, coagulopatie, somministrazione di steroidi, presenza di anemia, alcool, tabacco, ecc.

Conclusioni: Come riportato in letteratura l'acido zoledronico è quello maggiormente associato all'osteonecrosi rispetto agli altri bifosfonati. Secondo la nostra esperienza è fondamentale la prevenzione attraverso trattamenti odontoiatrici conservativi, corretta igiene orale, ma soprattutto una continua comunicazione con gli specialisti che prescrivono terapie con bifosfonati, in modo che gli odontoiatri possano intervenire prima dell'inizio della terapia stessa. E' inoltre molto importante il follow up dei pazienti che presentano aree di osteonecrosi, sia per stabilire l'effettiva efficacia delle terapie farmacologiche eseguite (antinfettiva, antinfiammatoria ed antisettica), sia per intercettare la maggiore predisposizione di alcuni soggetti a sviluppare nuove aree di osteonecrosi.

**Reduced serum levels of Interleukine-17 in patients with Osteonecrosis of the Jaw and in multiple myeloma subjects after bisphosphonates administration.**

Allegra Alessandro<sup>1</sup> Oteri Giacomo<sup>2</sup>, Bellomo Giacomo<sup>1</sup>, Alonci Andrea<sup>1</sup>, Nastro Enrico<sup>3</sup>, Penna Giuseppa<sup>1</sup>, Ciccìu Domenico<sup>2</sup>, De Ponte Francesco Saverio<sup>3</sup>, Musolino Caterina<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Department of Dentistry – <sup>2</sup>Division of Haematology – <sup>3</sup>Division of Oral and Maxillofacial Surgery. University of Messina. Messina, Italy.

Patients treated with bisphosphonates have been shown to develop osteonecrosis of the jaw. Although the mechanism of the disease is unclear it has been proposed that bisphosphonates can modify angiogenic activity.

In this study we evaluated serum concentrations of Interleukin 17, that exhibits angiogenic activity regulating the production of proangiogenic factors, in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates and in subjects with osteonecrosis of the jaw.

MM patients without osteonecrosis and control subjects presented similar values. After administration of bisphosphonates MM patients showed a significant decrease of IL-17. ONJ subjects presented a reduction of IL-17 compared to controls, although they had interrupted bisphosphonates administration from several months.

Our data seem to confirm the hypothesis that bisphosphonates could have an antiangiogenic effect able to cause the onset of osteonecrosis and suggest the possibility to use a target therapy to restore a normal angiogenic cytokines pattern.

## **Terapia medica per la necrosi ossea mascellare da bifosfonati: esperienza clinica con un follow-up medio di 24 mesi.**

Paolo G. Arduino,<sup>1</sup> Nolè E,<sup>1</sup> Carbone M,<sup>1</sup> Gandolfo S,<sup>1</sup> Broccoletti R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana, Sezione di Medicina Orale, Università degli studi di Torino, Torino, Italia.

### **ABSTRACT**

Dal 2003, sono apparse in letteratura numerose segnalazioni su una possibile relazione fra terapia endovenosa con bifosfonati, sia acido pamidronico (Aredia; Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ) che acido zoledronico (Zometa; Novartis Pharmaceuticals), e quadri di osteonecrosi avascolare a carico delle ossa mascellari (ONJ), dovuti principalmente a manovre di avulsioni dentarie o traumi accidentali; tuttavia, un certo numero di pazienti non riesce a riportare nessuna causa scatenante. L'effetto anti-angiogenico attribuito ai bifosfonati, probabilmente dovuto alla loro capacità di ridurre il livello circolatorio del fattore di crescita vascolo-endoteliale, sommato a microtraumi e successivi fenomeni di natura infiammatoria, potrebbe giocare un ruolo importante nel determinare i cambiamenti ischemici responsabili di tale fenomeno necrotico a livello osseo. Altri farmaci (e.g. bifosfonati per os *e/o im*) sono stati implicati nell'eziologia di tale processo ma in maniera notevolmente meno frequente.

Con il presente lavoro ci siamo proposti di riportare la nostra esperienza clinica nel trattare casi di osteonecrosi mascellare da bifosfonati esclusivamente tramite terapia medica.

Sono state riviste le cartelle computerizzate di 10 pazienti consecutivi (4 uomini e 6 donne), visitati presso il reparto di Medicina ed Oncologia Orale dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Molinette di Torino. La diagnosi di ONJ è stata fatta secondo i criteri internazionali ed accettati in letteratura. La stadiazione è stata fatta in base al numero delle lesioni e dalle loro dimensioni. I pazienti sono stati seguiti per un periodo variabile tra 6 e 48 mesi. I pazienti non potevano o non hanno voluto fare terapia chirurgica. Tutti hanno ricevuto terapia antibiotiche e antibatteriche sia sistemiche che locali, con protocolli differenti a seconda dello specifico caso, non essendo ancora presente in letteratura un protocollo ben definito. I tessuti necrotici, in quasi tutti i casi, sono stati biopsiati per escludere che si potesse trattare di metastasi da patologia primaria.

Con i nostri protocolli medici, tutti i pazienti sono al momento sotto controllo e nessuno ha necessitato comunque di chirurgia. Molte delle lesioni sono regredite, sia per numero che per dimensioni. I sintomi sono risultati fondamentalmente sotto controllo, anche in maniera costante.

Questi risultati iniziali sembrerebbero suggerire che le ONJ possono essere controllate con un protocollo non chirurgico, consistente nella somministrazione, su un lungo periodo ancora non ben definito, d' antibiotici e antimicrobici. Anche se con osso esposto, i pazienti che non dimostrano e/o riferiscono dolore, stati infettivi con fistole drenanti, possono essere considerati come un grosso successo clinico. In un ambulatorio di medicina orale, l'approccio medico è un presidio considerevole nel management dei pazienti con necrosi mascellare da bifosfonati, soprattutto per pazienti che rifiutano la terapia chirurgica.

## **Il disodio clodronato nella terapia medica della prevenzione dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi: esperienza clinica su 37 pazienti senza alcuna manifestazione di osteonecrosi.**

Paolo G. Arduino,<sup>1</sup> Carbone M,<sup>1</sup> Gandolfo S,<sup>1</sup> Carrozzo M,<sup>2</sup> Broccoletti R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana, Sezione di Medicina Orale, Università degli studi di Torino, Torino, Italia.

<sup>2</sup>Department of Oral Medicine, School of Dental Sciences, University of Newcastle upon Tyne, Newcastle upon Tyne, UK.

### **ABSTRACT**

E' ben noto che l'assunzione di cortisonici (GC) può portare ad una veloce perdita di densità ossea (BMD) e ad un aumentato rischio di fratture patologiche. Il rischio di fratture aumenta del 54% nel primo anno di trattamento con dosi superiori a 7.5 mg die di prednisone, arrivando fino a più del 60% per dosi maggiori. Le donne in post-menopausa, che assumono cortisonici, hanno un rischio di fratture più elevato rispetto a pazienti che non prendono cortisonici (naturalmente a parità di BMD). L'osteoporosi (OP) è uno degli effetti collaterali più seri della terapia cortisonica. La perdita d'osso si registra soprattutto durante i primi 6-12 mesi di terapia cortisonica; in un secondo tempo, la perdita continua gradualmente (2-5% per anno). La patogenesi dell'OP indotta da GC (GIO), complessa e non ancora completamente chiarita, è caratterizzata da meccanismi che intervengono a vari livelli del metabolismo osseo.

I bifosfonati (BF), considerati i farmaci di prima scelta nella prevenzione e terapia della GIO, sembrerebbero operare non solo attraverso l'effetto anti-risorbitivo che li caratterizza, ma anche prolungando la sopravvivenza delle cellule ossee ed il periodo di lavoro attivo degli osteoblasti, con un allungamento del tempo disponibile per la mineralizzazione secondaria.

Scopo di questo lavoro è stato quello di valutare l'azione terapeutica del disodio clodronato nella prevenzione della GIO in pazienti, con diagnosi di pemfigo orale, trattati con dosi elevate di prednisone a livello sistemico, registrando ogni possibile reazione avversa a carico delle ossa mascellari.

Le cartelle cliniche dei pazienti afferenti l'unità di Medicina e Oncologia Orale dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Molinette di Torino. Nel periodo compreso tra il 1998 ed il 2007 sono stati trattati con dosi di prednisone di circa 1.5mg/Kg/die, 37 pazienti con diagnosi istologica, con immunofluorescenza diretta ed indiretta, di pemfigo volgare, prevalentemente a livello del cavo orale. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un protocollo sperimentale per la prevenzione della GIO consistente in: di sodio clodronato 100 mg/3.3 mL (1 iniezione al mese), 1000 mg di calcio carbonato and 400 IU di Vitamina D, entrambi presi giornalmente *p.o.*

Il periodo di follow-up è variato dai 12 mesi a 10 anni. Nessun paziente ha sviluppato clinicamente un'osteonecrosi da bifosfonato, nonostante la maggior parte dei pazienti abbia dovuto subire piccoli interventi di chirurgia estrattiva a carico delle ossa mascellari.

In questo momento, la maggior parte delle segnalazioni di osteonecrosi sono associate all'utilizzo di due bifosfonati: il pamidronato entrato nell'uso clinico nel 1991 e l'acido zoledronico entrato nell'uso clinico nel 2001. Il clodronato è un farmaco ampiamente utilizzato da molto più tempo e, ad oggi, in letteratura sono presenti pochi sporadici case reports per segnalazioni di necrosi ossea da tale farmaco, assunto peraltro in dosi massicce.

Secondo la nostra limitata esperienza, quindi, il sodio clodronato non sembrerebbe aver potenziale causativo sufficiente per indurre necrosi avascolare mascellare, soprattutto quando prescritto come terapia anti-osteoporotica.

# **Prevenzione e terapia dell'ONJ da bifosfonati. La Piezosurgery nella pratica chirurgica orale**

Autori: L. Basano\*, A. Chiarelli\*, M. Gilardino\*, P. Appendino\*, E. Scatà\*, C. Ortega^, M. Aglietta^, F. Goia\*

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

^ U.O.A.D.U. Oncologia ed Ematologia, IRCC Candiolo – Direttore prof. M. Aglietta

## **INTRODUZIONE**

L'osteonecrosi mandibolare (ONJ) è una grave complicanza che può colpire soggetti in terapia con bifosfonati per secondarismi ossei o per mieloma multiplo.

Le estrazioni dentali vengono considerate come principale causa scatenante l'ONJ.

Per questo motivo 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.

Secondo gli autori le estrazioni dentarie accompagnate da una toeletta alveolare con Piezosurgery presentano una maggior probabilità di guarigione clinica.

## **MATERIALI E METODI**

Tra luglio 2006 e febbraio 2008 sono stati sottoposti ad estrazione dentaria 36 pazienti in terapia con bifosfonati per un totale 42 interventi e complessive 67 estrazioni.

### Caratteristiche della popolazione esaminata:

Maschi 9 – femmine 27

Range età mediana: 65

Tipologia della patologia iniziale: 26 Ca mammella, 4 Ca prostata, 2 mieloma multiplo, 4 altri (1 melanoma, 1 Ca parotide, 1 Ca vescica, 1 Ca polmone)

Bifosfonato utilizzato: Zolendronato nel 99% dei casi

Mediana delle somministrazioni del farmaco effettuate alla data dell'intervento: 10

### La tecnica chirurgica adottata è la seguente:

Anestesia loco-regionale

Estrazione dentaria

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 seta 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**

Estrazioni dentarie eseguite: 67 con mediana di 1 per paziente

Guarigioni: 65

In 2 casi non vi è stata guarigione del sito post-estrattivo (ambedue per parodontopatia: 1 in pz. con Ca mammella e 1 con Ca prostata)

Sospensione e ripresa della terapia con bisfosfonato: 14

Mancata ripresa bifosfonato: 22 di cui deceduti 5

## **CONCLUSIONI**

Confortati dai buoni risultati con la piezosurgery nella terapia dei casi conclamati di osteonecrosi, gli autori ritengono altrettanto utile lo stesso metodo nella terapia chirurgica a scopo preventivo.

Indispensabile un follow-up a medio e lungo termine sia clinico che radiologico per confermare la validità della metodica utilizzata.

# **Risultati di uno studio prospettico a lungo termine sull'impiego della chirurgia resettiva nel trattamento della osteonecrosi dei mascellari associata a bisfosfonati**

**<sup>1</sup>Alberto Bedogni, <sup>2</sup>Giorgia Saia, <sup>1</sup>Giordana Bettini, <sup>2</sup>Mirko Ragazzo e <sup>1</sup>Pier Francesco Nocini**

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

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

**Introduzione.** L'osteonecrosi dei mascellari rappresenta una temibile complicanza legata all'utilizzo di aminobisfosfonati nel trattamento di metastasi ossee da carcinomi, mieloma multiplo, e patologie ossee metaboliche. Maggiori sono l'affinità e la potenza dei bisfosfonati, più alto è il rischio di sviluppare osteonecrosi dei mascellari (BRONJ). La patogenesi della BRONJ è sconosciuta e non esiste un largo consenso circa le possibilità terapeutiche della chirurgia. In particolare, la chirurgia resettiva dei mascellari in pazienti affetti da BRONJ non sarebbe indicata, se non a scopo palliativo e nei casi più avanzati di malattia, perché da un lato troppo invasiva, dall'altro esporrebbe ad un elevato rischio di recidiva del processo necrotico, vista la presenza degli aminobisfosfonati in tutta la matrice ossea dei mascellari.

**Obiettivo.** Gli autori presentano i risultati a lungo termine dell'applicazione di un protocollo chirurgico resettivo in una serie consecutiva di pazienti affetti da BRONJ ponendo in discussione il razionale e le indicazioni alla chirurgia.

**Materiali e Metodi.** Il protocollo chirurgico consiste in: - sospensione temporanea dell'aminobisfosfonato; - 25 sedute di Ossigeno terapia iperbarica (OTI) preoperatoria; - resezione a tutto spessore dell'osso coinvolto e sua ricostruzione ove necessaria; - un ciclo di 10 giorni di antibiotico terapia perioperatoria, - 25 sedute post-operatorie di OTI.

I criteri di inclusione adottati nel protocollo chirurgico sono: 1- dolore refrattario a trattamenti medici e chirurgia minore (curettages e sequestrectomie); 2- assenza di localizzazione di malattia di base ai mascellari nel caso di pazienti oncologici o affetti da Plasmocitoma; 4- sufficiente stabilità della malattia di base e delle eventuali comorbidità.

I criteri di esclusione sono stati: 1- pregressa irradiazione della regione testa e collo; 2- mancata accettazione del protocollo da parte del paziente.

I margini della resezione ossea vengono decisi prima dell'intervento esclusivamente sulla MRI e sulla TC, considerando come tessuto osseo normale quello in assenza di addensamenti ossei alla TC e di imbibizione infiammatoria alla MRI.

Tutti i pezzi operatori vengono esaminati istologicamente ai margini di resezione per valutare la presenza di osso normale.

Al termine del protocollo, tutti i pazienti vengono sottoposti a controlli clinici e radiologici (OPT e CT) secondo il seguente schema temporale: 1, 3, 6, 9, 12, 18 mesi, sino ad un massimo di 3 anni.

**Risultati:** dal Dicembre 2004 all'Ottobre 2007 sono giunti alla nostra attenzione per dolore, esposizione ossea e/o secrezione purulenta in cavo orale 108 pazienti in trattamento con aminobisfosfonati affetti da BRONJ. Ventinove pazienti rientravano nei criteri di inclusione del protocollo chirurgico. Quattro dei 29 pazienti hanno rifiutato il trattamento, mentre i restanti 25 hanno completato il protocollo chirurgico (23% della popolazione di studio iniziale).

L'età media dei pazienti inclusi nel protocollo è stata di 62,4 anni. Il rapporto femmine : maschi è stato di 21:4; 14 pazienti presentavano metastasi ossee disseminate di carcinomi ghiandolari, 9 pazienti erano affetti da MM e due pazienti da patologia ossea benigna (osteoporosi, artrite reumatoide). Tutti i pazienti sono stati trattati con aminobisfosfonati per via parenterale con una durata media di esposizione al farmaco di 34 mesi.

La V.A.S. media all'inclusione nel protocollo chirurgico è stata di 5,7 (range 2 – 10).

Il post-operatorio è stato libero da complicanze in tutti i casi, ad eccezione della rottura di una miniplacca in un caso di ricostruzione mandibolare con lembo di fibula. La degenza media è stata di 7,6 giorni (range 2-21).

Dall'analisi dei pezzi operatori, la diagnosi di BRONJ è stata confermata nella totalità dei casi. In due pazienti con patologia neoplastica disseminata, l'esame istologico del pezzo operatorio ha dimostrato la presenza di nidi cellulari della malattia neoplastica, in assenza di evidenza clinico-radiologica di malattia. In 22 pazienti l'esame istologico ha evidenziato margini di resezione con tessuto osseo normale in assenza di segni di flogosi e/o necrosi. Nei restanti tre pazienti i margini di resezione sono risultati positivi per osteomielite.

Nei 22 casi con margini istologici negativi si è avuta guarigione mucosa ed ossea completa ad un follow-up medio di 15 mesi (range 3-37 mesi), con V.A.S. media di 0 (range 0 -1). Di questi pazienti, tre sono deceduti per la malattia di base a 10, 13 e 16 mesi dal completamento del protocollo, in assenza di segni e sintomi di BRONJ. Dei tre pazienti con margini positivi per osteomielite, due hanno sviluppato recidiva clinica e radiologica rispettivamente a 3 e 6 mesi dal termine del trattamento, uno recidiva radiologica a due e 6 mesi, in assenza di manifestazioni cliniche.

**Discussione e conclusioni.** Questo studio prospettico dimostra che la chirurgia resettiva in pazienti affetti da BRONJ può portare a guarigione stabile nel tempo in una larga maggioranza dei casi. Inoltre appare evidente che la guarigione clinica e radiologica dipendono direttamente dalla presenza istologica di osso sano nei margini di resezione. Infatti, tutti i casi recidivati al follow-up presentavano coinvolgimento osteomielitico dei margini. Pertanto, contrariamente a quanto descritto in letteratura, il processo osteomielitico, se non parte costitutiva della BRONJ, certamente ne rappresenta una componente cospicua, tale per cui la mancata resezione dell'osso osteomielitico comporta recidiva di malattia.

In conclusione, questo protocollo chirurgico sembrerebbe confermare l'ipotesi da noi formulata in un precedente studio sulla patogenesi infettiva della BRONJ secondo cui essa, anche in forme avanzate, sarebbe un processo patologico focale, e pertanto passibile di un trattamento chirurgico risolutivo. Ciononostante, la prevenzione della malattia da un lato, e l'identificazione di terapie non chirurgiche dall'altro dovranno rappresentare l'obiettivo futuro della ricerca clinica e di base.

## **I BIFOSFONATI NEI PAZIENTI CON MIELOMA MULTIPLO, NELL'ERA POST-ONJ: ESPERIENZA DI ALESSANDRIA**

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

**SC Ematologia, SC ORL-Chirurgia Maxillofacciale\*,  
SC Oncologia^, Day Hospital Onco-ematologico^^  
Azienda Ospedaliera di Alessandria**

**INTRODUZIONE:** I Bifosfonati o Difosfonati (B), sono analoghi sintetici del pirofosfato, che agiscono principalmente come potenti inibitori degli osteoclasti.

Nel mieloma l'uso dei B in vena e' risultato strategico nella cura e prevenzione della ipercalcemia, degli eventi scheletrici (fratture patologiche, compressioni spinali), dell'osteoporosi e del dolore ad essi correlati.

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

Scopo del nostro lavoro è descrivere il nostro protocollo di prevenzione e le nostre linee guida interne per l'uso dei B.

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

E' stato stilato un protocollo di prevenzione che prevedeva l'esecuzione di Rx

Ortopantomografia + visita Odontostomatologica seguita da igiene professionale ed eventuale bonifica con rivalutazione prima di iniziare la terapia. Riguardo alle linee guida d'utilizzo ci siamo rifatti a quelle proposte da Lacy 2006 e a quelle dell'ASCO 2007.

La terapia con B era eseguita per un massimo di 2 anni; per i pz non in remissione si poteva proseguire con somministrazioni ogni 3 mesi.

In una scheda abbiamo raccolto i risultati degli esami strumentali, le visite specialistiche, i dati anamnestici e odontoiatrici, la terapia di base e la schedula di terapia con B assegnata.

I pz erano soggetti con diagnosi di mieloma multiplo sintomatico (stadio II, III) che erano in procinto di iniziare la terapia di prima linea e che non avevano urgenza di iniziare i B.

**RISULTATI :** Dal novembre 2005 al marzo 2008 sono stati avviati a terapia con B 28 pazienti (15 maschi e 13 femmine ). Età media 67 anni ( 36-82 ). I pz avviati a programma di autotrapianto erano 9. I pz trattati con un regime contenente thalidomide erano 15. 5 pz hanno avuto necessità di eseguire una bonifica dentaria, 4 hanno dovuto eseguire una ribasatura della protesi. Il tempo necessario per l'esecuzione delle procedure previste dal protocollo è stato in media di 1,5 mesi (range 1-4). In nessun pz vi è stata necessità di trattamenti odontoiatrici dopo l'inizio della terapia.

**CONCLUSIONI :** I B in associazione alla terapia di fondo, rimangono un presidio insostituibile nella cura del MM. Tuttavia è importante poter seguire attentamente i pz al fine di evitare complicanze tardive come ONJ.

Con questo lavoro abbiamo voluto illustrare l'esperienza del nostro centro, in merito al un percorso di prevenzione, nei pz trattati con B. Speriamo che il follow up successivo confermi l'efficacia del nostro protocollo nella prevenzione della ONJ.

## OSTEONECROSIS OF THE JAW IN CANCER PATIENTS TREATED WITH ZOLEDRONIC ACID FOR BONE METASTASES: OUR EXPERIENCE

Bencardino K, Ronzoni M, Ferri C\*, Zucchinelli P, Aldrighetti D, Villa E  
Medical Oncology, Farmacology Department\* S. Raffaele Scientific Institute, MILAN

**Background:** Zoledronic acid is a intravenous bisphosphonate largely employed in the treatment of bone metastases (mts), inhibiting resorption of hydroxyapatite, osteoclast activity and inducing osteoclast apoptosis. This function allows to reduce the bone pain and the incidence of pathological bone fractures, improving the patient quality of life and, in some cases, obtaining a metastases reduction. However the prolonged administration of zoledronic acid can be associated with a severe complication: the avascular osteonecrosis of the jaw. Nowadays the incidence, the pathogenesis and the correct management of this adverse event are still debated. Some data suggest the involvement of both an antiangiogenetic activity of the zoledronic acid and the concomitant presence of clinical risk factors in the development of this complication. The aim of this study is to verify the percentage of jaw osteonecrosis in pts treated in our institution, considering its potential correlation with clinical features.

**Methods:** We retrospectively evaluated the percentage of jaw osteonecrosis in 250 pts receiving zoledronic acid for bone mts, evaluating some clinical features, such as type of cancer, calcium value, concomitant steroideal, hormonal, antiangiogenetic therapy and duration of byphosphonate.

**Results:** In our population 4 pts (3 females/1 male; median age 60 years) developed a osteonecrosis of the jaw during the treatment with zoledronic acid, that was administered for a median duration of 21 months (range 18-28). These pts were treated for bone mts from breast cancer in two cases and renal cancer in the other two. One patient developed this adverse event during a treatment with sunitinib, two pts during an antiestrogenic therapy. When the osteonecrosis of the jaw was diagnosed neither pts received steroids nor showed calcium value alterations. They were treated with antibiotic and anti-inflammatory therapy in 3 cases and with surgery in one case.

**Conclusions:** The employment of acid zoledronic in the treatment of bone mts should consider both the demonstrated benefits and the potential severe complication of jaw osteonecrosis. The incidence and the seriousness of this event could be reduced, or in some cases avoided, by a multidisciplinary clinical monitoring of pts receiving this drug. In fact trials ongoing reported an initial decreasing of osteonecrosis incidence after the employment of preventive protocols, including oral hygiene measures and dental visits. The multicentric identification and validation of clinical features potentially useful to quantify the risk of osteonecrosis, such as concomitant therapies with antiangiogenetic and hormonal agents, could improve the actual procedures of prevention.



**REGIONE PIEMONTE**

**AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA "MAGGIORE DELLA CARITA' "**  
S.C.D.U CHIRURGIA MAXILLO-FACCIALE  
**C.SO MAZZINI, 18 – 28100 NOVARA**

**UNIVERSITA' DEL PIEMONTE ORIENTALE "AMEDEO AVOGADRO"**  
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA DI NOVARA  
CATTEDRA DI CHIRURGIA MAXILLO-FACCIALE  
VIA SOLAROLI, 17 - 28100 NOVARA

DIRETTORE: PROF. A. BENECH

Tel. 0039-(0)-321 3733783 (ambulatorio) - 0321 3733895/93/94 (reparto) – 0321 - 3733894 (fax)  
E-MAIL: maxillo.facciale@maggioreosp.novara.it

## **ONJ:terapia medica vs terapia chirurgica**

Prof. A. Benech, Dr. G. Poglio, Dr. F. Grivetto, Dr. N. Baragiotta, Dr.ssa L. Stellin  
SCDU Chirurgia Maxillo-Facciale, Novara

Si propone un algoritmo decisionale nella terapia da instaurare nelle osteonecrosi da bifosfonati dei mascellari.

Viene illustrato uno staging clinico associato alle indagini radiologiche necessarie per la classificazione delle osteonecrosi al fine di impostare il corretto trattamento medico e/o chirurgico.

Si descrivono inoltre le modalità di approccio chirurgico utilizzate.

Vengono sottolineati i dettagli di tecnica chirurgica rivolti a minimizzare il trauma osseo iatrogeno e la profilassi medica che viene instaurata nei trattamenti combinati.

Il follow-up a distanza documenta la complessità della patologia che presenta recidive e complicanze indipendenti dalla modalità di trattamento.

## **Metastasi ossee da tumori solidi, aspetti endocrinologici**

Alfredo Berruti, Marcello Tucci, Lucianna Russo, Federica Vana, Luigi Dogliotti

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino, Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera San Luigi, Orbassano.

La fisiopatologia delle metastasi ossee coinvolge come noto fattori di crescita ed ormoni che ne condizionano sviluppo e progressione. Ormoni e fattori di crescita modulano altresì l'interazione fra cellule tumorali e microambiente osseo, osteoclasti e osteoblasti in particolare. Il prevalente aspetto litico o addensante delle lesioni secondarie scheletriche alla radiologia standard dipende proprio da questa interazione. Quando nel trattamento delle metastasi ossee vengono somministrati potenti inibitori dell'attività osteoclastica come i bisfosfonati, questi farmaci alterano il quadro fisiopatologico e ormonale. In particolare, l'ipocalcemia indotta da questi farmaci può portare ad un rialzo dei livelli circolanti di paratormone (PTH), particolarmente se coesiste una condizione di ipovitaminosi D. Livelli elevati di PTH possono potenzialmente alterare l'efficacia dei bisfosfonati, il PTH infatti: 1) stimola l'attività osteoclastica, antagonizzando potenzialmente l'effetto preventivo delle complicanze scheletriche, 2) aumenta il turn-over osseo aumentando la biodisponibilità dei fattori di crescita a livello del microambiente osseo, 3) stimola la proliferazione delle cellule neoplastiche in quanto ha un'attività biologica paragonabile al PTHrP, uno dei più potenti fattori di crescita conosciuti. La presentazione verterà sulle problematiche relative a ipovitaminosi D, iperparatiroidismo ed efficacia dei bisfosfonati particolarmente nel paziente con carcinoma prostatico.

## **TC nella diagnosi di osteonecrosi mascellari da bifosfonati**

Bianchi SD, Berrone S, Scoletta M, Bozzalla, Cassione F, Scansetti P, Garzino-Demo P, Diaspro A, Mozzati M

Azienda Sanitaria “S.Giovanni Battista” di Torino

**OBIETTIVO:** studiare le caratteristiche radiologiche delle necrosi mascellari associate a bifosfonati e le loro correlazioni con gli aspetti clinici e demografici.

**MATERIALI E METODI:** sono state analizzate le OPT e le TC di 50 pazienti presentanti osteonecrosi mascellari associate a terapie con bifosfonati. Sono stati valutati i seguenti segni radiologici: alterazioni strutturali dell'osso trabecolare, erosione ossea corticale, osteosclerosi, piccoli sequestri, estesi sequestri e neo-osteogenesi periostale. Il McNemar, il Chi<sup>2</sup>, and il Kruskal-Wallis tests sono stati utilizzati per analizzare le associazioni fra i segni radiologici, i dati demografici, gli aspetti clinici delle lesioni, il tipo e la durata della terapia con bifosfonati. E' stata effettuata un'analisi gerarchica dei cluster che ha permesso di suddividere i pazienti in categorie sulla base dei segni radiografici provenienti dalle OPT e dalle TC. La concordanza fra i cluster radiografici delle TC e delle OPT è stata analizzata con il k test.

**RISULTATI:** le OPT sono risultate positive in 35 casi, mentre le TC in 49 casi. La TC è risultata essere, rispetto all'OPT un esame superiore nel rilevare tutti i segni radiologici analizzati. L'analisi dei cluster applicata ai segni provenienti dalle TC ha permesso di suddividere i 50 pazienti in 4 categorie che sono risultate essere coerenti con l'estensione clinica delle lesioni.

**CONCLUSIONI:** la TC è nettamente superiore rispetto all'OPT nel rilevare i segni radiologici utili ai fini di diagnosticare le osteonecrosi da bifosfonati.

## **OSTEONECROSI DA BIFOSFONATI: TERAPIA CHIRURGICA, CONSERVATIVA E MEDICA A CONFRONTO**

**M.Biasotto<sup>1</sup>, G.Tirelli<sup>2</sup>, S.Chiandussi<sup>1</sup>, F.Dore<sup>3</sup>, M. Faraon<sup>1</sup>, F.Cavalli<sup>4</sup>, M.A.Cova<sup>5</sup> e R. Di Lenarda<sup>1</sup>**

**1.UCO di Clinica Odontoiatrica e Stomatologica, Università degli Studi di Trieste**

**2.UCO di Clinica Otorinolaringoiatrica, Università degli Studi di Trieste**

**3.SC di Medicina Nucleare Ospedali Riuniti di Trieste**

**4.SC di Radiologia, Ospedale Maggiore Ospedali Riuniti di Trieste**

**5.UCO di Radiologia, Università degli Studi di Trieste**

### **INTRODUZIONE**

Nella letteratura è stato riportato un numero crescente di casi di osteonecrosi dei mascellari (ONJ) in pazienti trattati con bifosfonati. Lo scopo di questo studio è di valutare il decorso clinico sottoponendo i pazienti in fase iniziale ad un regime terapeutico non invasivo secondo le linee guida proposte dall'Associazione Americana di Chirurgia Orale e Maxillo-facciale (AAOMS).

### **CASI CLINICI**

In una serie di sedici pazienti è stata diagnosticata l'osteonecrosi da bifosfonati nello stadio 2 secondo la classificazione dell'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), sulla base di indagini istologiche dell'osso esposto, che hanno dimostrato la presenza di tessuto avascolare necrotico accompagnato da infiltrato infiammatorio. I pazienti lamentavano gonfiore, febbre ed esposizione ossea dei mascellari. In tutti i pazienti sono stati condotti esami radiografici, scintigrafici e microbiologici. Il trattamento ha compreso la terapia antibiotica, interventi di chirurgia minore e l'uso della camera iperbarica.

La terapia è stata utile nell'ottenere una remissione della sintomatologia, con ciclici periodi di riacutizzazione. In quattro casi, però, il processo osteitico aveva determinato gravi infezioni dei tessuti molli con formazione di fistole e, in due casi, la frattura patologica dell'osso coinvolto. Solo uno dei quattro pazienti è stato sottoposto ad un intervento di chirurgia resettiva maggiore per eliminare i foci osteitici. Negli altri tre casi è stato deciso di non procedere all'intervento per le condizioni generali scadenti dovute alla progressione della neoplasia.

Attualmente, a distanza di un anno, la paziente sottoposta all'intervento presenta un eccellente controllo della patologia, senza lesioni osteitiche o infezioni dei tessuti molli.

Il follow up scelto per seguire questa tipologia di pazienti è il medesimo adottato per la diagnosi, ovvero ogni sei mesi l'esecuzione di un Rx OPT e di un esame scintigrafico.

### **DISCUSSIONE**

Uno degli aspetti clinici tipici dell'osteonecrosi è dato da un'area di mucosa ulcerata ed esposizione di osso non vitale. L'osso esposto presenta una colorazione giallo-bianca e l'area dei tessuti molli circostanti è spesso infiammata e dolorabile a causa di una sovrinfezione batterica. Possono inoltre comparire sequestri ossei, gonfiore localizzato e fistole mucose o cutanee.

La necrosi ossea tende ad avere un andamento progressivo e conduce spesso a un'inadeguata igiene degli elementi dentari adiacenti alla lesione. Una scarsa igiene orale può, a sua volta, indurre

un'infezione locale che porta ad una progressione della necrosi e ad un conseguente aumento della mobilità dentaria.

Sulla base della nostra esperienza clinica, sembra che la necrosi sia meno aggressiva nei soggetti edentuli. Può essere quindi postulato che una componente batterica giochi un ruolo importante nell'evoluzione di questa condizione, ma ulteriori studi sono necessari per confermare quest'ipotesi. La maggior parte degli Autori concorda sul fatto che un trattamento chirurgico troppo invasivo della lesione possa comportare un peggioramento nella progressione della necrosi ed è raccomandato quindi un approccio più conservativo. In ogni caso, nel corso dell'evoluzione della patologia, i pazienti potrebbero non rispondere più a una terapia conservativa, rendendo indispensabile un intervento di chirurgia maggiore.

I nostri pazienti presentavano una fase avanzata della necrosi, con sovrinfezione non responsiva alla terapia antibiotica e presenza di fistole extra-orali. Tali condizioni compromettevano significativamente la qualità di vita e, in accordo con le linee guida proposta dall'AAOMS era indicata la resezione chirurgica dell'osso interessato.

## **CONCLUSIONI**

La gestione dei pazienti con osteonecrosi associata ai bifosfonati rimane estremamente difficile. Se la necrosi è accompagnata da infezioni ricorrenti che non rispondono alla terapia farmacologica e a un approccio conservativo, un intervento chirurgico invasivo deve essere considerato per garantire una migliore qualità di vita dei nostri pazienti.

**TRATTAMENTO CON BIFOSFONATI DELLE METASTASI OSSEE  
DA CARCINOMA MAMMARIO:  
REVISIONE CRITICA DELLA LETTERATURA**

F.Blenzio<sup>^</sup>, V.Fusco<sup>^</sup>, A.Loidoris<sup>^</sup>, M.Rossi<sup>^</sup>, PL Piovano<sup>^</sup>, D.Pizzamiglio<sup>^</sup>,  
M.Vincenti<sup>^</sup>, S.Zai<sup>^</sup>, G.Bellotti<sup>^</sup>, A.Fasciolo<sup>^</sup>, A.Pertino<sup>\*</sup>, and G.Bottero

SC Oncologia<sup>^</sup>, SC ORL-Chir.Maxillo-facciale<sup>^</sup>, Day-Hospital Onco-Ematologico<sup>\*</sup>,  
Azienda Ospedaliera Alessandria

I Bifosfonati (BP) sono farmaci utilissimi nel trattamento delle pazienti con carcinoma mammario ed interessamento metastatico osseo, in quanto prevengono eventi avversi (SRE, Skeletal Related Events) e migliorano globalmente la qualità di vita. Tra i farmaci più utilizzati: Pamidronato(P) ev, Acido Zoledronico(Z) ev, Ibandronato(I) ev e os; meno utilizzato il Clodronato(C). Nel 2003 le raccomandazioni dell'ASCO (Hillner, JCO 2003) riportavano: "For patients with plain radiographic evidence of bone destruction, intravenous pamidronate 90 mg delivered over 2 hours or zoledronic acid 4 mg over 15 minutes every 3 to 4 weeks is recommended. Etc etc". "The panel suggests that ... iv BP be continued until evidence of substantial decline in ...performance status".

Materiali e metodi: abbiamo rivisto oltre 60 articoli di letteratura apparsi dal 2003 e numerosi abstract ai principali congressi oncologici (ASCO, ESMO, AIOM, SABCSG, ecc), nonché la revisione della Cochrane (Pavlakis 2005) e linee guida e raccomandazioni edite successivamente.

Risultati: Successivamente al 2003 sono emerse tossicità da BP non segnalate o sottostimate nei primi studi (alterazioni elettrolitiche e della funzionalità renale; osteonecrosi della mandibola e della mascella, ONJ; problemi oculari; fibrillazione atriale ed altre aritmie)(Tanvetyanon Ann Oncol 2006, Black NEJM 2007). Questi possibili effetti collaterali e la riduzione della compliance rendono problematiche le schedule ogni 3-4 settimane (P, Z, I ev) ed orali (I) per tempo indefinito nel trattamento a lungo termine di pazienti clinicamente stabili (talvolta per anni). Saranno valutate le possibili alternative già oggetto di studi (somministrazioni trimestrali dopo periodo di induzione; somministrazione "tailored" di BP guidata dai markers di turnover osseo; shift ad altri farmaci; terapie orali; ecc.) e le misure da adottare per ridurre l'incidenza di effetti collaterali (monitoraggio ematochimico; adeguata supplementazione di calcio e vitamina D; prevenzione della ONJ; ecc.). Sarà infine operato un confronto tra trattamento delle metastasi ossee da carcinoma mammario e terapia del mieloma multiplo (patologia nella quale recentemente è emersa una ampia letteratura e sono state emesse multiple linee guida e raccomandazioni) nell'ambito dell'utilizzo dei BP.

## **CURE PALLIATIVE, OSTEONCOLOGIA E DAY HOSPITAL ONCOLOGICO : L'ESPERIENZA ALL'OSPEDALE GALLIERA DI GENOVA**

Caroti C.\*, Vitali M.L.<sup>^</sup>, Capuzzo T<sup>\*\*</sup>., Balbi P<sup>\*\*\*</sup>, Brunamonti B.P<sup>\*\*\*</sup>., Severi P.<sup>\*\*</sup>, Gozza A.\* , Verrina G.<sup>\*\*\*\*</sup>, Grillo Ruggieri F.<sup>^</sup>, Cassola G.<sup>^^</sup>, Mori M. <sup>^^^</sup>, Cella A<sup>^</sup> , Nicosia F.<sup>\*\*^</sup>, Faina L.<sup>\*\*^</sup>, Ventura R.<sup>\*\*^</sup>, Decensi A.\* , Bandelloni R.<sup>^^\*\*</sup>, Villavecchia G.<sup>^^^\*</sup>, Rollandi G.A.<sup>\*\*\*^</sup>

E.O. Ospedali Galliera – Genova : \*S.C.Oncologia Medica, \*\*S.C.Neurochirurgia, \*\*\*S.C.Odontostomatologia, \*\*\*\*S.C.Chirurgia Maxillofacciale, ^S.C.Radioterapia, ^^S.C.Malattie Infettive, ^^^S.C.Laboratorio Analisi, \*^S.S.Cure Domiciliari, \*\*^S.C.Anestesia e Rianimazione, ^^\*\*S.C.Anatomia ed Istologia Patologica, ^^^\*S.C.Medicina Nucleare, \*\*\*\*^S.C.Radiodiagnostica

Dall'ottobre 2000 presso la S.C.Oncologia Medica è stato attivato un ambulatorio settimanale "Terapie di Supporto e Cure Palliative" dedicato ai pazienti con neoplasie in fase avanzata non più suscettibili di trattamenti con intento "curativo" per il controllo dei sintomi di accompagnamento alla malattia, in particolare il dolore, e per l'avviamento ai programmi di assistenza domiciliare e/o spedalizzazione territoriale, comprese le eventuali segnalazioni all'hospice G.Ghirotti per ricoveri di sollievo o terminali.

All'ambulatorio afferiscono in media 10 pazienti alla settimana, Le caratteristiche sono le seguenti : età media 60 anni (range 22-82), M/F 57/63, ECOG-PS medio 1 (range 0-2), ca.mammario 28%, ca.colon 30%, ca. prostata 10%, NSCLC 10%, ca.pancreas 8%, altre neoplasie 14%. Le sedi metastatiche più frequenti sono le ossa (65%) ed il fegato. I sintomi di più frequente riscontro sono : dolore (70%), cachessia (23%), ascite e dispnea (15%). Dall'ottobre 2007 è stato attivato un ambulatorio multidisciplinare dedicato alla "gestione" del paziente con metastasi ossee : il team è composto in una fase iniziale dal solo Oncologo Medico il quale valuta e seleziona i pazienti da valutare successivamente con il Radioterapista.

Occasionalmente si affianca anche il Neurochirurgo con ulteriori possibilità, a seconda delle problematiche del paziente, di consulenza da parte di altri Specialisti come l'Ortopedico, il Radiologo Interventista, l'Anestesista ed il Geriatra. L'Odontostomatologo, l'Infettivologo ed il Chirurgo Maxillofacciale intervengono per la prevenzione e/o il trattamento dell'osteonecrosi mandibolare da bifosfonati.

Radiodiagnostica, Laboratorio di Analisi, Medicina Nucleare ed Anatomia Patologica sono altre Strutture che possono essere coinvolte nel team.

Lo scopo è quello di creare un percorso condiviso diagnostico, terapeutico ed assistenziale, non improvvisato ed il meno frammentato possibile, nel quale vengono individuate le figure di riferimento per la "presa in carico" del paziente nel tentativo di offrire una prestazione multispecialistica ambulatoriale appropriata alle necessità del paziente stesso.

## **OSTEONECROSI MANDIBOLARE (ONJ) E BIFOSFONATI. UN'ANALISI RETROSPETTIVA.**

Caroti C.\*, Gozza A.\*, Balbi P\*\*, Brunamonti B.P\*\*., Verrina G.\*\*\*, Cassola G.^, Mori M. ^^,  
Bandelloni R. °, Decensi A.\*.

\*S.C.Oncologia Medica, \*\*S.C.Odontostomatologia, \*\*\*S.C.Chirurgia Maxillofacciale,  
^^S.C.Malattie Infettive, ^^S.C.Laboratorio Analisi, °S.C.Anatomia ed Istologia Patologica.  
E.O. Ospedali Galliera – Genova

I bifosfonati sono comunemente utilizzati nella terapia di alcune patologie croniche benigne dell'osso come osteoporosi e malattia di Paget. Possono essere impiegati efficacemente nella terapia del dolore e nella prevenzione delle complicanze scheletriche in pazienti con metastasi ossee, oltre che per il trattamento dell'ipercalcemia. Dal 2003 sono state riportate un numero crescente di segnalazioni spontanee di osteonecrosi avascolare delle ossa mascellari e/o mandibolari (fino al 6%) in pazienti trattati con bifosfonati ev per metastasi ossee da neoplasie della mammella, prostata, polmone e mieloma multiplo. Sono considerati fattori di rischio la durata del trattamento, l'età avanzata, la scarsa igiene orale, alcune abitudini di vita (fumo, alcool) ed alcuni interventi odontoiatrici durante terapia con bifosfonati. Sfortunatamente una volta che il processo osteonecrotico si è sviluppato, difficile e controverso ne è il trattamento.

Presso il nostro Centro dal 2005 al 2007 su 150 pazienti con metastasi ossee trattati con acido zoledronico ev (4 mg ogni 21 giorni) si sono verificati 2 casi di ONJ (1,3%). Le caratteristiche dei due pazienti erano le seguenti :

Iniziali	età	sexo	Neoplasia primitiva	Terapia Oncologica concomitante	Durata terapia con BF	Abitudini di vita	Comorbidità
<b>FI</b>	68	F	mammella	CT	18 mesi	normali	nessuna
<b>TA</b>	72	M	polmone	CT - RT	24 mesi	fumo	nessuna

Entrambi sono stati sottoposti a procedure odontoiatriche non controllate durante il trattamento chemioterapico e con bifosfonati , né hanno ricevuto adeguata profilassi antibiotica. Da segnalare che la prima paziente ha presentato una frattura patologica stabilizzata chirurgicamente e ha sviluppato un' ipercalcemia dopo 6 mesi dalla sospensione della terapia con bifosfonati, mentre per il secondo paziente la diagnosi di neoplasia polmonare è stata fatta proprio in seguito alla comparsa di una compressione midollare a livello cervicale. Entrambi hanno comunque avuto beneficio sintomatico durante la terapia con bifosfonati, e sono deceduti per progressione di malattia. La ONJ è stata trattata e controllata con terapia antibiotica sistemica, toilette locale limitata e piezosurgery. Le biopsie non hanno rivelato la presenza di localizzazione metastatica. Nella nostra esperienza la comparsa di ONJ durante il trattamento con antitumorali e bifosfonati è un evento raro e comunque conseguente a procedure odontoiatriche non controllate. Dal 2006 tutti i pazienti in trattamento con bifosfonati presso il nostro Centro effettuano un accurato controllo odontostomatologico semestrale e non si sono più verificati casi di ONJ.

## **Effetto Antalgico dei Bifosfonati**

Dr F. Cassini

*Az Ospedaliera Alessandria*

Il coinvolgimento metastatico dello scheletro è responsabile di un sostanziale aumento della morbilità e mortalità tra i pazienti neoplastici.

Responsabili ultime del peggioramento della prognosi sono le complicanze delle metastasi ossee stesse come le fratture patologiche, l'ipercalcemia, la compressione midollare e delle radici nervose, l'infiltrazione del midollo osseo, il dolore e l'immobilizzazione.

Per molto tempo l'unico obiettivo terapeutico è stato la palliazione del dolore.

Negli ultimi dieci anni si sono accumulate evidenze che i Bisfosfonati (BF), soprattutto gli amino-bisfosfonati, sono in grado di modificare la storia clinica delle metastasi ossee riducendo in media del 30-40% il rischio di complicanze a esse correlate .

Il meccanismo di azione dei BF s'inserisce nella complessa interazione tra cellula neoplastica e tessuto osseo interferendo a vari livelli con lo sviluppo della metastasi. Oltre alla nota inibizione dell'attività osteoclastica, i BF sono in grado di interferire con la metastasi sia indirettamente, impoverendo il microambiente metastatico di importanti fattori di crescita liberati dalla matrice organica, sia direttamente (*in vitro*) mediante un effetto apoptotico sulla cellula neoplastica. Il controllo del turnover e della perdita di massa ossea, correlato alle terapie adiuvanti o neoadiuvanti del tumore primitivo stesso, rappresenta un ulteriore contributo all'effetto terapeutico dei BF.

Il dolore è di natura prevalentemente nocicettiva e può originare direttamente dall'osso danneggiato (somatico), dalla compressione di radici nervose (neuropatico) o essere di natura viscerale.

Numerosi studi clinici, indipendentemente dai sistemi di valutazione impiegati, hanno dimostrato che i Bifosfonati, somministrati oralmente o per via endovenosa sono in grado di produrre una significativa riduzione del dolore osseo metastatico. Tuttavia il consumo di analgesici è sempre rimasto invariato tra i gruppi testati con i Bifosfonati e i gruppi di controllo, dimostrando che questa categoria di farmaci non sostituisce ma integra la terapia convenzionale per il dolore da cancro. Solo pochi studi hanno evidenziato anche un miglioramento della Quality of Life.

L'aspetto più importante nel trattamento del dolore nei pazienti affetti da metastasi ossee è quello di poter utilizzare tutte le risorse terapeutiche disponibili, incluse la radioterapia e i trattamenti con radioisotopi, senza danneggiare il paziente durante il processo di cura, mantenendo come primo obiettivo la sua qualità di vita. Questo spesso coincide con la prevenzione dei danni scheletrici e contemporaneamente con il controllo del dolore.

Non è ancora chiaro se la terapia con Bifosfonati debba essere introdotta nel piano di cure del paziente in fase precoce, quando le metastasi ossee vengono diagnosticate, e non solo in caso di dolore non controllato o elevato rischio di frattura.

**“Prevenzione dell’Osteonecrosi Mandibolare da Bifosfonati (ONJ) in pazienti affetti da metastasi ossee da tumori solidi. Esperienza Clinico - Organizzativa di collaborazione tra Oncologia Medica I e Chirurgia Orale I dell’Ospedale San Giovanni Battista di Torino”**

**Ciuffreda L.<sup>1</sup>, Scoletta M.<sup>2</sup>, Mozzati M.<sup>2</sup>, Scansetti P.<sup>2</sup>, Vandone A.M.<sup>1</sup>, Donadio M.<sup>1</sup>**

1. Oncologia Medica I - C.O.E.S., Ospedale San Giovanni Battista, Sede Molinette, Torino

2. Chirurgia Orale I, Ospedale San Giovanni Battista, Sede Molinette, Torino

Le segnalazioni relative alla comparsa di osteonecrosi mandibolare (ONJ) durante trattamento con bifosfonati (BF), hanno reso necessario in oncologia, una rivalutazione dell’utilizzo di queste molecole per il trattamento di pazienti affetti da metastasi ossee da tumore solido.

L’efficacia clinica di questa classe di farmaci è indubbia: in particolare, tra gli aminobifosfonati, l’uso dell’acido zoledronico ha portato alla riduzione dell’incidenza di eventi scheletrici (SRE) da metastasi ossee nel tumore della mammella, della prostata e in altri tumori solidi. Inoltre, l’utilizzo di questo farmaco ha permesso di ritardare il tempo alla comparsa del primo evento scheletrico aiutando inoltre ad ottenere un miglior controllo antalgico.

La diminuzione degli SRE ha un importante valore non solo in termini di qualità di vita (QoL): ridurre la comparsa di complicanze gravi quali le fratture patologiche, ha impatto positivo sulla sopravvivenza del paziente.

In considerazione del beneficio clinico apportato dai bifosfonati è necessario quindi un loro attento utilizzo, per poter prevenire la comparsa di ONJ, evento grave, con conseguenze negative sulla QoL del paziente oncologico, spesso già in condizioni compromesse a causa della patologia di base. In oncologia si è dunque dovuto affrontare il problema di poter garantire la migliore terapia di supporto, senza mettere a rischio di sviluppare complicanze legate al trattamento stesso. Questo ha necessariamente portato a cambiamenti nella nostra pratica quotidiana ed in particolare presso il nostro centro oncologico, è stato attuato un sistema di valutazione e prevenzione dell’ONJ da BF mediante la stretta collaborazione tra Oncologi ed Odontostomatologi.

E’ stato creato uno specifico Gruppo Interdisciplinare di Cure (GIC) per la valutazione di pazienti candidati ad iniziare un trattamento con BF e per il monitoraggio di pazienti già in corso di terapia. Tale attività è stata avviata dall’Ottobre 2005 ed in 2 anni, 185 pazienti hanno avuto accesso all’ambulatorio. Le patologie maggiormente rappresentate in questa casistica sono, in ordine di frequenza, il carcinoma della mammella, il carcinoma prostatico ed infine il carcinoma polmonare.

Ogni paziente, candidato ad avviare BF, viene sottoposto ad un controllo clinico-radiologico del cavo orale e per minimizzare il rischio di sviluppare ONJ, l’inizio della terapia viene posticipato sino all’ottimizzazione delle condizioni orali: si attuano le estrazioni di denti non più recuperabili con le sole terapie conservative e di denti a cattiva prognosi. Si attua inoltre la profilassi dentaria con il controllo delle carie e il completamento delle cure conservative necessarie. In caso di protesi vanno inoltre escluse aree di trauma sulla mucosa. E’ fondamentale educare i pazienti a mantenere un’adeguata igiene dentaria e la prosecuzione di regolari controlli semestrali durante BF.

Per diffondere ulteriormente l’informazione circa l’ONJ e per sensibilizzare i dentisti curanti alla corretta gestione dei pazienti in trattamento con BF, alla prima visita GIC viene consegnata una lettera informativa per l’odontoiatra di riferimento. Il GIC è riferimento settimanale per tutti i pazienti in corso di trattamento. Dall’attivazione dell’ambulatorio, nessuno dei pazienti seguiti dal gruppo interdisciplinare ha sviluppato ONJ.

## **Ha un ruolo la chirurgia aggressiva nella necrosi da bifosfonati dei mascellari? Considerazioni su 56 casi della Seconda Università degli Studi di Napoli (polo universitario e polo ospedaliero)**

Colella G., \*Peluso F., \*Santoro V., Vicedomini A.

Dipartimento di Chirurgia Testa-Collo  
Istituto di Chirurgia Maxillo-Facciale  
Seconda Università degli Studi di Napoli

\*U.O.C. di Chirurgia Maxillo-Facciale e di Odontostomatologia  
Ospedale S. Anna e S. Sebastiano di Caserta

Nel lavoro svolto vengono individuati 56 pazienti provenienti in parte dall'Unità Operativa Complessa di Chirurgia Maxillo-Facciale e di Odontostomatologia dell'Ospedale S. Anna e S. Sebastiano di Caserta (27 pazienti) e in parte dall'Istituto di Chirurgia Maxillo-Facciale della Seconda Università degli Studi di Napoli (29 pazienti) in trattamento con bifosfonati per patologie neoplastiche diverse (metastasi ossee da carcinoma mammario, da carcinoma prostatico, da adenocarcinoma del colon-retto, localizzazioni ossee di mieloma multiplo). Sono stati esclusi altri 2 pazienti con BRONJ in trattamento con bifosfonati orali, ma non affetti da patologia neoplastica (osteoporosi). Lo scopo di questa disanima è una riflessione sulla opportunità di valutare se un t chirurgico aggressivo in pazienti con BRONJ affetti da patologia neoplastica metastatizzata e/o diffusa è giustificabile in base all'aspettativa di vita ed al performance status.

Sono stati eseguiti follow-up con richiami telefonici. Dei 56 pazienti con BRONJ 39 sono deceduti: 25 affetti da mieloma multiplo, 11 affetti da metastasi ai mascellari da carcinoma della mammella, 3 affetti da metastasi ai mascellari da carcinoma della prostata. Sono viventi 18 pazienti, di cui 4 preterminali al momento dell'indagine (1 paziente affetto da adenocarcinoma del colon-retto, 1 paziente affetto da carcinoma prostatico, 2 affetti da carcinoma mammari. 26 pazienti sono stati sottoposti a chirurgia aggressiva (mandibulectomia totale/subtotale, corticotomia).

Dei 26 pazienti con BRONJ II-III sottoposti a chirurgia aggressiva, 20 sono deceduti. Sono viventi, dopo chirurgia aggressiva, affetti da BRONJ senza sintomatologia 2 pazienti. 4 pazienti sono stati persi al controllo.

L'analisi dei dati in nostro possesso evidenzia nel gruppo di pazienti deceduti e sottoposti a chirurgia aggressiva una sopravvivenza massima di 42 mesi, una sopravvivenza minima di 4, una media di sopravvivenza di 26.71 mesi.

Una chirurgia estensiva ed una eventuale ricostruzione microchirurgica trovano pertanto indicazione solo nei casi nei quali il paziente sia libero da malattia o che comunque abbia un performance status od una aspettativa di vita tali da giustificare un adeguato rapporto costo/benefici in termini biologici.

**PROLONGED HYPOCALCAEMIA  
INDUCED BY A SINGLE DOSE OF ZOLEDRONIC ACID IN A PATIENT WITH  
METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC)**

Del Conte Alessandro, D'Alessandro Michelina, Bernardeschi Paolo\*, Turrisi Gina, Giannessi Piergiorgio, Dentico Patrizia, Rossi Susanna, Fiorentini Giammaria

Department of Oncology;

\* Unit of Haematology

S. Giuseppe Hospital, Empoli

Zoledronate (Zometa ®) is a new long-acting and highly potent bisphosphonate that has been shown to reduce skeletal-related events in patients with non small cell lung cancer (NSCLC) metastatic to bone. We report a case of persistent hypocalcaemia in a 71 year-old female patient with NSCLC cT2 N2 M1 for extensive bone metastasis. Chemotherapy (cisplatin + gemcitabine) associated with zoledronic acid was started. Six days after receiving a single intravenous dose of zoledronic acid 4 mg, the patient presented an evident hypocalcaemia without hypercalciuria (ionizing calcium 0.71 mmol/L [1.05-1.30 normal values]). In the other lab assays mild hypomagnesaemia and hypophosphoraemia, a secondary hyperparathyroidism (426 pg/ml [12-65 normal values]) with normal serum calcitonine were found. The serum vitamin D3 couldn't be dosed. At physical examination there were not clinical signs of hypocalcaemia, in particular Trousseau or Chvostek's signs and spasms. Only a mild weakness, probably due to a chemotherapy cycle with cisplatin and gemcitabine started six days before, was recognized. The ECG did not show important alterations. At day 83<sup>th</sup> the patient was still hypocalcaemic despite intravenous calcium gluconate and oral calcium+vitamin D3 supplementation. This case highlights the importance of calcium and vitamin D monitoring and supplementation. Moreover, the hypocalcaemia induced by zoledronate could be very prolonged because of its terminal half-life of about 200 days associated with osteoclastic activity decrease.

**DELAYED CLINICAL ONSET  
OF BIPHOSPHONATE-INDUCED OSTEONECROSIS OF THE JAW (ONJ)  
IN A PATIENT WITH MULTIPLE MYELOMA**

Del Conte Alessandro, Bernardeschi Paolo\*, D'Alessandro Michelina, Turrisi Gina, Giannessi Piergiorgio, Dentico Patrizia, Rossi Susanna, Fiorentini Giammaria

Department of Oncology;

\* Unit of Haematology

S. Giuseppe Hospital, Empoli

The therapy with Zoledronate (Zometa ®) is a standard therapy for patients with multiple myeloma. In the last few years several papers on ONJ appeared in the literature. The major risk factors are dental extraction and the duration of the therapy with zoledronic acid. ONJ was often diagnosed during or after therapy (range 1-13 months). We report a case of a 78 year-old female affected by diffuse multiple myeloma treated with Zometa from September 2003 to July 2005. Therapy was stopped because, after a dental extraction, a little ulcer persisted for a few weeks. Subsequently, the patient was asymptomatic and the ulcer disappeared. Chemotherapy was started again with melphalan and prednisone until December 2006. The disease progressed and Thalidomide plus desametasone was started. Notwithstanding this, myeloma progressed. Since April 2007 melphalan was associated to Thalidomide and desametasone (MPT at reduced doses). Several months after, the patient presented no pain, nor swelling of the gums, but only a little and sporadic secretion from the nose. At the beginning we did not think it could be an ONJ because she had interrupted zoledronic acid more than 2 years before. Because of the symptoms persistence and the appearance of little exposed bone, in March 2008 a maxillo-facial TC scan was performed. It showed an extensive ONJ of the right maxilla with an oroantral communication 32 months after discontinuation of Zometa. This case highlights that ONJ could develop clinically also after a long time from the interruption of zoledronic acid and that some antiangiogenetic drugs, such as Thalidomide, could enhance the osteonecrosis of the jaws.

## **PROTOCOLLO CLINICO PER LA PREVENZIONE ED IL TRATTAMENTO DELL'OSTEONECROSI DEI MASCELLARI DA BIFOSFONATI.**

Di Rosario F\*, Gambarini S<sup>§</sup>, Iacca M\*, Mensi M\*, Salgarello S\*, Stranieri F, Maroldi R<sup>§</sup>

\*Clinica Odontoiatrica, Università degli Studi di Brescia

<sup>§</sup> Dipartimento di Diagnostica per Immagini, II Radiologia, Università degli Studi di Brescia

L'osteonecrosi da bifosfonati dei mascellari (BRONJ) rappresenta un'entità patologica definita, derivante da una reazione avversa alla somministrazione di una specifica classe di farmaci, i bifosfonati appunto, ed in particolare quelli azotati (nBPs).

L'American Academy of Oral and Maxillofacial Surgery la definisce come “ un'area di esposizione ossea che permane nel cavo orale per più di otto settimane, in pazienti che siano o che siano stati sottoposti a terapia con bifosfonati, che non abbiano ricevuto radioterapia della testa e del collo”<sup>1</sup>.

Non è stato ancora definito un agente eziologico preciso per lo sviluppo di questa condizione ma numerosi sono i fattori di rischio che predispongono a tale patologia.

Il trattamento di questa condizione attualmente risulta di difficile approccio e sia le soluzioni chirurgiche che quelle farmacologiche forniscono esiti relativamente predicibili.

Va ricordato poi che l'estensione della patologia, in determinati pazienti, risulta tale da richiedere un approccio chirurgico particolarmente demolitivo, non sempre applicabile ad individui già affetti da condizioni morbose onco/ematologiche, con scarsa qualità di vita.<sup>2</sup>

Il “marginal debridment” d'altro canto non sempre è efficace nel condurre ad una guarigione dei tessuti molli.<sup>3</sup>

La pianificazione dell'intervento chirurgico risulta poi particolarmente difficile data la mancanza di informazioni circa lo stato funzionale e trofico dell'osso perilesionale. Tale deficit d'informazione rende aleatoria la scelta dei margini di resezione chirurgica, e potrebbe quindi essere uno dei motivi dello scarso successo di tale terapia.

Alla luce di queste considerazioni risulta fondamentale l'approccio preventivo e la pianificazione della bonifica del cavo orale precedentemente all'inizio della terapia sopracitata eliminando o riducendo al minimo le possibilità che si verifichino condizioni “a rischio” durante o dopo il trattamento con nBPs.

Presso la nostra struttura sono a seguiti pazienti onco/ematologici in procinto di iniziare la terapia con nBPs o già aderenti ad un protocollo di trattamento con qualsivoglia nBPs per via iniettiva ed ,in ultimo, che si presentino alla nostra osservazione affetti da BRONJ.

La nostra casistica conta 15 pazienti affetti da BRONJ dei mascellari 10 di sesso femminile e 5 maschile(tutti afferiti presso la nostra struttura già in corso di terapia con nBPs). Il 72.7 % di questi è affetto da mieloma multiplo, il 27.3 % affetto da ka mammario.

Il fine del nostro protocollo è quello di preparare i pazienti candidati alla terapia con nBPs, rimuovendo i fattori di rischio implicati nella patogenesi della BRONJ, bonificando quindi il cavo orale di questi, trattando sia la patologia chirurgica che quella conservativo/endodontica e parodontale.

Il follow-up trimestrale mira poi ad intercettare l'eventuale insorgenza di condizioni favorenti lo sviluppo della patologia per rimuoverle nella maniera meno invasiva possibile.

Qualora si sviluppi BRONJ il nostro protocollo prevede l'istituzione di una terapia antisettica e follow-up ravvicinato nei casi asintomatici, l'accostamento di terapia antibiotica ad ampio spettro e antinfiammatoria nel caso di sintomatologia e/o presenza di tumefazione.

In pazienti non rispondenti a tali terapie si opterà per il trattamento chirurgico.

Tutti i pazienti affetti da BRONJ vengono valutati presso il centro di Terapia Iperbarica al fine di programmare i cicli necessari di terapia. In tal caso preventivamente viene eseguita un'indagine di risonanza magnetica con protocollo DCE-MR per stimare l'estensione della lesione ed ottenere informazioni circa lo stato funzionale e trofico dell'osso perilesionale.

L'analisi delle curve di perfusione ottenute finora per i mascellari dei pazienti affetti da BRONJ (per ROI collocati nel sito della necrosi) restituisce valori di distribuzione del mezzo di contrasto significativamente più bassi (t-Student,  $p < 0,05$ ) rispetto a quelli reperiti in pazienti in terapia con nBPs per via iniettiva. Questi ultimi presentano poi curve di perfusione più basse rispetto a pazienti non sottoposti a terapia con nBPs (t-Student,  $p < 0,05$ ), confermando la complessiva alterazione del trofismo delle ossa mascellari nei pazienti.

Tale esame potrebbe quindi essere d'ausilio nell'identificazione di lesioni precliniche, nonché nella precisa determinazione dei margini di resezione chirurgica.

Riferimenti:

<sup>1</sup> American Academy of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper, 2005

<sup>2</sup> Migliorati C.A. et al Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. An American Accademi of Oral Medicine position paper. JADA dec 2005 136;1658-68

<sup>3</sup> Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in patient with cancer. Ruggiero S. et al J. Onc Prac Jan 2006 2(1);7-14.

## **I BIFOSFONATI NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ED EMATOLOGICO: L'OSTEONECROSI DA BIFOSFONATI LOCALIZZATA ALLA SINFISI MANDIBOLARE. PROBLEMATICHE LOCALI ED APPROCCI TERAPEUTICI.**

A. Diaspro, P. Garzino Demo, S. Berrone (Chirurgia Maxillo-Facciale, Università di Torino).

La terapia della necrosi dei mascellari secondaria a prolungata somministrazione di bifosfonati, seppur ancora priva di protocolli scientificamente validati, permette a Chirurghi Orali e Chirurghi Maxillo-facciali di ottenere risultati talvolta incoraggianti, mediante l'utilizzo di trattamenti antisettici locali, terapia antibiotica sistemica e trattamenti chirurgici conservativi.

L'ascessualizzazione dei tessuti molli genieni e sottomandibolari, con fistole cutanee, spesso complica il decorso clinico della patologia, che necessita di più riprese chirurgiche di toeletta del sito di necrosi.

La chirurgia resettiva rimane la extrema ratio per i casi complicati o refrattari ai trattamenti sopradetti.

Si presenta il caso di 5 pazienti affetti da focolai di necrosi in regione sinfisaria, che hanno presentato decorso clinico gravato da ripetuti episodi ascessuali a carico dei tessuti molli perimandibolari e particolarmente refrattari alla terapia antibiotica sistemica.

La sinfisi mandibolare rappresenta un sito anatomico unico per le sue peculiarità biomeccaniche. Il tessuto osseo in questa regione presenta caratteristiche istologiche di maggiore compattezza in ragione del carico funzionale cui è sottoposto: durante la masticazione infatti esso è infatti sottoposto a forze compressive e di torsione.

I pazienti considerati presentavano tutti focolai di necrosi secondaria a utilizzo di bifosfonati localizzati in regione sinfisaria.

I due pazienti trattati con toeletta chirurgica immediata hanno presentato un decorso clinico scevro da complicanze con guarigione ossea e mucosa del sito trattato.

I tre pazienti sottoposti a terapie conservative hanno presentato ascessualizzazioni ricorrenti a carico dei tessuti sottomentali sopraiodiei, che hanno necessitato di ricovero ospedaliero per terapie antibiotiche endovenose, multipli accessi in Pronto Soccorso ed in un caso intervento chirurgico in narcosi per eseguire il drenaggio della raccolta asessuale.

Nell'impossibilità di poter considerare la chirurgia resettiva come alternativa terapeutica per ragioni biomeccaniche e di inadeguato ripristino anatomo-funzionale, si considera la opportunità di proporre per questi pazienti una terapia di toeletta chirurgica più precoce al fine di minimizzare il rischio di complicanze ascessuali e migliorare il decorso dei siti necrotici.

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

A. Fasciolo<sup>”</sup>, A.Pertino<sup>\*\*</sup>, A.Baraldi<sup>\*</sup>, P.Russo<sup>^^</sup>, O.Testori<sup>^^</sup>, G. Mulè<sup>\*\*</sup>, V.Fusco<sup>^</sup>.

SC ORL-Chir.Maxillo-facciale<sup>”</sup>, Day-Hospital Onco-Ematologico<sup>\*\*</sup>,  
SC Oncologia<sup>^</sup>, SC Ematologia<sup>\*</sup>, Dip. Diagnostica per Immagini<sup>^^</sup>,  
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); 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); partecipazione alle attività del Gruppo Osteonecrosi della Rete Oncologica di Piemonte e VdA (V.Fusco et al., Ann Oncol 18 (suppl 11):59, 2008); incontri con i dentisti del territorio.

**RISULTATI:** Dal novembre 2005 al marzo 2008, sono stati valutati 220 pz: 74 M e 146 F; età mediana 67 (range 27-85); patologia: mammella 106, mieloma 62, prostata 31, altro 21; BP somministrato : 67 P, 68 Z, 22 P e poi Z, 11 Ib, 8 associazioni di BP (44 non trattati o sotto valutazione). Abbiamo individuato 5 nuovi casi di ONJ tra i 132 pz già in trattamento (gruppo A): 2 ca. mammella e 3 mieloma, trattati con P (3), Z (1) o entrambi (1). Nessun nuovo caso è stato finora osservato tra i 44 pz valutati prima dell'inizio del BP (gruppo B). Ulteriori 11 casi di ONJ (4 mammella, 2 mieloma, 2 prostata, 1 polmone, 2 osteoporosi; 8 Z, 1 P, 2 A/R/C) sono stati inviati al nostro centro da altri ospedali o medici del territorio.

**CONCLUSIONI:** la ONJ è un evento non frequente ma temibile in pz trattati con BP e non seguiti adeguatamente dal punto di vista odontoiatrico. Le misure di prevenzione ed educazione del pz sembrano ridurre il rischio di ONJ e dovrebbero essere adottate da oncologi ed ematologi.

## **OSTEONECROSI DEI MASCELLARI DA BIFOSFONATI. REVISIONE DI UNA CASISTICA**

G. Ferrieri, S. Castiglioni, D. Carmagnola e S. Abati

*Unità Operativa di Day Hospital e Diagnosi Orale Azienda Ospedaliera San Paolo  
Polo Universitario Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria  
Facoltà di Medicina e Chirurgia Università degli Studi di Milano*

**INTRODUZIONE** I bifosfonati sono una categoria di farmaci impiegati in pazienti affetti da patologie che interessano il metabolismo osseo quali metastasi ossee, osteoporosi o malattia di Paget. In letteratura sono stati descritti casi di osteonecrosi dei mascellari (ONJ) in pazienti in terapia con bifosfonati. L'osteonecrosi dei mascellari associata a bifosfonati è un'entità clinica caratterizzata da ulcerazioni spesso dolenti della mucosa orale frequentemente associata ad esposizione dell'osso sottostante e secrezione purulenta, evidenziando un quadro simile all'osteoradionecrosi. Lo scopo del presente studio è quello di presentare la casistica clinica dei pazienti in terapia con bifosfonati, con o senza ONJ, afferenti alla nostra Unità di Day Surgery e Diagnosi Orale.

**PAZIENTI E METODI** Nello studio sono stati inclusi i pazienti in trattamento con bifosfonati che nel periodo 01/2004 – 03/2008 sono pervenuti all'Unità di Day Surgery della Clinica Odontoiatrica, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Università degli Studi di Milano. Per ogni paziente esaminato sono stati rilevati i dati demografici, anamnestici e clinici relativi alla patologia sistemica e orale, al tipo di farmaco assunto, ad eventuali trattamenti odontoiatrici a cui sono stati sottoposti, e all'eventuale presenza di ONJ.

**RISULTATI** Sono stati osservati 87 pazienti, 27 uomini e 60 donne, di età compresa tra 48 e 79 anni gli uomini (età media 64.3 anni), e tra 44 e 88 anni le donne (età media 65.7 anni), in terapia con bifosfonati. In prima visita all'esame clinico e radiografico orale 31 pazienti evidenziavano ONJ. Più in dettaglio, 5 casi di ONJ sono stati osservati in pazienti in terapia con acido alendronico per il trattamento dell'osteoporosi. Gli altri 26 casi di ONJ sono stati osservati in pazienti oncologici in terapia con acido zoledronico. I pazienti affetti da ONJ sono stati trattati con cicli antibiotici e inseriti in un protocollo che prevedeva richiami mensili. Tale protocollo ha portato in tutti i casi (31) ad un controllo della sintomatologia e della secrezione dalle lesioni ONJ. In tutti i 31 casi dopo aver ottenuto il controllo del quadro clinico si è eseguita una resezione chirurgica en-block con chiusura per prima intenzione. In 15 casi si è potuto osservare una netta riduzione dell'esposizione ossea ed in 16 si è apprezzata una completa chiusura dell'esposizione ossea con assenza di eventi acuti a 3 mesi in 14 su 16 casi, a 6 mesi in 12 casi su 16 e a 12 mesi in 10 casi su 16.

**CONCLUSIONI** Considerata la relativamente alta incidenza di ONJ nei pazienti in terapia con bifosfonati si raccomanda una accurata valutazione odontoiatrica e l'applicazione di misure preventive atte ad eliminare tutti i potenziali foci infettivi nei pazienti in procinto di iniziare una terapia a base di bifosfonati. Nei pazienti affetti da ONJ si consiglia di trattare chirurgicamente tali lesioni (ONJ di tipo I e II) previo un protocollo farmacologico preparatorio ben definito, al fine di stabilizzare le dimensioni delle lesioni riducendo i rischi di complicanze ancora più invalidanti.

## **Prevenzione e terapia dell'osteonecrosi dei mascellari presso l'U.O. di Chirurgia Odontostomatologica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana.**

### **Mario Gabriele:**

Presidente del corso di laurea specialistica in Odontoiatria e Protesi Dentaria Università di Pisa.

Professore Ordinario di Chirurgia Speciale Odontostomatologica.

Direttore U.O. Chirurgia Odontostomatologica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana.

### **Fabio La Ferla:**

Dottorando di ricerca presso la Cattedra di Chirurgia Speciale Odontostomatologica del Prof. Mario Gabriele.

A fine di effettuare una efficace prevenzione dell'ONJ, nel mese di gennaio 2007, è stato istituito presso l'U.O. di Chirurgia Odontostomatologica Universitaria un ambulatorio dedicato.

L'ambulatorio lavora in stretta collaborazione con gli ospedali dell'area vasta nord-ovest toscana. Tutti i pazienti sono sottoposti ad una visita odontostomatologica volta ad evidenziare tutti i foci infettivi e l'esecuzione di una OPT. Da ottobre 2007 ad oggi sono stati visitati 99 pazienti prima di iniziare la terapia con BPs. L'esame obiettivo non ha evidenziato lesioni a carico dei tessuti molli peri orali mentre nel 21% dei casi erano presenti lesioni mucose rappresentate da fistole e decubiti causati da protesi removibili. IL 45% dei soggetti presentava lesioni cariose, il 35% dei pazienti presentava residui radicolari. Per quanto concerne le cure endodontiche in 16% dei pazienti presentava denti trattati endodonticamente, lesioni apicali sono state rilevate nel 7% dei casi. Il 73% dei soggetti presentava un'igiene orale non soddisfacente. La presenza di parodontopatia è stata rilevata nel 58%, nel 29% di grado lieve, nel 15% moderato ed il 15% grave. La terapia chirurgica è stata condotta per rimuovere tutti i foci infettivi. Cure endodontiche (11,6%) sono state consigliate per elementi non vitali privi di lesioni periapicali. Protesi fissa è stata applicata nel 16,84% mentre protesi removibili nel 18,95%. Oltre ad attività di prevenzione, l'ambulatorio cura i soggetti affetti da ONJ. Da gennaio 2006 ad oggi sono stati identificati 53 casi. Clinicamente si presentavano con aspetti variabili da piccole lesioni endodontico-parodontali ad ampie aree di esposizione ossea dal tipico aspetto di tessuto osseo necrotico dal caratteristico colore giallo bruno ricoperto da una patina mucopurulenta. In due casi si è avuta la frattura patologica del corpo mandibolare. Il 49% dei pazienti presentava una lesione a carico della mandibola, il 45% un'area di osteonecrosi a carico del mascellare superiore ed il 6% osteonecrosi sia mandibolare che mascellare. Nel 12% dei casi si è avuto l'interessamento dei tessuti molli peri-orali con raccolte ascessuali localizzate in sede sottomandibolare e con formazione di fistole cutanee. Nella maggior parte dei casi le lesioni erano associabili ad pregressi interventi iatrogeni nella sede della lesione. In altri casi la comparsa delle lesioni è stata associata a decubiti al disotto di protesi removibili. La terapia medica sistemica ed antisettica locale è stata somministrata a tutti i pazienti affetti da ONJ. La terapia chirurgica è stata riservata a quei casi (53%) in cui erano presenti complicanze a carico dei tessuti molli. La terapia antibiotica, è stata protratta per tutto il periodo in cui era presente l'area di esposizione. Alla terapia medica sistemica è stata affiancata una terapia antisettica locale consistente in sciacqui con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 3% ed in collutori e gel a base di clorexidina da applicare tre volte al giorno dopo le manovre di igiene orale. In 5 casi si è ottenuta la guarigione spontanea. Tuttavia, ad oggi, in base alle linee guida fornite dalla letteratura ed all'esperienza clinica la nostra U.O. un approccio più conservativo e meno aggressivo sembra essere l'opzione terapeutica migliore nella gestione dei pazienti affetti da ONJ.

## **POSSIBILE RUOLO DELL'IMAGING NELLA SCELTA DEL TRATTAMENTO DELL'ONJ: NOSTRA ESPERIENZA.**

D. GAGLIOTI\*, E. PIANURA°, A. ANDRIANI^, A. MACIOCE°, A. PAOLETTI#, N. VILLIVA'^  
F. RIVA\*

\*: UOC Chirurgia Odontostomatologica, Ospedale G. Eastman, Roma; °: UOC Radiologia, Ospedale S. Andrea, Roma; ^: UOS Ematologia, Ospedale S. Giacomo, Roma; #: UOS Radiologia, Ospedale G. Eastman, Roma.

**OBIETTIVI:** Ancora poco si conosce sull'evoluzione e modalità di trattamento dei pazienti che sviluppano osteonecrosi dei mascellari (ONJ), e le casistiche sono poche e riportate in abstracts. In questa sede ci è sembrato utile valutare l'importanza dell'imaging nel trattamento e il follow-up dei pazienti con ONJ che avevano ricevuto in precedenza un trattamento con bisfosfonati (Bsf) per patologia neoplastica metastatica o osteoporosi grave e crolli vertebrali multipli.

**MATERIALI E METODI:** Sono stati osservati, tra il 2003 e il 2008, 46 pazienti (6 M e 40 F), età media 70 anni (range 43-95); 17 (38%) con anamnesi di carcinoma mammella, 19 (41%) con mieloma multiplo, 4 (9%) con osteoporosi, 2 (4%) con malattia di Waldenstrom, 2 (4%) con Ca prostata, 1(2%) con sarcoidosi, 1(2%) con Ca. anale. Tutti i pazienti erano stati sottoposti a trattamento con bisfosfonati (Pamidronato ± Zolendronato) con una media di 28 cicli (range 12-75). Lo stadio della malattia era in 2 pazienti *Stadio I*, in 38 *Stadio II* e in 6 *Stadio III*. In tutti i casi è stata eseguita una Rx OPT e una TC con software dedicato.

**RISULTATI:** . Tutti i pazienti presentavano all'esame obiettivo esposizione di osso necrotico circondato da mucosa iperemica e dolente, con secrezione purulenta perilesionale come conseguenza di procedure chirurgiche orali quali estrazioni dentarie (90%), perimplantiti (8%) o parodontosi (2%). La localizzazione delle lesioni era maggiore nella mandibola rispetto alla mascella con un rapporto di 2:1.

All'esame Rx OPT si osservava una mancata riparazione dell'alveolo ed alterazioni osteostrutturali prevalentemente di carattere osteoaddensante.

Alla TC l'osso si presentava con zone di sclerosi ossea estesa o localizzata, con evidenza di lesioni litiche o sclerotiche, reazioni periostali e sequestri ossei fino ad arrivare alla presenza di tragitti fistolosi. I pazienti che presentavano alla TC un sequestro osseo (cassa da morto) sono stati trattati con una sequestrectomia ottenendo una netta guarigione, mentre coloro che presentavano solo aree di osteolisi o osteosclerosi hanno mostrato nel follow-up solo un miglioramento con regressione dello stadio di malattia. La TC si è rilevata utile anche per dimostrare l'estensione tridimensionale della lesione e alterazioni associate quali osteosclerosi della componente ossea midollare, osteogenesi periostale ed altro.

**CONCLUSIONI:** L'imaging può assumere un ruolo di primo piano per aiutare il clinico chirurgo nella scelta del tipo di trattamento, in quanto gli esami TC possono essere predittivi di guarigione. La scelta del tipo di trattamento, conservativo (antibiotici e courette) o chirurgico (osteotomia e sequestrectomia) si può basare infatti, non solo sulla scelta clinica, ma anche considerando i rilievi dimostrati dalla TC (sequestri ossei, osteosclerosi diffuse, tragitti fistolosi etc).

I pazienti in trattamento con Bsf andrebbero tuttavia inseriti in un programma di prevenzione e di controlli periodici sia clinici che radiologici che permettano da un lato di iniziare la terapia con Bsf in uno stato di perfetta salute del cavo orale e dall'altro di intercettare precocemente eventuali segni subclinici di questa patologia.

**“Il ruolo del sito Internet della Rete Oncologica Piemonte Valle d’Aosta  
nella diffusione dell’informazione sull’osteonecrosi mascellare e mandibolare da bifosfonati”**  
*Paola Ivaldi, web editor www.reteoncologica.it, Annamaria Genero, web master www.reteoncologica.it*

### **Premessa**

L’attivazione del sito Internet della Rete Oncologica Piemonte Valle d’Aosta [www.reteoncologica.it](http://www.reteoncologica.it), nel luglio del 2004, risponde da una parte all’esigenza di conferire visibilità all’attività svolta nell’ambito della Rete (servizi, progetti, iniziative, ecc.) dall’altra al bisogno di creare uno strumento di comunicazione e di informazione a disposizione sia degli operatori del settore sia degli utenti (pazienti, famigliari).

A partire dal 2004, e ancor più dopo un primo intervento di restyling di tipo grafico e strutturale (2006), i contatti al sito registrano un trend positivo essendo costantemente cresciuti nel corso degli anni. Nel marzo 2008 i contatti mensili al sito della Rete Oncologica sono stati 77.571.

### **L’osteonecrosi mascellare e mandibolare da bifosfonati sul sito della Rete Oncologica Piemonte Valle d’Aosta**

Fin dal 2006 il tema dell’osteonecrosi mascellare e mandibolare da bifosfonati (ONJ) viene presentato sulle pagine del sito della Rete Oncologica sia nell’ambito delle News settimanali e del Calendario eventi sia all’interno dell’Area Operatori (Scaffale, Progetti di Rete) nonché attraverso l’attivazione (2007) di un apposito gruppo di discussione ad accesso riservato presente nell’Area Forum.

In particolare, si intende dare adeguato risalto all’attività svolta da parte del Gruppo di Lavoro della Rete Oncologica sull’osteonecrosi da bifosfonati nonché a tutto quanto realizzato in seno al progetto di Rete “Studio caso-controllo sui fattori di rischio nell’insorgenza di osteonecrosi mandibolare in pazienti oncologici trattati con difosfonati”.

Il tema ONJ è presente nelle seguenti sezioni del sito.

### **News**

Nella sezione delle notizie sono stati pubblicati i seguenti articoli:

- *ONJ da Bifosfonati* (08.01.07). Uscita della Newsletter del Gruppo di Lavoro della Rete Oncologica sull’osteonecrosi da bifosfonati.
- *Progetti di Rete \ 2* (05.02.07). Avvio del progetto di Rete “Studio caso-controllo sui fattori di rischio nell’insorgenza di osteonecrosi mandibolare in pazienti oncologici trattati con difosfonati” e resoconto del Convegno di Alessandria del 20 gennaio 2007 (con foto).
- *ONJ da Bifosfonati* (03.04.07). Uscita della 3<sup>a</sup> Newsletter del Gruppo di Lavoro della Rete Oncologica sull’osteonecrosi da bifosfonati.
- *BRONJ: c’è il forum* (24.07.07). Attivazione del forum sull’osteonecrosi mandibolare e mascellare da bifosfonati.
- *Premio Aiom-Amgen al GdL BRONJ* (26.10.07). Premiazione del Gruppo di Lavoro della Rete Oncologica sull’osteonecrosi da bifosfonati in occasione del Congresso dell’Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) di Palermo.

### **Scaffale**

Nella sezione Scaffale dell’Area Operatori viene raccolto il materiale inerente all’attività svolta da parte del Gruppo di Lavoro della Rete Oncologica sull’osteonecrosi da bifosfonati, tra cui:

- il Poster presentato in occasione del Congresso AIOM (Palermo, 12-15 ottobre 2007): *Osteonecrosis of the jaw (ONJ) in patients treated with Bisphosphonates (BP): the experience of the "Rete Oncologica di Piemonte e Valle D’Aosta" (North-Western Italy)*;
- la Scheda per la raccolta dei dati;
- l’Archivio della Newsletter (nn. 1, 2, 3).

### **Forum**

A partire da luglio 2007 viene appositamente attivato il forum sull’osteonecrosi da bifosfonati. Il forum, ad accesso riservato, è rivolto a tutti gli specialisti (oncologi, ematologi, odontostomatologi, chirurghi maxillofacciali, internisti, radiologi ecc.) che si occupano dei vari aspetti della osteonecrosi mascellare e mandibolare in pazienti trattati con bifosfonati. Gli iscritti al forum “Osteonecrosi da bifosfonati (difosfonati)”, ad oggi, ammontano a 40; sono stati aperti 5 argomenti, con 12 messaggi e 230 visite. Il convegno di Alessandria del 14 maggio 2008 rappresenta senz’altro un’occasione di rilancio per il forum.

### **Agenda**

Nella sezione dedicata agli eventi, infine, sono stati segnalati e pubblicizzati i seguenti convegni organizzati nell’ambito della Rete Oncologica Piemonte Valle d’Aosta:

- “Osteonecrosi associata al trattamento con i bifosfonati. Aspetti fisiopatologici e clinici” - Torino, 29 settembre 2006;
- “Osteonecrosi mascellare e mandibolare (ONJ) nei pazienti trattati con bifosfonati. Presente e futuro” - Alessandria, 20 gennaio 2007;
- “I bifosfonati nel paziente oncologico ed ematologico” - Alessandria, 14 maggio 2008.

## **Osteonecrosi della mandibola in pazienti trattati con bifosfonati (BP): L'esperienza della Rete Oncologica di Piemonte e Valle d'Aosta**

A.Loidoris, A.Vandone\*\*, M.Mozzati\*\*, P.Falco\*\*, G.Benevolo\*\*, M.Aglietta”, F.Goia”, C.Ortega”, E.Pomatto^^, A.Berruti^^, S.Miraglia\*, G.Poglio\*, D.Rossi\*, M.Airoldi\*\*, A.Fasciolo^, A.Baraldi^, V.Fusco^, L.Richiardi’’, C.Galassi’’, and O.Bertetto .

\*\*ASO S.Giovanni B , Torino; ’IRCC Candiolo e Osp.Mauriziano Torino; ^^ASO Orbassano; \*ASO Novara , ^ASO Alessandria; ’’ CPO Piemonte, e tutti i centri (oncologici, ematologici, di odontostomatologia – chirurgia orale – chirurgia maxillofacciale) di Piemonte e Valle d'Aosta (vedi elenco completo degli autori sul poster)

**Background:** I BP sono farmaci molto utili per il trattamento di mieloma multiplo, metastasi ossee da tumori solidi, osteoporosi e m. di Paget. A partire dal 2003 sono stati segnalati numerosi casi di ONJ in pazienti (pz) oncologici trattati con BP, come il Pamidronato(P) e l'Ac. Zoledronico(Z), e più raramente dopo una terapia prolungata con BP per via orale. La “frequenza” di ONJ in pazienti oncologici trattati con BP si aggira tra <1% e >12% dei pz trattati.

**Materiali e Metodi:** In occasione di un workshop tenuto a Novembre 2005 ad Alessandria è stato costituito un gruppo di lavoro regionale per l'ONJ includendo oncologi, ematologi, chirurghi maxillo-facciali, odontostomatologi, odontoiatri ed epidemiologi. Lo scopo principale è stato quello di diffondere informazioni e linee guida a tutti gli specialisti e odontoiatri per la diagnosi e il trattamento di ONJ, attraverso varie forme di comunicazione come e-mails, documenti, meetings e newsletters. Inoltre è stata inviata una scheda di segnalazione di casi di ONJ a tutti i centri specialistici regionali.

**Risultati:** Al mese di Giugno del 2007 erano stati segnalati 172 pazienti, di cui 163 identificati come ONJ accertata attraverso controllo incrociato tra centri di chirurgia maxillo-facciale/odontostomatologia (19), oncologia medica (25) ed ematologia/medicina interna (15). I pz erano affetti da tumore della mammella (61), tumore della prostata (21), mieloma multiplo (54), altri tipi di tumore (19) e da altre patologie quali osteoporosi o m. di Paget (8). Caratteristiche dei pz: sesso 59/104 M/F; età mediana 68 anni (range 42-91). Trattamento con BP (in 148 pz con dati sufficienti): Z in 101 pz, P “switched” a Z in 27 pz, P in 10 pz e alendronato/clodronato/risedronato in 10 pz. Segni clinici (esposizione ossea, infezioni, dolore, mobilità dentale, tumefazione dei tessuti molli, fistole) e comorbidità odontostomatologiche o altri eventi scatenanti (come estrazioni dentali, chirurgia parodontosica, impianti, protesi mobili traumatizzanti) sono simili a quelli descritti in letteratura per la ONJ.

**Conclusioni:** Nonostante è probabile che una parte considerevole dei casi osservati di ONJ possa non essere stata inclusa nel nostro data base, i 163 casi registrati in 3,5 anni in una popolazione di 4.3 milioni di abitanti (Piemonte e VdA) sono superiori al numero atteso in base alle stime di incidenza sinora pubblicate, per esempio basate sui dati concernenti l'Australia (158 casi in 2 anni in una popolazione di 20.3 milioni: 114 pz oncologici, 44 con osteoporosi/ Paget) oppure la sola South Australia (25 casi, in 1.5 milioni: 11 pz oncologici, 14 con osteoporosi/Paget)(Mavrokokki T et al, J.Oral Maxillofac. Surg. 2007). Nella nostra Rete Oncologica raccomandiamo uno screening in tutti i pazienti sotto trattamento con BP tramite visite in centri di riferimento, radiografie (OPT) e in casi selezionati con TC o RMN, nonché una attenta valutazione di tutti i pazienti candidati a questo tipo di trattamento (con cure dentistiche preliminari se necessario). E' stato pianificato uno studio caso-controllo per l'identificazione di possibili fattori di rischio per l'insorgenza di ONJ (correlati al trattamento o alla storia clinica del paziente). Sono necessari trials clinici per definire meglio il timing, la schedula e la durata del trattamento con BP. Lo scopo è ottimizzare il rapporto costo-beneficio del trattamento con BP, prevenendo e minimizzando (per quanto possibile) effetti collaterali debilitanti a lungo termine di una classe di farmaci altrimenti molto utile per i pazienti oncologici ed ematologici.

## **Studio clinico di 87 casi di osteonecrosi dei mascellari associate a bisfosfonati (ONJ): esperienza di Parma.**

M. MANFREDI, R. GUIDOTTI, E. MERIGO, A. RIPASARTI, M. MELETI, P. VESCOVI

Università degli Studi di Parma - Sezione di Odontostomatologia. Dipartimento di Scienze Otorino-Odonto-Oftalmologiche e Cervico Facciali. CLOSPD, Presidente Prof. M. Bonanini.

Le ONJ si manifestano con osso necrotico avascolare esposto, deiscenze mucose di varia entità ed infezione secondaria. Le lesioni possono comparire spontaneamente (25-40%) o dopo procedure invasive chirurgiche (60-80%). Il processo di necrosi può progredire con sequestri ossei, flogosi dei tessuti molli e fuoriuscita di pus dalle deiscenze mucose, fino ad arrivare a fistole extraorali e fratture patologiche. Ruggiero et al (2006) hanno proposto di classificare le ONJ in tre STAGES in base ad alcuni elementi clinici (dolore, presenza di infezione, presenza di complicanze intra ed extra-orali). L'osteonecrosi dei mascellari (ONJ) associata a terapia con bisfosfonati (BF) coinvolge le ossa mascellari, con una percentuale variabile dallo 0,1% al 12%.

Dal gennaio 2004 ad aprile 2008, sono stati osservati presso la Sezione di Odontostomatologia, Università di Parma 87 pazienti (63 F, 24 M) affetti da ONJ ed in terapia con BF. Di questi, 15 assumevano BF per osteoporosi, 35 per metastasi ossee e 37 per mieloma multiplo. Le lesioni (67 mandibolari, 20 mascellari, 8 contemporanee in entrambe le sedi) alla prima osservazione si presentavano come STAGE I in 7 casi, STAGE II in 64 casi ed STAGE III in 16 casi. I pazienti avevano sviluppato ONJ dopo aver assunto BF per un periodo variabile tra i 2 e 72 mesi (media 25 mesi). Su 87 pazienti, 49 avevano subito estrazioni dentarie nella stessa sede. Nessun paziente aveva effettuato rx-terapia nel distretto testa-collo, 8 pazienti erano fumatori e 8 erano affetti da diabete. Tutti i pazienti sono stati trattati con terapia medica (antibatterici ed antimicotici topici) ed in base alle condizioni sistemiche e locali del paziente, si effettuavano cicli di antibioticoterapia. Degli 87 pazienti osservati, 78 sono stati presi in cura presso la nostra Sezione, per un totale di 98 siti di ONJ trattati. Dei 98, 12 pazienti hanno effettuato unicamente terapia medica, 17 terapia medica in associazione a cicli di Low Level Laser Therapy (LLLT), 14 pazienti sono stati trattati chirurgicamente (debridment, sequestrectomia, osteotomia) e 35 hanno effettuato terapia chirurgica e LLLT. Per ogni paziente è stato valutato il miglioramento della lesione, introducendo uno STAGE 0, ad indicare l'avvenuto successo clinico del trattamento.

Dai risultati ottenuti è possibile affermare che un approccio chirurgico precoce e conservativo, sia più efficace rispetto alla sola terapia medica e che la biostimolazione Laser sia un fattore aggiuntivo nel management del paziente affetto da ONJ.

## **PROTOCOLLO DI IGIENE ORALE IN PAZIENTI IN TERAPIA CON BIFOSFONATI .**

Mario Migliario, Andrea Melle, Pier Luigi Foglio Bonda. Corso di Laurea in Igiene Dentale. Università del Piemonte Orientale “A. Avogadro”.

La BRONJ (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaws) è una realtà: operatori sanitari e pazienti devono essere consapevoli, senza isterismi, del rischio di insorgenza in relazione allo stato di salute, al tipo di bifosfonato (BF) assunto, al tempo di assunzione. Dalla letteratura si evince che qualunque trauma orale, anche lieve, con discontinuazione dei tessuti superficiali può provocare microlesioni in grado di propagare materiale settico al tessuto osseo sottostante. Ad oggi è consigliabile considerare a rischio di insorgenza di BRONJ tutti i pazienti che assumono BF per iv, contenenti gruppi amminici o gruppi nitrogeno, da più di 5 mesi o per os, contenenti gruppi amminici, da più di 36 mesi evitando tutte le terapie odontoiatriche, non necessarie ed indispensabili, che possano scatenare lesioni tissutali. Diversi AA. sono giunti alla conclusione che le lesioni ossee non devono essere aggredite chirurgicamente, pena il peggioramento delle stesse, con la conseguenza che i pazienti con BRONJ devono convivere con aree di esposizione ossea e l'unica terapia deve essere diretta ad eliminare il dolore e controllare la progressione delle lesioni poiché un osso necrotico, anche se esposto, non è di per sé dolente e può mantenere la sua funzione. Di fondamentale importanza l'opera di prevenzione primaria e secondaria degli Igienisti Dentali che devono concorrere all'obiettivo di ridurre il rischio di sviluppare BRONJ mediante l'esecuzione di sedute di igiene orale professionale, l'istruzione e la motivazione ad un'accurata igiene domiciliare ed il monitoraggio periodico del paziente. Sulla base dei dati desunti dalla letteratura e della nostra esperienza, abbiamo ipotizzato la suddivisione dei pazienti in cinque gruppi in base all'assunzione di BF ed alla presenza o meno di lesioni; 1) pazienti che si sottoporranno a somministrazione di BF; 2) pazienti in terapia con BF, senza lesioni, già inseriti in un protocollo preventivo; 3) pazienti in terapia con BF, senza lesioni, non inseriti in un protocollo preventivo; 4) pazienti in terapia con BF, con lesioni, nonostante l'attuazione di un protocollo preventivo; 5) pazienti in terapia con BF, con lesioni, mai inseriti in un protocollo preventivo. I protocolli, dopo la raccolta di un'accurata anamnesi con particolare attenzione a tipo e tempo di assunzione di BF e la coesistenza di fattori di rischio per BRONJ, prevedono: esame obiettivo intraorale ed extraorale con mappaggio di eventuali lesioni; documentazione radiografica e fotografica del cavo orale; valutazione dell'igiene orale e compilazione della cartella parodontale (profondità di sondaggio, livello di attacco clinico, indici di placca e sanguinamento, mobilità dentale, interessamento forcazioni); ricerca culturale di batteri e miceti; informazione del rischio; programmazione del protocollo di igiene orale professionale adeguato al gruppo di appartenenza; motivazione ed istruzione all'igiene orale domiciliare; inserimento in un programma di richiami periodici in relazione alla situazione orale ed al grado di compliance del paziente. È auspicabile una stretta collaborazione tra odontoiatri, igienisti dentali, oncologi, ematologi, internisti, radioterapisti, fisiatristi affinché, attraverso un approccio polispecialistico dei pazienti che assumono BF, si possa prevenire l'insorgenza della BRONJ.

## **Trattamento non chirurgico delle ONJ nei pazienti oncologici in terapia con bisfosfonati e.v.: proposta di un percorso terapeutico**

**Moretti F., Marchetti C., Pelliccioni G.A. (Chirurgia Orale e Maxillo-Facciale, Alma Mater Studiorum Università di Bologna)**

Tra i pazienti in trattamento con bisfosfonati e.v., Marx ha individuato due categorie principali: I) Classe 2: pazienti asintomatici senza osteonecrosi conclamata, che hanno già iniziato o hanno effettuato in passato terapia con bisfosfonati; II) Classe 3: pazienti con osteonecrosi conclamata (stage I: osteonecrosi singola, no dolore; stage II: osteonecrosi singola con dolore; stage IIIa: osteonecrosi multiple; stage IIIb: osteonecrosi >3 cm o fistola oro-cutanea o frattura patologica). L'incidenza dei pazienti in classe 3 non è ancora chiaramente definita. I dati forniti dalla letteratura sembrano indicare come tale effetto collaterale si attesti intorno a una percentuale compresa tra 6 e 10%. Il presente studio ha l'obiettivo di verificare se i pazienti in terapia con bisfosfonati e.v. in classe 2 possano subire trattamenti odontoiatrici senza sviluppare osteonecrosi e se i pazienti in classe 3 possano essere mantenuti liberi da sintomi senza effettuare chirurgie invasive. A questo scopo sono stati studiati due protocolli specifici. **Materiali e metodi:** 46 pazienti totali (17 classe 2 e 29 classe 3: 5 stage I, 14 stage II, 5 stage IIIa, 5 stage IIIb). Pazienti classe 2: piccoli interventi di chirurgia orale eseguiti previa detartrasi e profilassi antibiotica. Pazienti classe 3: detartrasi e terapia antibiotica a cicli. **Risultati:** 3/17 classe 2 hanno eseguito piccoli interventi di chirurgia orale senza passare in classe 3; 5/5 classe 3 stage I invariati; 14/14 pazienti classe 3 stage II → classe 3 stage I; 5/5 classe 3 stage IIIa invariati, tutti asintomatici; 2/5 pazienti classe 3 stage IIIb → classe 3 stage I; 3/5 classe 3 stage IIIb invariati, tutti asintomatici. Tutti i pazienti rimangono privi di sintomi al follow-up (4-42 mesi).

# **ONJ : UNA ESPERIENZA CLINICA SU 30 CASI**

**Mozzati M, Burzio D, Riso M, Scoletta M**

**Azienda Sanitaria “S.Giovanni Battista” di Torino**

## **Introduzione:**

Nel presente studio vengono analizzate: l'incidenza, le caratteristiche, i fattori predisponenti ( in particolare la calcemia) e gli esiti del trattamento in 30 pazienti con ONJ ed in terapia con BF.

Sono stati analizzati i profili di tutti i 30 pazienti, il valore calcemico medio, la frequenza di episodi e forme di ipocalcemia e gli esiti del trattamento terapeutico svolto secondo un protocollo facente riferimento alla stadiazione della lesione.

Non è stata ritrovata una chiara associazione fra estensione clinica della lesione e durata e tipo di terapia con bifosfonati, così come fra età e sesso dei pazienti ed entità della lesione .

Tutti i pazienti che svilupperanno ONJ presentano ipocalcemia nel periodo di osservazione rispetto ai controlli (soprattutto le forme gravi).

Per quanto riguarda gli esiti della terapia condotta, si è ottenuto: successo sintomatologico nel 83.3% dei soggetti; successo clinico nel 60% della casistica; 10% d'insuccesso e 30% di recidiva.

Lo zoledronato espone in maniera significativa al rischio di ONJ ( $p<0.05$ ); si è ritrovata una forte associazione fra insorgenza della lesione necrotica e durata del trattamento con BF.

Definire i criteri diagnostici ed eseguire la stadiazione della lesione ONJ è risultato utile nell'individuare in ogni paziente la terapia appropriata. Le recidive che si sono presentate sono da attribuire al complesso riconoscimento clinico e radiografico dei reali limiti della lesione.

## **ONJ : Trattamenti conservativi**

Mozzati M, Scoletta M

Azienda Sanitaria “S.Giovanni Battista” di Torino

La relazione prenderà in considerazione gli aspetti terapeutici conservativi delle lesioni ONJ da BF; in particolar modo verranno presi in esame i protocolli per la gestione delle ONJ di dimensioni comprese tra lo Stage Ia e IIIa di Marx.

Verranno presentati alcuni casi trattati con terapia ATB topica e sistemica per le lesioni con Stage Ia e Ib e altri in cui si è resa necessaria la chirurgia conservativa Stage IIa e IIb e Stage IIIa.

In quest'ultimo ambito si darà risalto all'utilizzo di tecniche di biostimolazione intraoperatorie come il PRGF e la piezosurgery. Tali presidi, infatti, hanno dimostrato una più rapida riepitelizzazione dei tessuti molli e una migliore guarigione e stabilità delle lesioni nel medio termine.

Verranno quindi analizzati i risultati dei trattamenti conservativi sui pazienti trattati negli ultimi anni.

## TASK FORCE IN SICILIA OCCIDENTALE PER L'OSTEONECROSI DEI MASCELLARI DA BF E SUA PREVENZIONE I E II: il PROMaB.

MUSCIOTTO A\*- CAMPISI G\* -MAUCERI N\*- e PROMaB\*\*

\* Dip. Scienze Stomatologiche "G. Messina" – Università di Palermo

\*\* Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico (AOUP) "P. Giaccone" – Università di Palermo

L'osteonecrosi dei mascellari (ONM) rappresenta una complicanza emergente, a medio-lungo termine, descritta originariamente solo a carico dei pazienti oncologici (e.g. con mieloma multiplo, metastasi ossee da carcinoma mammario o prostatico) trattati con bifosfonati (BF) per via parenterale (e.g. pamidronato o zoledronato). Di recente, la letteratura ha attenzionato e riportato l'evenienza –sia pure rara– di ONM anche in pazienti in trattamento con BF orali (e.g. Aledronato, Risendronato) per la cura e/o prevenzione dell'osteoporosi, giustificando l'esigenza di mettere a punto anche per tali pazienti soprattutto un protocollo di prevenzione I (in Italia Nota AIFA del 9 novembre 2006 con Obbligo di modifica degli stampati delle specialità medicinali contenenti bifosfonati per os).

Sulla base della letteratura internazionale che dal 2003 (anno della prima segnalazione di ONM associate alla terapia con BF) ha assistito ad una importante attività pubblicistica ed alla luce delle recenti normative AIFA in tema di osteonecrosi e BF, il **Settore di Medicina Orale** dell'Università di Palermo (Dip. Scienze Stomatologiche "G. Messina" dell'AOUP "P. Giaccone" – Università di Palermo) ha chiesto ed 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, per Prevenzione, Diagnosi, Terapia e Monitoraggio dell'ONM in pazienti in terapia attuale o pregressa con BF. In data 12/04/2007 il gruppo PROMaB ha ottenuto il patrocinio dell'Assessorato alla Sanità - Regione Sicilia - (Prot. n. 2779/2007) con l'obiettivo di svolgere attività di prevenzione (primaria, secondaria e terziaria) per ONM da BF.

I promotori e firmatari di PROMaB, dal punto di vista strettamente medico, hanno sviluppato un percorso metodologico integrato, riunendo le proprie competenze oncologiche, stomatologiche, chirurgiche, internistiche e radiologiche per determinare le dimensioni epidemiologiche nel bacino di utenza, applicare le linee guida per i protocolli terapeutici e per divulgare nell'ambito degli specialisti coinvolti le caratteristiche cliniche e patogenetiche delle ONM ed i protocolli di prevenzione. Il gruppo PROMaB coordinato dalla **prof. Giuseppina Campisi**, collaborata dalla dott. Anna Musciotto (PhD-student), svolge attività di prevenzione e terapia dell'ONM da BF, applicando criteri clinici e protocolli secondo le Linee Guida della Letteratura Internazionale e/o validati *in-progress* dallo stesso PROMaB.

Dal febbraio 2006, anno del primo caso sospetto e poi confermato di ONM giunto presso il Settore di Medicina Orale, ad oggi, i casi di ONM sono 34 (24 F; 10 M) di cui 5 insorti in pazienti in terapia con BF per la cura dell'osteoporosi, gestiti tutti con terapia farmacologica ed in casi selezionati con terapia chirurgica conservativa/resettiva. 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); la sostenibilità del progetto è strettamente correlata all'aggiornamento continuo dei nostri protocolli e risultati.

\*\***firmatari PROMaB**: Prof.ri Giuseppina Campisi, Matteo D'Angelo, Ignazio Carreca, Adriana Cordova, Marcello De Maria, Nicola Gebbia, Antonio Lo Casto, Franz Moschella, Giovam Battista Rini; Dott.ri Emilio Iannitto, Nicola Mauceri.

## **OSTEONECROSI DEI MASCELLARI DA BIFOSFONATI: ESPERIENZA CLINICA DELLA CHIRURGIA MAXILLO FACCIALE DI MESSINA**

E. Nastro Siniscalchi, L. Catalfamo, F. Romano, G. Lombardo, F.S. De Ponte.

Scuola di specializzazione in Chirurgia Maxillo-facciale Università degli Studi di Messina.

Lo scopo del presente lavoro è quello di descrivere l'esperienza clinica e chirurgica dell' U.O. di Chirurgia Maxillo-Facciale dell'Università di Messina sulla diagnosi e trattamento delle Osteonecrosi dei mascellari da bifosfonati (O.N.J.). E' stato esaminato un gruppo di 50 pazienti affetti da O.N.J. con particolare riferimento al tipo di farmaco, durata del trattamento, tempo e modalità di insorgenza della malattia. E' stato, inoltre, attuato un rigido protocollo di controllo delle lesioni, sia clinico (antibioticoterapia, igiene orale accurata, terapia antalgica, ove necessaria), che, in casi selezionati, chirurgico. La chirurgia è consistita prevalentemente in sequestrectomie su margini ossei radiologicamente indenni, evitando tecniche chirurgiche resettive e/o ricostruttive. L'insorgenza di ONJ è risultata essere attribuibile a manovre di chirurgia orale nella maggior parte dei casi. L'interruzione della terapia non ha significativamente mutato l'evoluzione clinica della lesione. L'utilizzo della antibioticoterapia mirata, previo esame batteriologico, ha determinato una remissione clinica nelle fasi acute, pur permanendo invariato il quadro radiologico. La terapia del dolore, in pazienti con VAS score superiore a 5, ha contribuito, unitamente alla terapia antibiotica, ad un considerevole miglioramento della qualità della vita del paziente. L'ossigeno terapia iperbarica, in accordo con quanto riportato in letteratura, ha dato risultati non univoci. Solo in casi selezionati, sulla base delle condizioni generali e della estensione delle lesioni, si è optato per la chirurgia allargata dei sequestri che ha dato risultati confortanti in termini sia clinici che radiologici.

Da tale esperienza risulta come sia ancora poco predicibile l'evoluzione della osteonecrosi dei mascellari da bifosfonati. Alla luce delle evidenze cliniche e delle esperienze riportate in letteratura, appare utile un approccio, ove possibile, conservativo che tenga conto delle condizioni generali dei pazienti affetti e della loro qualità di vita, evitando atteggiamenti chirurgici demolitivi.

La prevenzione rimane a tutt'oggi di fondamentale importanza.

## **FRACTURE THRESHOLD IN BREAST CANCER PATIENTS TREATED WITH ADJUVANT AROMATASE INHIBITORS**

Pancheri S , Zenari S, Boldini S, Giovanazzi B, Zanatta M, Dalle Carbonare L, Bertoldo F

Department of Biomedical and Surgical Sciences, University of Verona,Italy

Aromatase inhibitors (AI) in the adjuvant treatment of breast cancer patients are notoriously associated with an increased risk of fractures as opposed to tamoxifene therapy (ATAC trial). Prospective studies evaluating the long-term effects of AI treatment on bone mineral density (BMD) showed a relatively modest decrease in BMD after 2 years of treatment and no patients with normal BMD at baseline became osteoporotic at the end of observation. Actually it is not clear which patients should receive preventive measures. The latest ASCO guidelines identified BMD as a valid tool in treatment decision making. As the value of BMD T-score  $\leq -2.5$  for fracture threshold is applicable only for postmenopausal osteoporosis (PMO), and pathophysiology underlying AI induced bone loss may be different from PMO, we planned a pilot cross-sectional study to assess the BMD fracture threshold in AIs treated women. We compared lumbar and femoral neck BMD (Hologic Discovery A), vertebral fracture (vFX) prevalent number, Spine deformity Index (SDI), bone turnover markers among 21 breast cancer patients treated for one year with AIs (AI group), 96 PMO patients (PMO group) and 42 breast cancer patient not treated with AIs (BC group). The groups were comparable for age (52+ 5 y.o, 52+6 and 51.8+4 respectively) height and BMI. The three group did not differ for the number of prevalent vFX and SDI. Lumbar spine BMD T-score was  $-2.21 \pm 0.5$  in AI group,  $-2.53 \pm 0.3$  in PMO group and  $-2.49 \pm 0.5$  in BC group (p 0.042 ANOVA). Among marker of bone turnover, CTX was significantly higher in AI group than in PMO and BC groups ( $0.684 \pm 0.123$ ,  $0.427 \pm 0.185$  and  $0.408 \pm 0.210$  respectively; p 0.036 ANOVA). A weak inverse correlation between CTX and spine BMD T-score was found only in PMO and BC group (r 0.48 and r 0.32 respectively). These preliminary data suggest that independent predictive factors of fracture risk, i.e high bone turnover, could increase BMD fracture threshold in AIs treated patients compared to PMO patients or BC patients not treated with AI.

**Studio *ONJ007*: Efficacia della Prevenzione nello sviluppo di ONJ in Pazienti candidati o già in Trattamento con Bisfosfonati per Localizzazioni Ossee da neoplasia solida o ematologica e/o Osteoporosi; valutazione della efficacia studio *ONJ007* in Pazienti con ONJ in Trattamento con Bisfosfonati per Localizzazioni Ossee da neoplasia solida o ematologia e/o Osteoporosi.**

**Autori:** M. Pellegrini <sup>a</sup>; L. Tanganelli <sup>a</sup>, M. Battistoni <sup>a</sup>, M. Del Papa <sup>a</sup>; R. Laschi <sup>a</sup>; M. Rolla <sup>b</sup>; B. Barbara <sup>b</sup>; Gemma Rita Barsanti <sup>a</sup>; A. Melosi <sup>a</sup>; Paolo Rolla <sup>b</sup>; Arnaldo Savarino <sup>c</sup>; Roberto Tarchi <sup>d</sup>; Carlo De Santi <sup>e</sup>; Riccardo Piane <sup>f</sup>; Claudio Sabò <sup>g</sup>; Francesco Giannini <sup>h</sup>; Italo Fiorini <sup>i</sup>.

**Dipartimenti affiliati:** <sup>a</sup>Oncologia Medica; <sup>a</sup>ITT; <sup>a</sup>Psicologia Clinica; <sup>b</sup>Odontostomatologia; <sup>c</sup>Analisi Chimico Cliniche; <sup>d</sup>Medicina Nucleare; <sup>e</sup>Radiologia; <sup>f</sup>Otorinolaringoiatria; <sup>g</sup>Anatomia Patologica; <sup>h</sup>Diabetologia; <sup>i</sup>Biochimica Clinica.

**Ospedale “Campo di Marte” di Lucca**

**INTRODUZIONE:** Dal 31.12.1999 al 31.12.2007 il Dipartimento di Oncologia di Lucca ha effettuato un numero totale di 6401 somministrazioni di Bisfosfonati (BSF) per il trattamento di localizzazioni ossee da neoplasie solide o ematologiche e/o osteoporosi. Su un totale di 622 pazienti trattati 264 hanno ricevuto Pamidronate e 358 Zoledronato. Tra tutti i pazienti 10 (1,6%) hanno sviluppato osteonecrosi del mascellare e del mandibolare (ONJ), e 4 pazienti (0,06%) sospetto di ONJ. Considerando l'elevata incidenza di ONJ, abbiamo quindi disegnato uno studio osservazionale (*ONJ007*) per valutare l'efficacia della prevenzione nello sviluppo di ONJ in pazienti candidati o già in trattamento con BSF per il trattamento di localizzazioni ossee da neoplasie solide o ematologiche e/o osteoporosi. Lo studio include un protocollo di trattamento per i pazienti che hanno sviluppato ONJ con valutazione dell'eventuale beneficio clinico.

**PAZIENTI E METODI:** L'arruolamento, iniziato nel febbraio 2007 è tuttora in corso. Ad oggi sono stati reclutati 98 pazienti di cui 69 presentano tumore solido, 29 neoplasia ematologica. I pazienti sono suddivisi in classi. Classe 1: pazienti che devono iniziare BSF, classe 2: pazienti già in terapia con BSF; classe 3: pazienti con sospetto di ONJ; classe 4: pazienti con diagnosi di ONJ. I pazienti di classe 1 vengono sottoposti a trattamenti specifici per la cura e il controllo delle condizioni igieniche/antisettiche del cavo orale, e se necessario a trattamenti specifici per le estrazioni di elementi dentali gravemente compromessi; esecuzione periodica di esami strumentali ed ematochimici comprendenti PTH, glicemia, calcemia, albuminemia, fosfato e magnesio, funzionalità tiroidea. Nella sk. anamnestica vengono segnalate le eventuali terapie concomitanti e/o pregresse in particolare terapia ormonale; chemioterapia con Taxani, terapia antiangiogenetica, corticosteroidea, ecc. Alla classe 1 somministriamo scala HADS, alle classi 3 e 4 anche scala VAS. I pazienti con diagnosi di ONJ vengono ulteriormente suddivisi in 3 stadi in base alla sintomatologia, segni di flogosi ed esposizione ossee. Tutti i pazienti reclutati eseguono Rx OPT e SPECT/CT. Ai pazienti che mostrano dolore alla masticazione vengono suggerite ricette culinarie appositamente studiate in grado di aiutare la nutrizione del paziente. Tutti eseguono screening nutrizionale.

**OBIETTIVO:** efficacia in termini di prevenzione nello sviluppo di ONJ tramite controlli periodici che permettano di iniziare terapia con BSF in uno stato di perfetta salute del cavo orale. Studio efficacia di imaging nella diagnosi precoce di ONJ. Eventuale riduzione delle diagnosi di ONJ. Migliore QoL del paziente. Stima di incidenza annuale di ONJ e tipologia dell'evento. Tempo all'evento di ONJ. Studio degli eventuali fattori di rischio nello sviluppo di ONJ e degli eventi scatenanti. Efficacia del protocollo di trattamento in pazienti con diagnosi ONJ.

**CONCLUSIONI:**

Lo studio è tuttora in corso. Ma il dato più interessante ci sembra che l'attuazione dello studio *ONJ007* ha permesso un miglioramento nella gestione e nel trattamento dei pazienti in trattamento con BSF sia conseguente ad una miglior collaborazione di tipo multidisciplinare coinvolta in tale patologia, con relativa diminuzione dei tempi di attesa per l'esecuzione degli esami, sia nella corretta informazione dei pazienti e del personale sanitario coinvolgendo l'odontoiatra ed il medico di famiglia tramite invio di una lettera informativa.

## **IPERCALCEMIA**

Dr. Pier Luigi Piovano (SC Oncologia, Azienda Ospedaliera di Alessandria)

L'incidenza di ipercalcemia associata a tumore maligno, sebbene probabilmente in riduzione per l'attuale impiego dei Bisfosfonati nel paziente con neoplasia metastatica alle ossa, è stata stimata intorno al 20-30%.

L'ipercalcemia rimane una condizione clinica di frequente riscontro nelle neoplasie in stadio avanzato, rappresentandone non raramente l'evento terminale in quanto causa di insufficienza renale e di coma metabolico per tossicità sul SNC. E' pertanto un rilevante fattore prognostico negativo, condizionante una mediana di sopravvivenza dei pazienti che ne abbiano presentato un episodio intorno ai 30 giorni.

Numerosi fattori (paratormone, albumina serica, equilibrio acido base, farmaci) incidono sulla complessa omeostasi dello ione calcio e sono alla base delle diverse cause dell'ipercalcemia.

La stessa ipercalcemia associata a tumori maligni riconosce almeno 4 differenti meccanismi patogenetici:

- 1) Ipercalcemia osteolitica locale, 20% dei casi, da distruzione meccanica ossea da metastasi (T. mammario, Mieloma, Linfomi).
- 2) Ipercalcemia Umorale dei Tumori maligni (HHM), 80% dei casi, da produzione ectopica di PTH-rP (proteina correlata al PTH) anche in assenza di metastasi ossee (T. squamosi, renali, ovarici, endometriali e mammari).
- 3) Ipercalcemia da produzione di 1,25 diidrossi Vit. D, frequenza <1% (molti tipi di linfomi).
- 4) Ipercalcemia da produzione di PTH (iperparatiroidismo ectopico), frequenza <1% (circa 8 casi descritti finora).

La terapia, spesso da instaurare urgentemente, si basa da sempre sull'idratazione e sui diuretici dell'ansa per favorire la calciuresi, sulla correzione dell'ipofosfatemia per via orale, sull'impiego di corticosteroidi e di Calcitonina. Raramente sono state e vengono tuttora impiegate terapie con Mitramicina, Gallio nitrato per via endovenosa e la Dialisi.

Negli ultimi anni però i Bisfosfonati, in particolare lo Zoledronato, si sono imposti come trattamento standard di questa sindrome dimostrando una superiore efficacia quando associati o confrontati con la sola idratazione.

## **ONJ ASSOCIATA A LOCALIZZAZIONE DI MALATTIA MIELOMATOSA : DESCRIZIONE DI UN CASO**

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

**SC Ematologia, SC ORL-Chirurgia Maxillofacciale\*, SC Oncologia^,  
Dip Diagnostica per Immagini\*\*, Day Hospital Onco-ematologico^^  
Azienda Ospedaliera di Alessandria**

### **INTRODUZIONE:**

Nei pz affetti da mieloma multiplo (MM), la malattia ossea, intesa come osteolisi ed osteoporosi diffusa, riesce a raggiungere una incidenza del 70%. Più del 30% dei pz con MM sviluppa lesioni a livello della mandibola, soprattutto nelle fasi avanzate di malattia. I Bifosfonati (B) sono farmaci che inibiscono l'attività degli osteoclasti e quindi utilizzati nella cura e nella prevenzione della malattia ossea del mieloma e dei tumori solidi.

Negli ultimi anni è stata segnalata l'osteonecrosi mascellare e mandibolare da B (ONJ) come complicanza a lungo termine. Vogliamo descrivere il caso di una pz affetta da MM, che ha presentato un caso di ONJ, in cui l'istologia dell'osso ottenuta durante un intervento di sequestrectomia ha dimostrato la coesistenza di ONJ e di infiltrazione plasmacellulare da malattia.

### **CASO CLINICO :**

Pz. di anni 78, affetta MM IgGk stadio IIIA, diagnosi in altra sede nel maggio 2005, da allora trattata con cicli mensili di Alkeran e Prednisone + Zoledronato e RT su vasta lesione sacrale. Seguita da noi dall'ottobre 2005, continua terapia medica e viene avviata a screening ONJ con Rx ortopantomografia + visita maxillofaciale. La pz si presentava edentula, portatrice di protesi totale superiore da 30 anni; eseguita ribasatura della protesi a causa di piccola lesione da decubito al fornice superiore dx, risolta. Si proseguiva con B mensili.

Nel novembre 2006 si evidenziava tumefazione in sede 1° quadrante ed alla palpazione ascesso franco; alla TAC sospetta osteonecrosi a sin, negativa a dx. Veniva iniziata terapia medica con amoxicillina + metronidazolo e si poneva divieto di utilizzare la protesi. Dicembre 2006: continuava terapia medica senza beneficio. Ad una TAC eseguita a gennaio 2007, quadro suggestivo per ONJ e non risposta a terapia medica.

Veniva quindi eseguito un intervento di sequestrectomia.

L'esame istologico dell'osso asportato evidenziava necrosi associata ad area di infiltrazione plasmacellulare di malattia. Successivamente la pz presentava progressione di malattia con aumento della CM e dell'infiltrazione plasmacellulare midollare con altre lesioni ossee.

### **DISCUSSIONE :**

Il coinvolgimento della regione mandibolare nei pz affetti da MM e' noto da tempo ed è stimato tra il 17 % (Witt) ed il 30 % (Vieira) .

I B, analoghi del pirofosfato, potenti inibitori dell'attività osteoclastica, rimangono un presidio irrinunciabile nella terapia della malattia ossea del MM e di altre neoplasie solide.

In questi ultimi anni vi è stato un progressivo aumento nelle segnalazioni di ONJ in pz trattati per lunghi periodi con B.

La nostra pz all'esame istologico su biopsia ossea presentava la coesistenza di ONJ e di infiltrazione plasmacellulare di malattia. A tutt'oggi, questa associazione è stata segnalata solo nel lavoro di Bedogni e coll. in 2 pz con neoplasia solida. Tutto questo ci fa riflettere su quante siano le incertezze riguardo alla diagnostica strumentale (TAC, RMN, PET, Scintigrafia), sulla loro sensibilità e specificità e sull'utilità della biopsia nei casi dubbi o con presentazioni anomale.

## **Epidemiologia dell'osteonecrosi mascellare e mandibolare (ONJ) da difosfonati.**

Lorenzo Richiardi, Claudia Galassi

(Serv. Epidemiologia dei Tumori - CPO Piemonte, Torino)

**Abstract:** La Osteonecrosi Mandibolare e Mascellare (Osteonecrosis of Jaws, ONJ) è un grave effetto collaterale recentemente riconosciuto che complica il decorso clinico di pazienti con mieloma e metastasi ossee da tumori solidi trattati con Difosfonati (BP). Le manifestazioni cliniche sono caratterizzate inizialmente da sequestro osseo che può rimanere silente o paucisintomatico anche per un tempo relativamente lungo. A seguito di infezione batterica il quadro clinico frequentemente evolve in osteomielite e diventa fortemente sintomatico. Si presume che i BP diano luogo ad osteonecrosi attraverso un meccanismo antiangiogenetico, ma molte sono le incertezze su meccanismi fisiopatologici e patogenetici. L'incidenza di osteonecrosi nei pazienti trattati è ignota mentre la prevalenza riportata nelle casistiche pubblicate varia da <1% a 10-12%. Anche i fattori di rischio sono in gran parte sconosciuti: nella stragrande maggioranza dei casi l'osteonecrosi è preceduta da interventi invasivi di natura odontoiatrica (estrazioni dentarie, interventi chirurgici), ma casi di osteonecrosi si sono verificati anche in pazienti non precedentemente sottoposti a chirurgia. Per quanto riguarda i fattori predisponenti, l'insorgenza di osteonecrosi è stata associata alla durata del trattamento, ancorché siano stati descritti casi anche dopo pochi mesi di trattamento, al tipo di trattamenti concomitanti (farmaci antiangiogenetici, corticosteroidi), ad alterazioni metaboliche come ipocalcemia e iperparatiroidismo. Inoltre questo evento avverso sembrerebbe più frequente in pazienti con mieloma multiplo rispetto a pazienti con metastasi ossee da tumori solidi. I dati finora disponibili derivano in larga parte da "case series" e da analisi retrospettive di gruppi eterogenei di pazienti.

## **La prevenzione odontoiatrica riduce il rischio di sviluppare ONJ in pazienti con metastasi ossee da tumori solidi in trattamento con bisfosfonati: esperienza dell'Istituto Tumori di Milano**

Ripamonti C, Fagnoni E, Maniezzo M\*, Campa T, Cislaghi E\*, Brunelli C

Ambulatorio e Day Hospital di Terapia del Dolore e Cure Palliative, Fondazione IRCCS, Istituto Tumori di Milano

\*Consulenti odontoiatrici

**Background:** L'ONJ è un evento non comune che si può manifestare in pazienti oncologici sottoposti a regimi terapeutici che includano i bisfosfonati. Poiché le patologie dentali e gli interventi al cavo orale sono stati identificati come essere i principali fattori di rischio nel determinare l'insorgenza di ONJ, è stato suggerito che, a scopo preventivo, in questi pazienti venga effettuato uno screening del cavo orale. (Ruggiero J Oral Max Surg 2004). Abbiamo pertanto analizzato presso la nostra istituzione la frequenza di comparsa dell'osteonecrosi prima e dopo l'applicazione di misure preventive per le patologie del cavo orale.

**Materiali e metodi:** Dall'Aprile 2005, 154 pazienti consecutivi in trattamento con bisfosfonati (gruppo POST) sono stati sottoposti ad una valutazione basale del cavo orale (visita odontoiatrica +/- panoramica) per individuare potenziali patologie o la eventuale necessità di cure dentali. Tale osservazione è stata mantenuta per tutta la durata del trattamento con BPs. Dal gennaio 1999 al febbraio 2007 è stata inoltre condotta una valutazione retrospettiva su 812 pazienti affetti da tumore con metastasi ossee e in trattamento con bisfosfonati che non sono stati sottoposti a prevenzione odontoiatrica basale (Gruppo PRE). La comparsa di ONJ è stata valutata sia in termini percentuali (numero di casi per numero di pazienti a rischio), sia come incidenza (IR) (numero di casi per periodo di rischio per persona). La differenza tra i due gruppi è stata valutata mediante test di Fisher ad una coda e presentata come differenza di percentuale di incidenza (IRD) ed intervallo di confidenza del 95%.

**Risultati:** il 73% della popolazione totale (966 pazienti; M/F=255/711) era affetta da tumore della mammella. 244 pazienti avevano ricevuto acido zoledronico (ZOL), 600 pazienti pamidronato (PAM), 79 PAM seguito da ZOL, e 43 Clodronato (CLO) o PAM/CLO. L'incidenza globale di ONJ è stata del 2.9% (ZOL/PAM +ZOL=19 casi, PAM=9). Nel gruppo PRE e POST i casi di ONJ sono stati rispettivamente 27 (3.3%) and 1 (0.6%) (p =0.048). Considerando il gruppo di pazienti esposti al trattamento ZOL/PAM+ZOL, l'applicazione di misure preventive odontoiatriche ha portato ad una consistente riduzione della percentuale di ONJ (gruppo PRE 8.7% vs gruppo POST 0.9%, p =0.002). L'incidenza di ONJ relativamente al totale dei pazienti trattati con BPs è stata di 0.03/anno per il gruppo PRE e 0.007/anno per il gruppo POST (IRD=0,0023, CI 95%: 0,0045-0,041)

**Conclusioni:** la nostra esperienza dimostra che l'applicazione costante di misure preventive odontoiatriche prima ed in corso di terapia con BPs è in grado di determinare una riduzione del 75% nell'incidenza di ONJ. Tale evidenza supporta l'importanza di adottare tali misure in tutti i pazienti sottoposti al trattamento con BPs.

## OSTEONECROSIS OF THE JAW (ONJ) ASSOCIATED WITH THE USE OF BIPHOSPHONATES: A RETROSPECTIVE ANALYSIS

V Rotella\*, S Gasperoni\*, AI Rispoli\*, F Mazzoni\*, L Doni\*, L Antonuzzo\*, D Bianchini\*, M M Mela\*, L Vannini\*, G Ficarra°, F Beninati°, P Tonelli° and F Di Costanzo\*.

\*SOD Oncologia Medica Azienda Ospedaliera Universitaria “Careggi” Firenze; °Dipartimento di Patologia Orale ed Odontostomatologia Azienda Ospedaliera Universitaria “Careggi” Firenze, Italy.

**Background:** Osteonecrosis of the jaw (ONJ) due to bisphosphonate use is characterized by the unexpected appearance of necrotic bone in the jaw (65%), the maxilla (26%) or other bones (9%). This condition occurs in 6-10% of patients (pts) with malignancy and it is more common in females than in males (F:M=3:2). **Patients and Methods:** Since November 2007, we performed a retrospective analysis in 40 pts with ONJ treated by bisphosphonates therapy. Patients were 65 years old as average, out of them 55% were female. Most oncologic diagnoses included multiple myeloma (38%), breast cancer (30%), prostate cancer (10%), Non Hodgkin Lymphoma (8%), lung cancer 5% and others. Zoledronate was used in 65% of pts, pamidronate in 18% while 10% received sequential pamidronate and zoledronate. Alendronate, clodronate were used in 2,3% of pts. The zoledronate was administrated for 6 months to 10% of pts, for 1 year or less to 25%. 23% of pts prolonged the therapy for 2-3 years while 23% for more of 4 years. For 19% pts data are not available. Bisphosphonates were administrated in combination with chemotherapy and high dose of steroid therapy to 38% of pts, antiangiogenetic drugs as thalidomide to 13%. All pts had clinic diagnosis of ONJ. 63% of pts had received recent dental procedures. In 4 cases, osteonecrosis was spontaneous. The common ONJ site was jaw (62 %), maxilla (30%) and both 8%. The ONJ treatment with antibiotics and NSAIDs was combined with minor surgery in 25% of cases or with hyperbaric oxygen in 5%. **Results and conclusion:** After ONJ treatment 38% of pts continued having bones necrosis, 15% obtained an improvement of ONJ with pain relief, 13% presented serious complications like fistula while 10% had a complete resolution of ONJ. One pt died because of complications of ONJ. These data show that ONJ due to bisphosphonates therapy is a serious complication for oncological pts and requires an accurate diagnosis and an appropriate therapy.

## **CARCINOMA MAMMARIO LUNGOSOPRAVVIVENTE CON METASTASI OSSEE: CASE REPORT.**

Chiara Saggia, Alberto Muzio, Daniela Degiovanni e Mario Botta  
S.O.C. Oncologia Ospedale S. Spirito Casale Monferrato

**Introduzione:** l'incremento della sopravvivenza delle pazienti affette da carcinoma mammario metastatico osseo è un dato descritto in letteratura ed è nell'ordine del 25% a 5 anni dalla diagnosi di malattia metastatica.

**Case Report:** presentiamo un caso clinico unico nella nostra esperienza di una paziente, in vita a distanza di 27 anni dalla diagnosi di neoplasia e di 21 anni dal riscontro di malattia metastatica ossea.

Nel 1981, all'età di 44 anni, è stata sottoposta a mastectomia destra secondo Patey con linfadenectomia ascellare per carcinoma lobulare infiltrante pT2a pN1 cM0. ER e PgR positivi. Successivamente ha eseguito RT per totale 50 Gy, chemioterapia adiuvante secondo lo schema CMF per 6 cicli e terapia ormonale con tamoxifen per 5 anni.

Nel 1987 per dolore osseo elettivo all'emicostato sx ha eseguito RX mirata e scintigrafia ossea che hanno documentato lesione osteolitica all'11 costa sx, per cui è stata sottoposta a RT per totale 36 Gy e a terapia con medrossiprogesterone acetato per 2 mesi con risposta completa di malattia. I successivi controlli clinici sono sempre risultati negativi sino al 1996, quando la scintigrafia ossea ha evidenziato captazione alla 10 costa sx. L'RX mirata e la TC con mdc hanno indicato l'unicità della lesione litica che è quindi stata asportata. L'esame istologico ha confermato l'origine mammaria della metastasi ER e PgR positiva. La paziente ha, quindi, eseguito 12 cicli di chemioterapia con Vinorelbina + 5FU e ha iniziato terapia con exemestane che ha proseguito per 5 anni in assenza di malattia evidente.

A giugno 2005 è stata diagnosticata una lesione di tipo misto litico-addensante a D9 per cui ha eseguito RT per totale 27 Gy e ha iniziato terapia con letrozolo e con acido zoledronico di cui ha eseguito somministrazioni ogni 4 settimane sino a dicembre 2006, quando gli esami di ristadiazione hanno confermato risposta parziale a livello di D9 in assenza di altre localizzazioni secondarie. Nel 2007 il quadro clinico è rimasto invariato e la paziente è stata sottoposta a terapia con acido zoledronico a cadenza trimestrale. Attualmente la paziente non presenta ripresa di malattia è in ottimo performance status, prosegue la terapia ormonale, ma ha sospeso la terapia con acido zoledronico.

**Discussione:** abbiamo pensato di discutere questo caso non solo perché raro per la lunga sopravvivenza della paziente, ma soprattutto perché ci ha posto diverse problematiche: quando iniziare e quando sospendere la terapia con bifosfonati? è corretto eseguire una terapia di "mantenimento" con bifosfonati e per quanto tempo e con quale periodicità?

Questi interrogativi, ancora di così difficile risposta, saranno probabilmente sempre più frequenti nella nostra pratica clinica grazie all'aumento dell'attività e dell'efficacia dei trattamenti oncologici.

## **DUE CASI DI OSTEONECROSI DELLA MANDIBOLA DA PAMIDRONATO**

Tonso A, Mosca Siez ML, Badone M, Bertinieri G.

Divisione di Medicina Interna - Ospedale di Biella

I bifosfonati (BP) sono farmaci di supporto nella terapia di patologie oncoematologiche. Vengono utilizzati prevalentemente per il trattamento dell'ipercalcemia e delle lesioni litiche nel mieloma multiplo (MM). Sono generalmente ben tollerati, tuttavia è stata segnalata la potenziale insorgenza di osteonecrosi della mandibola (ONJ), inizialmente descritta solo per zoledronato, è risultata poi comune ad altri BP.

Presentiamo 2 casi di ONJ in terapia con pamidronato.

Alla paziente S. L. di 77 anni venne diagnosticato nel 2003 un MM IgG  $\lambda$  stadio IB. Alla diagnosi era asintomatica, presentava anemia (Hb 8,3 g/dl), ipogammaglobulinemia, creatinina e calcemia normali. Era portatrice di protesi dentaria metallica e riferiva infezioni recidivanti al cavo orale. Avviò terapia con pamidronato 90 mg al mese. Nel 2004 insorsero dolori ossei, intraprese terapia con alkeran e prednisone con parziale risposta. Nel 2005 peggiorarono i disturbi gengivali e comparve una fistola cutanea al mento. L'Rx della mandibola del 2006 evidenziò un'area radiotrasparente con erosione ossea, la successiva TAC documentò la presenza di vasta zona di riassorbimento osseo interessante i versanti corticali interno ed esterno con imbibizione dei tessuti molli circostanti riferibile a processo flogistico. Si sospettò ONJ da pamidronato e fu sospeso. Gli esami colturali sull'essudato risultarono positivi per flora polimicrobica. Ci fu scarsa risposta alle terapie antibiotiche. Data la persistenza della fistola infetta ripeté la TC che rilevò una estensione dei fenomeni di rimaneggiamento osseo, aree osteolitiche multiple con interruzioni della corticale suggestivo di ONJ. La paziente morì dopo pochi mesi per complicanze sistemiche.

Alla paziente S. G. di 65 anni nel 2001 fu diagnosticato MM IgGk Stadio III A, eseguì presso altro centro allotrapianto da sorella, la malattia recidivò e fu sottoposta a terapia con talidomide e desametasone (DEX) nel 2004-2005 senza risposta, quindi bortezomib e DEX (2006-2007). In agosto 2007 sospese pamidronato in previsione di estrazione dentaria, poi eseguita in ottobre. Il successivo Rx della mandibola evidenziò un'estesa area di riassorbimento osseo, si ipotizzò una ONJ da pamidronato. Ha avviato laserterapia che risulta ancora in corso.

L'osteonecrosi della mandibola da BP è una complicanza relativamente frequente in soggetti con patologie dentarie o in caso di interventi al cavo orale eseguiti in terapia. Data la farmacocinetica la sospensione del farmaco nelle forme conclamate non si è dimostrata utile, è invece indicata prima di ogni intervento al cavo orale. Sono disponibili linee guida per la prevenzione, la diagnosi ed il trattamento di tale complicanza (il controllo del dolore e delle complicanze infettive). L'aspetto preventivo risulta fondamentale individuando i soggetti a rischio.

## FISIOPATOLOGIA DELL'OSSO

MARCELLO TUCCI (SC Oncologia, ASO Orbassano)

Lo studio del microambiente osseo ha permesso di comprendere che la metastasi scheletrica non è un evento casuale, essa è infatti il risultato di una complessa interazione tra fenotipo cellulare neoplastico e caratteristiche anatomiche e suscettibilità del sito metastatico all'attecchimento ed alla crescita tumorale.

La concezione che attualmente prevale è che, nella compagine della neoplasia, esistano cloni cellulari, dotati di forte tropismo per il tessuto osseo e che la metastatizzazione sia un processo selettivo, influenzato da fattori intrinseci, propri della cellula tumorale, ed estrinseci, relativi all'ospite. Questa sorta di "selezione clonale" potrebbe avvenire a livello del tumore primitivo o nella fase di disseminazione ematica. L'organotropismo dei carcinomi per il tessuto osseo si basa sui seguenti presupposti:

- molecole circolanti, prodotte dal catabolismo dell'osso, come i frammenti del collagene di tipo 1, hanno dimostrato di esercitare un'azione chemiotattica nei confronti delle cellule tumorali,
- l'adesione delle cellule tumorali all'endotelio vascolare dell'osso è dovuta alla presenza di glicoproteine organo-specifiche, presenti sulla membrana cellulare,
- i sinusoidi midollari sono privi di membrana basale e presentano ampie fenestrature tra le cellule endoteliali, facilitando così la fuoriuscita delle cellule neoplastiche,
- la predilizione, da parte delle cellule neoplastiche, per il tessuto osseo, è dovuta alla presenza locale di fattori di crescita e citochine che creano un microambiente ottimale per l'impianto metastatico scheletrico (seed and soil theory). L'impianto della cellula neoplastica comporta, infatti, una serie di eventi a catena che sono il risultato dell'interazione tra tumore e tessuto osseo dell'ospite. Le cellule dei carcinomi scernono e favoriscono la secrezione, abnorme e non soggetta a fisiologico controllo, degli stessi fattori che stimolano l'attività osteoblastica ed osteoclastica in vitro. Il risultato dell'interazione tra cellule tumorali e microambiente osseo è la perdita della sequenza ordinata, riassorbimento e neoapposizione, tipica del rimodellamento fisiologico, con formazione di aree di osteolisi, in cui l'attività di osteosintesi è assente o comunque scarsa, oppure di aree di più o meno marcata neoapposizione.

Bisogna inoltre sottolineare che la matrice ossea è ricca di fattori di crescita, che liberati durante il processo di osteolisi tumorale, sono in grado di stimolare la proliferazione e l'attività delle cellule neoplastiche. Tali complesse interazioni fisiopatologiche conducono pertanto ad un circolo vizioso con tendenza all'autoamplificazione, che da un lato altera il processo di rimodellamento osseo fisiologico, dall'altro facilita la progressione di malattia.

## **BRONJ: CONSIDERAZIONI CLINICHE E FISIOPATOLOGICHE**

*C. VIVIANI, M. DUVINA, L. BRANCATO, A. BORGIOLI, P. TONELLI*

DIPARTIMENTO DI ODONTOSTOMATOLOGIA - UNIVERSITA' DI FIRENZE  
SERVIZIO DI CHIRURGIA ORALE - SOD ODONTOSTOMATOLOGIA  
AOU CAREGGI FI

L'osteonecrosi dei mascellari è una osteomielite cronica indotta dall'assunzione di aminobifosfonati per prevenire le complicanze osteolitiche e l'ipercalcemia maligna di neoplasie a spiccato trofismo osseo, come il mieloma multiplo ed i tumori della mammella, prostata, polmone, rene e colon.

Incide tra l'8 ed il 12% dei pazienti oncologici che ne abbiano assunti per via endovenosa e nello 0,01% dei soggetti osteoporotici che li abbiano ricevuti per via orale.

Il danno osseo è riconducibile alla spiccata affinità di legame di questi farmaci per l'idrossiapatite, alla quale si legano sopprimendo la funzione osteoclastica, inibendo il turnover osseo, bloccando la proliferazione delle cellule endoteliali ossee. Ciò comporta la riduzione della vascolarizzazione ossea, la capacità osteoriparativa, la perdita di elasticità del segmento mascellare che diviene più suscettibile al danno meccanico.

Fattori concausali della malattia sono rappresentati dalle terapie corticosteroidi e chemioterapiche associate ai bifosfonati e da fattori locali di pertinenza odontoiatrica, riconducibili a condizioni in grado di avviare il processo osteomielitico, come patologie dento/parodontali, eccessiva pressione sulle mucose orali di manufatti protesici, manovre di chirurgia orale.

I quadri clinici della malattia sono riconducibili, come suggerito dall'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons in più fasi peggiorative: una prodromica con presenza di sequestri multipli ma asintomatica e altre tre nelle quali l'area di necrosi ossea si espone progressivamente fino a dare complicanze ascessuali o frattura.

# **AGGIORNAMENTI SISBO**

(Società Italiana Studio Bisfosfonati in Odontoiatria)  
Prof Raffaele Volpi

Recenti linee guida e un test che diagnostica preventivamente il livello di rischio individuale dei pazienti. TEST:C-terminal cross linked telopeptide (CTX)-è un marker sierico del turnover osseo.

CTX minore di 100pg/ml (alto rischio)

CTX compreso tra 100-150 pg/ml (rischio moderato)

CTX superiore a 150 pg/ml (rischio minimo o nullo)

Fare riferimento al CTX in tutti gli stadi della malattia.

Per i pazienti che assumono bisfosfonati da meno di tre anni (fare CTX), la maggior parte delle procedure sarebbero sicure.

Dopo i 3 anni il rischio aumenta. E' utile interrompere l'assunzione di bisfosfonati 3-4 mesi prima di procedure odontoiatriche, praticare il CTX. Se il CTX è = o maggiore di 150 pg/ml si possono eseguire i trattamenti dentali. E dopo 4-5 mesi si possono riassumere i bisfosfonati.

I pazienti oncologici e che assumono corticosteroidi sono quelli più a rischio. E' da notare che sono segnalati aumenti di osteonecrosi dei mascellari in pazienti trattati con farmaci antineoplastici che non hanno mai assunto bisfosfonati e che non hanno fatto radioterapia, e pazienti con patologie cardiovascolari.

Da tenere d'occhio i pazienti diabetici e quelli che presentano insufficienze vascolari arterovenose. La trombofilia e l'ipofibrinolisi sono considerati importanti fattori scatenanti.

Noi consigliamo di eseguire insieme al CTX sierico, anche NTX urinario, un check-up emocoagulativo (PT,INR,PTT) , la conta delle piastrine, dosaggio della vitamina k , calcemia. Per quanto riguarda la terapia è utile far fare sciacqui con bicarbonato di sodio (neutralizza il PH acido e l'accumulo di fosforo nelle ossa mascellari); e soluzione fisiologica . Prescrivere abbondanti dosi di vitamina E (tocoferolo) e Pentossifillina.

Molto utile anche l'utilizzo intermittente e a basse dosi di ormone 1/38 ricombinato paratiroideo (teriparatide) : nome commerciale Forteo.

La Pentossifillina inibendo la fosfodiesterasi eritrocitaria determina un aumento del contenuto in ATP degli eritrociti con conseguente migliore efficienza della pompa del calcio e riduzione dei livelli intraglobulari dello stesso.

Il ripristino dei normali meccanismi di produzione e conservazione dell'energia intracellulare del globulo rosso (normalizzazione del tenore intraeritrocitario di ATP in corso di insufficienze arteriose periferiche), tende a correggere lo stato di iperviscosità ematica fondamentalmente sostenuto dall'irrigidimento delle emazie.

L'impiego del farmaco è reso ancor più razionale da ulteriori attività utilmente sfruttabili: un effetto antiaggregante piastrinico dipiridamolo-simile, un effetto vasoattivo e un effetto defibrinogenante.

Alcuni studiosi stanno utilizzando anti coagulanti a basso peso molecolare e a basse dosi (enoxeparina) .

L'ossigeno iperbarico è utile perchè pazienti che non rispondono alla prima e alla seconda applicazione potrebbero rispondere alla terza e alla quarta applicazione, sempre con appropriata terapia antibiotica. Utile anche l'ozono terapia e la stimolazione elettrica (piezosurgery).

Noi , come società scientifica ci occupiamo dello studio sulle applicazioni locali dei bisfosfonati in implantologia e parodontologia dove abbiamo riscosso risultati molto incoraggianti, e ci occupiamo anche dello studio della fisiopatologia delle osteonecrosi e delle future terapie mediche.

## **RICORDATEVI SEMPRE:**

**APPROCCIO DIVERSO PER I PAZIENTI CHE ASSUMONO BISFOSFONATI ORALI RISPETTO A QUELLI ENDOVENA PER PAZIENTI ONCOLOGICI**

**-ANAMNESI (FONDAMENTALE)**

**-PAURA (NO)**

**-PANICO (NO)**

**-ATTENZIONE (SI)**

## **Electrolyte abnormalities and side effects of zoledronate in patients with bone metastases.**

Monica Zuradelli<sup>1</sup>, Giovanna Masci<sup>1</sup>, Giuseppe Biancofiore<sup>1</sup>, Giuseppe Gullo<sup>1</sup>, Matteo Simonelli<sup>1</sup>, Marta Scorsetti<sup>2</sup>, Pierina Navarria<sup>2</sup>, Flavio Tancioni<sup>3</sup>, Marco Berlusconi<sup>4</sup>, Riccardo Rodriguez y Baena<sup>3</sup>, Emanuela Morengi<sup>1</sup> and Armando Santoro<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology and Hematology, <sup>2</sup>Radiotherapy Unit, <sup>3</sup>Neurosurgery Unit, <sup>4</sup>Trauma Unit, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milan, Italy

### Address correspondence to:

Monica Zuradelli, MD  
Dipartimento di Oncologia Medica ed Ematologia  
Istituto Clinico Humanitas  
Via Manzoni 56, 20089 Rozzano (Milano), Italy  
Tel: +39-02-8224 4911 Fax: +39-02-8224 4591  
e-mail: monica.zuradelli@humanitas.it

Keywords : bisphosphonates, electrolyte abnormalities, metastasis, zoledronic acid.

### **ABSTRACT**

Purpose: The primary aim of this study was to establish the actual incidence of hypocalcemia and elevation of serum creatinine during treatment with zoledronic acid. Skeletal-related events (SREs) and side effects were also assessed.

Patients and methods: Serum creatinine and calcium levels were evaluated in 240 consecutive patients (83 males, 157 females, mean age 59.8 years) with metastatic bone lesions from different solid tumors, treated with at least one infusion of zoledronic acid at our Institution.

Results: Overall, 93/240 patients (38.8%) developed hypocalcemia: G1 in 45 patients (48.4%), G2 in 37 (39.8%) and G3 in 10 (10.8%) and G4 1 (1.1%). The median time-to-occurrence of hypocalcemia (any grade) was 2.3 months after the beginning of the treatment (range 0–34.9). Increased serum creatinine was observed in 33/240 patients (13.7%), of whom 19 had G1 (57.6%), 11 had G2 (33.3%) and 3 had G3 (9.1%). The median time to maximum serum creatinine increase (for any grade) was 4.7 months (range 0-29.2). Seventy-seven out of 240 patients (32.1%) experienced at least one SRE following the beginning of the treatment. Overall, 91 SERs were recorded: 47 patients (19.6%) had skeletal fractures, 34 (14.2%) received bone radiotherapy, 6 (2.5%) had bone surgery and 4 (1.7%) had spinal cord compression. The median time to first SRE was 7 months (0-28). Fifty-six out of 240 patients (23%) experienced at least one adverse event. We recorded bone pain in 27 patients (11.3%), pyrexia in 23 (9.6%), vomiting in 4 (1.7%), shivers in 3 (1.3%) and nausea in 2 (0.8%). Four patients (1.6%), 3 with breast cancer and 1 with kidney cancer developed osteonecrosis of the jaw after a median treatment of 12 months (range 10.17).

Conclusions: The reported high incidence of hypocalcemia and serum creatinine increase strongly supports the need for accurate monitoring of plasma calcium and creatinine levels.