

# **I bifosfonati nei pazienti oncologici ed ematologici**

**ONJ : la clinica....**

**Alessandria**

**14 maggio 2008**

**Vittorio Fusco**

**SOC Oncologia**

**Az. Ospedaliera di Alessandria**

" GRANDE

E' IL DISORDINE

SOTTO IL CIELO... "

**I Bifosfonati (Difosfonati) (Bisfosfonati)**  
*(bisphosphonates)*

**sono farmaci utilissimi  
che hanno migliorato  
la prognosi / qualità di vita  
dei pazienti con**

- ipercalcemia maligna
- mieloma
- metastasi ossee da tumori solidi
- osteoporosi primaria
- osteoporosi secondarie
- morbo di Paget osseo

**ma...**

**Dicembre 2002 : primo caso di  
ONJ segnalato alla Novartis**

**2003-2004 : primi reports  
in letteratura**

**Da allora  
incremento progressivo  
delle segnalazioni**

# ONJ

- **Definizione**
- **Quadro e decorso clinico**
- **Diagnostica e staging**
- **Aspetti relativi ai BP**
- **Riflessioni**

**Non esiste un nome codificato**

**Osteonecrosis of Jaw (Jaws) (ONJ)**

**Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaws**  
**(BRON) (BRONJ)**

**Chemo-osteonecrosis**

**Osteo (chemo) necrosis**

**Avascular necrosis ....**

**Bis-Phossy-jaw**

**Jaw avascular bone necrosis**

**Ecc. ecc**

### BRONJ Case Definition

To distinguish BRONJ from other delayed healing conditions, the following working definition of BRONJ has been adopted by the AAOMS:

*Patients may be considered to have BRONJ if all of the following three characteristics are present:*

1. Current or previous treatment with a bisphosphonate;
2. Exposed bone in the maxillofacial region that has persisted for more than eight weeks; and
3. No history of radiation therapy to the jaws.

It is important to understand that patients at risk for BRONJ or with established BRONJ can also present with other common clinical conditions not to be confused with BRONJ. Commonly misdiagnosed conditions may include, but are not limited to, alveolar osteitis, sinusitis, gingivitis/periodontitis, caries, periapical pathology and TMJ disorders.

AAOMS 2006

**Una definizione restrittiva (necessaria...?)**

**Primi anni : casi radiotrattati (creduti localizzazioni di malattia)**

**Ma esistono casi con comparsa tardiva di “osso esposto”  
o senza osso esposto ma con fratture, fistole, ecc.**

Se anche c'è definizione,

**NON C'E' CODICE IDENTIFICATIVO**  
che rappresenti la ONJ

- **Impossibili statistiche**

- **Non riconoscimento economico (DRG)**

→ **AIFA : varie voci “descrittive”**

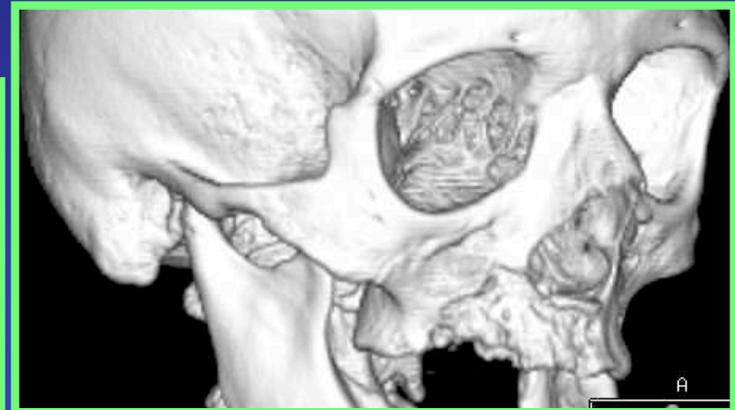
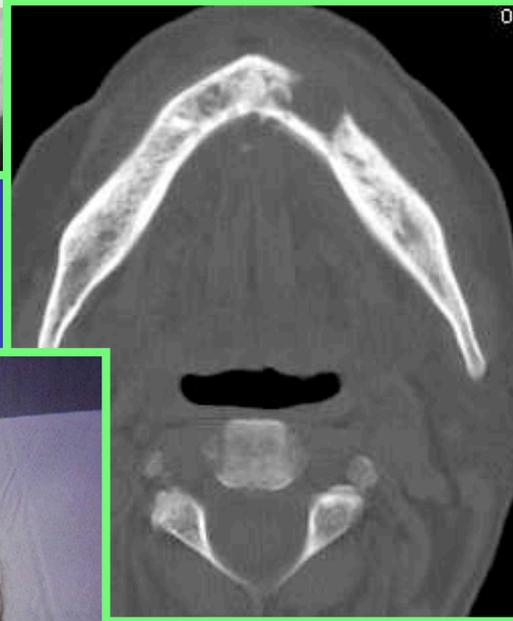
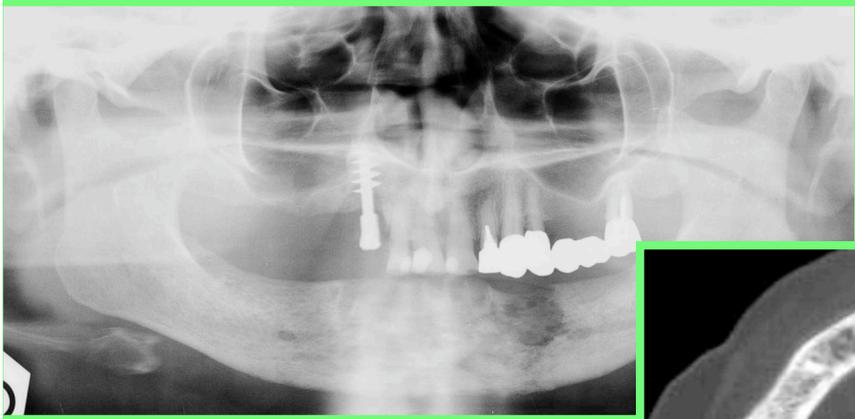
→ **USA : casistiche assicurative con codici  
surrogati (es. patologia oncologica o osteoporotica  
+ intervento chirurgico sulla mascella o mandibola,  
ecc.)**

(Zavras 2006, Wilkinson 2007, Pazianas 2007, ecc.)

# ONJ

- **Definizione**
- **Quadro e decorso clinico**
- **Diagnostica e staging**
- **Aspetti relativi ai BP**
- **Riflessioni**

# ASO Alessandria 2005



## ONJ correlata ai bifosfonati



**FIGURE 1.** Exposed necrotic maxillary bone in a patient receiving zoledronic acid for 6 months. The patient had posterior maxillary extractions performed 4 months earlier. (Courtesy of Dr Jay Neugarten, New Hyde Park, NY.)



## Ampia variabilità in

- modalità di esordio (durante e dopo BP)
- sintomaticità (dolore, infezioni, ecc.)
- decorso clinico (spontaneo / dopo terapia)

# SINTOMI E SEGNI

- Osso esposto necrotico, ulcerazioni gengivali, ecc.  
(anche linguali, *Treister 2008*)
- Dolore
- Difficoltà alla masticazione, deglutizione, fonazione
- Fetor ex oris
- Tumefazioni, ascessi
- Fistole orocutanee, fratture mandibolari, ecc.
- Fistole oronasali; fistole sottorbitarie

**Non sempre sintomi correlati alla gravità del quadro clinico...**

- Dolore (non sempre presente; spesso da lesioni piccole...)
- Fetor ex oris (invalidante per la socialità)

# DECORSO CLINICO VARIABILE

- Talvolta indolente
- Talvolta intermittente (fasi di remissione / stabilità)
- Talvolta aggressivo (anche multicentrico... !!)

## Dipende da:

- ritardo nella diagnosi ?
- tipo di BP ? (es. BP orali → più benigno..)
- altri fattori individuali ?

Yarom 2007, Vescovi 2007, ecc

# EVENTI E PATOLOGIE SCATENANTI e/o FAVORENTI

Patologia odonto pre-esistente  
(es. parodontopatia)(tori, ecc)

TRAUMI SCATENANTI  
(estrazioni, impianti, protesi,... )

Estrazioni dovute a  
problemi già presenti



Causa  
o effetto  
di ONJ ?

# OSTEOMIELITE in ONJ

Infezioni (Actinomices, ecc.) riportate in biopsie e  
(più raramente) colture

(Hansen 2007, Bedogni 2007, ecc.)

**Elemento fondamentale della ONJ o sovrapposto?  
E' nato prima l'uovo o la gallina ?**

## Hall, Anaerobe 2008

Actinomyces—Gathering evidence of human colonization and infection

Val Hall\*

*Anaerobe Reference Unit, NPHS Microbiology Cardiff, University Hospital of Wales, Cardiff CF14 4XW, UK*

## Sedghizadeh, JOMS 2008

**Identification of Microbial Biofilms in  
Osteonecrosis of the Jaws Secondary to  
Bisphosphonate Therapy**

*Parish P. Sedghizadeh, DDS, MS,\**

*Satish K.S. Kumar, BDS, MDSc,† Amita Gorur, MS,‡*

*Christoph Schaudinn, PhD,§ Charles F. Shuler, DMD, PhD,¶*

*and J. William Costerton, PhD||*

# ONJ

- **Definizione**
- **Quadro e decorso clinico**
- **Diagnostica e staging**
- **Aspetti relativi ai BP**
- **Riflessioni**

# Tecniche di IMAGING

- Rx OPT** Poco sensibile e specifica,  
ma ineludibile (1° livello)
- Scintigrafia ossea** Molto sensibile, poco specifica  
(Chiandussi 2006, Zanglis 2008)
- TC** Quadri nosografici variabili  
(Bianchi 2007, Raje 2008, Maksimovic 2008, ecc.)
- “Cone beam CT”** ??? (diffusa in USA)  
(Kumar 2007)
- Risonanza Magnetica**  
Utile per programmare terapia chirurgica maggiore ?  
(Bedogni 2007, Bisdas 2008, Wutzi 2006, ecc.)  
Capace di individuare lesioni pre-cliniche ?  
(Garcia-Ferrer 2008)
- PET varie (sestamibi; FDG-PET; NaF-PET, ecc)**  
?  
(Catalano 2007, Raje 2008, Ho 2008)

## Staging and Treatment Strategies (See Table 1)

### Staging

In order to direct rational treatment guidelines and collect data to assess the prognosis in patients who have used either IV or oral bisphosphonates, the AAOMS proposes use of the following staging categories:

1. Patients at risk: No apparent exposed/necrotic bone in patients who have been treated with either IV or oral bisphosphonates.
2. Patients with BRONJ
  - Stage 1: Exposed/necrotic bone in patients who are asymptomatic and have no evidence of infection.
  - Stage 2: Exposed/necrotic bone in patients with pain and clinical evidence of infection.
  - Stage 3: Exposed/necrotic bone in patients with pain, infection, and one or more of the following: pathologic fracture, extra-oral fistula, or osteolysis extending to the inferior border

Table 1 Staging and Treatment Strategies

BRONJ <sup>†</sup> Staging	Treatment Strategies <sup>‡</sup>
<p><b>At risk category</b> No apparent exposed/necrotic bone in patients who have been treated with either oral or IV bisphosphonates</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No treatment indicated</li> <li>• Patient education</li> </ul>
<p><b>Stage 1</b> Exposed/necrotic bone in patients who are asymptomatic and have no evidence of infection</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibacterial mouth rinse</li> <li>• Clinical follow-up on a quarterly basis</li> <li>• Patient education and review of indications for continued bisphosphonate therapy</li> </ul>
<p><b>Stage 2</b> Exposed/necrotic bone associated with infection as evidenced by pain and erythema in the region of the exposed bone with or without purulent drainage</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatic treatment with broad-spectrum oral antibiotics, e.g. penicillin, cephalexin, clindamycin, or 1<sup>st</sup> generation fluoroquinolone</li> <li>• Oral antibacterial mouth rinse</li> <li>• Pain control</li> <li>• Only superficial debridements to relieve soft tissue irritation</li> </ul>
<p><b>Stage 3</b> Exposed/necrotic bone in patients with pain, infection, and one or more of the following: pathologic fracture, extra-oral fistula, or osteolysis extending to the inferior border</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibacterial mouth rinse</li> <li>• Antibiotic therapy and pain control</li> <li>• Surgical debridement/resection for longer term palliation of infection and pain</li> </ul>

## Table 1 - Notes

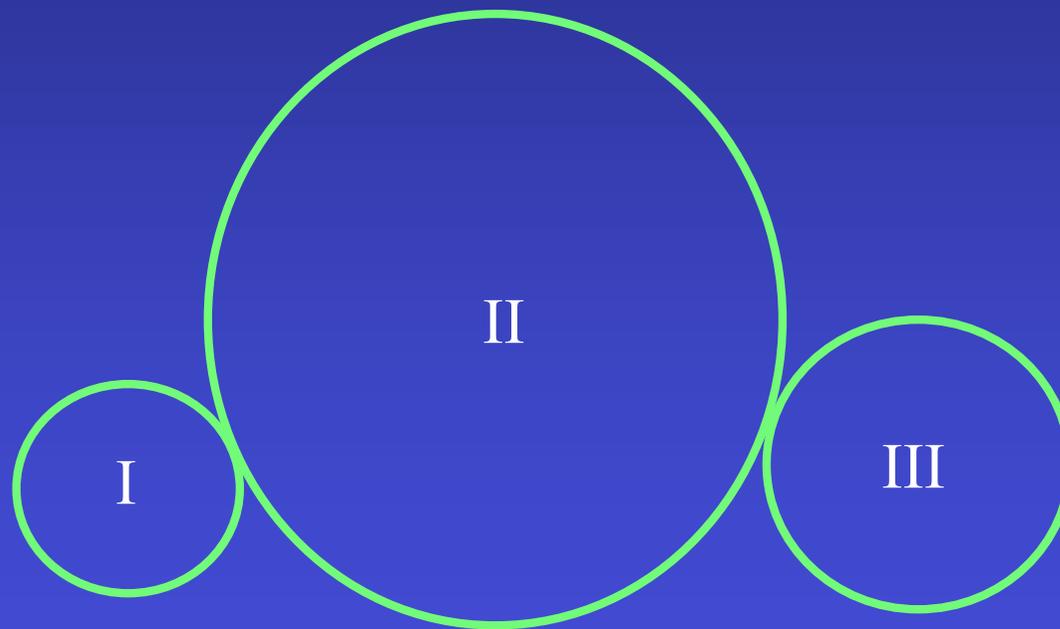
† Exposed bone in the maxillofacial region without resolution in 8-12 weeks in persons treated with a bisphosphonate who have not received radiation therapy to the jaws.

‡ Regardless of the disease stage, mobile segments of bony sequestrum should be removed without exposing uninvolved bone. The extraction of symptomatic teeth within exposed, necrotic bone should be considered since it is unlikely that the extraction will exacerbate the established necrotic process.

‡ Discontinuation of the IV bisphosphonates shows no short-term benefit. However, *if systemic conditions permit*, long-term discontinuation may be beneficial in stabilizing established sites of BRONJ, reducing the risk of new site development, and reducing clinical symptoms. The risks and benefits of continuing bisphosphonate therapy should be made only by the treating oncologist in consultation with the OMS and the patient.

‡ Discontinuation of oral bisphosphonate therapy in patients with BRONJ has been associated with gradual improvement in clinical disease. Based on the experience of two Task Force members managing 50 BRONJ patients who were treated with oral bisphosphonates, discontinuation of oral bisphosphonates for 6-12 months may result in either spontaneous sequestration or resolution following debridement surgery. *If systemic conditions permit*, modification or cessation of oral bisphosphonate therapy should be done in consultation with the treating physician and the patient.

**Sarà sufficiente questo tipo di stadiazione ?**



V.Fusco

# Staging Systems

**AAOMS (3 stages)**

**(J Oral Max Surgery 2007)**

**Panel Advisory Board London Feb 2006  
(ONJ Symptom Severity and Lesion Size Staging)**

**(Weizmann, Crit Rev Oncol Hemat 2007)**

**McMahon (Femoral Head ON – like)(6 stages)**

**(J Oral Max Surgery 2007)**

**Freiberger (4 stages, A/B for single/multiple lesions)**

**(J Oral Max Surgery 2007)**

# Lo stadio cambia ....

Es. Esperienza di Parma (Vescovi, Merigo, Manfredi):  
Laser Terapia e/o chirurgia

-“stabilizzazioni “

-“risoluzioni”

→ a lungo termine (“*stadio 0*”)

→ intermittenti

-“progressioni”

# Una proposta ....

**Raccolta di casi selezionati con dati completi  
(tramite apposito form) :**

- **descrizione e foto all'esordio**
  - **Rx OPT e TC all'esordio**
  - **scintigrafia ossea e RM all'esordio (opzionali)**
  - **descrizione dettagliata dei trattamenti**
  - **adeguato follow-up (clinico e strumentale)**
- DATA BASE per 1) studi di imaging  
2) confronto tra staging systems**

[vittoriofusco1@tin.it](mailto:vittoriofusco1@tin.it)

# ONJ

- **Definizione**
- **Quadro e decorso clinico**
- **Diagnostica e staging**
- **Aspetti relativi ai BP**
- **Riflessioni**

# I BIFOSFONATI NON SONO TUTTI UGUALI - 1

## GENERAZIONE DI BIFOSFONATI (UNA POSSIBILE CLASSIFICAZIONE)

- Prima generazione (non contenenti atomi di N)
  - Etidronato
  - Clodronato
  - Tiludronato
- Seconda generazione (contenenti 1 atomo di N)
  - Pamidronato
  - Alendronato
  - Ibandronato
  - Risedronato
- Imidazol-bifosfonati (2 atomi di N)
  - Acido zoledronico

## I BIFOSFONATI NON SONO TUTTI UGUALI - 2

SONO MOLTO DIVERSI DA LORO PER :

- **Struttura chimica**
- **Potenza (*in vitro* ed *in vivo*)**
- **Affinità e capacità di fissarsi al tessuto osseo**

QUESTI FATTORI POTREBBERO SPIEGARE  
LA DIVERSA EFFICACIA, MA ANCHE UNA  
DIVERSA CAPACITA' DI PROVOCARE ONJ ?

# Rischio di ONJ

Ac.Zoledronico > P+Z > Pamidronato >> BP

OS

(Ibandronato ??)

Durie 2005

Bamias 2005

Badros 2006

Hoff 2008

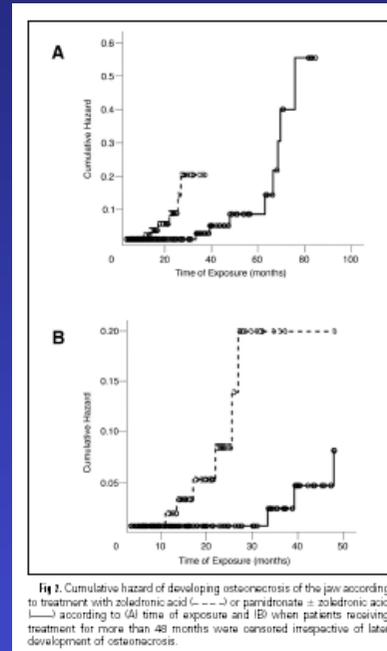


Fig 3. Cumulative hazard of developing osteonecrosis of the jaw according to treatment with zoledronic acid (---) or pamidronate ± zoledronic acid (—) according to (A) time of exposure and (B) when patients receiving treatment for more than 40 months were censored irrespective of later development of osteonecrosis.

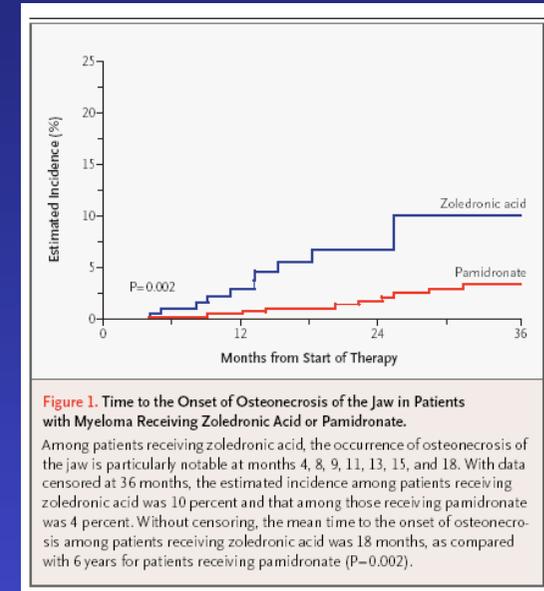
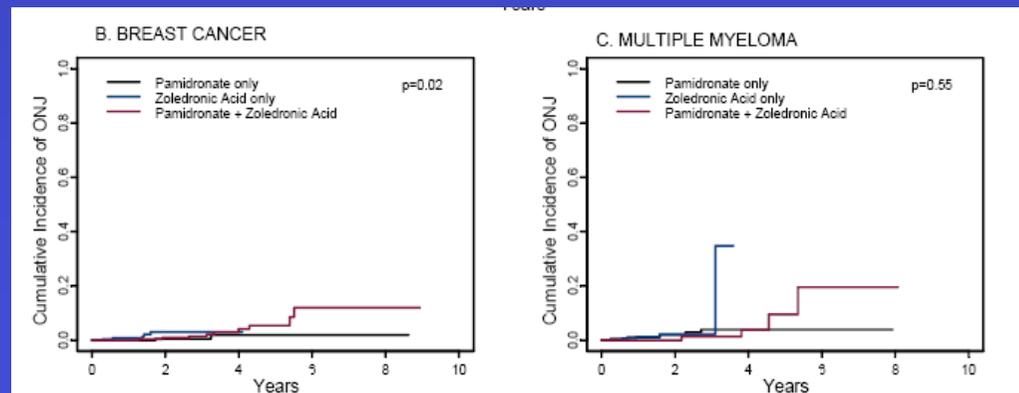


Figure 1. Time to the Onset of Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Myeloma Receiving Zoledronic Acid or Pamidronate. Among patients receiving zoledronic acid, the occurrence of osteonecrosis of the jaw is particularly notable at months 4, 8, 9, 11, 13, 15, and 18. With data censored at 36 months, the estimated incidence among patients receiving zoledronic acid was 10 percent and that among those receiving pamidronate was 4 percent. Without censoring, the mean time to the onset of osteonecrosis among patients receiving zoledronic acid was 18 months, as compared with 6 years for patients receiving pamidronate (P=0.002).



# ONJ

Mediana di comparsa :  
(mesi, o numero  
di somministrazioni...)

9-18 mesi per Zometa (Ac.Zol)  
12-48 mesi per Pamidronato  
intermedia per Pam → Zometa

ma .. RANGE !!! : da pochi mesi (poche somm) a molti anni

- rischio compare da subito !
- rischio persiste per anni (anche dopo fine terapia..)
- importanza di evento scatenante (estraz, protesi)
- importanti fattori individuali (genetici?  
endocrinologici?)

**Pazienti con ONJ ricevevano in media più infusioni di non-ONJ...**  
**ma...**

**Effetto della lunga sopravvivenza ?**

(mieloma, ca mammella, ca prostata > ca polmone > altri)

**Hoff et al (MD Anderson)  
J Bone Miner Resarch 2008**

**Total ONJ : 29 / 4019 (0.72%) in 1996-2004**  
*(altri 10 casi non inclusi...)*

**Breast Cancer 16 / 1338 (1.2%)**

**Myeloma 13 / 548 (2.4%)**

**5 year cumulative incidence : 4.8% (breast) – 6.2% (myeloma)**

**Multivariate analysis (Cox) :**

<b>Zometa</b>	<b>HR 15.0</b>
<b>Pam→Z</b>	<b>HR 4.0</b>
<b>Dental extr</b>	<b>HR 53.0</b>

**Fattori favorenti : potenza del BP (Z>P), durata del trattamento  
(dose cumulativa di BP), e lunga sopravvivenza**

## **ONJ: serve la sospensione del BP ?**

- **Alcuni riferiscono miglioramento...**  
(sospensione di effetto antiangiogenetico?)
- **Probabilmente no (il BP si fissa per anni...)**
- **Attenzione a rischio di SRE (fratture, ecc) !!**  
→ **valutazione costo-benefici individuale !**

## **PREVENZIONE DELLA ONJ**

**probabilmente è utile ridurre il cumulo di BP**

- **Corso , Leukemia 2007**
- **nuove linee guida (ASCO myeloma 2007; Aapro 2008)**

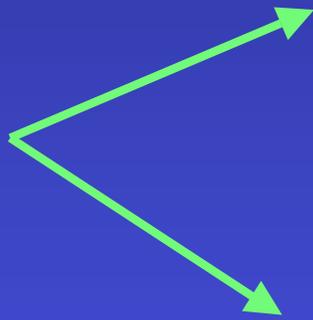
# ONJ

- **Definizione**
- **Quadro e decorso clinico**
- **Diagnostica e staging**
- **Aspetti relativi ai BP**
- **Riflessioni**

# Clinici utilizzatori di BP

**ONJ pone DOPPIO RISCHIO**

**“DEMONIZZAZIONE” dei BP**  
**(→ più alto rischio di SRE)**



**“BANALIZZAZIONE”**  
**del rischio di ONJ**  
**(→ mancata prevenzione)**

## ONJ : quanto è frequente ?

**INCIDENZA : ?**

**PREVALENZA : ?**

**“FREQUENZA” : ?**

**tra  
<0.5%  
e >12%**

Forse meglio altre misure....

**Numeri assoluti : ?**

(epidemiologia; carichi di lavoro...)

**Rischio individuale : ?**

(rischio nel tempo...; costi-benefici)

# ONJ : Evento raro ?

USA : Primi casi pubblicati nel 2003

Fino al 2006 : “*registrati*” 3.061 casi

(107 casi tra 2001 e 2003) (primo caso post-hoc : 1989)

Incidence estimates: between 0.8 (Novartis) and 22 (academic)  
ONJ cases per 1.000 person-years

Italia : primi casi di patologia odontoiatrica

segnalati all’AIFA nel 2001 (non *ancora* ONJ...)

in incremento progressivo (oltre 200 al 12.2006)

Congresso Alessandria 20.01.2007 : oltre 700 casi

Piemonte-VdA (pop 4.3 mil) : oltre 140 casi al 12.2006

(→ Italia : tra 2000 e 3000 casi al 12 .2006 ??)

## Dal 2006 : I casi di ONJ stanno diminuendo?

### Forse SI perché :

- screening nei pazienti già in trattamento  
(valutazione odontoiatrica; non terapie aggressive)
- attenta valutazione dei pazienti candidati a bifosfonati...
- bifosfonati non prolungati oltre i 24 mesi...
- new switch (es Zoledronico → Pamidronato, Ibandronato, ecc)...

### Forse NO perché :

- *apparente* “picco” di osservazioni nel 2004-2005 (2006 : “nuovi”)
- maggiore lunghezza di sopravvivenza (e follow-up)  
(nuovi farmaci, nuove tecnologie, terapie di supporto, ecc.)
- nuovi cofattori? (es thalidomide ed antiangiogenetici)....
- maggiore attenzione e consapevolezza  
(→ diagnosi in fase clinica iniziale)
- possibilità di diagnosi preclinica ? (scintigrafia ossea, RM,...)
- nuovi utilizzi dell'ac. Zoledronico (CTIBL, osteoporosi)

# **Osteonecrosi mandibolare e mascellare in pazienti in terapia con bifosfonati (BP)**

**:**

## **Quali “fattori di rischio” ?**

**Studio delle caratteristiche dei casi osservati :**

- tipo e durata del trattamento con BP,**
- storia odontoiatrica,**
- trattamenti oncologici e di supporto,**
- abitudini (fumo, alcool, ecc)**
- caratt. anagrafiche (sesso, età)**

**e confronto con la popolazione generale**



## Progetto Trasversale di Rete

**Studio caso-controllo sui fattori di rischio nell'insorgenza di osteonecrosi mandibolare in pazienti oncologici trattati con difosfonati**

**Coordinamento : SOC Oncologia, Alessandria**

**Elaborazione dati: CPO Piemonte**

# INTERDISCIPLINARIETA' !!!

Oncologia

25 centri

Ematologia

15 centri



Chir. Maxillo Facciale

Odontoiatria

19 centri

**Non ci si libera di una cosa evitandola, ma  
attraversandola**

**Cesare Pavese**

**Se vuoi arrivare presto,  
corri da solo.**

**Se vuoi arrivare lontano,  
corri assieme agli altri.**

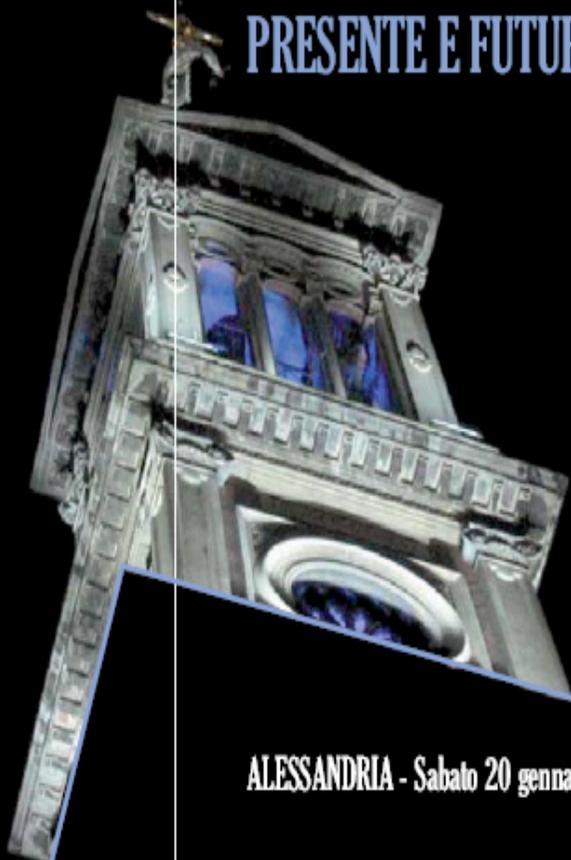
**Proverbio africano**

GRAZIE

per l'attenzione !

**Slides per discussione**

**OSTEONECROSI  
MASCELLARE  
E MANDIBOLARE (ONJ)  
NEI PAZIENTI TRATTATI  
CON BIFOSFONATI  
PRESENTE E FUTURO**



ALESSANDRIA - Sabato 20 gennaio 2007

**Convegni di**

**TORINO**

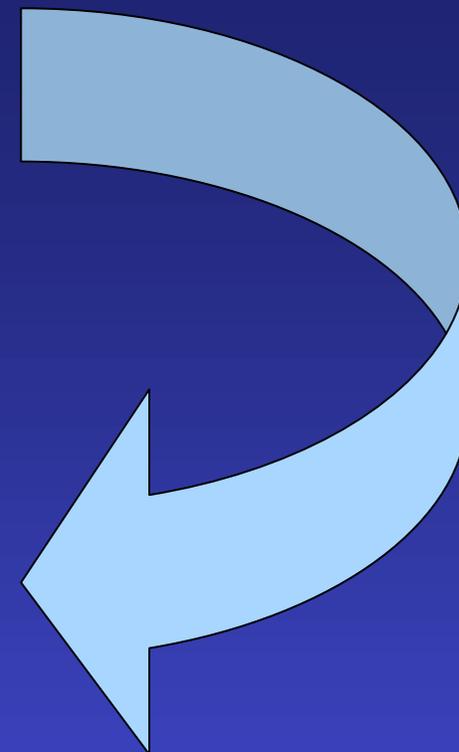
**29.09.2006**

**ALESSANDRIA**

**20.01.2007**

**ALESSANDRIA**

**14.05.2008**



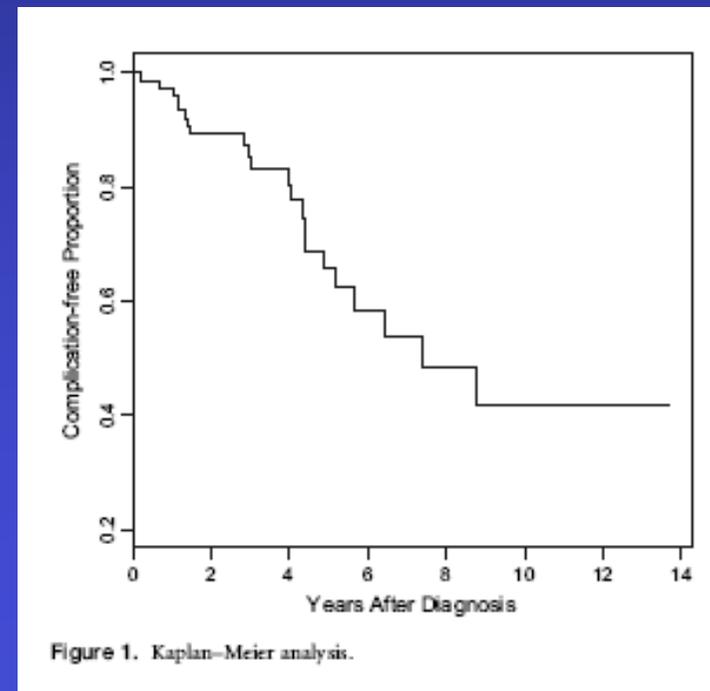
# Jadu (Toronto) Ann Oncol 2007

655 myeloma patients treated with Pamidronate 90 mg  
seen at the dental clinic from 09.2001 until 12.2006

21 cases of ONJ ( 3 % )

Median complication free-time  
7 years from the start of Pam

2-year complication-free 89%



**Hoff et al**  
**(MD Anderson)**  
**J Bone Miner Research 2008**

**Total ONJ : 29/4019 (0.72%) in 1996-2004**  
**Breast Cancer 16/1338 (1.2%)**  
**Myeloma 13/548 (2.4%)**

**5 year cumulative incidence : 4.8% (breast) – 6.2% (myeloma)**

<b>Multivariate analysis (Cox) :</b>	<b>Zometa</b>	<b>HR 15.0</b>
	<b>Pam→Z</b>	<b>HR 4.0</b>
	<b>Dental extr</b>	<b>HR 53.0</b>

**Fattori favorenti : potenza del BP (Z>P), durata del trattamento (dose cumulativa di BP), lunga sopravvivenza**

**INCIDENZA** : numero di nuovi casi  
(in un determinato periodo di tempo)  
in una data popolazione

**PREVALENZA** : numero di casi presenti  
(in un determinato momento)  
in una data popolazione

**“FREQUENZA”** : ??  
(numero di casi in una data popolazione ?)

**NUMERATORE : numero di casi osservati  
(osteonecrosi)**

**DENOMINATORE : popolazione di provenienza  
(esposti)**

**MA**

- con quale patologia di base ?
- per quanto tempo trattata (esposta) ?
- con quali farmaci ? uno o diversi (switch) ?
- per quanto tempo seguita (follow-up) ?
- con quali possibili fattori predisponenti ?

## CASI DI ONJ IN PAZIENTI ONCOLOGICI

Totale 166

M / F 63 / 103

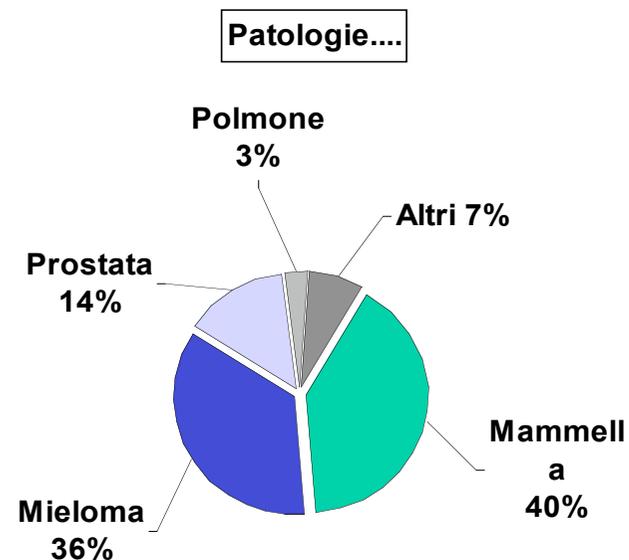
Età mediana 68 anni  
range 42-87

### Patologia

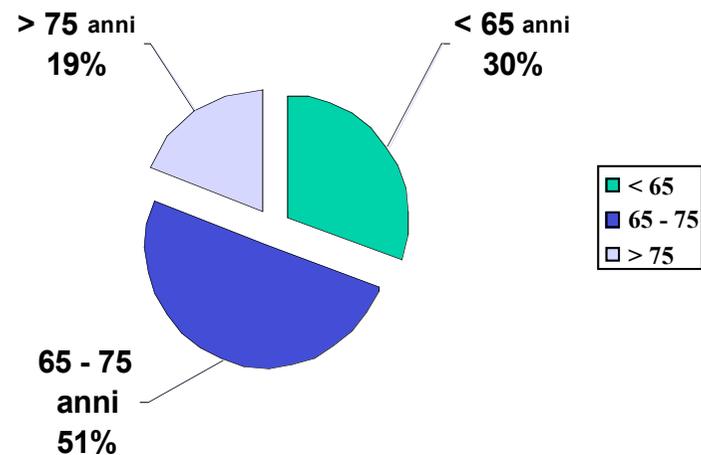
Ca mammario	67
Mieloma	59
Ca prostata	23
Ca polmone	5
Altri tumori	12

### Anno di diagnosi

2003-2004	22
2005	58
2006	56
2007 (6 mesi)	21



### Range di età alla diagnosi di ONJ



**PIEMONTE – VdA**

**(4.3 milioni abitanti)**

**Oltre 180 casi segnalati**

**163 ben documentati**

**(155 cancer pts, 8 osteoporosi/Paget)**

**in 3.5 anni**

**AUSTRALIA**

**(20.3 milioni abitanti)**

**158 casi segnalati**

**(114 cancer pts, 44 osteoporosi/Paget)**

**in 2 anni**

## Dal 2006 : I casi di ONJ stanno diminuendo?

### Forse SI perché :

- screening nei pazienti già in trattamento  
(valutazione odontoiatrica; non terapie aggressive)
- attenta valutazione dei pazienti candidati a bifosfonati...
- bifosfonati non prolungati oltre i 24 mesi...
- new switch (es Zoledronico → Pamidronato, Ibandronato, ecc)...

### Forse NO perché :

- *apparente* “picco” di osservazioni nel 2004-2005 (2006 : “nuovi”)
- maggiore lunghezza di sopravvivenza (e follow-up)  
(nuovi farmaci, nuove tecnologie, terapie di supporto, ecc.)
- nuovi cofattori? (es thalidomide ed antiangiogenetici)....
- maggiore attenzione e consapevolezza  
(→ diagnosi in fase clinica iniziale)
- possibilità di diagnosi preclinica ? (scintigrafia ossea, RM,...)
- nuovi utilizzi dell'ac. Zoledronico (CTIBL, osteoporosi)

# Dal 2006 : I casi di ONJ stanno diminuendo?

Forse SI perché : (RACCOMANDAZIONI dal 2005)

- screening nei pazienti già in trattamento  
(valutazione odontoiatrica; non estrazioni e terapie aggressive)
- attenta valutazione dei pazienti candidati a bifosfonati e bonifica pre-terapia

Vormola et al (Candiolo)	(AIOM 2007)
Fuzibet et al (IFM Registry)	(ASH 2007)
Dimopoulos et al (Athens Univ.)	(ASH 2007)
Ripamonti et al (INT Milano)	(SABCS 2007)

(+ antibiotico profilassi prima di estrazioni dentarie ?)

Montefusco et al (INT Milano)	(ASH 2007)
-------------------------------	------------

# Dal 2006 : I casi di ONJ stanno diminuendo?

Forse SI perché :

**bifosfonati utilizzati meno estesamente ed intensivamente**

ASCO Myeloma Guidelines 2007 (Kyle JCO 2007)

ZA q4wks (1 yr) → q3mo (Pavia Univ.) (Corso Leukemia 2007)

Trial pamidronato francese (Attal Blood 2006)

Trial pamidronato scandinavo (Gimsing ASH 2007)

**new switch (es Zoledronico → Pamidronato, Ibandronato, ecc)**

Mayo Clinic Myeloma Guidelines (Lacy 2006 e 2007)

International Myeloma Working Group (Durie 2007)

Linee Guida Canadesi Mieloma (Cancer Care Ontario Program)

→ **Riduzione dei consumi di Zometa** (Novartis website)

# Dal 2006 : I casi di ONJ stanno diminuendo?

Forse NO perché :

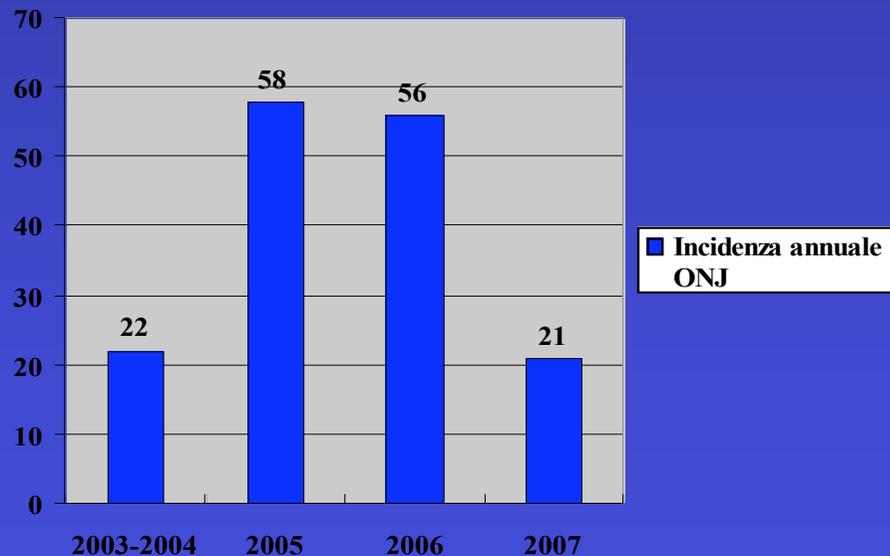
- *apparente* “picco” di osservazioni nel 2004-2006

(Erano casi “prevalenti” finalmente riconosciuti  
+ casi “incidenti”)

- *maggiore attenzione e consapevolezza tra gli operatori*

(→ diagnosi in fase clinica iniziale)(minore *diagnosis delay*)

- *possibilità di diagnosi preclinica ?* (scintigrafia ossea...?)



## Dal 2006 : I casi di ONJ stanno diminuendo?

Forse NO perché :

- *maggiore ruolo di Acido Zoledronico rispetto a Pamidronato (Ibandronato, BP orali, ecc.)*

*Dal 2001-2002 : massiccio switch da Pamidronato a Zometa*

*Dal 2003 al 2006 : Zoledronato soppianta Pamidronato*

*Numero di somministrazioni mediane prima di ONJ :*

*ZA minore di "Switch P → ZA" minore di P*

*Percentuale di "Switch P → ZA" tra i casi di ONJ è sceso progressivamente (dati europei e piemontesi)*

- *dobbiamo aspettarci ancora casi di ONJ tra i paz trattati con ZA tra il 2004 ed il 2006 (se non applicate raccomandazioni...)*

## Dal 2006 : I casi di ONJ stanno diminuendo?

Forse NO perché :

- maggiore lunghezza di sopravvivenza (e follow-up)  
(nuovi farmaci, nuove tecnologie, terapie di supporto, ecc.)
- nuovi cofattori? (es thalidomide ed antiangiogenetici)

Thalidomide in MM : dati contrastanti (Grecia, Italia)

Aragon-Ching (ASCO 2007) : paz con ca prostata

ATTP (bevacizumab, docetaxel, thalidomide, prednisone) + Zometa  
ONJ in 6 / 36 pts (17%)

# Dal 2006 : I casi di ONJ stanno diminuendo?

Forse NO perché :

nuovi utilizzi dell'ac. zoledronico (CTIBL, osteoporosi, adiuvante,..)  
a dosaggi (intensità) ridotti rispetto a schema classico (q 3-4 wks)

CTIBL (Cancer Treatment Induced Bone Loss) : q 3-6 mo

es Katznelson (ASCO 2007)	ZA q3mo (x3)	ONJ 1/22
es ZO-FAST trial (de Boer SABCS '07)	ZA q6mo	ONJ 1/500

Asymptomatic Myeloma

es Musto (ASH 2007)	ZA q4wks per solo 1 anno	ONJ 1/80
---------------------	--------------------------	----------

Adjuvant Breast Cancer

es AZURE Trial (Coleman SABCS '06, NCRI'07)		ONJ 9 cases
---	--	-------------

Osteoporosi : HORIZON (ZA 5 mg q 12 mo)

ONJ 1/3800

**ma su larghe popolazioni !!!**

V.Fusco

# **Osteonecrosi mascellare e mandibolare (ONJ) correlata ai bifosfonati**

**INCIDENZA : ?**

**PREVALENZA : ?**

**Fattori di rischio individuali : ???**

**→ Studio caso-controllo**

# Fattori di rischio osteonecrosi ( possibili / ipotizzati )

- Neoplasia
- LES
- A.drepanocitica
- Ipertensione
- Emodialisi
- Ipotiroidismo
- Emopatie
- Iperlipemia
- Storage disease
- AIDS
- Danno vascolare
- Artriti
- Fumo
- Alcool
- Eta' avanzata
- Malnutrizione
- Inattivita'
- Infezioni
- Anomal.coagulative
- Osteoporosi
- Immunoterapia
- T. steroidea
- Chemioterapia
- Radioterapia

# **Osteonecrosi mandibolare e mascellare in pazienti in terapia con bifosfonati (BP)**

**:**

## **Quali “fattori di rischio” ?**

**Studio delle caratteristiche dei casi osservati :**

- tipo e durata del trattamento con BP,**
- storia odontoiatrica,**
- trattamenti oncologici e di supporto,**
- abitudini (fumo, alcool, ecc)**
- caratt. anagrafiche (sesso, età)**

**e confronto con la popolazione generale (dei <sup>V.Fusco</sup>**



## Progetto Trasversale di Rete

**Studio caso-controllo sui fattori di rischio nell'insorgenza di osteonecrosi mandibolare in pazienti oncologici trattati con difosfonati**

**Coordinamento : SOC Oncologia, Alessandria**

**Elaborazione dati: CPO Piemonte**