



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

SCUOLA DI MEDICINA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA TRASLAZIONALE

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

**Osteonecrosi dei mascellari: workup
diagnostico e terapeutico. La nostra
esperienza**

Relatore:

Chiar.mo Prof. Matteo BRUCOLI

Candidato:

Gian Marco GALLO

Matricola 20047323

Anno Accademico 2023/2024

Sommario

Abstract	1
Introduzione	3
Capitolo 1 - Osteonecrosi delle ossa mascellari da Bifosfonati	6
1.1 Definizione	6
1.2 Meccanismo eziopatogenetico e farmaci correlati	11
1.3 Clinica e criteri diagnostici	18
1.4 Criteri strumentali	21
Capitolo 2 – Stadiazione	28
2.1 Stadiazione clinico-radiologica	28
2.2 Work up diagnostico	36
2.3 Stratificazione del rischio	40
Capitolo 3 – Trattamento	45
3.1 Terapia medica	45
3.2 La Biostimolazione	49
3.3 Cenni di terapia chirurgica	52
3.3.1 Le tecniche chirurgiche	55
3.4 Protocolli di trattamento	59
Capitolo 4: La nostra casistica di Novara	61
4.1 Materiali e Metodi	61
4.2 Risultati	63
4.3 Conclusioni	83
Conclusioni	86
Bibliografia	89
Siti	94

Abstract

L'osteonecrosi delle ossa mascellari correlata a farmaci (MRONJ) rappresenta una complicanza seria e debilitante, associata all'uso di farmaci anti-riassorbitivi, comunemente prescritti per il trattamento di patologie oncologiche e osteoporotiche. Questo studio si propone di fornire un'analisi dettagliata del workup diagnostico e terapeutico della MRONJ, enfatizzando l'esperienza clinica del nostro centro a Novara e facendo riferimento alle linee guida SICMF-SIPMO.

Nel primo capitolo, viene fornita una panoramica esaustiva sulla MRONJ, partendo dalla definizione e approfondendo i meccanismi eziopatogenetici coinvolti. Si analizzano i farmaci correlati, inclusi i bisfosfonati, il denosumab e gli agenti anti-angiogenetici, evidenziando il loro impatto sulla fisiopatologia ossea. Il capitolo prosegue con una descrizione dei quadri clinici e dei criteri diagnostici, fondamentali per l'identificazione precoce e accurata della patologia. Viene inoltre discusso l'impiego di criteri strumentali, come l'imaging radiologico e le tecniche avanzate di diagnostica per immagini, che supportano la valutazione e la stadiazione della malattia.

Il secondo capitolo è dedicato alla stadiazione della MRONJ, con un focus sulla classificazione clinico-radiologica. Si esplorano le diverse metodiche di workup diagnostico, inclusi esami di laboratorio e valutazioni cliniche approfondite, necessarie per una stratificazione del rischio efficace. Questa sezione fornisce una guida pratica per la gestione clinica dei pazienti, aiutando a determinare il grado di severità della malattia e a pianificare le opzioni terapeutiche più appropriate.

Nel terzo capitolo, l'attenzione si sposta sulle strategie terapeutiche per la MRONJ. Si esaminano le terapie mediche disponibili, inclusi gli approcci farmacologici per la gestione del dolore e dell'infezione. Viene discusso il ruolo della biostimolazione, con particolare riferimento alle tecniche laser e alla terapia ad ultrasuoni focalizzati. La sezione include anche un esame delle tecniche chirurgiche, descrivendo le procedure operative per la rimozione del tessuto necrotico e la ricostruzione ossea. Vengono presentati i protocolli di trattamento adottati nel nostro centro, basati su linee guida internazionali e adattati alle specificità dei pazienti trattati.

Il quarto capitolo presenta la casistica del nostro centro di Novara, descrivendo i materiali e i metodi utilizzati per lo studio dei pazienti con MRONJ. Viene fornita una descrizione dettagliata dei criteri di inclusione, delle procedure diagnostiche e dei trattamenti

effettuati. I risultati ottenuti vengono analizzati in dettaglio, con un focus sui successi terapeutici e sulle complicanze incontrate. Questa sezione offre un contributo significativo alla letteratura esistente, fornendo dati empirici e insights clinici basati sulla nostra esperienza diretta.

Le conclusioni riassumono i principali risultati dello studio, evidenziando le implicazioni cliniche e le prospettive future per la gestione della MRONJ. Si sottolinea l'importanza di un approccio multidisciplinare e personalizzato per il trattamento di questa complessa patologia, proponendo spunti per ulteriori ricerche e miglioramenti nelle pratiche cliniche. Questo lavoro rappresenta un contributo significativo alla comprensione e gestione dell'osteonecrosi delle ossa mascellari correlata a farmaci, offrendo un'analisi completa e approfondita del percorso diagnostico e terapeutico basata sulla nostra esperienza clinica, in conformità con le linee guida SICMF-SIPMO.

Introduzione

L'osteonecrosi delle ossa mascellari (MRONJ) rappresenta una complicanza significativa nei pazienti sottoposti a trattamenti con bifosfonati e altri farmaci anti-riassorbitivi. Questa condizione patologica, caratterizzata dalla necrosi ossea e dalla mancata guarigione del tessuto osseo esposto, può portare a gravi conseguenze cliniche, tra cui dolore intenso, infezioni ricorrenti e disabilità funzionale. La gestione della MRONJ richiede un'approfondita comprensione dei meccanismi patogenetici, delle modalità diagnostiche e delle strategie terapeutiche, al fine di ottimizzare il trattamento e migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti.

I bifosfonati e i farmaci anti-riassorbitivi come il denosumab sono ampiamente utilizzati per il trattamento di condizioni quali l'osteoporosi, le metastasi ossee e il mieloma multiplo. Questi farmaci agiscono inibendo l'attività degli osteoclasti, le cellule responsabili del riassorbimento osseo, e stabilizzando così la densità minerale ossea. Tuttavia, questa inibizione può compromettere la capacità di riparazione ossea, predisponendo i pazienti allo sviluppo di MRONJ. Il meccanismo patogenetico coinvolge anche la riduzione della vascolarizzazione ossea e la compromissione della risposta immunitaria locale, favorendo l'instaurarsi della necrosi.

La diagnosi di MRONJ si basa su criteri clinici e radiologici ben definiti. Le linee guida di Campisi e Bedogni, tra le più accreditate in Italia, propongono un approccio diagnostico che combina l'esame clinico con l'uso di tecniche radiologiche avanzate, come la tomografia computerizzata a fascio conico (CBCT) e la risonanza magnetica (MRI). Queste tecniche permettono di individuare con precisione l'estensione della necrosi ossea e di pianificare adeguatamente il trattamento. La CBCT, in particolare, offre immagini tridimensionali dettagliate che consentono di visualizzare l'osso mascellare e la mandibola con una risoluzione elevata, essenziale per una valutazione accurata della patologia. La MRI, d'altro canto, è utile per valutare i tessuti molli circostanti e identificare eventuali complicazioni associate, come infezioni o infiammazioni.

La stadiazione della MRONJ è un passo fondamentale nella gestione clinica della malattia. Le classificazioni proposte dalla Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale (SICM) e dalla Società Italiana di Patologia e Medicina Orale (SIPMO) forniscono un framework per valutare la gravità della condizione e per stratificare il rischio, guidando così le decisioni terapeutiche. La stadiazione tiene conto dei segni clinici, dei sintomi riferiti dal paziente e dei risultati delle indagini strumentali. Le classificazioni più comuni

includono la stadiazione in quattro gradi: stadio 0, indicativo di alterazioni radiografiche senza segni clinici; stadio 1, con esposizione ossea senza sintomi; stadio 2, con esposizione ossea e infezione associata a dolore e infiammazione; stadio 3, con esposizione ossea estesa, infezione grave e complicanze come fratture patologiche e fistole oro-antrali.

Il trattamento della MRONJ varia in base alla stadiazione della malattia e può comprendere approcci non chirurgici e chirurgici. Le terapie non chirurgiche includono l'uso di antibiotici, antisettici topici e terapie biostimolanti, come l'ossigenoterapia iperbarica e l'applicazione di fattori di crescita. Questi trattamenti mirano a controllare l'infezione e a promuovere la guarigione ossea nei casi iniziali o meno gravi. Gli antibiotici sono utilizzati per combattere le infezioni batteriche secondarie, mentre gli antisettici topici aiutano a mantenere una buona igiene orale. L'ossigenoterapia iperbarica, che consiste nell'inspirazione di ossigeno puro in una camera pressurizzata, è utilizzata per migliorare l'ossigenazione dei tessuti e promuovere la guarigione. I fattori di crescita, come il plasma ricco di piastrine (PRP), possono essere applicati localmente per stimolare la rigenerazione dei tessuti.

Nei casi più avanzati, la chirurgia diventa necessaria per rimuovere il tessuto necrotico e prevenire ulteriori complicazioni. Le tecniche chirurgiche includono l'osteoplastica di superficie, il curettage dento-alveolare, la sequestrectomia e la chirurgia resettiva. L'osteoplastica di superficie è una tecnica minimamente invasiva che rimuove solo le porzioni superficiali di osso necrotico, preservando il più possibile il tessuto sano. Il curettage dento-alveolare consiste nella rimozione dei tessuti molli e duri infetti intorno ai denti affetti. La sequestrectomia prevede la rimozione di frammenti di osso necrotico che si sono separati dall'osso sano circostante. La chirurgia resettiva, la più invasiva, implica la rimozione di ampie porzioni di osso necrotico, spesso necessaria nei casi più gravi con estese aree di necrosi e infezione.

Un altro aspetto cruciale nella gestione della MRONJ è la considerazione delle comorbilità, come il diabete, l'ipertensione e l'abitudine al fumo, che possono influenzare negativamente il processo di guarigione e aumentare il rischio di complicazioni. La valutazione completa del paziente e la gestione delle condizioni associate sono essenziali per ottimizzare i risultati del trattamento. Ad esempio, il controllo del diabete è fondamentale per migliorare la guarigione delle ferite, mentre la cessazione del fumo può ridurre significativamente il rischio di infezioni e complicazioni post-operatorie.

Questa tesi si propone di analizzare in dettaglio i casi di MRONJ trattati presso AOU Ospedale maggiore della Carità di Novara, fornendo una panoramica delle caratteristiche demografiche, cliniche e terapeutiche dei pazienti affetti. Lo studio retrospettivo condotto ha permesso di raccogliere dati preziosi, che sono stati analizzati per migliorare la comprensione della malattia e per sviluppare strategie terapeutiche più efficaci. Le informazioni raccolte contribuiranno a delineare un quadro esaustivo della casistica locale, offrendo spunti utili per la pratica clinica e per la ricerca futura.

Si può quindi affermare che la MRONJ è una patologia complessa che richiede un approccio multidisciplinare per una gestione ottimale. La ricerca e l'analisi dei casi trattati a Novara forniscono un contributo significativo alla letteratura esistente, offrendo nuove prospettive per il trattamento e la gestione di questa condizione debilitante. La comprensione approfondita dei meccanismi patogenetici, delle modalità diagnostiche e delle strategie terapeutiche è essenziale per migliorare i risultati clinici e la qualità della vita dei pazienti affetti da MRONJ.

Capitolo 1 - Osteonecrosi delle ossa mascellari da Bifosfonati

1.1 Definizione

La definizione indica l'Osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati o ad altri farmaci come una:

Reazione avversa farmaco-correlata, caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi dell'osso mandibolare e/o mascellare di soggetti esposti al trattamento con farmaci per cui sia accertato un aumentato rischio di malattia, in assenza di un pregresso trattamento radiante.¹

L'osteonecrosi delle ossa mascellari (MRONJ) farmaco-correlata, perlopiù è connessa a bifosfonati e in questo caso, viene definita BRMRONJ da Bisphosphonate Related. Ad oggi, si preferisce usare il termine MRONJ da Medication-Related OsteoNecrosis of the Jaw.

Negli ultimi anni si è rivelata una tra le più emergenti tra le patologie odontoiatriche, passando da pochi casi raramente citati in letteratura, a migliaia di casi evidenziati a livello internazionale.



Figura 1, Fonte: <https://gregoriomicali.it/bifosfonati-e-osteonecrosi-dei-mascellari/>

Tale patologia si associa all'assunzione di una circoscritta tipologia farmacologica caratterizzata da proprietà anti-riassorbitive, come, appunto i bifosfonati (BP) e il

¹ Campisi G, Bedogni A, Fusco V. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione. Palermo University Press, Palermo 2020:19.

denosumab oppure dei farmaci anti-angiogenetici. Tali farmaci vengono utilizzati con sempre più frequenza per affrontare alcune patologie oncologiche che colpiscono l'apparato scheletrico, le metastasi ossee e l'ipercalcemia neoplastica, la patologia analizzata, quindi, altro non è che un effetto collaterale dato da tali sostanze.²

L'Osteonecrosi delle ossa mascellari da Bifosfonati risulta essere una disfunzione severa e alquanto disabilitante, che, come detto, sta diventando sempre più diffusa, tanto che l'ambiente medico e quello odontoiatrico hanno stimolato la necessità di un sempre maggior numero di studi, sempre più approfonditi, in grado di fornire e divulgare tutte le informazioni per stilare norme, protocolli e buone pratiche per la prevenzione ed eventuale cura a garanzia della tutela dei pazienti.

Nella fattispecie la SICMF, ovvero, la Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale e la SIPMO, ossia, la Società Italiana di Patologia e Medicina Orale dal 2010 hanno iniziato una corretta raccolta delle informazioni presenti in letteratura che ha permesso due anni dopo, nel 2012 di poter divulgare raccomandazioni per la prevenzione e il trattamento, in particolare, della MRONJ. Quest'ultima, infatti, resta la più impattante.³

I bifosfonati (BP) sono affini ai pirofosfati e legano in modo importante la componente minerale dell'osso, l'idrossiapatite.



² Campisi G, Bedogni A, Di Fede O, Vescovi P., Fusco V, Lo Muzio L. Osteonecrosi dei mascellari associata a bisfosfonati, denosumab e farmaci anti-angiogenetici nei pazienti oncologici e osteoporotici: diagnosi e terapia. DENTAL CADMOS, 9/2013:556-589.

³ Ibidem.

Tali componenti sono formati da due catene fosforiche collegate ad un anello centrale composto da un atomo di carbonio collegato a due catene: R1 fattore primario per l'idrossiapatite e R2 che gli offre potenza d'azione.

I bifosfonati si dividono in due gruppi in base alla presenza della catena R2:

- *aminobisfosfonati (NBP)* che comprendono: zoledronato, pamidronato, alendronato, risedronato, ibandronato, neridronato;
- non aminobisfosfonati, ovvero: clodronato, tiludronato ed etidronato.

Gli NBP presentano una importante azione per le ossa con una potenza da 10 a 1000 volte più intensa in confronto ai BP privi di gruppi amminici.⁴

Fu negli anni Settanta che gli studiosi scoprirono l'utilità dei bifosfonati nell'inibizione del turnover osseo, utile in tutte quelle condizioni patologiche che colpiscono il metabolismo osseo. La scoperta pose in ombra tutti i farmaci utilizzati fino a quel momento, come ad esempio le integrazioni del calcio, il methotrexate, la calcitonina e i metaboliti della vitamina D.

Ciononostante, non fu un percorso semplice e privo di ostacoli quello che portò in seguito all'utilizzo di tali farmaci. L'Etidronato e il Clodronato vennero sviluppati per primi, ma il proseguo degli studi, fece sì che la Norwich Eaton, l'azienda farmaceutica che se ne occupava al tempo, prendesse la decisione di interrompere le ricerche a causa delle riscontrate discrasie ematiche come effetto collaterale oltre alla carente praticità farmacodinamica. Questo portò anche le altre aziende farmaceutiche a non dimostrare più nessun interesse per questa categoria farmacologica, con un fermo che si protrasse per circa una decina d'anni.

Fu solo negli anni Ottanta che, grazie a due studiosi, l'italiano Sergio Rosini e l'olandese Olaf Bejvoet che ripresero le ricerche sperimentali che grazie ai successi ottenuti continuano a tutt'oggi. Le suddette ricerche si focalizzarono su altri composti che vennero sintetizzati negli anni e che divennero i più utilizzati, ricordiamo:

- L'acido alendronico;

⁴ Campisi G., Bedogni A., Fusco V., Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione, op. cit., pp. 26-27.

- L'acido etidronico;
- L'acido clodronico;
- L'acido zoledronico;
- Il sodio ibandronato (sale dell'acido ibandronico);
- Il sodio risedronato (sale dell'acido risedronico);
- Il sodio neridronato (sale dell'acido neridronico);
- Il pamidronato disodico (sale dell'acido pamidronico).

Ancor oggi i bifosfonati sono la categoria di farmaci maggiormente utilizzata nei casi di lesioni osteolitiche di metastasi ossee da tumori solidi, dell'osteolisi da mieloma multiplo, dell'osteoporosi e di altre patologie del metabolismo osseo, come ad esempio l'osteogenesi imperfetta e il morbo di Paget.

Il ruolo dei bifosfonati è quello di essere importanti modulatori dell'attività degli osteoclasti, dando vita ad una inibizione del riassorbimento osseo, ottenendo una energica diminuzione dei danni scheletrici correlati.⁵

I tumori maligni sono perlopiù incapaci di un riassorbimento autonomo del tessuto osseo, ciononostante, attraverso la secrezione di citochine osteoattive riescono a reclutare gli osteoclasti a tale scopo, tramite lo stimolo a riassorbire l'osso dove il tumore potrà poi svilupparsi. L'osteoclasta non riconosce la sua attivazione come determinata da un processo non fisiologico, ma bensì patologico.

Siffatto riassorbimento prodotto dal tumore spicca su qualsivoglia tentativo di neoformazione ossea e di conseguenza si registra un aumento della massa cancerosa che porterà a diminuzione dell'integrità ossea, a dolore e a fratture patologiche. Il tumore potrebbe anche favorire una sindrome paraneoplastica instaurando un meccanismo sistemico tramite la secrezione di un peptide paratormone-correlato che spinge il riassorbimento osseo portando alla condizione di ipercalcemia.

La strategia terapeutica corretta mira all'inibizione dell'attivazione del riassorbimento degli osteoclasti capaci di rispondere a tali messaggi chimici, giacché i bifosfonati hanno la capacità di limitare la popolazione degli osteoclasti che risponderebbero ai segnali di attivazione diffusi dal tessuto neoplastico. Dato che non si giungerà alla creazione di cavità di riassorbimento, la crescita del cancro risulterà limitata.

⁵ Ibidem.

I bifosfonati si sono rivelati estremamente utili per allungare la vita dei pazienti affetti da metastasi ossee, migliorandone considerevolmente la qualità. Questi risultati, in assenza di altri farmaci più specifici, portano a considerare maggiori i benefici rispetto alle complicazioni che si potrebbero creare di osteonecrosi mascellare, intervenendo sul trattamento di tale effetto collaterale.

Tale disfunzione è stata associata per la prima volta a pazienti oncologici che avevano affrontato la terapia con i bifosfonati nel 2003, da un gruppo di ricerca guidato dal chirurgo maxillofaciale americano Robert E. Marx⁶. Da quel primo caso è stato automatico riconoscere le particolari associazioni tra la necrosi dell'osso mascellare e i farmaci in questione, arrivando in pochi anni a registrare 2.400 casi.⁷ I successivi studi portarono a determinare le peculiarità con cui sono stati definiti i sistemi classificativi della disfunzione,⁸ che sono tenuti in costante aggiornamento e revisione, grazie alle scoperte effettuate in seguito.

In verità i casi erano, molto più numerosi, ma nonostante il grande numero di pubblicazioni, l'assenza di una definizione uniforme portò a grande confusione non solo per la diagnosi della patologia già in essere, ma anche per una buona pratica applicata al processo decisionale atto alla prevenzione di dentisti e dei chirurghi orali.⁹

Negli ultimi anni sono stati fatti grandi passi avanti nel tentativo di mettere in accordo gli esperti. Nell'ambito italiano, il 20 ottobre 2018, ad Ancona si tenne il Simposio della Società Italiana di Patologia e Medicina Orale (SIPMO) dalla quale si desunse il *Consensus* per il corretto approccio al MRONJ.¹⁰

⁶ Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Sep;61(9):1115-7. doi: 10.1016/s0278-2391(03)00720-1. PMID: 12966493.

⁷ Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010 Aug;136(8):1117-24. doi: 10.1007/s00432-010-0907-7. Epub 2010 May 28. PMID: 20508948.

⁸ Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Huryn JM, Toth B, Damato K, Valero V. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract.* 2006 Jan;2(1):7-14. doi: 10.1200/JOP.2006.2.1.7. PMID: 20871729; PMCID: PMC2794643.

⁹ Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, Consolo U, Di Fede O, Favia G, Fusco V, Gabriele M, Lo Casto A, Lo Muzio L, Marciandò A, Mascitti M, Meleti M, Mignogna MD, Oteri G, Panzarella V, Romeo U, Santarelli A, Vescovi P, Marchetti C, Bedogni A. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Aug 18;17(16):5998. doi: 10.3390/ijerph17165998. PMID: 32824826; PMCID: PMC7460511.

¹⁰ Campisi G, Bedogni A, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, Consolo U, di Fede O, Favia G, Fusco V, et al. Proceedings of the Closed Round Table and Italian Consensus on the Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) at the Symposium of Italian Society of Oral Pathology and Medicine (SIPMO). Ancona, 20 October 2018—Part I. *Front. Physiol.* 2019:10.

Ulteriori aggiornamenti giunsero nel 2020 in materia MRONJ di SICMF/SIPMO. L'*input* giunse dagli esperti dell'Italian Consensus group su MRONJ (IAC-MRONJ). Diverse buone pratiche sono state confermate, mentre altre sono state parzialmente o integralmente aggiornate. Lo scopo primario della Consensus Conference è stato di focalizzarsi su quelle pratiche comuni ancora a rischio inappropriata nella diagnosi e nella prevenzione di MRONJ e nella gestione odontoiatrica dei pazienti esposti all'MRONJ. Questo è risultato un intervento molto importante soprattutto per i pazienti affetti da cancro, così come per quelli osteometabolici, poiché sono esposti a un gran numero di farmaci con antiriassorbimento (ad esempio bifosfonati e denosumab) o attività antiangiogeniche (ad es. bevacizumab; aflibercept; inibitori della tirosina chinasi, TKI; e inibitori di mTOR).¹¹

Gli esperti si sono concentrati sul tema del MRONJ con un approccio definito da 6 principali sottocategorie individuandone le problematiche:

1. Diagnosi clinica;
2. Diagnosi radiologica;
3. Prevenzione primaria (prima e durante l'assunzione del farmaco);
4. Gestione dentale;
5. Sospensione del farmaco (sospensione temporanea vs. sospensione terapeutica);
6. Terapia.

L'IAC-MRONJ ha pianificato che una pratica raccomandata equivalente sarà consigliata per qualsiasi pratica inappropriata, riscontrata all'interno di questi 6 punti.

1.2 Meccanismo eziopatogenetico e farmaci correlati

I bifosfonati (BP) o bisfosfonati, come precedentemente accennato, vengono utilizzati per trattare patologie del sistema scheletrico, nella fattispecie sono estremamente utili nella riduzione di eventi scheletrici in soggetti affetti da patologie oncologiche ed ematologiche, come ad esempio nei casi di metastasi ossee determinate

¹¹ Campisi G, et al. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020, op. cit.

da tumori solidi di diversa origine, quali i carcinomi renali, prostatici, mammari, mielomi multipli, ipercalcemie maligne.¹²



Figura 2 fonte: <https://www.ildentistamoderno.com/bifosfonati-e-denosumab-quali-farmaci-provocano-maggior-rischio-di-necrosi/>

Un ulteriore ampio utilizzo dei bifosfonati è quello per la terapia di quelle condizioni peculiarizzate da una elevata fragilità ossea per l'alterato turnover osseo come le osteometaboliche benigne quali la malattia di Paget e l'osteoporosi. Per quest'ultima, i bifosfonati si sono rivelati molto utili nella prevenzione.¹³

I fattori positivi dei bifosfonati sono così importanti per trattamento di molte patologie che l'uso è molto diffuso. Per ogni caso specifico vengono determinati il tipo di farmaco, il dosaggio, il tempo e il metodo di somministrazione, che sia questa orale, o tramite iniezione.

¹² Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Pedrazzi G, Fornaini C, Bonanini M, Ferri T, Nammour S. Early surgical laser-assisted management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): a retrospective analysis of 101 treated sites with long-term follow-up. *Photomed Laser Surg* 2012 Jan;30(1):5-13. doi: 10.1089/pho.2010.2955. Epub 2011 Nov 4. PMID: 22054203.

¹³ Voss PJ, Joshi Oshero J, Kovalova-Müller A, Veigel Merino EA, Sauerbier S, Al-Jamali J, Lemound J, Metzger MC, Schmelzeisen R. Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: technical report and follow up of 21 patients. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012 Dec;40(8):719-25. doi: 10.1016/j.jcms.2012.01.005. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22336489.

Sebbene non sia ancora perfettamente chiaro, risulta assodato che il meccanismo eziopatogenetico di MRONJ è multifattoriale. Vi partecipano, inoltre, in modo totale, parziale o ritardato più dinamiche, come ad esempio:

- *attività anti-riassorbitiva dei BP, mediante inibizione osteoclastica e conseguente alterazione del turnover osseo;*
- *presenza di focolai infettivo-infiammatori;*
- *possibile effetto anti-angiogenetico di alcuni BP (zoledronato);*
- *effetto tossico dei BP su altre cellule diverse dagli osteoclasti (e.g. barriera mucosale);*
- *alterazione dell'immunità a livello del microambiente osseo;*
- *effetto amplificativo legato al deposito e successivo rilascio di molecole di BP a livello del tessuto osseo;*
- *altri possibili fattori (non del tutto dimostrati), come microtraumi ripetuti o stati carenziali (e.g. ipovitaminosi D).¹⁴*

Fu solo nel 2008 che vennero segnalati i primi casi di osteonecrosi, che presentavano similitudini a MRONJ, ma correlate ad altri farmaci. Da ricordare è sicuramente il denosumab, un anticorpo monoclonale, usato in sostituzione ai Bifosfonati per la sua capacità anti-riassorbitiva che viene utilizzato nell'osteoporosi primaria o secondaria, così come nelle metastasi ossee da tumori solidi;¹⁵

¹⁴ Campisi G., Bedogni A., Fusco V., Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione, op. cit.:21.

¹⁵ Schiodt M, Otto S, Fedele S, Bedogni A, Nicolatou-Galitis O, Guggenberger R, Herlofson BB, Ristow O, Kofod T. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw-Current challenges. Oral Dis. 2019 Oct;25(7):1815-1821. doi: 10.1111/odi.13160. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31325201.

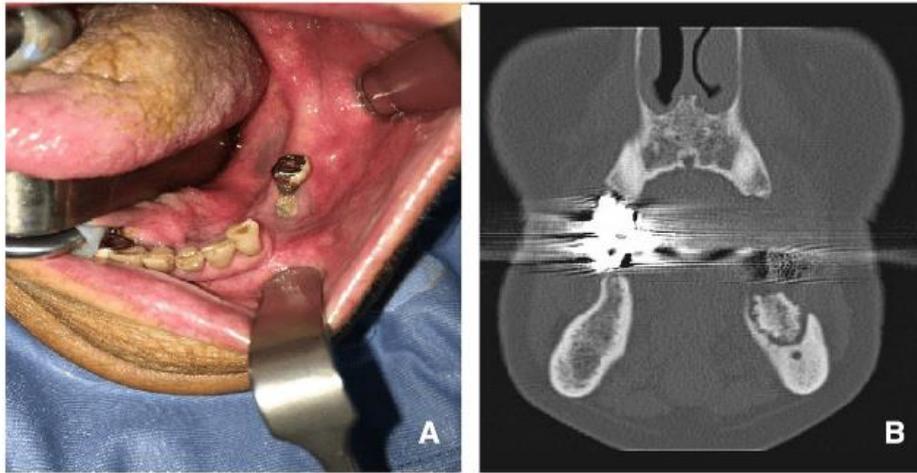


Figura 3 fonte: <https://www.lucaguarda.it/casistica-operatoria-e-interessi-professionali/osteonecrosi-da-bifosfonati/>

Il denosumab agisce attraverso la formazione degli immunocomplessi con il RANK-L (Receptor Activator of Nuclear Factor kB-Ligand) frenando il reclutamento e l'avviamento degli osteoclasti temporaneamente e in modo reversibile, questo ottiene una riduzione del *turnover* osseo. Il denosumab è in commercio in due farmaci che vengono utilizzati in modo diverso:

- *Xgeva® (fl 120 mg, iniezioni sottocutanee ogni 28 giorni) per il trattamento delle metastasi ossee e per i tumori gigantomollari; allo stato attuale, per il trattamento del mieloma multiplo vi è l'autorizzazione di EMA ed è stata richiesta quella di AIFA;*
- *Prolia® (fl 60 mg, iniezioni sottocutanee ogni sei mesi) per trattare l'osteoporosi (primaria e secondaria), per aumentare la massa ossea in donne che ricevono ormonoterapia adiuvante per il tumore della mammella non metastatico e in uomini sottoposti ad ormonoterapia per carcinoma prostatico.¹⁶*

Oltre ai farmaci citati, ve ne sono altri di diverse categorie indicati come possibili cause della patologia in analisi, sia quando associati nell'assunzione ai bifosfonati, sia se usati singolarmente al momento, sia nel caso in cui il paziente non abbia assunto, neppure in passato, bifosfonati o denosumab. Si è registrato che questi farmaci aumentano la

¹⁶ Campisi G, Bedogni A, Fusco V, Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione, op. cit.:29.

possibilità MRONJ se associati a farmaci anti-riassorbitivi.¹⁷ Gli studi hanno dimostrato che un accostamento tra farmaci con attività anti-riassorbitive e anti-angiogenetiche riducono il tempo di comparsa della disfunzione in analisi, se confrontati ad un utilizzo esclusivo di composti anti-riassorbitivi, nella fattispecie Bifosfonati e denosumab. In tal modo si suppone che tali farmaci agiscano in modo indipendente nell'eziopatogenesi del disturbo.

Le sostanze in questione sono risolte come farmaci antineoplastici “biologici”, giacché non appartenenti al gruppo dei chemioterapici, vengono definiti anche “target”, grazie alla peculiarità di possedere un bersaglio molecolare identificato.

La gran parte di questi farmaci presenta una attività anti-angiogenetica, cosa che comporta la necessità di monitoraggio per la correlazione allo sviluppo di MRONJ. Si vogliono ricordare alcuni di questi farmaci:

- a) *farmaci a prevalente azione anti-angiogenetica* (bevacizumab e aflibercept);
- b) *inibitori di Tirosin-Kinasi* (sunitinib, sorafenib, cabozantinib, regorafenib, axitinib);
- c) *inibitori di m-TOR* (temsirolimus, everolimus).¹⁸

Per tutta una serie di farmaci esistono segnalazioni isolate che attendono conferme, ad esempio per:

- *ipilimumab (molecola ad azione immunitaria, capostipite di farmaci regolatori di check-point immunitari, che sta avendo un grande sviluppo in oncologia ed ematologia);*
- *adalimumab, etanercept, methotrexate (molecole utilizzate per il trattamento di malattie reumatologiche);*
- *rituximab (utilizzato sia per malattie onco-ematologiche che reumatologiche e autoimmuni);*
- *imatinib (utilizzato per leucemia mieloide cronica e GIST);*

¹⁷ Mücke T, Haarmann S, Wolff KD, Hölzle F. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws treated by surgical resection and immediate osseous microvascular reconstruction. J Craniomaxillofac Surg. 2009 Jul;37(5):291-7. doi: 10.1016/j.jcms.2008.12.004. PMID: 19179088.

¹⁸ Campisi G, Bedogni A, Fusco V. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione, op. cit.:30.

- *lenvatinib*⁶⁸ (indicato per il trattamento del carcinoma differenziato della tiroide progressivo, localmente avanzato o metastatico, refrattario allo iodio radioattivo) e per il trattamento del carcinoma epatocellulare avanzato o non operabile.¹⁹

Alla luce di questi fatti, le agenzie hanno definito la necessità di attenzione sul pericolo di MRONJ anche in farmaci diversi da bifosfonati, si ricordino: bevacizumab, sunitinib, denosumab e aflibercept. In tal modo è nato il concetto di Drug Related Osteonecrosis of the Jaw, ovvero di “MRONJ farmaco-relata”.²⁰ Inoltre, tale volontà segue la convinzione di molti altri studiosi che sostengono la necessità di ordinare in modo funzionale con il Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ), ovvero un insieme che definisca chiaramente ogni farmaco che porti ad effetti necrotici, al di là delle dinamiche.²¹ Sebbene fino ad ora le tipologie di MRONJ non correlate all’assunzione di bifosfonati siano sicuramente minori, si presenta una crescita dei casi.

Un altro punto in comune è rappresentato dall’accezione multi-funzionale dell’eziopatogenetica che coinvolge l’elemento infettivo e il sistema immunitario, oltre ad altre cause, quali: *«l’effetto principale sul turnover osseo da parte del denosumab (inibitore di RANK-L) e l’effetto principale anti-angiogenetico da parte dei farmaci anti-neoplastici “biologici” o “target”»*²²

Le MRONJ (sia MRONJ sia non-MRONJ) condividono anche la localizzazione, infatti, tale disfunzione si manifesta perlopiù nelle ossa mascellari, sebbene siano stati segnalati dei casi in cui è stato colpito il canale uditivo, ma estremamente rari.

¹⁹ Ibidem.

²⁰ Campisi G., Bedogni A., Fusco V., Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull’osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione, op. cit., p. 22.

²¹ Hoefert S, Schmitz I, Weichert F, Gaspar M, Eufinger H. Macrophages and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): evidence of local immunosuppression of macrophages in contrast to other infectious jaw diseases. Clin Oral Investig. 2015 Mar;19(2):497-508. doi: 10.1007/s00784-014-1273-7. Epub 2014 Jun 24. PMID: 24957986.

²² Campisi G., Bedogni A., Fusco V., Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull’osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione, op. cit., p. 22.



Il motivo del perché le ossa mascellari risultino più predisposte è ancora un mistero, anche se vi sono al vaglio alcune ipotesi:

- 1. turnover osseo delle ossa mascellari fisiologicamente più elevato rispetto al restante scheletro;*
- 2. vascolarizzazione terminale della mandibola;*
- 3. presenza di un esile rivestimento muco-periosteale a protezione del sottostante tessuto osseo, facilmente soggetto a traumatismo;*
- 4. peculiare microflora/biofilm della cavità orale;*
- 5. caratteristica interfaccia dento-alveolare che predisporrebbe, in caso di malattia dento-parodontale (e.g. lesioni e ascessi periapicali, parodontopatia) o chirurgia oro-dentale, all'esposizione del tessuto osseo sottostante.²³*

²³ Ibidem.

1.3 Clinica e criteri diagnostici

Nell'osteonecrosi mascellare correlata a farmaci risulta fondamentale la prevenzione o almeno una diagnosi corretta in tempi brevi in modo da poter intervenire tempestivamente migliorando la qualità di vita del paziente. Come precedentemente affermato, tale patologia mostra ancora molti lati oscuri, gli studi in continuo aumento offrono sempre nuove informazioni utili, ma ancora vi sono molti vuoti, paradossalmente causati dalla difficoltà di interpretare nel giusto modo la patologia in questione.

Del resto, l'osteonecrosi delle ossa mascellari è stata inserita nell'IME (Important Medical Event terms Med-DRA version 20.1) nel 2017, solo da allora viene considerata come *reazione avversa grave*, ma si rimase senza codici specifici fino al 2020, anno in cui vennero inseriti dagli Stati Uniti, cosa che permise una maggiore precisione nella raccolta di dati epidemiologici.

Per una corretta definizione di una diagnosi, la Commissione ha sottolineato la necessità di seguire criteri specifici di tipo clinico e radiologico che conduca oltre alla semplice osservazione di un osso in necrosi esposto nel cavo orale. Questo poiché è stato riscontrato che molti sono i casi in cui i pazienti risultati poi affetti da MRONJ presentavano sintomi differenti, sia all'inizio della patologia, sia in seguito.²⁴

Sebbene anche alla luce delle recenti scoperte, l'osso necrotico esposto resti l'indicatore più sicuro di MRONJ, attraverso altri percorsi diagnostici, soprattutto quelli radiologici, si può individuare la patologia anche in assenza di quel sintomo peculiare.²⁵ Una ricerca ha infatti indicato che su 334 pazienti di MRONJ diagnosticata attraverso esami radiologici, il 28,8% non presentava l'esposizione dell'osso necrotico. Si può quindi affermare che la presenza di tale sintomo indichi chiaramente la patologia in esame, mentre il sintomo non si verifica sempre nei casi conclamati di affezione.²⁶

La causa delle sottostime che caratterizzano l'MRONJ, nasce proprio dalla limitazione dei criteri diagnostici utilizzata fin di recente, ovviamente con gran danno per le strategie terapeutiche.

²⁴ El-Rabbany M, Sgro A, Lam DK, Shah PS, Azarpazhooh A. Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* 2017 Aug;148(8):584-594.e2. doi: 10.1016/j.adaj.2017.04.002. Epub 2017 May 18. PMID: 28527518.

²⁵ Hopf HW, Holm J. Hyperoxia and infection. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2008 Sep;22(3):553-69. doi: 10.1016/j.bpa.2008.06.001. PMID: 18831303.

²⁶ Kumar SK, Meru M, Sedghizadeh PP. Osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy: a case series. *J Contemp Dent Pract.* 2008 Jan 1;9(1):63-9. PMID: 18176650.

I molteplici studi hanno dimostrato come oltre all'esposizione dell'osso necrotico, vi sono anche altri indizi che possono portare alla corretta diagnosi in pazienti che assumono gli specifici farmaci, che dovrebbero indurre in sospetto, cosa che dovrebbe portare a ulteriori indagini.

I sintomi, che in passato non erano considerati "minori", sono stati definiti da una specifica lista in ordine alfabetico:

- *Alitosi;*
- *Ascesso odontogeno;*
- *Asimmetria mandibolare;*
- *Dolore di origine dentale e/o osseo;*
- *Esposizione di osso necrotico;*
- *Fistola mucosa;*
- *Fistola extra-orale;*
- *Iperemia delle mucose;*
- *Mancata riparazione della mucosa alveolare post-estrattiva;*
- *Mobilità dentale a rapida insorgenza;*
- *Mobilità preternaturale della mandibola, con o senza occlusione conservata;*
- *Parestesia/disestesia delle labbra;*
- *Fuoriuscita di liquidi dal naso;*
- *Secrezione purulenta;*
- *Sequestro spontaneo di frammenti ossei;*
- *Trisma;*
- *Tumefazione tessuti molli.*²⁷

Tale pratica è sempre molto importante, ma diventa fondamentale di fronte ad una diagnosi differenziale di metastasi o di carcinoma orale, giacché, entrambe le condizioni potrebbero dissimulare un tipo di MRONJ farmaco-relata, soprattutto nel caso di pazienti con un'anamnesi farmacologica e patologica disponibile.

²⁷ Campisi G, Bedogni A, Fusco V, Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione, op. cit., p. 44.

Al dettaglio secondarismi da tumori solidi si potrebbero manifestare tramite «l'esposizione ossea, mentre deiscenze mucose, improvvisa aumentata mobilità dentaria, mancata riparazione alveolare post-estrattiva e dolore, potrebbero simulare la presenza di un carcinoma squamo-cellulare orale.»²⁸

Di fronte a tali condizioni, che pongono importanti dubbi diagnostici risulta fondamentale una indagine istologica su prelievo bioptico che potrà fornire una conferma della diagnosi.

Vi sono degli autori che ritengono che l'esposizione dell'osso necrotico dovrebbe essere contrassegnata da caratteristiche cliniche diverse in base al farmaco somministrato.

Di fronte ai casi in cui MRONJ è correlata a farmaci anti-riassorbitivi, l'osteonecrosi correlata a farmaci da attività anti-angiogenetica, nella fattispecie con bevacizumab parrebbe essere peculiarizzata da una più importante localizzazione e propensione all'auto-risoluzione in seguito alla sospensione, grazie alle sue particolarità farmacologiche.²⁹ Tale teoria proposta, non può ancora essere confermata a causa della carenza di casi in analisi, correlati esclusivamente ad anti-angiogenetici.

Ad MRONJ si associano sintomi come la dolorabilità e «la parestesia/disestesia delle labbra, da irritazione/compromissione del nervo alveolare inferiore (e.g. segno di Vincent) o del nervo infraorbitario.»³⁰

Tuttavia, in molti casi il dolore non sussiste nelle prime fasi della patologia.

Anche il dolore resta un quesito aperto, difatti non se ne conosce la reale natura, sebbene siano state fatte molte ipotesi, e si presenta anche in modo diverso da paziente a paziente:

- *odontalgia, non correlata con patologia dento-parodontale in atto;*
- *dolore osseo di tipo gravativo, ben delimitabile nella sede (più frequente al corpo mandibolare);*
- *dolore miogeno, cioè un dolore irradiato alla muscolatura masticatoria e cervicale, che può ricordare quello da patologia dell'articolazione temporo-mandibolare;*

²⁸ Ivi, p. 23

²⁹ de Souza Tolentino E, de Castro TF, Michellon FC, Passoni ACC, Ortega LJA, Iwaki LCV, da Silva MC. Adjuvant therapies in the management of medication-related osteonecrosis of the jaws: Systematic review. *Head Neck*. 2019 Dec;41(12):4209-4228. doi: 10.1002/hed.25944. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31502752.

³⁰ Rollason V, LaVerrière A, MacDonald LC, Walsh T, Tramèr MR, Vogt-Ferrier NB. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 26;2(2):CD008455. doi: 10.1002/14651858.CD008455.pub2. PMID: 26919630; PMCID: PMC7173706.

- *dolore sinusitico;*
- *iperestesia o dolore di tipo trigeminale, che interessa selettivamente la branca nella sede di manifestazione di MRONJ farmaco- relata.*³¹

Il dolore risulta essere un elemento che aggrava la prognosi della patologia, il più delle volte; infatti, o non viene trattato in maniera idonea, o non risponde alla terapia, tanto che viene visto come un elemento discriminante³² per la definizione di uno stato più avanzato della malattia nei casi di presenza dell'esposizione ossea.

La Commissione dopo aver appurato che non vi sono evidenze che correlino il dolore ad uno stadio più avanzato della patologia, ha ritenuto preferibile utilizzare il fattore dolore per determinare le differenze nelle condizioni cliniche per ogni stadio.

Nel caso in cui si presenti il dolore, questo risulta il sintomo più invalidante e opprimente di MRONJ, giacché si manifesta normalmente in modo così intenso da influire nella qualità della vita del paziente.³³ Inoltre, il più delle volte non è gestibile neppure in quei casi in cui il paziente affetto da neoplasie disseminate è stato prescritto l'utilizzo di oppioidi per la gestione del dolore scheletrico metastatico.

Di conseguenza, il dolore determinato da MRONJ viene considerato un fattore critico, poiché risulta determinante per definire il trattamento più idoneo al paziente, che può venir modificato in base ai mutamenti del dolore stesso. Una delle raccomandazioni della Commissione, difatti, indica la necessità di misurare soggettivamente il dolore utilizzando una scala analogica visiva graduata (Visual Analogue Scale - VAS), non solo durante il primo incontro, ma anche in seguito durante le visite di controllo periodiche, in modo da seguire costantemente l'evoluzione della patologia, non solo dal punto di vista del medico, ma anche di quello del paziente.³⁴

1.4 Criteri strumentali

Come precedentemente affermato una corretta diagnosi per un male così ambiguo ed ingannevole deve essere coadiuvata da accertamenti radiologici intesi come passo

³¹ Campisi G., Bedogni A., Fusco V., Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione, op. cit., p. 45.

³² Secondo alcune classificazioni come quella dell'AAOMS1.

³³ Malan J, Ettinger K, Naumann E, Beirne OR. The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012 Dec;114(6):671-6. doi: 10.1016/j.oooo.2012.08.439. PMID: 23159111.

³⁴ Rollason V, Laverrière A, MacDonald LC, Walsh T, Tramèr MR, Vogt-Ferrier NB. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 26;2(2):CD008455. doi: 10.1002/14651858.CD008455.pub2. PMID: 26919630; PMCID: PMC7173706.

fondamentale del *work up* diagnostico. Ma proprio la peculiare ambiguità di MRONJ farmaco-relata, che non ha permesso il riconoscimento di segni radiologici specifici sia in correlazione al metodo di indagine sia in quella della stadiazione della malattia, pretende l'utilizzo di distinte tecniche radiologiche associate al corrispettivo clinico i cui risultati possono venire incrociati in un'attenta disamina.

Parte della letteratura ha sottolineato come l'unica caratteristica che potrebbe essere riportata a MRONJ farmaco-relata sia un ispessimento della membrana di Schneider del seno mascellare determinata da un'eccessiva osteogenesi³⁵ rilevabile solo dalla tomografia computerizzata. Ciononostante, altri autori, tra cui la Commissione³⁶, ritengono che si tratti solo di un segno avanzato della patologia, desunta dalla neo-opposizione ossea periostale che si riscontra frequentemente nei processi flogistici cronicizzati dei seni mascellari.³⁷ Del resto, MRONJ nella maggior parte dei casi principia in sede dento-alveolare e solo in seguito coinvolge il seno mascellare.

La moderna tecnologia offre un'ampia gamma di possibilità d'indagini attraverso l'imaging, alcune sicuramente più utili che altre nella diagnosi della patologia in analisi, che si andranno ad analizzare.

La scelta, quindi, deve essere determinata dalla semplicità di esecuzione, di interpretazione e di fruizione delle specifiche apparecchiature.

Le scelte per le indagini di livelli I, più frequentemente sono dirette verso l'ortopantomografia (OPT) e la radiografia endorale³⁸, per il livello II si predilige la TC.³⁹

³⁵ Hayashida S, Soutome S, Yanamoto S, Fujita S, Hasegawa T, Komori T, Kojima Y, Miyamoto H, Shibuya Y, Ueda N, Kirita T, Nakahara H, Shinohara M, Umeda M. Evaluation of the Treatment Strategies for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) and the Factors Affecting Treatment Outcome: A Multicenter Retrospective Study with Propensity Score Matching Analysis. *J Bone Miner Res.* 2017 Oct;32(10):2022-2029. doi: 10.1002/jbmr.3191. Epub 2017 Jul 11. PMID: 28585700.

³⁶ Campisi G., Bedogni A., Fusco V., Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione, op. cit., p. 46.

³⁷ Cho SH, Kim SY, Lee KY, Lee HC. New bone formation in unilateral rhinosinusitis. *Am J Rhinol.* 2007 Jan-Feb;21(1):37-9. doi: 10.2500/ajr.2007.21.2992. PMID: 17283558.

³⁸ Bodem JP, Schaal C, Kargus S, Saure D, Mertens C, Engel M, Hoffmann J, Freudlsperger C. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw stages II and III. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016 Apr;121(4):367-72. doi: 10.1016/j.oooo.2015.10.033. Epub 2015 Dec 1. PMID: 26795450.

³⁹ Bertoldo F, Santini D, Lo Cascio V. Bisphosphonates and osteomyelitis of the jaw: a pathogenic puzzle. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007 Dec;4(12):711-21. doi: 10.1038/ncponc1000. PMID: 18037875.

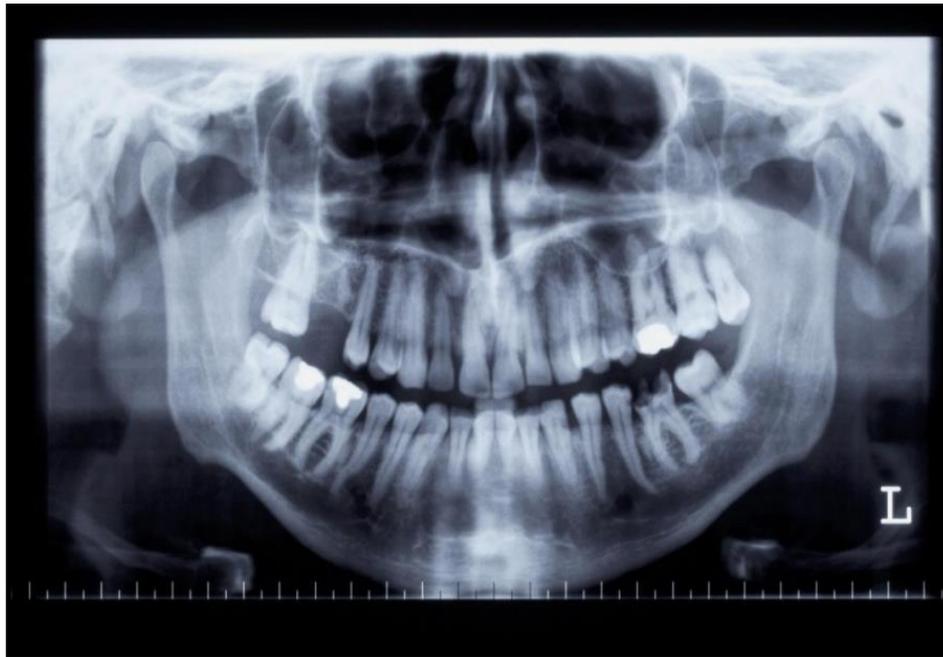


Figura 4 Ortopantomografia

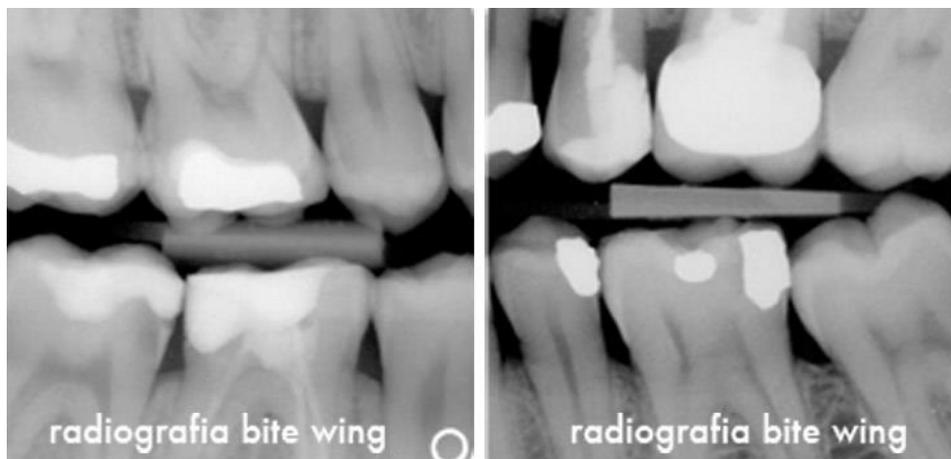


Figura 5 Radiografia Endorale Periapicale

Si preferiscono tali metodi per vari motivi:

- *migliore definizione delle strutture scheletriche rispetto alle altre metodiche conosciute;*
- *accesso facilitato all'indagine per la grande disponibilità della tecnologia sul territorio;*
- *costi limitati;*
- *buona conoscenza delle tecniche da parte del medico e dell'odontoiatra prescrittore;*

- possibilità di confronto tra specialisti.⁴⁰

L'Ortopantomografia, o radiografia panoramica delle arcate dentarie (OPT), e la radiografia endorale, forniscono dati riferiti alla condizione mandibolare e dell'osso mascellare, precipua per l'individuazione di possibili sequestri ossei e di aree osteolitiche accordate ad aree di osteosclerosi. Si potrebbero rilevare anche:

«segni subclinici di osteonecrosi (e.g. allargamento dello spazio parodontale, sclerosi della lamina dura), oppure un'alterazione/disomogeneità della trabecolatura ossea che verosimilmente potrebbe coincidere con un iniziale oppure un'alterazione/disomogeneità della trabecolatura ossea che verosimilmente potrebbe coincidere con un iniziale coinvolgimento del pattern trabecolare in senso osteomielitico/osteonecrotico.»⁴¹

Ma, ovviamente, queste tecniche di *imaging* presentano anche delle limitazioni. La bassa risoluzione di contrasto non consente di mostrare chiaramente la diversa natura delle lesioni osteolitiche che potrebbero essere confuse con metastasi ossee, nella fattispecie in quei casi in cui si presentano isolate. OPT prima di poter individuare una lesione osteolitica deve esservi stata una importante perdita minerale che superi il 30-50%.⁴²

Si deve ricordare che tali tecniche sono zonografiche, ovvero tomografie a strato spesso, che possono sovrapporre nelle immagini strutture appartenenti a distinti piani, pur essendo sullo stesso strato radiografato. Inoltre, le immagini potrebbero risultare inficiate da altre condizioni esterne, come ombre di trascinamento e posizione del paziente. A volte si può creare la condizione in cui non basta l'OPT per distinguere il tessuto osseo sano da quello patologico a causa della difficoltà di una corretta visualizzazione dei settori centrali.

Nonostante tali limitazioni, questo metodo di *imaging* continua ad essere il preferito nei sospetti casi di MRONJ, giacché resta funzionale per una valutazione della condizione d'insieme della situazione dento-paradontale.

⁴⁰ Campisi G, Bedogni A, Fusco V. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione, op. cit., p. 46.

⁴¹ Ivi, p. 47.

⁴² Allen MR. Skeletal accumulation of bisphosphonates: implications for osteoporosis treatment. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008 Nov;4(11):1371-8. doi: 10.1517/17425255.4.11.1371. PMID: 18950279.

Tomografia computerizzata (TC). Questa tecnica d'analisi, nella fattispecie nella versione a spirale, offre la miglior risoluzione di contrasto se confrontata alla convenzionale radiografia, fornendo informazioni molto più dettagliate sia in riferimento alla natura, sia in riferimento alla quantità delle lesioni osteolitiche e osteosclerotiche,⁴³ arrivando a definire in modo estremamente preciso le condizioni dell'osso corticale e di quello trabecolare. In tal modo viene considerata all'interno del secondo livello d'indagine. La tomografia computerizzata offre inoltre la possibilità di discriminazione quasi ottimale della salute del tessuto osseo, evidenziando con pochissima possibilità di errore la condizione patologica, giungendo a definirne in modo soddisfacente anche l'estensione.⁴⁴

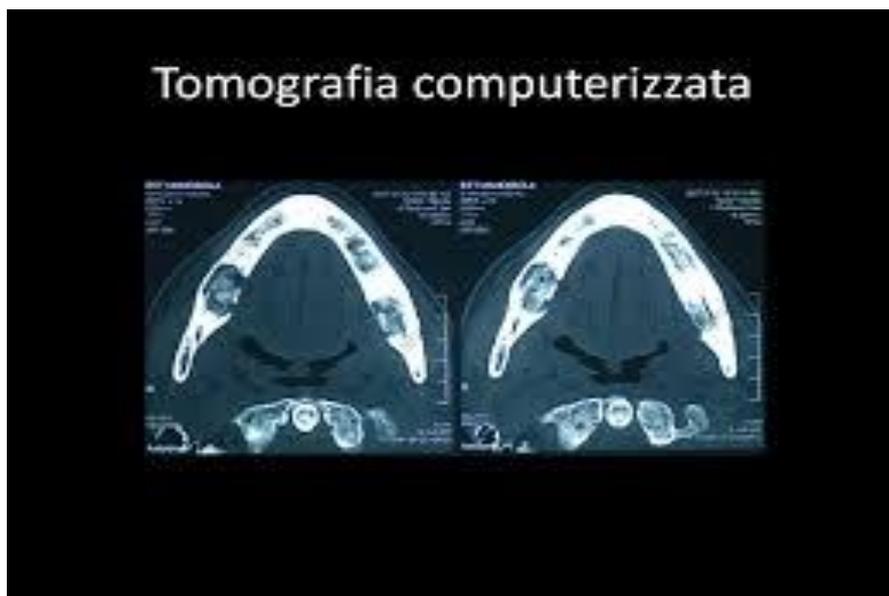


Figura 6 fonte:
https://cdn.ecmclub.org/corsi/Evento%20Bonehealth/4%20sessione/13.%20Grecchi%20Francesco%20Osteonerosi_compressed_watermark2.pdf

La Tomografia computerizzata a fascio conico (cone beam computed tomografie CBCT) è in grado di fornire all'operatore una importante quantità di informazioni offrendo al paziente la possibilità di essere esposto a dosi radiogene minori di quelle che riceverebbe effettuando una TC.⁴⁵ Disponendo di un'elevata risoluzione spaziale risulta quindi in grado di definire in modo molto dettagliato la condizione di densità dell'osso,

⁴³ Cheng A, Mavrokokki A, Carter G, Stein B, Fazzalari NL, Wilson DF, Goss AN. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Aust Dent J.* 2005 Dec;50(4 Suppl 2):S4-13. doi: 10.1111/j.1834-7819.2005.tb00384.x. PMID: 16416712.

⁴⁴ Bertoldo F, Santini D, Lo Cascio V. Bisphosphonates and osteomyelitis of the jaw: a pathogenic puzzle. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007 Dec;4(12):711-21. doi: 10.1038/ncponc1000. PMID: 18037875.

⁴⁵ Ristow O, Otto S, Troeltzsch M, Hohlweg-Majert B, Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Craniomaxillofac Surg.* 2015 Mar;43(2):290-3. doi: 10.1016/j.jcms.2014.11.014. Epub 2014 Nov 22. PMID: 25541255.

evidenziandone lo spessore, così come l'integrità della corticale e del midollo osseo. Tale tecnica viene considerata in grado di consentire l'individuazione precoce la condizione di MRONJ farmaco-relata sin dagli stadi iniziale, il modo più preciso dell'OPT.

La limitazione di tale strumento si riscontra nella possibile inadeguatezza dell'apparecchiatura poiché, solo quelle provviste di FOV sono capaci di contenere ambedue i mascellari nel campo di ripresa.⁴⁶

I pattern radiologici dei metodi analizzati che possono portare a una diagnosi di MRONJ farmaco-relata, si dividono in precoci e tardivi come da tabella:⁴⁷

	Precoci	Tardivi
OPT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ispessimento cresta alveolare e sclerosi lamina dura ▪ Persistenza alveolo post-estrattivo ▪ Sequestro ▪ Slargamento spazio parodontale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frattura patologica ▪ Ispessimento canale del nervo alveolare inferiore ▪ <i>Osteosclerosi diffusa</i> ▪ Radiopacità seno mascellare ▪ Reazione periostale
TC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erosione corticale ▪ Ispessimento cresta alveolare e lamina dura ▪ <i>Ispessimento trabecolare</i> ▪ <i>Osteosclerosi midollare focale</i>⁴⁸ ▪ Persistenza alveolo post-estrattivo ▪ Sequestro ▪ Slargamento spazio parodontale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fistola oro-antrale, oro-nasale, mucocutanea ▪ Frattura patologica ▪ Ispessimento canale del nervo alveolare inferiore ▪ Osteolisi estesa al seno mascellare ▪ <i>Osteosclerosi diffusa</i> ▪ Osteosclerosi di zigomo e/o palato duro ▪ Reazione periostale ▪ Sinusite

Fonte: Campisi G., Bedogni A., Fusco V., *Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (MRONJ) farmaco-relata e sua prevenzione, op. cit.,*

Questi criteri sono ancora considerati validi dalla Commissione tenendo in considerazione però che:

⁴⁶ Carlson ER. Management of antiresorptive osteonecrosis of the jaws with primary surgical resection. J Oral Maxillofac Surg. 2014 Apr;72(4):655-7. doi: 10.1016/j.joms.2013.12.007. Epub 2013 Dec 15. PMID: 24480762.

⁴⁷ Corraini P, Heide-Jørgensen U, Schiødt M, Nørholt SE, Acquavella J, Sørensen HT, Ehrenstein V. Osteonecrosis of the jaw and survival of patients with cancer: a nationwide cohort study in Denmark. Cancer Med. 2017 Oct;6(10):2271-2277. doi: 10.1002/cam4.1173. Epub 2017 Sep 21. PMID: 28941210; PMCID: PMC5633555.

⁴⁸ Sclerosi midollare focale con disorganizzazione trabecolare e scarsa differenziazione cortico -midollare

- MRONJ farmaco-relata non presenta nessun segno radiologico distintivo specifico, per la diagnosi quindi è necessaria sempre la correlazione con almeno un criterio clinico;
- In seguito ad una estrazione dentale, fenomeni come la persistenza dell'alveolo post-estrattivo e l'ispessimento della lamina dura, mostrati dall'OPT possono essere interpretati come un sintomo della patologia in esame, sebbene vi siano studi che dimostrano che tali condizioni possono prolungarsi anche in assenza di MRONJ;⁴⁹
- L'OPT, a differenza della TC, presenta maggiori difficoltà nell'individuazione di una alterazione strutturale iniziale dell'osso, di conseguenza la seconda tecnica è preferibile per indagare sulle possibili alterazioni iniziali della struttura midollare compatibili con la patologia in esame;⁵⁰
- Il sequestro osseo, l'osteosclerosi diffusa, la reazione periostale e le fratture patologiche, considerati segni tardivi, possono venir individuati con più successo alla TC che è in grado di definirne anche l'estensione, e che si rende fondamentale nell'identificazione di eventuali tragitti fistolosi, sebbene siano riscontrabili anche con l'OPT in maniera più incerta e per nulla definitiva;⁵¹
- I segni TC, generalmente correlati alla MRONJ, tratteggiano in maniera generica condizioni tardive di malattia. Le fasi iniziali vengono determinate dai segni TC che risolvono il grado di progressivo addensamento della matrice ossea;⁵²

⁴⁹ Chiu CT, Chiang WF, Chuang CY, Chang SW. Resolution of oral bisphosphonate and steroid-related osteonecrosis of the jaw--a serial case analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 May;68(5):1055-63. doi: 10.1016/j.joms.2009.12.030. PMID: 20403529.

⁵⁰ Hayashida S, Soutome S, Yanamoto S, Fujita S, Hasegawa T, Komori T, Kojima Y, Miyamoto H, Shibuya Y, Ueda N, Kirita T, Nakahara H, Shinohara M, Umeda M. Evaluation of the Treatment Strategies for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) and the Factors Affecting Treatment Outcome: A Multicenter Retrospective Study with Propensity Score Matching Analysis. *J Bone Miner Res.* 2017 Oct;32(10):2022-2029. doi: 10.1002/jbmr.3191. Epub 2017 Jul 11. PMID: 28585700.

⁵¹ Bodem JP, Schaal C, Kargus S, Saure D, Mertens C, Engel M, Hoffmann J, Freudlsperger C. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw stages II and III. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016 Apr;121(4):367-72. doi: 10.1016/j.oooo.2015.10.033. Epub 2015 Dec 1. PMID: 26795450.

⁵² Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone.* 2011 Jul;49(1):42-9. doi: 10.1016/j.bone.2011.01.014. Epub 2011 Jan 31. PMID: 21281748.

- Il raffronto tra la densità ossea dei segmenti scheletrici limitrofi normali e/o controlaterali permette l'identificazione del grado di addensamento osseo progressivo del segmento scheletrico coinvolto o sospetto correlato a MRONJ.⁵³

Capitolo 2 – Stadiazione

2.1 Stadiazione clinico-radiologica

La stadiazione rappresenta uno *step* fondamentale in una diagnosi tumorale, giacché consente la formulazione di una prognosi e di un approccio terapeutico più adeguato al paziente. Ogni tumore presenta delle caratteristiche peculiari, attraverso la stadiazione si può ottenere una descrizione schematica della grandezza e dell'estensione della patologia rapportata alla sede originale di sviluppo.

Cellule sane e cellule tumorali presentano comportamenti molto diversi, queste ultime manifestano la peculiarità di moltiplicarsi in modo disordinato non concludendo il proprio ciclo nelle modalità e nelle tempistiche distintive delle cellule sane.⁵⁴

In tal modo, si crea la massa tumorale che, diversamente da un tessuto sano ha la tendenza ad aumentare di volume, e soprattutto da tale massa le cellule malate possono distaccarsi ed effettuare una migrazione incontrollabile tramite il flusso sanguigno e/o il sistema linfatico, per poi raggiungere altre parti del corpo dando vita alla metastasi.

Attraverso la stadiazione si può definire la fase del processo tumorale, informazione che permette la formulazione di una diagnosi da cui trarre una prognosi corretta della patologia e l'adeguato trattamento da utilizzare.⁵⁵

Per fare un esempio, nel caso in cui il tumore venga diagnosticato in una singola sede, presentandosi di dimensioni ristrette si può decidere di intervenire attraverso un trattamento locale che può essere chirurgico o radioterapico. Nel caso in cui si sia già creata una metastasi, un simile approccio non risulterebbe bastevole e si dovrebbe quindi necessariamente intervenire con trattamenti sistemici in grado di agire in ogni parte del corpo. Questi potrebbero essere la chemioterapia, una terapia ormonale oppure altri trattamenti farmacologici di nuova concezione come le immunoterapie o le terapie a bersaglio molecolare.

⁵³ Ibidem.

⁵⁴ <https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/come-affrontare-la-malattia/stadiazione>

⁵⁵ Ibidem.

Per effettuare una corretta misurazione dello stadio tumorale vi sono metodi diversi in continua evoluzione, la maggior parte di tali sistemi sono in grado di definire tre precise specificità:

- la dimensione del tumore primitivo;
- se e quanto sono coinvolti i linfonodi;
- corretta mappatura delle metastasi dovute alle migrazioni delle cellule tumorali.

In tal modo è possibile ottenere, quindi, un quadro completo della situazione peculiare di ogni singolo paziente. È possibile incrociare diversi metodi di stadiazione per poter avere maggiori e più precise informazioni.⁵⁶

Di fronte ad un caso di Osteonecrosi delle ossa mascellari da Bifosfonati, la stadiazione deve essere effettuata con un sistema consolidato in modo da determinare chiaramente la gravità e l'estensione della parte del tessuto affetta da patologia, per pianificare l'intervento di gestione più adeguato.

Secondo le linee guida indicate dall'American Society of Clinical Oncology, i metodi di stadiazione più adeguati sono tre e non vi sono abbastanza

dati per determinare quello preferibile tra questi, oltre al Sistema del 2014 dalla AAOMS, gli altri due sono il CTCAE, ovvero Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0 e il Sistema definito dalla International Task Force su MRONJ del 2017.⁵⁷

La letteratura definisce come i sistemi di stadiazione più usati siano:

- Sistema AAOMS2;
- Scala SICMF e SIPMO.

Qualunque sia il sistema scelto è importante ricordare che deve essere mantenuto per tutto il percorso di cura, inoltre la diagnostica per immagini può rappresentare una buona aggiunta a tali sistemi di stadiazione.

⁵⁶ Ibidem.

⁵⁷ Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Van Poznak CH, Bohlke K, Ruggiero SL, Migliorati CA, Khan A, Morrison A, Anderson H, Murphy BA, Alston-Johnson D, Mendes RA, Beadle BM, Jensen SB, Saunders DP. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019 Sep 1;37(25):2270-2290. doi: 10.1200/JCO.19.01186. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31329513.

Il sistema di stadiazione per MRONJ è stato definito dall'AAOMS per la prima volta nel 2009 e in seguito, nel 2014, è stato migliorato nell'intento di caratterizzare il più accuratamente possibile gli aspetti clinici della patologia, con le peculiarità di ogni singolo caso.

Questo metodo è stato ben accolto per la sua capacità di facilitare l'organizzazione razionale di linee guida da seguire nel trattamento della patologia, ma si è rivelato utile anche per ulteriori ricerche, attraverso la raccolta di dati e l'analisi del rapporto tra la prognosi e gli esiti.⁵⁸

L'AAOMS, sebbene valuti valide anche altre tecniche di stadiazione citate, considera il suo metodo preferibile giacché allarmata dall'eccessiva enfasi nella frequente attribuzione di reperti radiografici variabili a MRONJ portando, così, ad una sovrastima della reale frequenza della malattia includendo falsi positivi.⁵⁹

I pazienti a rischio sono quelli che anche non manifestando una necrosi ossea o sintomi di alcun genere sono stati sottoposti a terapia di antiriassorbimento.

Stadio 0⁶⁰

In questa fase non è presente l'esposizione ossea, ma vi sono alcuni sintomi aspecifici non correlati ad altre patologie. Lo stadio 0 può ripresentarsi anche come una ricaduta in pazienti che in precedenza hanno riscontrato la malattia in stadi più avanzati e che l'hanno vista regredire, se non risolversi, almeno apparentemente.

Secondo la letteratura, il paziente allo stadio 0 ha il 50% delle possibilità di giungere allo stadio 1,⁶¹ cosa che rende, ovviamente, questo stadio definibile come il precursore del successivo.

⁵⁸ Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022 May;80(5):920-943. doi: 10.1016/j.joms.2022.02.008. Epub 2022 Feb 21. PMID: 35300956.

⁵⁹ Ibidem.

⁶⁰ Ibidem.

⁶¹ Fedele S, Porter SR, D'Aiuto F, Aljohani S, Vescovi P, Manfredi M, Arduino PG, Broccoletti R, Musciotto A, Di Fedele O, Lazarovici TS, Campisi G, Yarom N. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med.* 2010 Nov;123(11):1060-4. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.04.033. Epub 2010 Sep 28. PMID: 20851366.

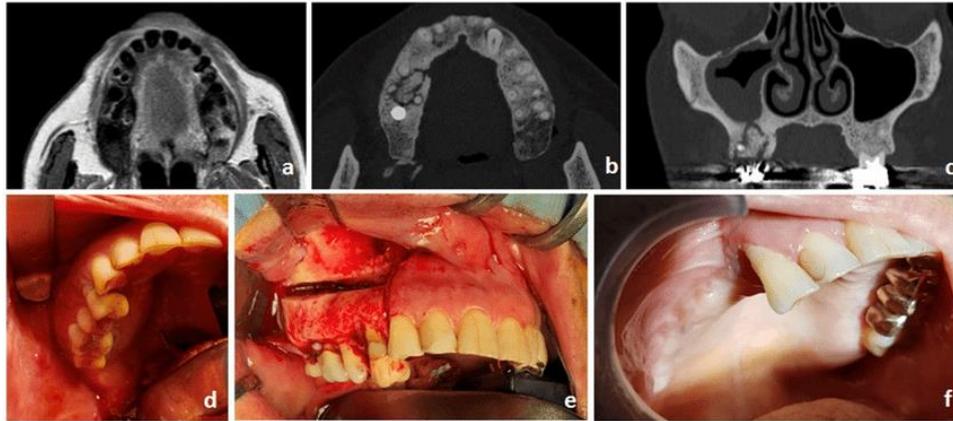


Figura 1. Stadio 0, cfr. nota ⁶²Fonte: Anesi A., Generali L., Sandoni L., Pozzi S., Grande A., From Osteoclast Differentiation to Osteonecrosis of the Jaw: Molecular and Clinical Insights, in «Int. J. Mol. Sci» 2019, 20.

Sintomi	Ricerca clinica	Ricerca radiologica
<ul style="list-style-type: none"> • Odontalgia priva di causa odontogena; • Dolore osseo sordo alla mascella che può irradiarsi sino alla regione dell'articolazione temporo-mandibolare; • Dolore sinusale, che può essere associato a infiammazione e ispessimento della parete del seno mascellare; • Funzione neurosensoriale alterata. 	<ul style="list-style-type: none"> • Allentamento dei denti non spiegato da patologia periodontale cronica; • Tumefazione intra o extra orale. 	<ul style="list-style-type: none"> • Perdita o riassorbimento osseo alveolare non attribuibile a malattia parodontale cronica; • Modifiche al modello trabecolare dell'osso sclerotico e nessun nuovo osso negli alveoli estrattivi; • Regioni di osteosclerosi che coinvolgono l'osso alveolare e/o l'osso basilare circostante; • Ispessimento/oscuramento del legamento parodontale (ispessimento della lamina dura, sclerosi e diminuzione della

⁶² “Aspetto clinico della variante ossea non esposta di ONJ. Il paziente ha sviluppato un ascesso dentale superiore ricorrente, con gonfiore della guancia destra. Questa è una manifestazione clinica della variante ossea non esposta di ONJ. (a) Risonanza magnetica preoperatoria (MRI) che mostra un'elevata intensità del segnale dello spazio parodontale nella mascella superiore destra. (b) La scansione della tomografia computerizzata (TC) in vista assiale ha mostrato ampie aree di aumento della densità ossea midollare del processo dento-alveolare superiore. Il sequestro osseo era presente vicino alla malattia parodontale. (c) La TC in vista coronale ha mostrato ampie aree di aumento della densità ossea midollare del processo dentoalveolare superiore. Il sequestro osseo era presente vicino alla malattia parodontale. Il coinvolgimento della mascella superiore è correlato a una sinusite mascellare. (d) Vista intraorale preoperatoria con assenza di osso necrotico esposto (variante non esposta di ONJ). (e) Vista intraoperatoria della maxillectomia superiore parziale destra. (f) Vista intraorale guarita postoperatoria. La chiusura primaria del sito chirurgico è stata ottenuta mediante trasferimento del cuscinetto adiposo buccale di Bichat e mobilizzazione di un lembo mucoperiosteo.” In Anesi A, Generali L, Sandoni L, Pozzi S, Grande A. From Osteoclast Differentiation to Osteonecrosis of the Jaw: Molecular and Clinical Insights. Int J Mol Sci. 2019 Oct 4;20(19):4925. doi: 10.3390/ijms20194925. PMID: 31590328; PMCID: PMC6801843.

		dimensione dello spazio del legamento parodontale).
--	--	---

Stadio 1: focale⁶³



Figura 2 MRONJ mascellare sinistro, stadio I in una paziente trattata con acido zoledronico per carcinoma mammario. Fonte: Vescovi P., Merigo E., Meleti M., Manfredi M., Fornaini C., et al., *Conservative Surgical Management of Stage I Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw*, in «International Journal of Dentistry», vol. 2014, 06 Feb 2014.

Sintomi	Ricerca clinica	Ricerca radiologica
La condizione focale può presentarsi sintomatica con dolore e suppurazione o asintomatica, ma vi deve essere almeno un segno clinico minore e un addensamento osseo alla TC limitato al solo processo dento-alveolare della mandibola o del mascellare, con o senza altri segni radiologici precoci.	<ul style="list-style-type: none"> • Alitosi; • Ascesso odontogeno; • Asimmetria mandibolare; • Esposizione ossea; • Fistola mucosa; • Mobilità dentale a rapida insorgenza; • Mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva; • Parestesia/disestesia delle labbra; • Trisma; • Tumefazione dei tessuti molli. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ispessimento trabecolare; • Osteosclerosi midollare focale; • Persistenza alveolo post-estrattivo; • slargamento spazio parodontale

Stadio 2: diffusa⁶⁴

⁶³ Ruggiero S.L., Dodson T.B., Aghaloo T., Carlson E.R., Ward B.B., Kademani D., American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update, op. cit.

⁶⁴ Ibidem.



Figura 3 Stadio 2. Fonte; <https://www.osoms.ca/MRONJ.htm>

Sintomi	Ricerca clinica	Ricerca radiologica
La condizione diffusa può presentarsi sintomatica con dolore e suppurazione o asintomatica, ma vi deve essere almeno un segno clinico minore e un addensamento osseo alla TC esteso anche al processo basale della mandibola o del mascellare, con o senza altri segni radiologici tardivi	<ul style="list-style-type: none"> • Alitosi; • Ascesso odontogeno; • Asimmetria mandibolare; • Esposizione ossea; • Fistola mucosa; • Mobilità dentale a rapida insorgenza; • Mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva; • Parestesia/disestesia delle labbra; • Trisma; • Tumefazione dei tessuti molli. 	<ul style="list-style-type: none"> • Osteosclerosi diffusa; • Possibile presenza fistola oro-antrale e oro-nasale; • Inspessimento del canale alveolare; • Reazione periostale; • Sequestro; • Sinusite.

Stadio 3: Complicata⁶⁵

⁶⁵ Ibidem.



Figura 4 e 5 Stadio 4 esposizione osso necrotico e fistola. Fonte: <https://www.osoms.ca/MRONJ.htm>

Sintomi	Ricerca clinica	Ricerca radiologica
La condizione complicata può presentarsi sintomatica con dolore e suppurazione o asintomatica, ma vi deve essere almeno un segno clinico minore e un addensamento osseo alla TC esteso anche al processo basale della mandibola o del mascellare, con o senza altri segni radiologici tardivi.	<ul style="list-style-type: none"> • Fistola extraorale; • Fuoriuscita di liquidi dal naso; • con o senza occlusione conservata. 	<ul style="list-style-type: none"> • Fistola muco-cutanea; • Frattura patologica; • Osteolisi estesa al seno mascellare; • Osteosclerosi di zigomo e/o palato duro.

Risulta fondamentale ricordare che, sia nel caso di pazienti a rischio, sia nel caso di pazienti conclamati, si possono riscontrare delle condizioni che potrebbero non essere esclusivamente riferite a MRONJ che potrebbero indurre ad una diagnosi errata.

Gli studi riferiscono che si sono riscontrate condizioni MRONJ farmaco-relata mal diagnosticate di fronte ad altre patologie quali:

- osteite alveolare;
- sinusite, gengivite/parodontite;

- carie;
- parodontite periapicale;
- odontalgia;
- nevralgie atipiche;
- lesioni fibro-ossee;
- sarcomi;
- osteomielite sclerosante cronica e temporomandibolare;
- disturbi articolari (ATM).⁶⁶

Inoltre, possono verificarsi episodi di ritardi della guarigione dell'osso esposto o osteonecrosi anche in pazienti non entrati in contatto con gli agenti anti-riassorbimento.⁶⁷

Anche l'osteonecrosi della mascella può verificarsi in altre condizioni non legate a MRONJ numerosi sono gli studi che lo dimostrano, come ad esempio, tale evento si può verificare in seguito a:

- Infezioni batteriche, virali o fungine;
- Traumi;
- Fumo;
- Steroidi;
- Immunocompromissione;
- Malattie autoimmuni;
- Diabete e chemioterapia.⁶⁸

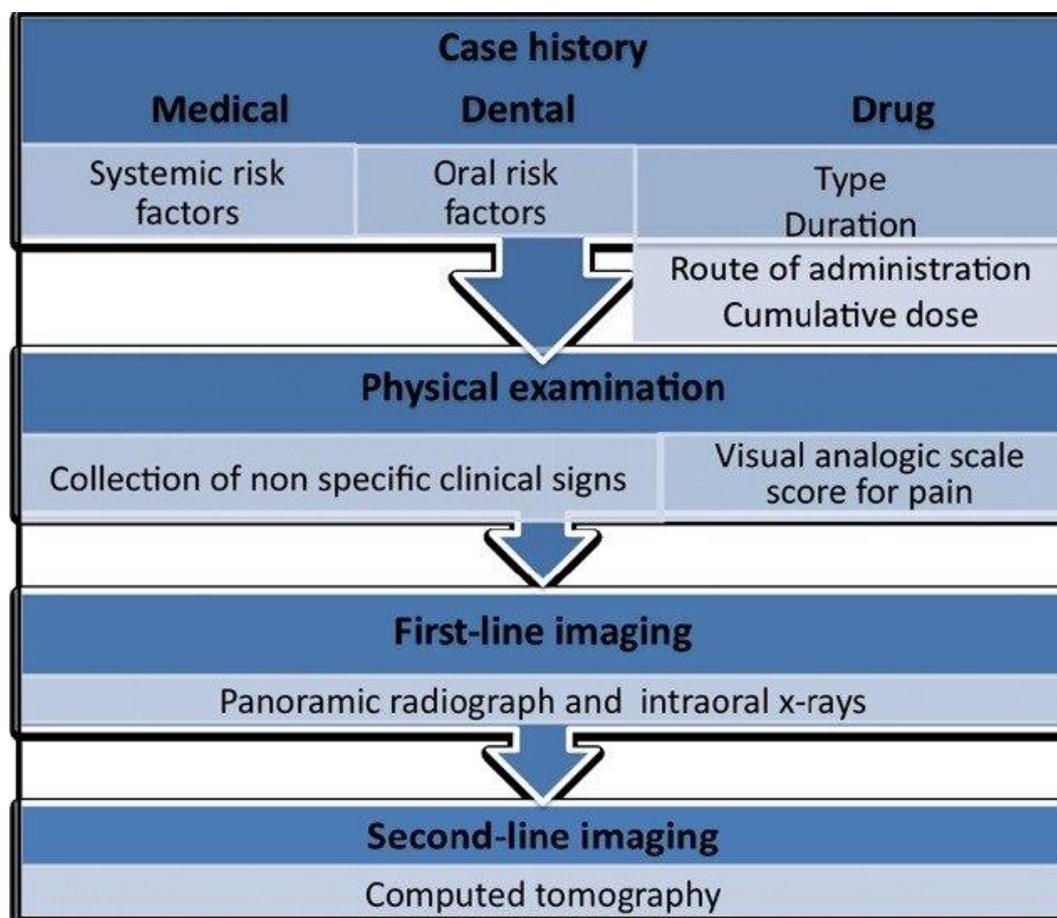
Oltre al fatto che la maggior parte dei pazienti trattati con agenti anti-riassorbimento non hanno riscontrato la patologia in questione.

⁶⁶ Ibidem.

⁶⁷ Fleisher KE, Janal MN, Alstein N, Young J, Bikhazi V, Schwalb S, Wolff M, Glickman RS. Comorbid conditions are a risk for osteonecrosis of the jaw unrelated to antiresorptive therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019 Feb;127(2):140-150. doi: 10.1016/j.oooo.2018.09.012. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30449690.

⁶⁸ Huang JS, Kok SH, Lee JJ, Hsu WY, Chiang CP, Kuo YS. Extensive maxillary sequestration resulting from mucormycosis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Dec;43(6):532-4. doi: 10.1016/j.bjoms.2005.05.012. Epub 2005 Jul 15. PMID: 16024140.

2.2 Work up diagnostico



Come si è visto in precedenza, quindi, l'osteonecrosi della mascella correlata ai bifosfonati è una condizione riscontrata in pazienti che hanno ricevuto forme di terapia con bifosfonati per via endovenosa o per via orale per molteplici problematiche ossee. La patologia si manifesta con una esposizione ossea necrotica che coinvolge le strutture maxillo-facciali.

Si ritiene che l'osteonecrosi della mascella correlata ai bifosfonati si determini da un trauma a strutture dento-alveolari caratterizzato da una limitata capacità di guarigione ossea causata proprio degli effetti della terapia con BP.

Si è anche già accennato alla difficoltà di diagnosi che presenta tale patologia, cosa determinata dal fatto che alcuni dei sintomi principali e no, possono riportare ad altre patologie, così come i farmaci che possono portare a tale effetto collaterale sono stati circoscritti, ma gli studi ne aggiungono altri in continuazione.

Tanto che con l'aggiornamento del 2014 l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons ha raccomandato di cambiare il nome di osteonecrosi della mascella correlata ai bifosfonati (BRONJ) in osteonecrosi della mascella correlata a farmaci (MRONJ) aggiungendo anche il gruppo degli inibitori angiogenici, che verranno affrontati in questo lavoro, solo in correlazione ai BP.⁶⁹

Alcuni studi hanno portato gli autori a proporre l'aggiunta di reperti radiografici riscontrati nel *work up* della patologia in analisi ai criteri esistenti, come ad esempio la presenza di sclerosi, lamina dura persistente non riassorbita associata ad alveoli estrattivi, pattern trabecolare ridotto o alterazioni litiche ossee.⁷⁰

Tuttavia, la Commissione, basandosi sulla letteratura, ha ritenuto di raccomandare di non riferirsi solo ed esclusivamente ai segni radiografici per la diagnosi di MRONJ, cosa raccomandata anche dall'AAOMS e dell'International Task Force on MRONJ. Limitarsi a considerare solo i segni radiografici porterebbe al rischio di sovrastima della patologia andando a coinvolgere casi non reali o che non sono destinati a diventare tali.

Il panel di esperti conferma l'efficienza del work-up diagnostico per giungere alla diagnosi di MRONJ. È stato quindi definito un corretto percorso di *work up* diagnostico proposto da SIPMO-SICMF, basato sulle caratteristiche cliniche e di imaging della malattia che consiste in tre passi o *step*. Generalizzando, si può affermare che il primo *step* è quello del sospetto di tale patologia, il secondo della diagnosi differenziale che porterà al terzo *step* rappresentato dalla diagnosi conclusiva.

⁶⁹ Blanchaert RH, et al., Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. Medscape, Jan 08, 2021.

⁷⁰ Schiodt M, Reibel J, Oturai P, Kofod T. Comparison of nonexposed and exposed bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: a retrospective analysis from the Copenhagen cohort and a proposal for an updated classification system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014 Feb;117(2):204-13. doi: 10.1016/j.oooo.2013.10.010. Epub 2013 Nov 15. PMID: 24332520.

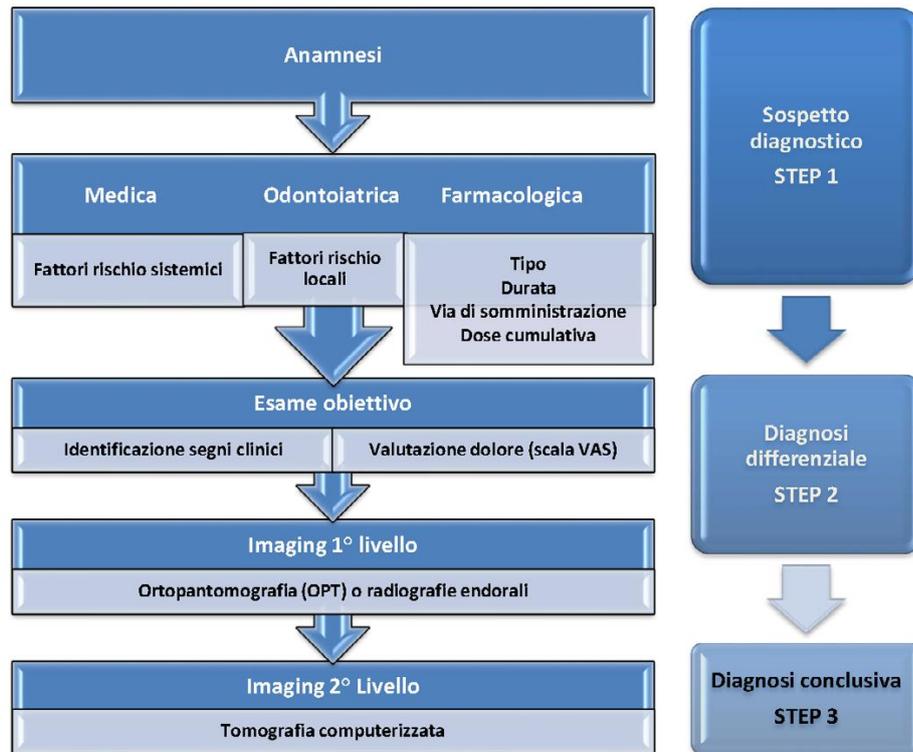


Figura 6 Work up diagnostico. Fonte Campisi G., Bedogni A., Fusco V., Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (MRONJ) farmaco-relata e sua prevenzione, op. cit.

Step 1. Il sospetto di MRONJ farmaco-relata deve essere preso in considerazione quando il paziente ha affrontato o sta ancora affrontando una terapia che prevede l'assunzione dei bifosfonati o di altri farmaci a rischio, che manifesti anche solo alcune specifiche problematiche correlate al cavo orale. Risulta fondamentale, prendere in considerazione la possibile presenza della patologia in analisi, sia nel caso risulti più ovvio imputare tali problematiche ad una cagione dento-parodontale, sia nel caso in cui sia già stata diagnosticata e documentata correttamente.

Per escludere o accertare la patologia farmaco correlata l'operatore deve ricorrere ad accertamenti radiologici. In tale situazione vi sono più figure professionali che intervengono, *in primis* l'odontoiatra che di norma è il primo professionista interpellato dal paziente.⁷¹

Al dettaglio gli attori coinvolti sono:

⁷¹ García-Ferrer L, Bagán JV, Martínez-Sanjuan V, Hernandez-Bazan S, García R, Jiménez-Soriano Y, Hervas V. MRI of mandibular osteonecrosis secondary to bisphosphonates. AJR Am J Roentgenol. 2008 Apr;190(4):949-55. doi: 10.2214/AJR.07.3045. PMID: 18356441.

- *Il medico che ha prescritto il farmaco a rischio*, che potrebbe essere il medico generico, l'oncologo, l'ortopedico, il reumatologo, l'ematologo. Queste figure, una volta prescritto il farmaco devono sensibilizzare il paziente sulla possibilità degli effetti collaterali che potrebbero manifestarsi con tale terapia. Ovviamente i pazienti devono essere messi in guardia su tutti i fattori di rischio correlati, al di là delle misure preventive adottate dallo staff odontoiatrico prima e durante il trattamento;
- *L'odontoiatra* che deve pianificare ed eseguire ogni possibile misura preventiva primaria e secondaria per la più significativa possibile riduzione del rischio di insorgenza della patologia in esame. Deve anche essere in grado di effettuare una diagnosi precoce della condizione patologica. Tale professionista deve anche aver cura di preparare il paziente a riconoscere ogni singola manifestazione che potrebbe mettere in allarme per una possibile condizione di MRONJ farmaco-relata che a lui stesso deve venir riferita.
- *Il paziente* che deve essere stato adeguatamente informato deve seguire con attenzione il programma di prevenzione e di controllo dei fattori di rischio, attraverso una corretta igiene orale e comunicando prontamente eventuali segni, anche i più apparentemente insignificanti.⁷²

Lo **Step 2** prevede una diagnosi differenziale desunta da una disamina di tutte le condizioni morbose del cavo orale che mostrino segni di tipo clinico e radiologico e/o sintomi sovrapponibili alle fasi iniziali della patologia farmaco correlata o che potrebbero rappresentare direttamente un fattore precipitante la MRONJ. Tra queste si ricordino:

- l'osteite alveolare condensante;
- l'ascesso parodontale;
- l'ascesso endodontico;
- le lesioni endo-parodontali;
- la parodontopatia cronica;
- la mucosite perimplantare;

⁷² Campisi G., Bedogni A., Fusco V., Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione, op. cit.

- la perimplantite.⁷³

Nel caso il paziente lamenti una sintomatologia dolorosa devono essere tenuti in considerazione anche i disordini dell'articolazione temporo-mandibolare. L'odontoiatra ricopre un ruolo precipuo anche nel secondo *step* del *work up*, giacché è la figura in grado di individuare i fattori di rischio locali della osteonecrosi mascellare farmaco correlata, e che dovrebbe, ad ogni dubbio, indirizzare il paziente presso centri di cura specializzati.

Step 3. L'affidamento del paziente a centri specializzati per la cura di MRONJ, ovvero nelle mani di sanitari specializzati in Medicina e Patologia Orale, in Chirurgia Orale, in Chirurgia Maxillo-Facciale. Questi dovranno provvedere a sottoporre il paziente sospetto a indagini radiologiche e strumentali più specifiche per giungere alla rivalutazione conclusiva.

2.3 Stratificazione del rischio

Data la complessità della malattia risulta fondamentale l'identificazione dei fattori che consentono di comprendere quali sono i pazienti a rischio.

La Commissione ha determinato tre gruppi di fattori di rischio:

- Fattori di rischio farmaco-relati;
- Fattori di rischio sistemici;
- Fattori di rischio locali.

I fattori di rischio farmaco-relati riguardano, ovviamente l'assunzione di farmaci con prevalente attività anti-riassorbitiva (AR), come i bifosfonati (BP) e denosumab e quelli con prevalente attività anti-angiogenetica (AA). In questo gruppo di fattori di rischio si devono considerare: il tipo di molecola, la via di somministrazione, la durata del trattamento.⁷⁴

Nel caso specifico dei bisfosfonati (BP) il gruppo aminico (amino-bisfosfonati) incrementa in modo importante l'affinità della molecola per l'osso. Tra tutti, i più potenti sono sicuramente lo zoledronato e il risedronato per la presenza del radicale R2,

⁷³ Ibidem.

⁷⁴ Ibidem.

dell'anello eterociclico dell'atomo di azoto. Segue l'ibandronato per le frazioni di azoto a livello del radicale R2.

Tali farmaci ad attività anti-riassorbitive alterano il *turnover* osseo portando a diminuzione dell'attività osteoclastica e osteopetrosi. Oltre a ciò, i bifosfonati possono creare un ritardo nella riparazione cellulare per l'inibizione dell'enzima farnesil pirofosfato sintasi, in tal modo si crea una maggior suscettibilità al rallentamento della riparazione delle microfratture causate dai ripetuti traumi masticatori.⁷⁵

La via di somministrazione influisce notevolmente sulla biodisponibilità di un farmaco, quella orale subisce una forte riduzione della quota attiva a livello ematico, per l'effetto del metabolismo di primo passaggio enteroepatico. La via iniettiva, che sia endovenosa, intramuscolare o sottocutanea, aumenta la sua biodisponibilità per il raggiungimento immediato del torrente ematico.

Quindi i pazienti che assumono il farmaco per via endovenosa, possono essere più a rischio di quelli che lo assumono per via orale. Non si deve però dimenticare che di norma tali pazienti sono oncologici e quindi possono essere più suscettibili a MRONJ anche per altre cause.⁷⁶ L'emivita del farmaco, la durata del trattamento e l'affinità della molecola in relazione al tessuto target influiscono sull'impatto della dose cumulativa. I bifosfonati perdurano a livello scheletrico per molto tempo per una emivita di circa una decina d'anni, molto breve è, invece, quella del denosumab che è calcolata in 32 giorni e vi è una riduzione sul riassorbimento osseo dopo circa sei mesi dalla cessazione dell'assunzione.⁷⁷

Di norma l'insorgenza della patologia nei pazienti che hanno assunto BP via endovenosa avviene entro due anni, un maggior range si riscontra invece nei pazienti che l'hanno assunto per via orale, dai 3 ai 4 anni e mezzo.⁷⁸

Non sono invece chiari i tempi del denosumab, è stato rilevato che vi sono stati dei casi di sviluppo della patologia anche solo dopo una singola somministrazione. Resta comunque chiaro che MRONJ si sviluppa con tale farmaco molto più velocemente,

⁷⁵ Badel T, Pavicin IS, Carek AJ, Rosin-Grget K, Grbesa D. Pathophysiology of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate. *Coll Antropol.* 2013 Jun;37(2):645-51. PMID: 23941019.

⁷⁶ Campisi G, Bedogni A., Fusco V., Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione, op. cit.

⁷⁷ Fung P, Bedogni G, Bedogni A, Petrie A, Porter S, Campisi G, Bagan J, Fusco V, Saia G, Acham S, Musto P, Petrucci MT, Diz P, Colella G, Mignogna MD, Pentenero M, Arduino P, Lodi G, Majorana C, Manfredi M, Hallberg P, Wadelius M, Takaoka K, Leung YY, Bonacina R, Schjødt M, Lakatos P, Taylor T, De Riu G, Favini G, Rogers SN, Pirmohamed M, Nicoletti P; GENVABO Consortium; Fedele S. Time to onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a multicentre retrospective cohort study. *Oral Dis.* 2017 May;23(4):477-483. doi: 10.1111/odi.12632. Epub 2017 Mar 6. PMID: 28039941.

⁷⁸ Ibidem.

inoltre è quasi certa una accelerazione dell'insorgenza nel caso di switch terapeutico da BP a denosumab o con anti-angiogenetica.⁷⁹ In ultimo si devono considerare le terapie concomitanti che possono concorrere a MRONJ farmaco-relata, tra questi: Chemioterapia, ormonoterapia antitumorale, farmaci steroidei e altri farmaci inducenti osteoporosi secondaria e il Talidomide.⁸⁰

Per fattori di rischio sistemici si intendono i rischi correlati alle patologie trattate con i farmaci MRONJ -relati e le altre comorbidità potenzialmente disponenti. I pazienti più preposti a MRONJ farmaco-relata sono sicuramente quelli oncologici nella fattispecie affetti da metastasi ossee o da mieloma multiplo, trattati con i farmaci a rischio soprattutto se assunti per via iniettiva, soprattutto BP, e nel caso di elevate dosi cumulative.

Tale condizione si determina per l'azione dei farmaci, per la debilitazione causata dalle patologie e per le terapie mediche che possono dar corso ad una compromissione sistemica. Grandemente suscettibili sono anche i pazienti affetti da carcinoma mammario e prostatico metastatici per la terapia ormonale per la sensibilità alla CTIBL, giacché la prevenzione effettuata con terapia anti-fratturativa specifica con BP e/o Denosumab viene iniziata precocemente, sia che siano presenti o no metastasi ossee.⁸¹ A rischio sono anche i pazienti affetti da mieloma multiplo nel caso di trattamento prolungato con farmaci anti-riassorbitivi.⁸²

Di fronte a patologia osteometabolica trattata con farmaci ad attività anti-riassorbitiva si registrano meno rischi di sviluppare MRONJ farmaco-relata per le peculiarità farmacocinetiche della terapia, primariamente per l'uso orale, che comporta una dose cumulativa ridotta in rapporto ai pazienti oncologici. L'aumento dei casi di osteoporosi definita dall'innalzamento dell'età demografica ha conseguentemente determinato un aumento dell'utilizzo dei farmaci anti-riassorbitivi associati a rischio di

⁷⁹ Yarom N, Lazarovici TS, Whitefield S, Weissman T, Wasserzug O, Yahalom R. Rapid onset of osteonecrosis of the jaw in patients switching from bisphosphonates to denosumab. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018 Jan;125(1):27-30. doi: 10.1016/j.oooo.2017.09.014. Epub 2017 Sep 28. PMID: 29102242.

⁸⁰ Campisi G., Bedogni A., Fusco V., Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione, op. cit.

⁸¹ Medica O, Grottaferrata C, Greco C. Linee guida AIOM - Trattamento delle metastasi ossee, 2019.

⁸² Schiodt M, Vadhan-Raj S, Chambers MS, Nicolatou-Galitis O, Politis C, Coropciuc R, Fedele S, Jandial D, Zhang J, Ma H, Saunders DP. A multicenter case registry study on medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer.* 2018 Jun;26(6):1905-1915. doi: 10.1007/s00520-017-4003-2. Epub 2017 Dec 23. PMID: 29275525; PMCID: PMC5919994.

MRONJ, soprattutto per i molti casi di un carente accertamento del rapporto tra rischio e benefici.⁸³

Altre possibili comorbidità sono definite da tutte le condizioni sistemiche, congenite o acquisite, che, in modo diretto o indiretto possono alterare il metabolismo dell'osso creando una predisposizione ad una condizione di osteopenia/osteoporosi.

I fattori di rischio locali includono ogni condizione fisiologica e/o patologica che in modo diretto o indiretto, possono compromettere una condizione di salute orale ottimale, nella fattispecie a livello dento-parodontale, creando una suscettibilità delle ossa mascellari alle infezioni e/o sollecitazioni meccaniche, specialmente nei pazienti immunodefecati e che hanno seguito terapie iniettive protratte nel tempo.

Nel caso di infiammazioni dento-parodontali e/o peri-implantari, specialmente se distinte da cronicità, come parodontite, infezioni odontogene, lesioni endo-perio, perimplantite, a causa di una persistenza di una cattiva gestione della salute orale e/o di un insufficiente controllo di condizioni irritative locali, vi è un incremento dei rischi di contrarre o di peggiorare MRONJ farmaco-relata.⁸⁴

Vi sono continui studi sul collegamento dell'evento avverso MRONJ farmaco-relato e le procedure chirurgiche dento-alveolari specialmente per l'assunzione di farmaci anti-riassorbitivi, con un rischio compreso fra il 51% ed il 61% nei pazienti con anamnesi positiva per estrazioni dentarie rispetto ai pazienti che non hanno subito alcuna procedura chirurgica. Di conseguenza, data la fragilità del tessuto osseo dei pazienti a rischio, sarebbe buona pratica, limitare le estrazioni dento-alveolare.

Sebbene vi siano stati numerosi studi contrastanti che hanno creato molti dibattimenti sul ruolo della chirurgia implantare/implantologia osteointegrata, si è giunti a delineare due differenti gamme di evento avverso correlate alla terapia implanto-protetica, ovvero, MRONJ correlata all'atto chirurgico implantare (Implant Surgery-Triggered Osteonecrosis - ISTO) e MRONJ secondaria alla presenza dell'impianto, più o meno osteointegrato (Implant Presence-Triggered Osteonecrosis – IPTO).⁸⁵ Problemi possono essere favoriti anche da dispositivi protesici rimovibili incongrui giacché il

⁸³ SIE, SIGG, SIMFER, SIMG, SIMI, SIOMMMS, SIR S., Linee Guida sulla gestione dell'Osteoporosi e delle Fratture da fragilità, 2018.

⁸⁴ Rasmusson L, Abtahi J. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: an update on pathophysiology, risk factors, and treatment. *Int J Dent*. 2014;2014:471035. doi: 10.1155/2014/471035. Epub 2014 Sep 1. PMID: 25254048; PMCID: PMC4164242.

⁸⁵ Ibidem.

trauma provocato dalla protesi sulla mucosa crea un decubito da cui possono insinuarsi dei microbi nei tessuti sottostanti.⁸⁶

Il rischio di sviluppare MRONJ farmaco-relata può giungere anche da fattori anatomici predisponenti, ovvero: tori, esostosi, cresta miloioidea particolarmente pronunciata, distinte da un assottigliamento fisiologico della mucosa sovrastante, specialmente in caso di protesi totali rimovibili.

Risulta fondamentale ricordare che di norma la patologia in analisi si riscontra, come confermato da letteratura, più frequentemente in corrispondenza dell'osso mandibolare rispetto a quello mascellare. Si suppone a causa delle peculiarità fisiologiche proprie della mandibola che la pongono in una condizione di maggior suscettibilità a complicanze infettivo-infiammatorie e/o alle sollecitazioni meccaniche (e.g. vascolarizzazione di tipo terminale, minore spessore osseo e dello strato mucoso sovrastante).⁸⁷

Gli studi sulla MRONJ farmaco-relata hanno permesso di stilare una lista⁸⁸ delle tipologie di pazienti a rischio relativo a BP:

- *Pazienti oncologici ed ematologici* in terapia con farmaci antiirassorbitivi (BP e/o denosumab) per metastasi ossee o di MM, al fine di prevenire eventi scheletrici correlati, che assumono:
 - a. somministrazioni mensili di BP per via iniettiva e/o di denosumab (120 mg), prolungate nel tempo (i.e. >18-24 mesi); in concomitanza e/o con seguente assunzione di farmaci ad attività anti-angiogenetica in presenza di fattori di rischio locali e/o sistemici;
 - b. somministrazioni mensili di BP per via iniettiva e/o denosumab (120 mg) di breve durata (i.e. <12 mesi) o somministrazioni trimestrali di zoledronato; assenza di fattori di rischio locali e sistemici.
- *Pazienti oncologici in ormonoterapia* sottoposti a trattamento con BP e/o denosumab al fine di prevenire fratture connesse a perdita iatrogena di massa

⁸⁶ Martini V, Bonaci RM, Varani EM, Manenti G, Curren R, Mariani U, et al. Osteonecrosi dei mascellari indotta da farmaci e protesi mobili: Casi clinici. Dent Cadmos. 2018;86(1):51–60.

⁸⁷ Campisi G, Bedogni A., Fusco V., Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione, op. cit.

⁸⁸ La lista è in ordine decrescente di possibilità di rischio.

ossea⁸⁹ (Cancer Treatment Induced Bone Loss - CTIBL) presentano un maggior rischio in caso di:

- a. Modalità di somministrazione endovenosa (vs intramuscolare vs orale vs sottocute);
 - b. Tempi prolungati di trattamento (\geq dose cumulativa);
 - c. presenza di fattori sistemici e/o farmaco relati e/o locali favorenti.
- *Pazienti con patologia osteometabolica* in terapia con farmaci antiriassorbitivi (BP e/o denosumab) presentano un rischio maggiore nel caso di:
- a. modalità di somministrazione endovenosa (vs intramuscolare vs orale vs sottocute);
 - b. tempi prolungati di trattamento (\geq dose cumulativa);
 - c. presenza di fattori di rischio sistemici e/o farmaco relati e/o locali favorenti.⁹⁰

Capitolo 3 – Trattamento

3.1 Terapia medica

La condizione di MRONJ risulta di difficile gestione in ambito clinico, prima di giungere ad un trattamento chirurgico si possono tentare delle terapie antisettiche atte al miglioramento degli stadi patologici e a bloccare la progressione della malattia.

Il primo passo è quello della disinfezione per via orale delle mucose in caso di ferite, siano queste spontanee o dovute a qualche intervento odontoiatrico, preferendo collutori a base di clorexidina⁹¹ (e.g. 0.12% soluzione non alcolica, 0.2% soluzione alcolica), in modo da favorire la guarigione delle ferite che di norma avviene in 2 o 3 settimane. Ovviamente, si tratta di un supporto in una condizione patologica che appare

⁸⁹ donne con carcinoma mammario in pre e post-menopausa in terapia ormonale adiuvante e uomini con carcinoma prostatico in blocco androgenico. Piano terapeutico con farmaci ONJ-relati sovrapponibile a quello dei pazienti con patologia osteo-metabolica. Non ci sono studi per valutare l'incremento di rischio di ONJ se gli stessi pazienti dovessero passare alle su indicate categorie 1 o 2.

⁹⁰ Campisi G., Bedogni A., Fusco V., Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione, op. cit.

⁹¹ Karasneh JA, Al-Eryani K, Clark GT, Sedghizadeh PP. Modified protocol including topical minocycline in orabase to manage medication-related osteonecrosis of the jaw cases. J Oral Pathol Med. 2016 Oct;45(9):718-720. doi: 10.1111/jop.12419. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26750149.

altalenante tra periodi di quiete e periodi di recrudescenza che si manifesta con la ricomparsa delle ferite che possono portare a suppurazione e dolore. Un utilizzo prolungato può però portare a sgradevoli effetti collaterali, come ad esempio disgeusia e pigmentazioni delle mucose, ma anche a delle resistenze batteriche.⁹²

In riferimento a ciò la Commissione consiglia un uso temporaneo della clorexidina, da preferire solo nei momenti in cui si presenta la recrudescenza infettiva o nel postoperatorio. In questi casi la raccomandazione è di utilizzare clorexidina alcolica allo 0.2%.

Per un successivo mantenimento in quei soggetti affetti da MRONJ con problemi di comorbilità o che non possono essere sottoposti a terapie antineoplastiche non differibili, la Commissione, consiglia di istituire una terapia, sempre con clorexidina ma in questo caso non alcolica e allo 0.12% (2 sciacqui/die, 1 settimana/mese). Oppure si può programmare un intervento ciclico con la clorexidina coadiuvata dall'utilizzo di altri disinfettanti orari, come ad esempio miscele con bicarbonato o con acqua ossigenata, sebbene non vi siano dei riferimenti in letteratura sulla loro efficacia.⁹³

Molto importante è la terapia antibiotica,⁹⁴ da sempre ampiamente utilizzata, giacché l'infezione risulta parte integrante della malattia, anche se le limitate conoscenze sul ruolo dell'infezione nella patogenesi di queste patologie non hanno chiarito se la terapia antibiotica ricopre un ruolo primario o eziologico nel trattamento dell'osteonecrosi. Non essendovi inoltre, specifiche prove di efficacia di un preciso principio attivo, come delle possibili associazioni, sono molti gli antibiotici che vengono utilizzati in queste patologie. Si ricordino: penicilline, cefalosporine, metronidazolo, chinolonici, clindamicina e lincomicina, ciprofloxacina, doxiciclina, eritromicina e spiromicina.

La terapia antibiotica viene, di norma, accostata ad altri interventi, medici o chirurgici, poiché spesso la sola terapia farmacologica non è sufficiente a gestire la patologia⁹⁵, può essere però utilizzata solo nei casi di riacutizzazione e di fronte a pazienti

⁹² Campisi G., Bedogni A., Fusco V., Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione, op. cit.

⁹³ Ivi, p. 176.

⁹⁴ Bermúdez-Bejarano EB, Serrera-Figallo MÁ, Gutiérrez-Corrales A, Romero-Ruiz MM, Castillo-de-Oyagüe R, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D. Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated with oral and intravenous bisphosphonates. *J Clin Exp Dent*. 2017 Jan 1;9(1):e141-e149. doi: 10.4317/jced.53372. PMID: 28149479; PMCID: PMC5268104.

⁹⁵ Moretti F, Pelliccioni GA, Montebugnoli L, Marchetti C. A prospective clinical trial for assessing the efficacy of a minimally invasive protocol in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011 Dec;112(6):777-82. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.07.004. Epub 2011 Oct 14. PMID: 22000426.

che non possono essere sottoposti a terapie più invasive⁹⁶. Tutto ciò rende, però, difficile il riscontro di dati precisi sull'efficacia dei principi attivi.⁹⁷ Tutte queste insicurezze fanno sì che sia fondamentale l'esperienza clinica per un corretto intervento con la giusta molecola e con la giusta durata.

In negativo, la terapia antibiotica inizialmente risponde bene, ma con il progredire della malattia perde efficacia.⁹⁸

Sarebbe buona prassi, per evitare di incorrere in una farmacoresistenza, limitare l'utilizzo dell'antibiotico solo nel momento in cui il paziente presenta un'infezione e dolore franco, per una maggior precisione nell'azione, quest'ultimo dovrebbe essere valutato in base alle scale di misurazione del dolore (e.g. VAS 0-10).

La durata della terapia antibiotica varia da 12/14 giorni a tre settimane. Sarebbe più funzionale allargare lo spettro con l'accostamento di diverse molecole e la somministrazione preferita è quella per OS, giacché gli antibiotici di tipo topico non si sono rivelati efficaci.⁹⁹

La Commissione che riconosce l'importanza della terapia antibiotica, pur con le sue parti oscure, ha determinato delle specifiche linee guida che riportiamo integralmente:

- *«utilizzo di associazioni antibiotiche di penicilline (attive contro Gram-negativi e Gram-positivi β -lattamasi resistenti) e metronidazolo (attivo contro anaerobi, particolarmente *Bacteroides spp.* e cocchi gram-positivi), come prima scelta;*
- *durata della terapia da un minimo di 7 ad un massimo di 14 giorni, a dosaggio pieno;*
- *via di somministrazione per os nel paziente non ospedalizzato; preferibile somministrazione in caso di ospedalizzazione per complicanze infettive o interventi chirurgici associati;*
- *molecole alternative (e.g. eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina) da utilizzarsi in caso di allergie a penicilline/cefalosporine, di comprovata*

⁹⁶ Lew PDP, Waldvogel PFA, Osteomyelitis. Lancet. vol. 364, 2004:369–379.

⁹⁷ Moretti F., Pelliccioni G.A., Montebugnoli L., Marchetti C., A prospective clinical trial for assessing the efficacy of a minimally invasive protocol in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws, Op. cit.

⁹⁸ Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K, Cui J, Adamus A, Gagel RF, Hortobagyi GN. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. J Bone Miner Res. 2008 Jun;23(6):826-36. doi: 10.1359/jbmr.080205. PMID: 18558816; PMCID: PMC2677083.

⁹⁹ Vescovi P, Nammour S. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) therapy. A critical review. Minerva Stomatol. 2010 Apr;59(4):181-203, 204-13. English, Italian. PMID: 20360666.

inefficacia del trattamento standard, di disturbi legati all'assunzione o di problemi di funzionalità renale.»¹⁰⁰

Nella condizione di MRONJ il dolore è una componente primaria e un fattore aggravante, risulta necessario, quindi un intervento medico mirato. Non è chiara la natura del dolore, si ipotizza possa essere; neuropatico, infettivo, infiammatorio o miogeno.¹⁰¹ Il punto è che il dolore si dimostra molto difficile da gestire, spesso risulta mal controllato e in taluni casi refrattario alla terapia medica. Il dolore non è facilmente inquadrabile in MRONJ, non è indicatore di un peggioramento della patologia, come la sua scomparsa non definisce un miglioramento, ciononostante, secondo la Commissione, il suo monitoraggio può essere utile per controllare le differenti condizioni cliniche, seppur nello stesso stadio della affezione.¹⁰²

Quando vi è dolore questo è sicuramente ciò che turba di più il paziente per la sua grande intensità, cosa che limita la qualità della vita del soggetto. Di norma il dolore si riscontra nei pazienti colpiti da neoplasie disseminate, è quindi molto probabile che i soggetti in cura già seguano una terapia per il dolore scheletrico metastatico a base di oppioidi, che però, paradossalmente non si rivelano utili in caso di MRONJ. Il dolore, secondo la commissione deve essere valutato in base alla VAS (scala analogica visiva graduata) e in seguito controllato, in modo da poter monitorare l'evoluzione della patologia e l'efficienza dei trattamenti.¹⁰³

Dato che il dolore nella MRONJ è multimodale risulta, quindi, utile approcciarsi in un modo altrettanto multimodale, in cui diversi principi attivi agiscano su costitutive separate del dolore.¹⁰⁴

Per quel che riguarda l'algia acuta correlata ai momenti di riacutizzazione dell'infezione deve intervenire, per prescrivere la terapia più idonea, *in primis* l'Odontoiatra/Chirurgo orale-maxillo-facciale, se necessario con l'aiuto di altri specialisti.

¹⁰⁰ Campisi G., Bedogni A., Fusco V., Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione, op. cit.

¹⁰¹ Bouquot JE, McMahon RE. Neuropathic pain in maxillofacial osteonecrosis. J Oral Maxillofac Surg. 2000 Sep;58(9):1003-20. doi: 10.1053/joms.2000.8744. PMID: 10981981.

¹⁰² Campisi G., Bedogni A., Fusco V., Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione, op. cit.

¹⁰³ Kyrgidis A, Triaridis S, Kontos K, Patrikidou A, Andreadis C, Constantinidis J, Vahtsevanos K, Antoniadis K. Quality of life in breast cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and patients with head and neck cancer: a comparative study using the EORTC QLQ-C30 and QLQ-HN35 questionnaires. Anticancer Res. 2012 Aug;32(8):3527-34. PMID: 22843941.

¹⁰⁴ Campisi G., Bedogni A., Fusco V., Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione, op. cit.

La terapia antidolorifica dovendo affrontare un dolore molto importante, prevede l'utilizzo di diverse tipologie farmacologiche, come ad esempio: FANS, neurolettici, oppioidi, ketamina, e altri, trattandosi di un dolore cronico neuropatico, per evitare intossicazioni sarebbe preferibile una gestione effettuata da specialisti in terapia antalgica.¹⁰⁵

3.2 La Biostimolazione

Un altro metodo da tenere in considerazione è quello della biostimolazione per cui vi sono diverse possibilità. La biostimolazione mediante ozonoterapia si è dimostrata funzionale nel contenimento del dolore di MRONJ per la risposta locale dei meccanismi operativi e fisiologici.¹⁰⁶

Tale terapia ha un importante potere antimicrobico contrastando, nella fattispecie, virus, miceti e batteri, siano questi aerobi o anaerobi.¹⁰⁷ Risulta in grado di stimolare il sistema circolatorio incrementando il livello di emoglobina e di globuli rossi, in tal modo si ottiene un miglioramento dell'ossigenazione tissutale.¹⁰⁸ Nella sua azione come una citochina, aumentando la fagocitosi e la diapedesi dei fagociti attua una modulazione delle cellule immunitarie,¹⁰⁹ e in ultimo vi è una soddisfacente riduzione del dolore.¹¹⁰



Figura 7 Trattamento della BRMRONJ con gel contenente ozono. Si noti la creazione del sottosquadro nell'impronta a livello della lesione.

¹⁰⁵ Ibidem.

¹⁰⁶ Agrillo A, Filiaci F, Ramieri V, Riccardi E, Quarato D, Rinna C, Gemmaro P, Cascino F, Mitro V, Ungari C. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012 Nov;16(12):1741-7. PMID: 23161050.

¹⁰⁷ Müller P, Guggenheim B, Schmidlin PR. Efficacy of gasiform ozone and photodynamic therapy on a multispecies oral biofilm in vitro. *Eur J Oral Sci*. 2007 Feb;115(1):77-80. doi: 10.1111/j.1600-0722.2007.00418.x. PMID: 17305720.

¹⁰⁸ Bocci V, Paulesu L. Studies on the biological effects of ozone 1. Induction of interferon gamma on human leucocytes. *Haematologica*. 1990 Nov-Dec;75(6):510-5. PMID: 2129118.

¹⁰⁹ Bocci V. Ozone as a bioregulator. *Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today*. *J Biol Regul Homeost Agents*. 1996 Apr-Sep;10(2-3):31-53. PMID: 9250885.

¹¹⁰ Bocci V. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. *Mediators Inflamm*. 2004 Feb;13(1):3-11. doi: 10.1080/0962935062000197083. PMID: 15203558; PMCID: PMC1781533.

L'ozono sembra essere in grado di favorire il processo di auto-sequestrazione. Vi sono diversi modi di somministrazione, come ad esempio quello topico attraverso insufflazioni ripetute¹¹¹, oppure come olio ozonizzato¹¹², l'azione ottenuta è quella di stimolare la neoangiogenesi e il sistema immunitario, favorendo la formazione di tessuto di granulazione che delimita le zone necrotizzate dell'osso.



Figura 8 Immagini della guarigione tissutale in seguito ad applicazioni settimanali di gel contenente ozono. Il trattamento ha avuto una durata complessiva di 9 settimane.

In seguito, il sequestro osseo viene espulso e il posto viene preso da un nuovo tessuto epiteliale che andrebbe a coprire completamente l'osso vitale sottostante, evitando così un intervento chirurgico per chiudere i tessuti.¹¹³ Questi risultati positivi potrebbero indurre ad ulteriori studi sull'utilizzo di questa biostimolazione a sostegno delle azioni chirurgiche.

Un altro tipo di biostimolazione è quella ottenuta attraverso la laserterapia a bassa intensità (Low Level Laser Therapy –LLLT), gli studi clinici riguardano perlopiù casi di MRONJ, per cui è stato registrato un miglioramento dei processi riparativi, compresi

¹¹¹ Agrillo A, Ungari C, Filiaci F, Priore P, Iannetti G. Ozone therapy in the treatment of a vascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Craniofac Surg.* 2007 Sep;18(5):1071-5. doi: 10.1097/scs.0b013e31857261f. PMID: 17912085.

¹¹² Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani L, Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study. *Oral Oncol.* 2011 Mar;47(3):185-90. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.01.002. PMID: 21310650.

¹¹³ Ripamonti CI, Maniezzo M, Boldini S, Pessi MA, Mariani L, Cislighi E. Efficacy and tolerability of medical ozone gas insufflations in patients with osteonecrosis of the jaw treated with bisphosphonates- Preliminary data: Medical ozone gas insufflation in treating ONJ lesions. *J Bone Oncol.* 2012 Sep 24;1(3):81-7. doi: 10.1016/j.jbo.2012.08.001. PMID: 26909261; PMCID: PMC4723354.

quelli dei vasi sanguigni e linfatici e un importante aumento della matrice ossea inorganica e dell'indice mitotico degli osteoblasti.¹¹⁴



Figura 9 Schema di protocollo delle applicazioni preventive del PBM in pazienti che necessitano di interventi di chirurgia orale minore che non possano interrompere l'assunzione del farmaco. Fonte: AMA Style Del Vecchio A, Tenore G, Pergolini D, Rocchetti F, Palaia G, Romeo U. The Role of the Laser Photobiomodulation (PBM) in the Management of Patients at Risk or Affected by MRONJ. Oral. 2022; 2(1):7-15. <https://doi.org/10.3390/oral2010002>

Altri fattori positivi sono un miglioramento della guarigione dell'osso con l'aumento della mineralizzazione atta alla rigenerazione in seguito al posizionamento di impianti con una stimolazione dell'attività e della differenziazione degli osteoblasti.¹¹⁵

Inoltre, è stata registrata una importante diminuzione del dolore, così come dell'area di esposizione ossea, dell'edema, delle secrezioni purulente, di fistole e alitosi. In alcuni casi si è giunti alla guarigione delle mucose a distanza.¹¹⁶

Tale terapia quindi risulta molto interessante, nella fattispecie nelle fasi iniziali della patologia con la garanzia di essere scarsamente invasiva e ben tollerata.

Un'altra possibilità giunge dalla biostimolazione data dalla ossigenoterapia iperbarica (OTI). Attraverso una iperossia controllata si mira ad aumentare la quota di ossigeno nel plasma che verrà poi diffuso nei diversi liquidi e tessuti, ripristinandone le condizioni normossiche.¹¹⁷

¹¹⁴ Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C, Nammour S, Mergoni G, Sarraj A, Bagan JV. Conservative surgical management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Int J Dent. 2014;2014:107690. doi: 10.1155/2014/107690. Epub 2014 Feb 6. PMID: 24648841; PMCID: PMC3933473.

¹¹⁵ Guzzardella GA, Fini M, Torricelli P, Giavaresi G, Giardino R. Laser stimulation on bone defect healing: an in vitro study. Lasers Med Sci. 2002;17(3):216-20. doi: 10.1007/s101030200031. PMID: 12181636.

¹¹⁶ Li FL, Wu CB, Sun HJ, Zhou Q. Effectiveness of laser-assisted treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. Br J Oral Maxillofac Surg. 2020 Apr;58(3):256-267. doi: 10.1016/j.bjoms.2019.12.001. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31926767.

¹¹⁷ Hopf HW, Holm J. Hyperoxia and infection. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2008 Sep;22(3):553-69. doi: 10.1016/j.bpa.2008.06.001. PMID: 18831303.

In positivo questa terapia ha dimostrato la sua efficacia nel controllo delle infezioni, del potenziale di cicatrizzazione, dello stimolo alla neo-vascularizzazione dei tessuti, una velocizzazione della demarcazione del tessuto necrotico da quello ischemico che è possibile recuperare. Inoltre, gli studi dimostrano la capacità riduttiva dell'infiammazione e dell'edema dei tessuti e lo stimolo osteogenetico. Risulta quindi una terapia molto applicata per contrastare le infezioni croniche delle ossa mascellari come osteo radio necrosi e osteomieliti.¹¹⁸

Fu grazie agli studi sui primi casi di quella che al tempo venne definita BRMRONJ, che fecero pensare alla possibile ischemia indotta dal farmaco, che fece definire tale condizione come una forma di necrosi avascolare desunta dall'effetto anti-angiogenetico dei principi attivi che ricordava l'osteonecrosi post-attinica.¹¹⁹ L'OTI può essere ben tollerata anche da pazienti oncologici metastatici, va invece evitata nei pazienti affetti da metastasi diffuse al SNC, da patologie polmonari o otologiche, e da claustrofobia.¹²⁰

Tale terapia risulta un ottimo coadiuvante dopo il trattamento chirurgico e alla terapia antibiotica, non essendo mai stata utilizzata singolarmente non è stato ancora possibile definirne al dettaglio la funzionalità, ma deve essere considerata parte del gruppo di terapie.¹²¹

3.3 Cenni di terapia chirurgica

Sebbene la terapia chirurgica sia sicuramente quella più studiata, in caso di MRONJ, l'AAOMS e tutte le Società e le singole Istituzioni che hanno genericamente accettato i diversi position paper continuano a valutare la chirurgia come marginale o palliativa, poiché non utile per una guarigione completa, cosa che è stata determinata sulla base di due principi fondamentali: il rilevante farmaco-tropismo dei mascellari collegato al suo importante turn-over osseo che porta la malattia a interessare la completa struttura

¹¹⁸ Feldmeier J, Carl U, Hartmann K, Sminia P. Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy? *Undersea Hyperb Med.* 2003 Spring;30(1):1-18. PMID: 12841604.

¹¹⁹ Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006 Jul;35(7):588-93. doi: 10.1016/j.ijom.2006.02.022. Epub 2006 May 9. PMID: 16687238.

¹²⁰ Rollason V, La verrière A, MacDonald LC, Walsh T, Tramèr MR, Vogt-Ferrier NB. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 26;2(2):CD008455. doi: 10.1002/14651858.CD008455.pub2. PMID: 26919630; PMCID: PMC7173706.

¹²¹ Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolp BW, Moon RE, Piantadosi CA. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Jul;70(7):1573-83. doi: 10.1016/j.joms.2012.04.001. PMID: 22698292.

scheletrica¹²² e l'aspettativa limitata, che si ha nei pazienti affetti da MRONJ,¹²³ ovviamente non tanto per la patologia in sé, quanto per la sua correlazione con condizioni tumorali non certo di semplice gestione.

Questa presa di posizione, però, suscita ancora molte polemiche,¹²⁴ la Commissione sottolinea come sia ingiustificata e non più valida una simile concezione e le motivazioni che la sostengono, per relegare la chirurgia a soluzione estrema, giacché se da un lato, visto che tale patologia, nella sua accezione di malattia focale dell'osso, può essere risolta tramite la rimozione dell'osso malato, scegliendo i pazienti da sottoporre all'intervento con criteri specifici e adeguati, si può benissimo affermare che la chirurgia, con le sue tecniche più avanzate non inciderà minimamente in modo negativo nella curva di sopravvivenza.¹²⁵

I recenti studi hanno dimostrato che il turnover osseo dento-alveolare delle ossa mascellari può accrescersi, nella fattispecie in caso di processo infettivo infiammatorio dento-alveolare o in seguito a chirurgia ossea, effetto che potrebbe giustificare solo la possibilità di un incremento dell'attività del farmaco anti riassorbitivo in quell'area, e non certo che MRONJ sia responsabile di una patologia che coinvolga i mascellari nel loro complesso.¹²⁶

Un altro motivo di contrapposizione all'intervento chirurgico da sfatare assolutamente è quella che vede tali interventi come debilitanti per il paziente, al punto da incidere sull'alto tasso di mortalità presunta in soggetti affetti da tale patologia, giacché di norma si tratta di pazienti con tumori metastatici o mieloma multiplo, che dopo i due o tre anni successivi alla diagnosi di MRONJ, presentano una sopravvivenza del 70%.¹²⁷

¹²² Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Dec;65(12):2397-410. doi: 10.1016/j.joms.2007.08.003. PMID: 18022461.

¹²³ Wilde F, Heufelder M, Winter K, Hendricks J, Frerich B, Schramm A, Hemprich A. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011 Feb;111(2):153-63. doi: 10.1016/j.tripleo.2010.04.015. Epub 2010 Jul 31. PMID: 20674411.

¹²⁴ Ristow O, Otto S, Troeltzsch M, Hohlweg-Majert B, Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Craniomaxillofac Surg.* 2015 Mar;43(2):290-3. doi: 10.1016/j.jcms.2014.11.014. Epub 2014 Nov 22. PMID: 25541255.

¹²⁵ Bedogni A, Saia G, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, Ferronato G, Nocini PF, Blandamura S. Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncol.* 2011 May;47(5):420-4. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.02.024. Epub 2011 Mar 24. PMID: 21439892.

¹²⁶ Abtahi J, Agholme F, Sandberg O, Aspenberg P. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a rat model arises first after the bone has become exposed. No primary necrosis in unexposed bone. *J Oral Pathol Med.* 2012 Jul;41(6):494-9. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01125.x. Epub 2012 Jan 23. PMID: 22268631.

¹²⁷ Badros A, Terpos E, Katodritou E, Goloubeva O, Kastiris E, Verrou E, Zervas K, Baer MR, Meiller T, Dimopoulos MA. Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J Clin*

La terapia chirurgica per questi pazienti ha uno scopo curativo che prevede l'asportazione del tessuto malato che verrà sostituito da tessuto sano che permetterà la guarigione.

Di conseguenza, sarebbe preferibile un intervento precoce che risulterebbe meno invasivo per la limitata area di tessuto malato su cui intervenire, piuttosto che considerarlo come l'ultima possibilità, arrivando ad agire nelle fasi più avanzate della patologia e di conseguenza dovendo intervenire su parti di tessuto più cospicue, con gli immaginabili risultati.¹²⁸ Un intervento precoce risulta inoltre preferibile data la limitata funzionalità, ben dimostrata, dei procedimenti conservativi.¹²⁹

Si può quindi affermare che sarebbe preferibile l'asportazione di una quantità di tessuto minore, in cui, ovviamente è fondamentale, *in primis*, determinare in maniera precisa il tessuto osseo su cui intervenire definendo i margini di resezione, cosa che può essere effettuata attraverso la determinazione intraoperatoria, meglio se con l'aiuto di una lampada a fluorescenza¹³⁰, questo è il metodo più utilizzato in MRONJ,¹³¹ oppure tramite indagini radiologiche pre-intervento.¹³² Diversi sono i metodi di intervento tra cui optare, come sottolinea la Commissione.

Oncol. 2008 Dec 20;26(36):5904-9. doi: 10.1200/JCO.2008.16.9300. Epub 2008 Nov 17. PMID: 19018084.

¹²⁸ Kühl S, Walter C, Acham S, Pfeffer R, Lambrecht JT. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - a review. *Oral Oncol.* 2012 Oct;48(10):938-947. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.03.028. Epub 2012 Apr 21. PMID: 22525606.

¹²⁹ Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schjødt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev.* 2018 Sep;69:177-187. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.06.007. Epub 2018 Jun 18. PMID: 30055439.

¹³⁰ Wehrhan F, Weber M, Neukam FW, Geppert CI, Kesting M, Preidl RHM. Fluorescence-guided bone resection: A histological analysis in medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* 2019 Oct;47(10):1600-1607. doi: 10.1016/j.jcms.2019.07.012. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31387830.

¹³¹ Kos M, Kuebler JF, Luczak K, Engelke W. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a review of 34 cases and evaluation of risk. *J Craniomaxillofac Surg.* 2010 Jun;38(4):255-9. doi: 10.1016/j.jcms.2009.06.005. Epub 2009 Jul 9. PMID: 19592261.

¹³² Voss PJ, Joshi Oshero J, Kovalova-Müller A, Veigel Merino EA, Sauerbier S, Al-Jamali J, Lemound J, Metzger MC, Schmelzeisen R. Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: technical report and follow up of 21 patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012 Dec;40(8):719-25. doi: 10.1016/j.jcms.2012.01.005. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22336489.

3.3.1 Le tecniche chirurgiche

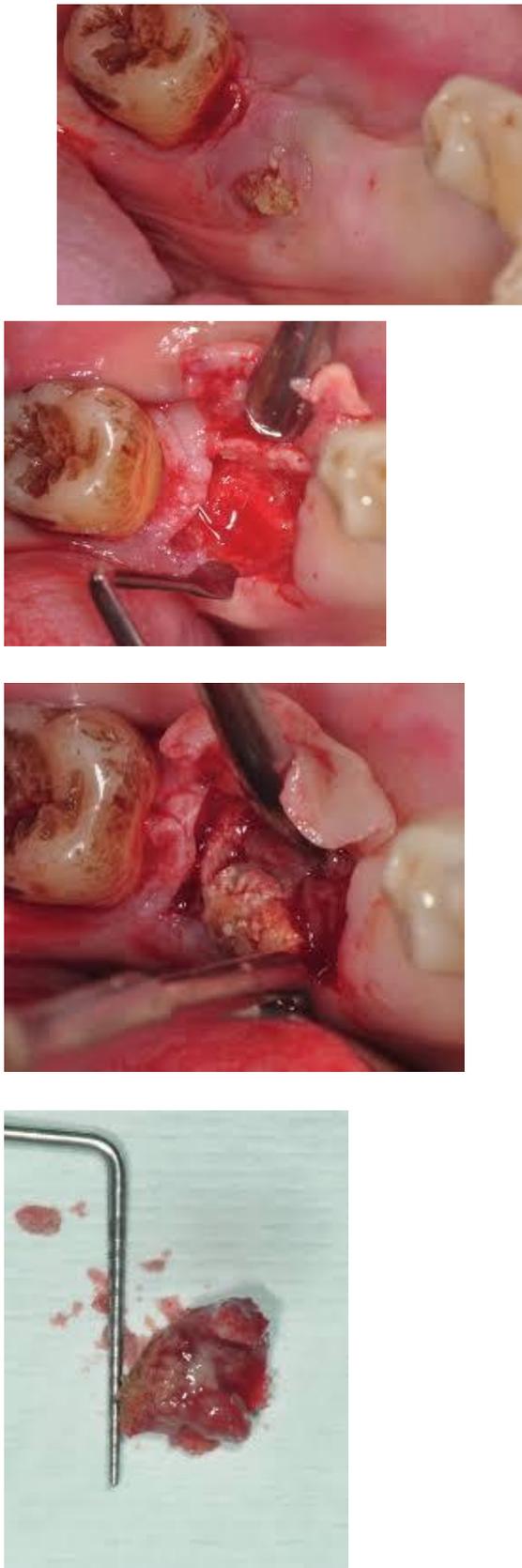


Figura 10 procedura chirurgica

3.3.1.1 Osteoplastica di superficie

Anche se la sua funzione puramente palliativa non porta a guarigione e non è quindi considerata una tecnica chirurgica, indicata per i soggetti non operabili in associazione a terapie cliniche, non si può non citare il Surface bone smoothing, bone resurfacing, per intervenire su traumatismi cronici fra le aree di osso esposto e mucose orali. Si tratta di una tecnica minimamente invasiva che non necessita anestesia locale atta a eliminare limitate asperità sull'osso esposto attraverso l'uso di pinze ossivore o frese rotanti. Non vi è la necessità di scolpimento di lembi muco-periostei o di sutura.¹³³

3.3.1.2 Curettage dento-alveolare

Il debridement bone curettage con cui si asporta l'osso necrotico sino ad arrivare ad un tessuto osseo sanguinante per poi eseguire una completa chiusura del difetto attraverso la mobilizzazione di un lembo muco-periosteale, tale intervento viene condotto in narcosi o in anestesia loco-regionale in base al caso. Possono venire utilizzate prese rotanti o, se possibile, strumenti meno invasivi. Tale intervento viene in seguito perfezionato da un'osteoplastica per intervenire sulle asperità residue e per migliorare la chiusura completa tramite un lembo muco-periosteale. La chiusura che può essere a singolo o multiplo strato si potrà effettuare se non vi è tensione.

3.3.1.3 Sequestrectomia

Il sequestro osseo consta in una porzione di osso necrotico, con o senza elementi dentali, che si distacca progressivamente dall'osso circostante che mantiene invece caratteristiche di vitalità, condizione caratteristica dei processi osteonecrotici ed osteomielitici cronici, comune in MRONJ e non è possibile correlarlo ad uno specifico stadio della malattia.¹³⁴ La sequestrectomia indica la rimozione chirurgica di un sequestro osseo non espulso spontaneamente, che può effettuarsi in anestesia loco-regionale o in

¹³³ Yamazaki Y, Kitagawa Y, Hata H, Abe T, Murai C, Shiga T, Tamaki N. Use of FDG PET to evaluate hyperbaric oxygen therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Clin Nucl Med. 2010 Aug;35(8):590-1. doi: 10.1097/RLU.0b013e3181e4df11. PMID: 20631506.

¹³⁴ Ferlito S, Puzzo S, Palermo F, Verzi P. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an Italian series of cases. Br J Oral Maxillofac Surg. 2012 Jul;50(5):425-9. doi: 10.1016/j.bjoms.2011.08.004. Epub 2011 Sep 9. PMID: 21907470.

anestesia generale a seconda delle condizioni del paziente. Anche in questo caso, in seguito si effettua una osteoplastica, come nel precedente.¹³⁵

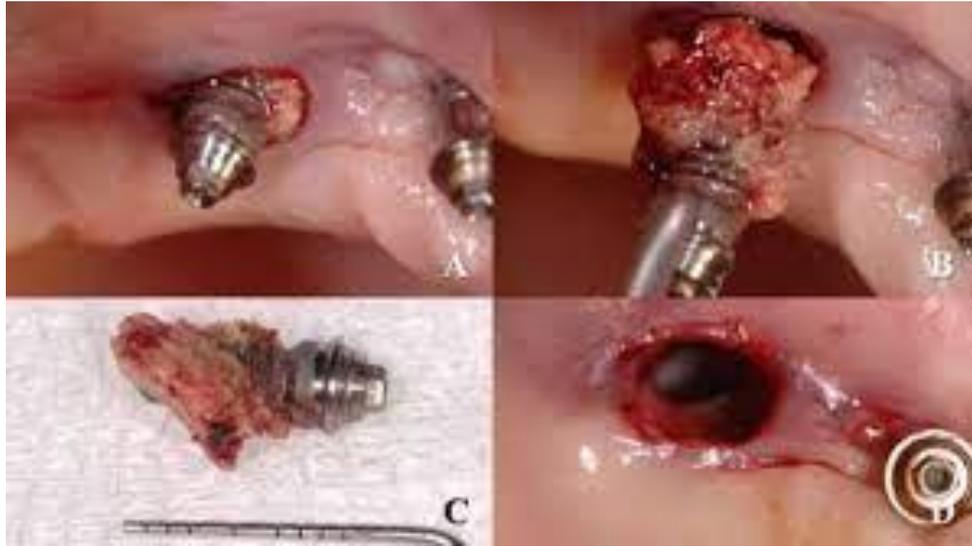


Figura 11 Sequestrectomia

3.2.1.4 Chirurgia resettiva

Ovvero, l'asportazione in blocco dell'osso patologico fino al tessuto normale determinato da un punto di vista clinico e radiologico, per giungere ad una guarigione.¹³⁶

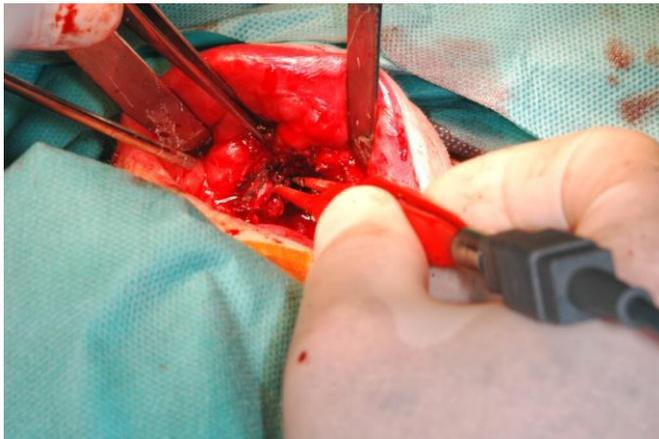


Figura 12

¹³⁵ Nisi M, La Ferla F, Karapetsa D, Gennai S, Ramaglia L, Graziani F, Gabriele M. Conservative surgical management of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a series of 120 patients. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Oct;54(8):930-935. doi: 10.1016/j.bjoms.2016.06.015. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27418080.

¹³⁶ Freiburger JJ. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May;67(5 Suppl):96-106. doi: 10.1016/j.joms.2008.12.003. PMID: 19371820.

La differenza tra chirurgia resettiva, curettage dento-alveolare e sequestrectomia sta nel fatto che in queste ultime due si interviene asportando il tessuto per strati successivi, non avendo una precisa definizione dei margini d'intervento. Vi sono due tipologie di chirurgia resettiva: marginale e segmentale (a tutto spessore).

- *Chirurgia resettiva marginale* asporta in blocco il tessuto patologico, senza interrompere la continuità anatomica del segmento scheletrico interessato (asportazione a cassetto). Si interviene sia in anestesia loco-regionale, sia in anestesia generale a seconda del caso.
- *Resezione marginale* si riferisce di norma ai processi dento-alveolari della mandibola e dell'osso mascellare, in casi rari si può limitare solamente alle basi scheletriche.¹³⁷ A livello mandibolare la chirurgia resettiva marginale nell'asportazione di un cassetto osseo dento-alveolare non incide sulla continuità basale dell'osso, giacché, di norma, il canale osseo del nervo alveolare inferiore risulta essere il limite naturale della resezione dento-alveolare, anche se a volte può essere collocato nei pressi della corticale inferiore della mandibola, con difficoltà di distinzione del processo dento-alveolare da quello basale. Di fronte a mandibole dentate risulta utile valutare il limite degli apici delle radici dentali come passaggio tra osso dento-alveolare e basale.¹³⁸

Ovviamente tali interventi portano alla necessità di una ricostruzione totale o parziale della mandibola, se è possibile, quindi è preferibile intervenire immediatamente, per permettere al paziente di conservare al meglio possibile tutte le funzioni di fonazione, deglutizione e masticazione e di poter aspirare ad un rapido reinserimento sociale.¹³⁹ Anche in questo caso in seguito all'intervento si effettua una osteoplastica, come nei precedenti.

¹³⁷ Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May;67(5 Suppl):85-95. doi: 10.1016/j.joms.2009.01.006. PMID: 19371819.

¹³⁸ Campisi G., Bedogni A., Fusco V., Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione, op. cit.

¹³⁹ Ibidem.

3.4 Protocolli di trattamento

Vi è un'ampia letteratura sulle molteplici tipologie di terapia di MRONJ, che si differenziano da quelle non-MRONJ. Decidere se è meglio un intervento chirurgico o medico dipende dal singolo caso, meglio quindi preferire una terapia multimodale, sebbene, sempre secondo la letteratura, la soluzione chirurgica comincia ad apparire come la più funzionale, indifferentemente dallo stadio della malattia. Tra le diverse tecniche chirurgiche è preferibile quella resettiva soprattutto nei casi di MRONJ in cui si ha di norma un miglior controllo della patologia, seppur con un'azione più invasiva.¹⁴⁰

Si deve però sottolineare che tali considerazioni non nascono dalla certa inferiorità di una chirurgia meno invasiva, è possibile che ciò dipenda da un'errata selezione dei casi determinata da una definizione degli stadi della malattia non precisa.¹⁴¹ Secondo la Commissione tale presupposto è causato dal fatto che in molte occasioni la singola condizione di MRONJ viene descritta in un paziente attraverso i criteri perlopiù clinici, cosa che di fronte ad una patologia parte di un *unicum* che può manifestarsi a livello dell'estensione clinica radiologica molto dissimile da caso a caso, ma che, comunque viene trattata nello stesso modo una volta definito lo stadio, si possono ottenere risposte, da parte del paziente, estremamente diverse tra loro.¹⁴²

Il problema, quindi, non sono le terapie in sé, se eseguite in modo consono, ma resta sulla classificazione dello stadio patologico determinata, di norma, con criteri insufficienti, attraverso il livello di dolore e le condizioni infettive, che se errata, come spesso accade, si dimostra meno funzionale diventando il primo fattore che determina la fallacia delle diverse terapie utilizzate nella MRONJ.¹⁴³

Il principio di assegnazione progressivo che determina la natura dell'intervento deve venire determinato dal grado effettivo di estensione della patologia a livello scheletrico, i risultati dovrebbero essere poi sovrapposti a quelli tratti da distinte forme di osteonecrosi/osteomielite.

¹⁴⁰ Ibidem.

¹⁴¹ Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Dis.* 2012 Sep;18(6):621-3. doi: 10.1111/j.1601-0825.2012.01903.x. Epub 2012 Feb 22. PMID: 22353421; PMCID: PMC3443365.

¹⁴² Carlson ER. Management of antiresorptive osteonecrosis of the jaws with primary surgical resection. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Apr;72(4):655-7. doi: 10.1016/j.joms.2013.12.007. Epub 2013 Dec 15. PMID: 24480762.

¹⁴³ Campisi G., Bedogni A., Fusco V., Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione, op. cit.

MRONJ è una patologia la cui peculiarità è quella di non poter essere affrontata con un protocollo *standard* definito dal fatto che vi sia un metodo migliore di un altro, neppure basandosi sullo stadio della patologia.

L'unico modo funzionale è quello di procedere con una serie di soluzioni differenti adeguate al singolo caso e al singolo momento della patologia, almeno di norma, ma neppure questa è una certezza, partendo dalle più *soft* in un crescendo di invasività degli interventi correlate alla progressione della patologia.¹⁴⁴

Ciò però, non vuol dire che non vi siano delle linee guida determinate dalla commissione, che ha proposto uno schema terapeutico graduato sull'estensione clinico-radiologica della patologia. Si tratta di un protocollo multimodale che predilige la soluzione chirurgica, il più semplice possibile, in ogni stadio della patologia, ovviamente accostata alla terapia medica, al fine di giungere a una definitiva guarigione.

Il fatto che la Commissione abbia preferito orientarsi verso le soluzioni chirurgiche più semplici è dovuto al poter permettere la fruizione di tale protocollo ad ogni centro impegnato nella diagnosi e nel trattamento di MRONJ a livello nazionale, senza le limitazioni in cui potrebbero incorrere strutture meno attrezzate o tecnologicamente avanzate, per permettere, insomma una fruibilità più estesa a livello territoriale. Quindi, sebbene non siano previsti dal protocollo standard della commissione, restano sempre molto consigliati strumenti meno invasivi come ad esempio il laser, gli ultrasuoni e APC.

La Commissione ha offerto una tabella sul protocollo *standard* da seguire preferibilmente, che consiste in un trattamento multimodale articolato in un intervento chirurgico standard e un intervento medico specificatamente studiato per ogni singolo caso, che come oramai è ben chiaro, presenta le sue peculiarità.

¹⁴⁴ Ibidem.

	Protocollo standard	Protocollo alternativo
	TERAPIA MEDICO-CHIRURGICA COMBINATA	TERAPIA MEDICA NON CHIRURGICA
Stadio 1 (BRONJ focale)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chirurgia dento-alveolare^{*#}: <ol style="list-style-type: none"> 1. Curettage dento-alveolare, con/senza sequestrectomia e fistolectomia 2. Chirurgia resettiva marginale, in caso di recidiva dopo curettage ▪ Terapia antisettica topica ▪ Terapia antibiotica sistemica perioperatoria ▪ Sospensione NBP sino a guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Terapia antisettica topica ▪ Terapia antibiotica sistemica al bisogno <p>con/senza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Biostimolazione (Ozonoterapia, laser) ▪ Ossigenoterapia iperbarica ▪ Teriparatide (paziente osteoporotico) <p>Finalità:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. controllo della sintomatologia (palliazione); 2. autosequstrazione 3. remissione
Stadio 2 (BRONJ diffusa)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chirurgia resettiva^{*#}: <ol style="list-style-type: none"> 1. Marginale: consigliabile solo per BRONJ in pazienti osteometabolici 2. Segmentale: in pazienti oncologici o in caso di recidiva dopo resezione marginale ▪ Terapia antibiotica sistemica perioperatoria ▪ Terapia antisettica topica ▪ Sospensione NBP sino a guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane) 	<p>Finalità:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. controllo della sintomatologia (palliazione); 2. autosequstrazione 3. remissione
Stadio 3 (BRONJ complicata)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chirurgia resettiva segmentale^{*#} (con o senza ricostruzione) ▪ Terapia antibiotica sistemica perioperatoria ▪ Terapia antisettica topica ▪ Sospensione NBP sino a guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane) 	<p>Consigliabile quando controindicato l'utilizzo del protocollo standard o dopo rifiuto della chirurgia da parte del paziente</p>

* Possibile l'impiego di piezochirurgia, APC e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo osseo e favorire i processi riparativi

Monitoraggio post-operatorio: visita di controllo a 1-3-6-12 mesi. Esame TC di controllo a 6 e 12 mesi. In caso di guarigione a 12 mesi dal trattamento, il paziente rientra nel follow-up di prevenzione della BRONJ

Figura 7.

Ovviamente, tali linee guida non possono essere applicate nel caso in cui il soggetto non risulti in grado di affrontare una operazione chirurgica e quindi non sia idoneo al trattamento standard o nel caso di una condizione non MRONJ in cui potrebbe essere preferibile e bastevole una via meno invasiva.¹⁴⁵

Capitolo 4: La nostra casistica di Novara

4.1 Materiali e Metodi

Questo studio analizza i casi di osteonecrosi della mascella (MRONJ) osservati presso il SCU Chirurgia Maxillo Facciale in AOU Ospedale maggiore della Carità di Novara. Durante questo periodo, sono stati identificati 150 pazienti con diagnosi confermata di MRONJ. L'obiettivo dello studio è descrivere le caratteristiche demografiche, cliniche e terapeutiche di questi pazienti, fornendo una panoramica dettagliata della casistica locale.

L'osteonecrosi della mascella indotta da farmaci è una condizione patologica che può emergere in pazienti trattati con bifosfonati, denosumab e altri farmaci anti-riassorbitivi o antiangiogenici. Questi farmaci sono comunemente utilizzati per la

¹⁴⁵ Ibidem.

gestione di varie neoplasie e patologie ossee, aumentando il rischio di sviluppare MRONJ. La complessità di questa condizione richiede un'analisi approfondita dei casi clinici per migliorare la comprensione e la gestione della malattia.

Presso AOU Ospedale maggiore della Carità di Novara quindi, è stato condotto uno studio retrospettivo con l'obiettivo di analizzare i casi di MRONJ diagnosticati e trattati nella nostra struttura, al fine di delineare un quadro esaustivo delle caratteristiche demografiche, cliniche e terapeutiche dei pazienti affetti.

I dati sono stati raccolti attraverso una revisione sistematica delle cartelle cliniche, garantendo una documentazione dettagliata e accurata. Le informazioni raccolte hanno coperto diversi aspetti rilevanti per una comprensione completa della casistica:

Dati demografici: Sono state raccolte informazioni relative all'età e al sesso dei pazienti, fornendo un quadro della distribuzione demografica all'interno del campione studiato.

Patologie correlate: Abbiamo esaminato le condizioni patologiche per le quali i pazienti hanno iniziato il trattamento con bifosfonati o altri farmaci correlati, con particolare attenzione alle neoplasie e alle malattie ossee.

Trattamenti farmacologici: Sono stati registrati i tipi di farmaci utilizzati, la durata del trattamento e la via di somministrazione, fornendo una panoramica dei regimi terapeutici seguiti dai pazienti.

Comorbilità: Sono state annotate le principali comorbilità presenti nei pazienti, come il diabete, l'abitudine al fumo e il consumo di alcol, per valutare l'impatto di queste condizioni sulla comparsa della MRONJ.

Interventi chirurgici: Abbiamo documentato gli interventi chirurgici pregressi, come le estrazioni dentarie e gli impianti, che possono rappresentare fattori di rischio significativi per lo sviluppo della MRONJ.

Segni e sintomi clinici: Sono stati raccolti dati sui principali segni e sintomi riportati dai pazienti al momento della diagnosi, contribuendo a una caratterizzazione clinica dettagliata della malattia.

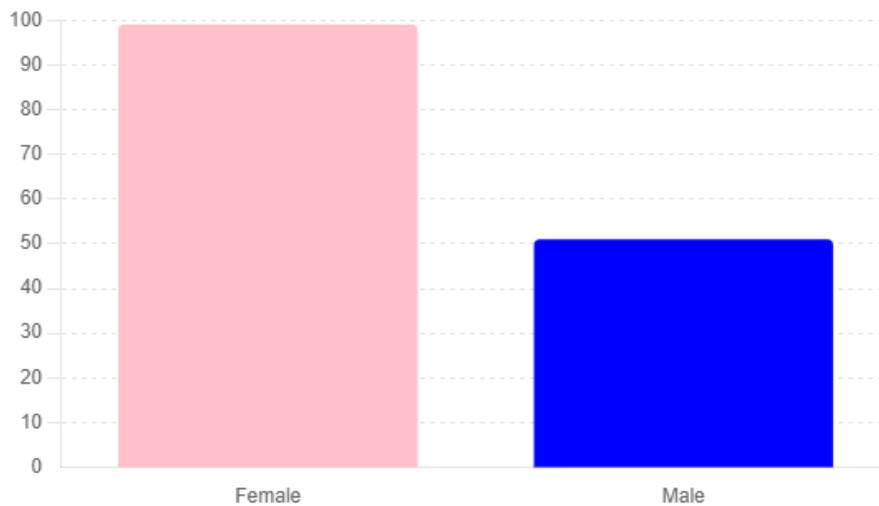
Eventi scatenanti: Abbiamo identificato e registrato gli eventi scatenanti che hanno preceduto la diagnosi di MRONJ, al fine di comprendere meglio i fattori precipitanti della patologia.

Classificazione della malattia: I pazienti sono stati classificati secondo le principali classificazioni internazionali della MRONJ, permettendo un confronto standardizzato dei dati clinici.

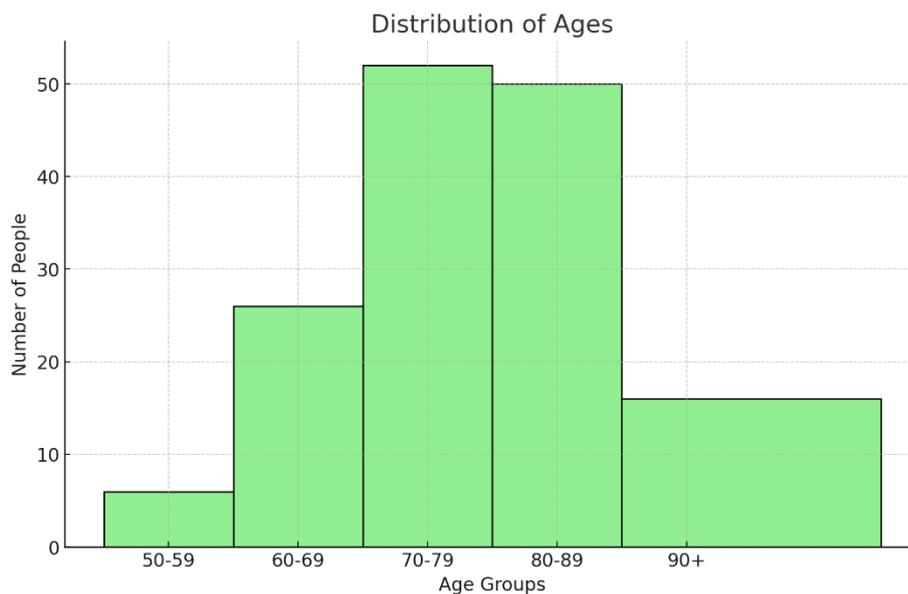
Terapie effettuate: Sono stati descritti i vari approcci terapeutici adottati per il trattamento della MRONJ, incluse le terapie mediche e chirurgiche, fornendo un resoconto completo delle strategie di gestione della malattia.

4.2 Risultati

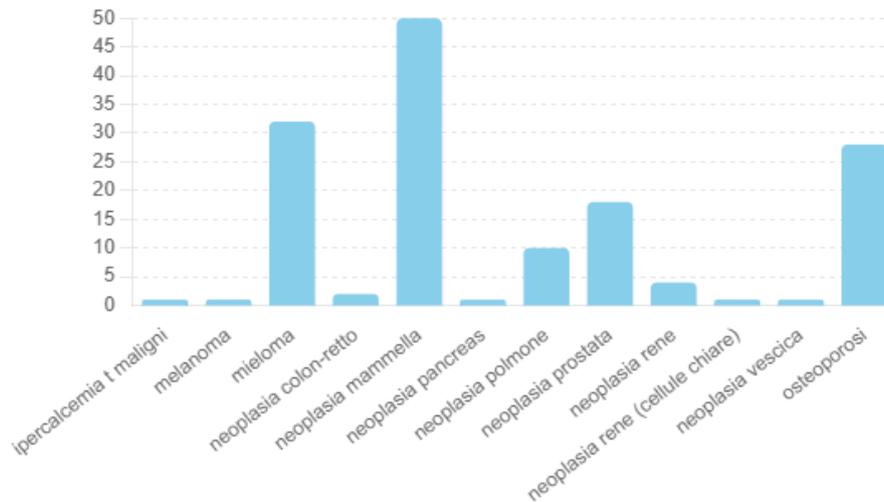
Questa raccolta dati dettagliata ci consente di fornire un'analisi approfondita dei casi di MRONJ trattati presso il nostro centro, contribuendo a una migliore comprensione delle caratteristiche e dei fattori di rischio associati a questa patologia. Come dimostrato dalla tabella sottostante il gruppo totale di 150 pazienti, presenta 99 pazienti di genere femminile e 51 di genere maschile.



Risulta interessante rilevare come non ci siano pazienti sotto i 50 anni.

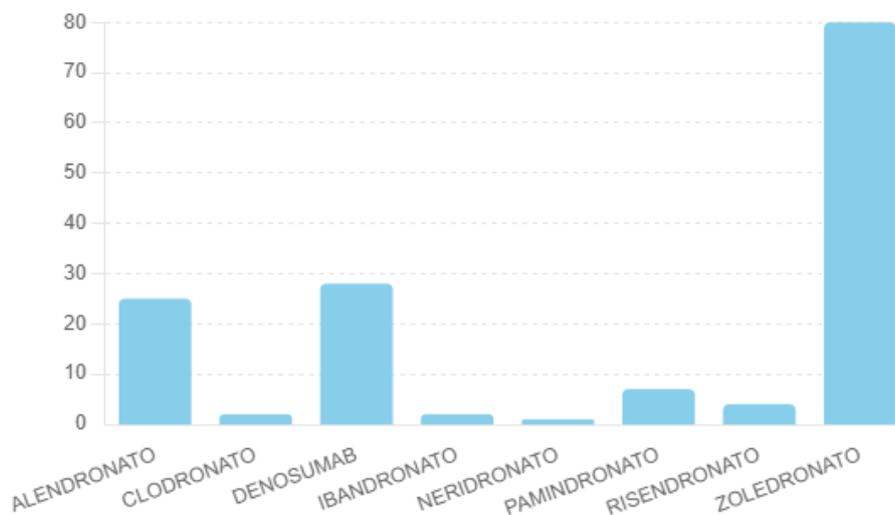


Tra le patologie per la quale è stata iniziata l'assunzione dei bifosfonati spiccano neoplasie alla mammella, mieloma e osteoporosi come da grafico sottostante.



Non ci sono invece comorbidità con dati rilevanti, le più frequente sono sicuramente l'osteoporosi e l'ipertensione entrambi con 9 casi, l'ipertensione arteriosa con 8 casi, e il diabete con 5. Si tratta comunque di patologie perlopiù correlate all'età.

Dallo studio è risultato che il farmaco più usato in assoluto è stato il Zoledronato con 80 casi, seguito da Denosumab e da Alendronato rispettivamente con 26 e 25, per gli altri farmaci si sono registrati usi molto limitati come si evince dal seguente grafico.



La via di somministrazione di un farmaco è un aspetto cruciale che influisce sull'efficacia terapeutica, sulla velocità di azione e sul profilo di sicurezza del trattamento. In questo studio, abbiamo raccolto dati relativi alle vie di somministrazione utilizzate per

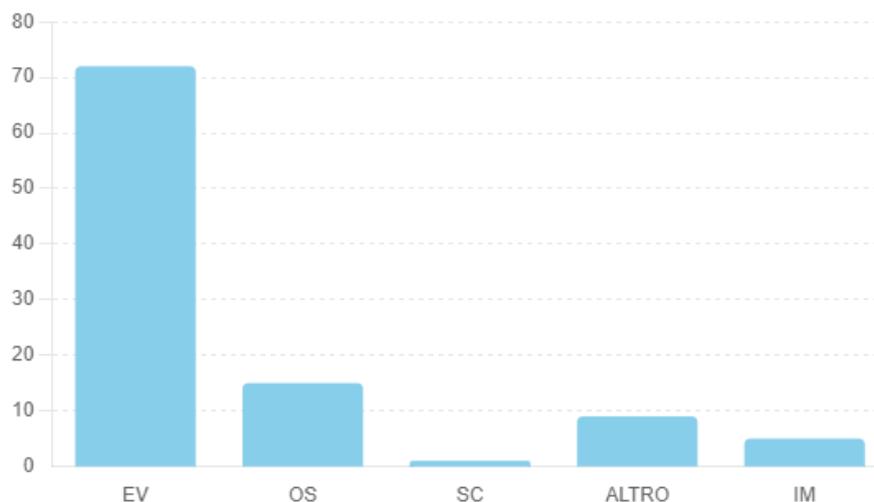
diversi farmaci in un campione di pazienti. Le vie di somministrazione più comuni includono endovenosa (EV), intramuscolare (IM), orale (OS), e sottocutanea (SC). Il nostro obiettivo è analizzare la distribuzione delle vie di somministrazione utilizzate in questo campione per comprendere meglio le pratiche cliniche e le preferenze terapeutiche.

Abbiamo raccolto dati dettagliati sulle vie di somministrazione di diversi farmaci utilizzati nel trattamento dei pazienti.

Di seguito è riportata la distribuzione delle vie di somministrazione nel campione analizzato:

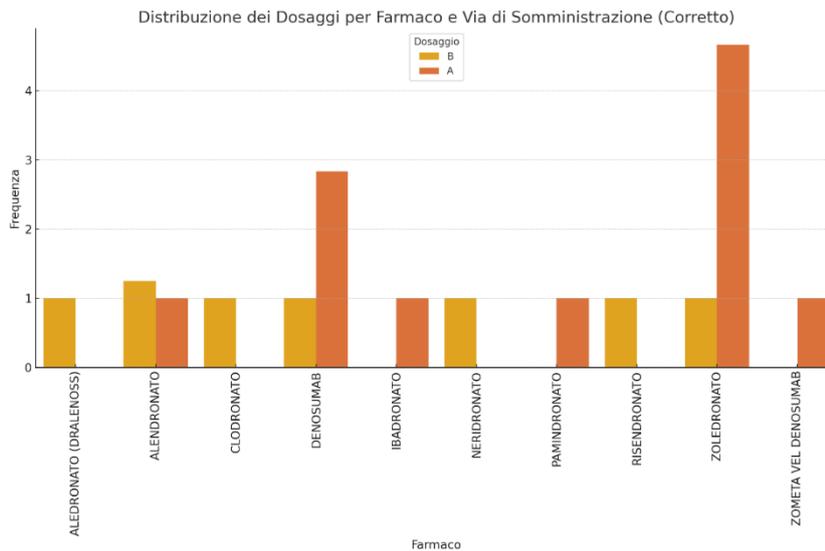
- Endovenosa (EV): Questa è la via di somministrazione più comune, utilizzata per numerosi farmaci. L'uso endovenoso è preferito per la sua rapidità di azione e per la capacità di somministrare dosi precise.
- Orale (OS): La somministrazione orale è la seconda via più comune, apprezzata per la comodità e la facilità di somministrazione.
- Intramuscolare (IM): Utilizzata meno frequentemente rispetto alle altre vie, ma scelta per specifici farmaci e situazioni cliniche.
- Sottocutanea (SC): Anche questa via è utilizzata, specialmente per farmaci che richiedono una somministrazione continua o regolare.

Il grafico seguente illustra la distribuzione delle vie di somministrazione nel campione di studio:

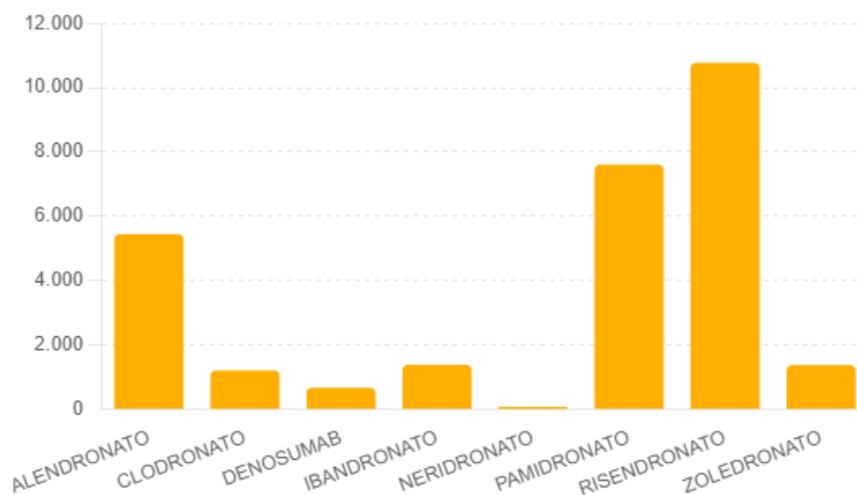


Spiegazione e Risultato

Il grafico risultante mostra la distribuzione dei dosaggi (alto e basso) per ciascun farmaco e modalità di somministrazione. Ogni barra rappresenta la frequenza di utilizzo di un determinato dosaggio per quel farmaco e via di somministrazione.



Un altro fattore da considerare è quello della durata del trattamento. Il grafico che segue mostra la durata media di utilizzo, in giorni, dei diversi farmaci.



I dati sono stati calcolati utilizzando la media delle durate fornite per ciascun farmaco.

- Zoledronato: Questo farmaco mostra una durata media di utilizzo che varia significativamente. È uno dei farmaci più frequentemente utilizzati, e la sua durata media si colloca in una fascia media rispetto agli altri farmaci.
- Denosumab: La durata media di utilizzo di Denosumab è relativamente alta. Questo indica che i pazienti tendono a utilizzarlo per periodi più lunghi rispetto ad altri farmaci.
- Alendronato: Tale farmaco ha una delle durate medie di utilizzo più elevate. Questo suggerisce un buon livello di tolleranza e/o efficacia a lungo termine per i pazienti.

- Risendronato: Questo farmaco ha una durata media di utilizzo anche essa elevata, indicando una possibile preferenza o necessità per trattamenti più prolungati.
- Neridronato, Clodronato, Pamidronato e Ibandronato: Questi farmaci mostrano durate medie di utilizzo inferiori rispetto agli altri. Potrebbe essere dovuto a diversi fattori, tra cui efficacia, tollerabilità o specifiche indicazioni mediche.

L'analisi della durata media di utilizzo dei farmaci suggerisce che quelli con periodi di somministrazione più estesi, come Alendronato e Denosumab, potrebbero essere percepiti come più efficaci o meglio tollerati dai pazienti. Tuttavia, è cruciale sottolineare che una durata di utilizzo prolungata non garantisce intrinsecamente una maggiore efficacia terapeutica senza l'ausilio di ulteriori dati clinici corroboranti.

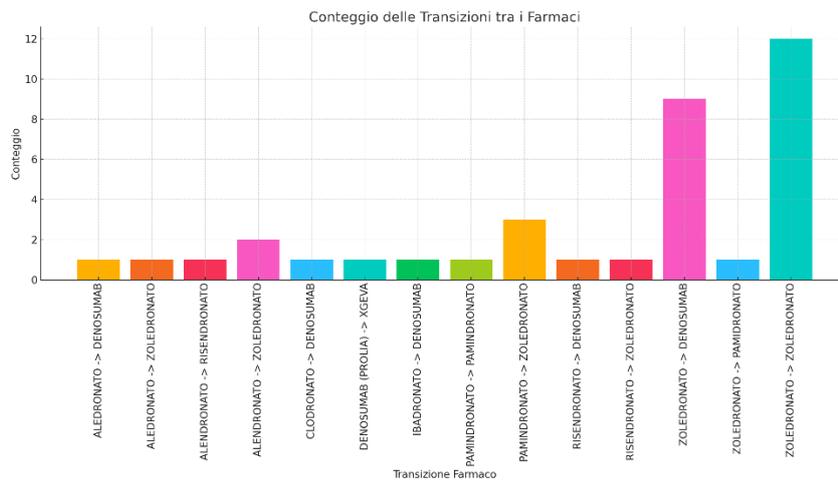
Le preferenze di trattamento dei medici e dei pazienti giocano un ruolo determinante nella durata di utilizzo dei farmaci. Alcuni farmaci potrebbero essere selezionati per trattamenti a breve termine, mentre altri sono preferiti per periodi di trattamento più lunghi. Questo può dipendere da vari fattori, tra cui l'efficacia percepita, il profilo di sicurezza e tollerabilità del farmaco, nonché le linee guida cliniche.

Inoltre, le condizioni di salute dei pazienti e le specifiche esigenze terapeutiche possono influenzare significativamente la durata di utilizzo dei farmaci. Pazienti con condizioni croniche o con necessità terapeutiche specifiche potrebbero richiedere trattamenti prolungati rispetto a quelli con patologie acute o temporanee.

Il grafico, quindi, fornisce una panoramica chiara delle durate medie di utilizzo dei vari farmaci, offrendo un utile strumento per le decisioni terapeutiche. Tuttavia, per una comprensione completa e una valutazione accurata dell'efficacia e sicurezza di ciascun farmaco, è indispensabile integrare questi dati con ulteriori informazioni cliniche e studi comparativi. Solo attraverso un'analisi più approfondita e contestualizzata si possono trarre conclusioni valide e applicabili nella pratica clinica.

Risulta interessante anche analizzare il pattern di transizioni e sostituzioni tra i farmaci, benché non sia comune proseguire il trattamento con nuovi farmaci, osservare queste dinamiche può aiutare a comprendere le preferenze terapeutiche e le strategie di gestione del trattamento nel contesto clinico. Tuttavia, ulteriori studi clinici e dati sulla risposta dei pazienti sarebbero necessari per confermare e spiegare completamente queste osservazioni.

L'analisi delle transizioni tra i farmaci fornisce informazioni significative sull'uso sequenziale di diversi bifosfonati (BF) e denosumab, anche se vi sono dei casi in cui il trattamento è proseguito con lo stesso farmaco.



La transizione più frequente è da Zoledronato a Denosumab, con 9 occorrenze. Questo suggerisce che Denosumab è spesso utilizzato come trattamento di follow-up dopo Zoledronato. La continuità dell'uso di Zoledronato è stata osservata in 12 casi, indicando che molti pazienti continuano il trattamento con lo stesso farmaco.

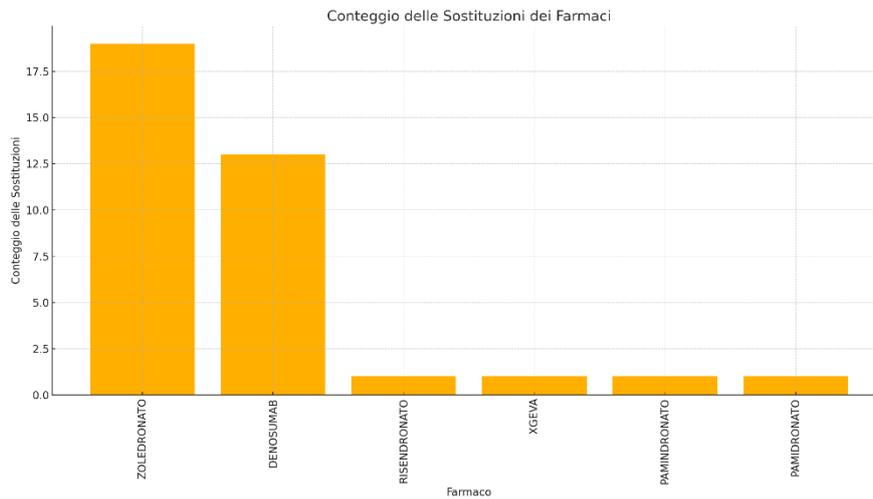
Sostituzioni Multiple: Pamindronato è stato sostituito da Zoledronato in 3 casi, mentre altre transizioni come da Alendronato a Zoledronato e da Risendronato a Zoledronato sono meno comuni, ma presenti.

Zoledronato è il farmaco più frequentemente utilizzato come seconda opzione, con 19 occorrenze. Questo potrebbe indicare una buona tolleranza e un'ampia accettazione clinica di questo farmaco come trattamento successivo.

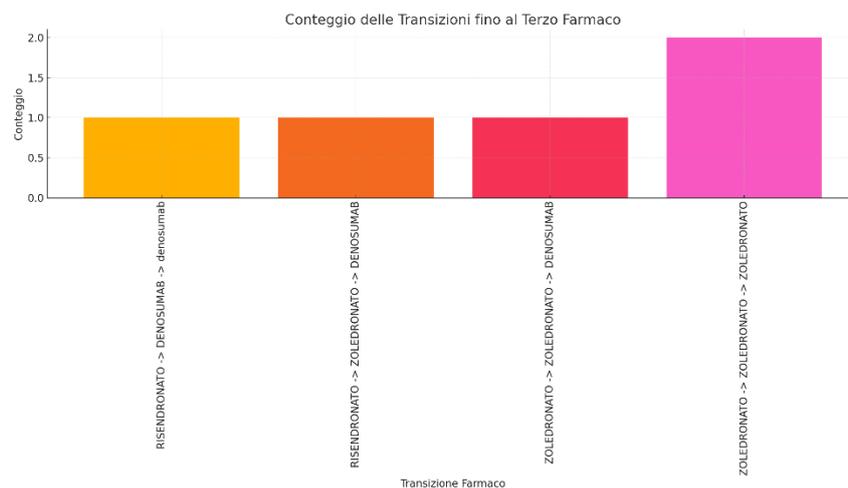
Denosumab: Denosumab segue con 13 sostituzioni, suggerendo che è un'alternativa comune per i pazienti che iniziano con altri BF.

Altri Farmaci: Risendronato, Xgeva, Pamindronato e Pamidronato hanno ciascuno una sola occorrenza come seconda opzione, indicando un utilizzo molto meno frequente rispetto a Zoledronato e Denosumab.

La transizione frequente da Zoledronato a Denosumab potrebbe essere dovuta a vari fattori clinici, inclusi differenze nella tollerabilità, efficacia, e profilo di sicurezza. Zoledronato sembra essere un farmaco di prima linea preferito, mentre Denosumab è comunemente utilizzato come trattamento di follow-up. La continuità nell'uso di Zoledronato suggerisce una buona tolleranza o risposta clinica stabile nei pazienti.



Vi sono anche alcuni casi in cui ci si è spinti sino ad una terza transizione, l'analisi delle transizioni fino al terzo farmaco offre una visione dettagliata delle strategie di trattamento a lungo termine. Le combinazioni e le sequenze osservate riflettono la complessità della gestione terapeutica dei pazienti e sottolineano l'importanza di personalizzare il trattamento in base alla risposta individuale e alle esigenze cliniche.



Il grafico presentato mostra le transizioni sequenziali tra i farmaci fino al terzo trattamento utilizzato, offrendo ulteriori informazioni sui percorsi terapeutici seguiti dai pazienti e sulle combinazioni di farmaci utilizzate nel trattamento a lungo termine.

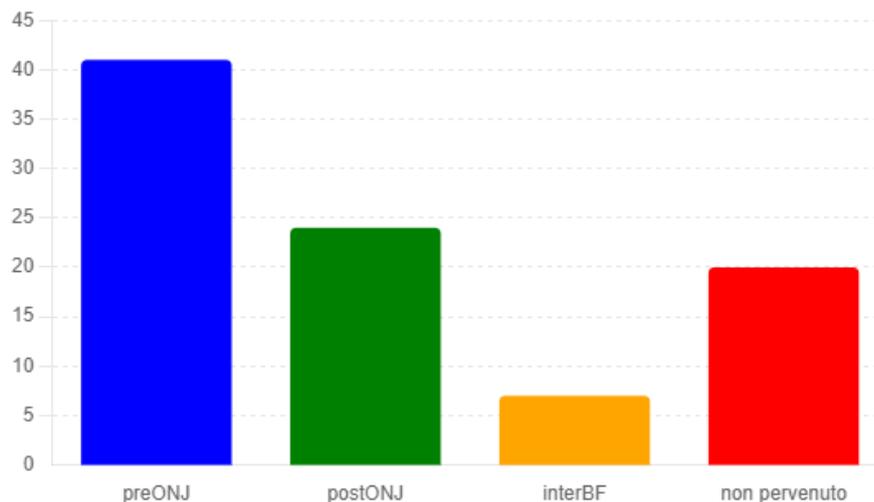
Un'osservazione significativa riguarda i pazienti che iniziano il trattamento con Zoledronato e continuano con lo stesso farmaco per due cicli, prima di passare a Denosumab. Questa sequenza suggerisce che Denosumab viene utilizzato come terza opzione potenzialmente per modificare la strategia di trattamento a causa della risposta del paziente o per gestire effetti collaterali. In diversi casi, Zoledronato è stato utilizzato

per tutti e tre i cicli di trattamento, indicando una buona tolleranza e una risposta clinica stabile con questo farmaco.

In altri casi, i pazienti che iniziano con Risendronato passano a Zoledronato e poi a Denosumab. Questo pattern evidenzia una strategia terapeutica che potrebbe sfruttare le diverse caratteristiche di ciascun farmaco per ottimizzare i risultati clinici. Un'altra sequenza osservata è quella in cui Risendronato è seguito direttamente da due cicli di Denosumab, suggerendo una preferenza per Denosumab come opzione di trattamento continuativo dopo un iniziale ciclo di Risendronato.

Queste transizioni evidenziano diverse strategie terapeutiche che possono essere influenzate da vari fattori clinici. L'uso continuato di Zoledronato in più cicli riflette una preferenza per questo farmaco in assenza di effetti collaterali significativi o problemi di tollerabilità. D'altra parte, la scelta di Denosumab come terza opzione potrebbe rispondere alla necessità di migliorare i risultati clinici o di ridurre gli effetti avversi attraverso la variazione del trattamento.

Dallo studio è risultato che sul campione di 150 pazienti, ben 92 hanno subito delle estrazioni, di queste:



Il grafico a barre fornisce una chiara visualizzazione della suddivisione dei casi:

PreMRONJ: Con 41 casi, rappresenta la categoria più numerosa. Questi casi sono caratterizzati da interventi di estrazione dentaria avvenuti prima dell'insorgenza dell'osteonecrosi della mandibola (MRONJ).

PostMRONJ: Comprende 24 casi, indicativi di interventi avvenuti dopo la diagnosi di MRONJ.

InterBF: Con 7 casi, rappresenta la categoria meno numerosa, includendo interventi effettuati durante il trattamento con bifosfonati.

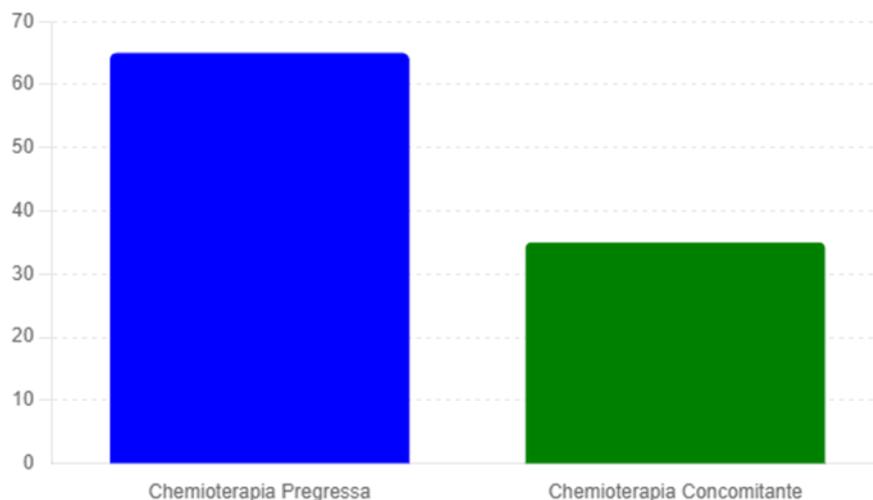
Non pervenuto: 20 casi rientrano in questa categoria, dove i dati disponibili non permettono una classificazione precisa nelle altre tre categorie.

Questa distribuzione evidenzia l'importanza di monitorare attentamente i pazienti trattati con bifosfonati, sia prima che dopo la diagnosi di MRONJ, per comprendere meglio l'incidenza e la gestione degli interventi dentari in queste diverse fasi.

Nell'ambito della ricerca sulla MRONJ è essenziale valutare l'uso di specifiche categorie di medicinali quali la chemioterapia, i corticosteroidi e la terapia ormonale. Questi farmaci, frequentemente utilizzati in trattamenti oncologici e per altre condizioni croniche, possono influenzare significativamente il rischio e la severità della MRONJ.

La chemioterapia, utilizzata per il trattamento di vari tipi di cancro, ha un impatto profondo sul sistema immunitario e sul metabolismo osseo. Questi farmaci indeboliscono il sistema immunitario, rendendo i pazienti più vulnerabili alle infezioni, una delle principali complicazioni della MRONJ. Inoltre, agenti chemioterapici come il cisplatino, la ciclofosfamida, il docetaxel, il paclitaxel, il carboplatino, il bevacizumab, l'everolimus e il trastuzumab possono alterare direttamente la salute delle ossa, interferendo con il normale turnover osseo e aumentando la suscettibilità all'osteonecrosi. Questo porta a una ridotta capacità di riparazione ossea e a un maggiore rischio di sviluppare MRONJ, soprattutto in combinazione con altri farmaci che influenzano il metabolismo osseo.¹⁴⁶

I dati analizzati in questa sede riportano i trattamenti chemioterapici, valutando se la cura era pregressa o concomitante, come dimostra il grafico seguente:



¹⁴⁶ Campisi G, Mauceri R, Bedogni A, Fusco V, Guglielmi G, Palermo A, et al. Joint report SIPMO-SIOMMMS sulla MRONJ in pazienti in cura con anti-rassorbitivi per prevenire la CTIBL. Dental Cadmos. 2024;10.19256/d.cadmos.2024.10.

Il grafico a barre rappresenta il numero di pazienti sottoposti a chemioterapia nelle due categorie principali:

- Chemioterapia Progresa: 65 casi, includendo i pazienti che hanno ricevuto la chemioterapia prima dell'attuale trattamento.
- Chemioterapia Concomitante: 35 casi, includendo i pazienti che ricevono la chemioterapia contemporaneamente ad altri trattamenti.

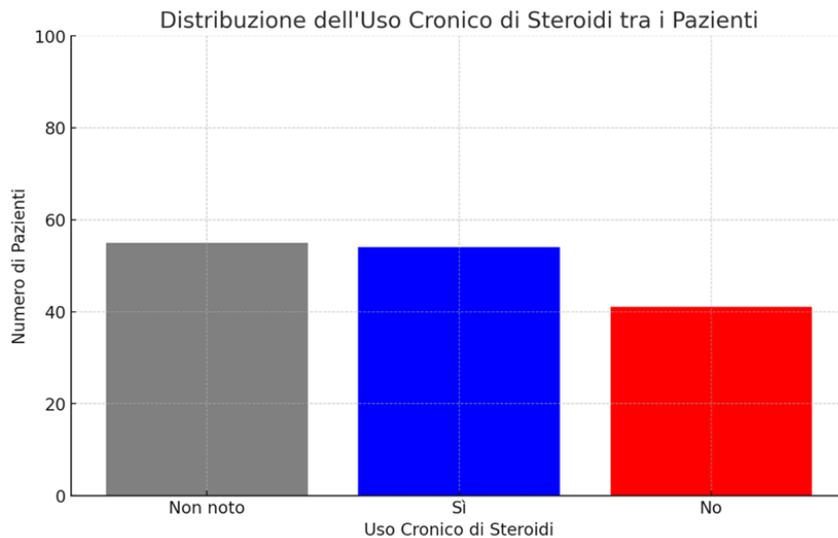
Considerare la chemioterapia in uno studio sulla MRONJ è cruciale per diversi motivi interconnessi. In primo luogo, la chemioterapia compromette il sistema immunitario, aumentando il rischio di infezioni. Un sistema immunitario indebolito influisce negativamente sulla capacità del corpo di guarire le ferite e combattere le infezioni, rendendo i pazienti più vulnerabili alla MRONJ. Inoltre, i pazienti sottoposti a chemioterapia spesso assumono altri farmaci, come i bifosfonati o gli inibitori del RANKL, che sono strettamente legati alla MRONJ. L'interazione tra la chemioterapia e questi farmaci può potenziare il rischio di sviluppare la malattia. Alcuni agenti chemioterapici hanno effetti diretti sul metabolismo osseo, influenzando negativamente la salute delle ossa e aumentando la probabilità di osteonecrosi.¹⁴⁷

La chemioterapia può anche ritardare la guarigione delle ferite chirurgiche e delle estrazioni dentali, situazioni che possono predisporre alla MRONJ. I pazienti oncologici spesso presentano una combinazione di fattori di rischio, come la radioterapia, l'uso di corticosteroidi e l'assunzione di farmaci anti-risorbimento osseo, che, insieme alla chemioterapia, aumentano significativamente il rischio di MRONJ. Includere la chemioterapia in uno studio sulla MRONJ è essenziale per valutare la sicurezza e l'efficacia dei trattamenti oncologici, comprendendo tutti i possibili effetti collaterali. Questo approccio permette di offrire una migliore gestione del paziente, sviluppando protocolli di trattamento e prevenzione più completi e sicuri per coloro che sono a rischio.

I corticosteroidi, ampiamente utilizzati per le loro proprietà anti-infiammatorie e immunosoppressive, rappresentano un fattore di rischio significativo per la MRONJ. Il loro uso prolungato può compromettere la capacità del corpo di guarire le ferite e mantenere la salute ossea. Farmaci come il desametasone, il prednisone, il daltacortene (prednisone) e il soldesam (desametasone in soluzione) possono causare una riduzione

¹⁴⁷ *Ibidem.*

della densità minerale ossea, rendendo le ossa più fragili e suscettibili a lesioni e infezioni. L'uso combinato di corticosteroidi e altri farmaci anti-risorbimento osseo, come i bifosfonati, può esacerbare ulteriormente il rischio di sviluppare MRONJ, poiché entrambe le categorie di farmaci influiscono negativamente sul turnover osseo e sulla capacità di guarigione.¹⁴⁸



Il grafico sopra rappresenta la distribuzione dell'uso di corticosteroidi tra i pazienti. Dei 150 pazienti considerati, 60 hanno un uso di corticosteroidi "non noto", 35 pazienti fanno uso cronico di corticosteroidi, mentre 55 pazienti non ne fanno uso. Questi dati evidenziano l'importanza di monitorare attentamente l'uso di corticosteroidi nei pazienti, dato il loro significativo impatto sulla salute ossea e sulla capacità di guarigione.

Lo stesso discorso vale per l'uso cronico di steroidi, poiché entrambi contribuiscono significativamente alla comprensione del rischio e della gestione di questa condizione complessa. I corticosteroidi, analogamente alla chemioterapia, hanno un impatto profondo sul sistema immunitario. L'uso prolungato di steroidi può compromettere la risposta immunitaria del paziente, rendendolo più vulnerabile alle infezioni. Poiché la MRONJ è spesso associata a infezioni orali, un sistema immunitario indebolito può aumentare il rischio e la gravità della condizione, evidenziando l'importanza di monitorare attentamente questi pazienti.

¹⁴⁸ Campisi, et al., Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) Raccomandazioni clinico-terapeutiche, op. cit.

Inoltre, i corticosteroidi influenzano il metabolismo osseo in modo simile a certi agenti chemioterapici.¹⁴⁹ La riduzione della densità minerale ossea indotta dai corticosteroidi compromette la capacità delle ossa di guarire e rigenerarsi, aumentando il rischio di osteonecrosi. Questo effetto, combinato con la chemioterapia, può esacerbare il deterioramento della salute ossea, rendendo i pazienti doppiamente vulnerabili.

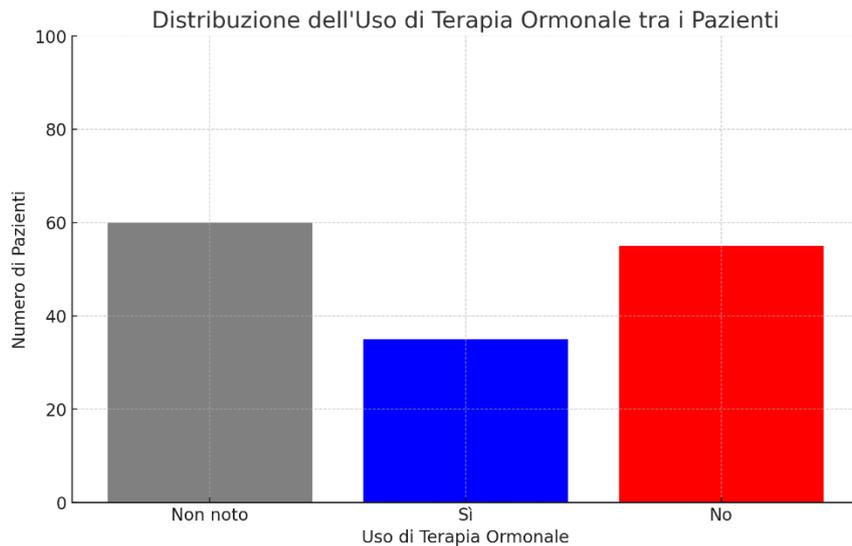
Un altro aspetto critico è il ritardo nella guarigione delle ferite, comune sia nei pazienti in chemioterapia che in quelli che assumono corticosteroidi a lungo termine. Le ferite orali, incluse quelle post-chirurgiche o causate da estrazioni dentali, possono guarire più lentamente, aumentando il rischio di MRONJ. Questa condizione è aggravata dalla frequente combinazione di steroidi e farmaci anti-risorbimento osseo, come i bifosfonati, che sono già noti per il loro ruolo nella MRONJ.

La presenza di condizioni orali preesistenti, come la parodontite, è comune nei pazienti che usano corticosteroidi cronici, similmente a quelli in trattamento chemioterapico. Queste patologie orali possono complicare ulteriormente il quadro clinico, rendendo essenziale una gestione integrata e preventiva.

La terapia ormonale è comunemente utilizzata per trattare i tumori ormonosensibili, come il cancro al seno e il cancro alla prostata, nonché per la terapia ormonale sostitutiva nelle donne in menopausa. Farmaci come il tamoxifene, il letrozolo, l'anastrozolo, il fulvestrant, il femara, l'abiraterone, il casodex e l'enzalutamide sono utilizzati per modulare i livelli ormonali e rallentare la progressione del cancro. Gli ormoni sessuali, come gli estrogeni e il testosterone, giocano un ruolo cruciale nella regolazione del metabolismo osseo e nella prevenzione dell'osteoporosi. Tuttavia, anche la terapia ormonale deve essere valutata attentamente nei pazienti a rischio di MRONJ.¹⁵⁰ Gli effetti della terapia ormonale sulla salute ossea possono variare, e in alcuni casi, l'uso prolungato può contribuire a complicazioni ossee, soprattutto se combinato con altri farmaci che influenzano il metabolismo osseo. È quindi fondamentale monitorare l'uso di questi farmaci nei pazienti oncologici e in quelli con altre condizioni croniche per prevenire potenziali effetti collaterali sulla salute delle ossa.

¹⁴⁹ *Ibidem.*

¹⁵⁰ *Ibidem.*



Il grafico sopra rappresenta la distribuzione dell'uso di terapia ormonale tra i pazienti. Dei 150 pazienti considerati, 60 hanno un uso di terapia ormonale "non noto", 35 pazienti fanno uso di terapia ormonale, mentre 55 pazienti non ne fanno uso. Questi dati evidenziano l'importanza di monitorare attentamente l'uso di terapia ormonale nei pazienti, dato il loro significativo impatto sulla salute ossea e sulla capacità di guarigione.

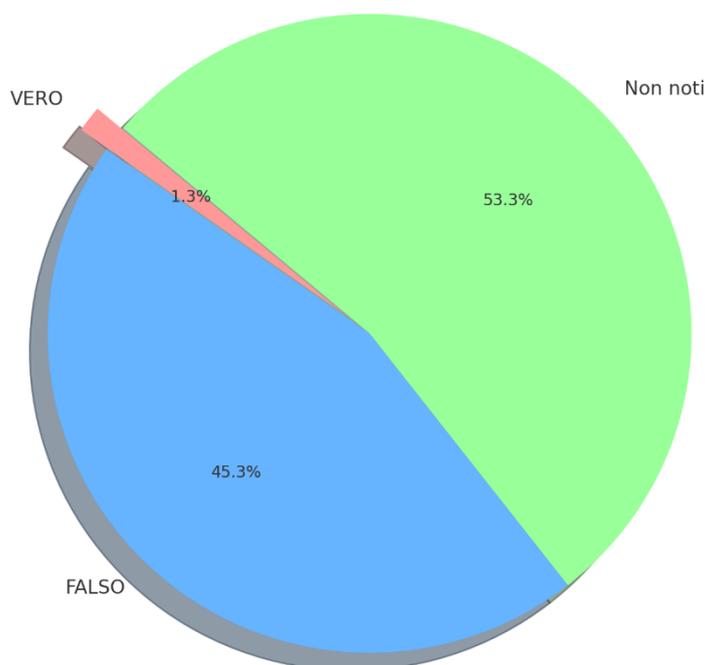
I sintomi della MRONJ possono variare notevolmente tra i pazienti, ma spesso includono dolore, gonfiore, infezione e la presenza di aree esposte di osso necrotico. La raccolta e l'analisi sistematica dei dati relativi a questi sintomi sono essenziali per sviluppare strategie di intervento efficaci e personalizzate.

In questo studio, esamineremo un set di dati dettagliato sui sintomi riportati da pazienti affetti da MRONJ. L'obiettivo è di identificare i pattern ricorrenti, valutare la frequenza e la gravità dei sintomi, e determinare eventuali correlazioni con variabili cliniche e demografiche.

La stomatite è un'inflammatione della mucosa orale che può essere causata da vari fattori, inclusi trattamenti farmacologici come la chemioterapia. Nei pazienti sottoposti a chemioterapia, la stomatite rappresenta una complicanza comune e debilitante, che può influire significativamente sulla qualità della vita e sulla capacità di continuare il trattamento. La gestione e la prevenzione della stomatite sono quindi aspetti cruciali nell'assistenza ai pazienti oncologici.

In questo studio, analizziamo i dati relativi alle pregresse stomatiti secondarie a chemioterapia tra 150 pazienti affetti da MRONJ. Il nostro obiettivo è comprendere la prevalenza di questa condizione e valutare la distribuzione dei casi noti e non noti.

Distribuzione delle Pregresse Stomatiti Secondarie a Chemioterapia

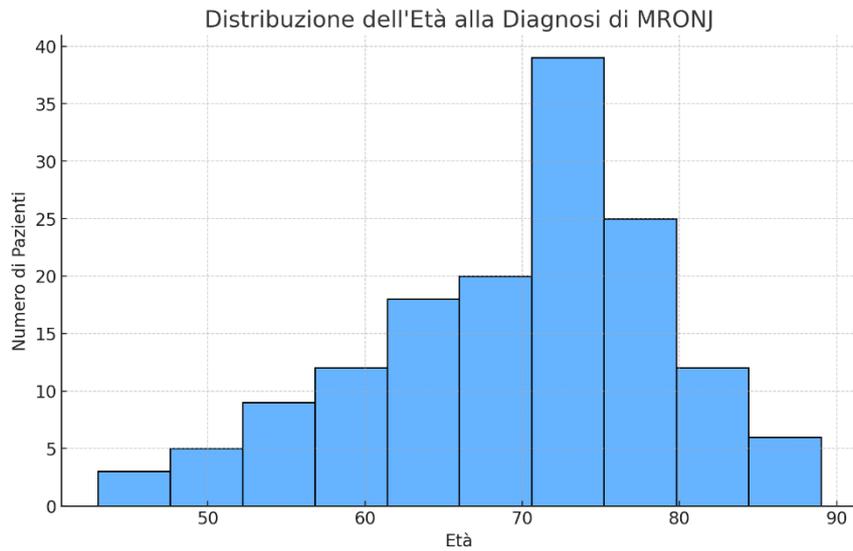


Dal grafico a torta possiamo osservare che:

- L'1.3% dei pazienti ha riportato pregresse stomatiti secondarie a chemioterapia ("VERO").
- Il 45.3% dei pazienti non ha riportato pregresse stomatiti secondarie a chemioterapia ("FALSO").
- Il 53.3% dei dati è classificato come "Non noti".

La prevalenza di pregresse stomatiti secondarie a chemioterapia tra i pazienti con MRONJ è molto bassa, con solo l'1.3% dei casi riportati. Una percentuale significativa dei dati, il 53.3%, è classificata come "Non noti". Questo potrebbe indicare una mancanza di informazioni sufficienti per una valutazione accurata e suggerisce la necessità di raccogliere dati più completi per future analisi.

Si vuole continuare l'analisi dei dati con l'obiettivo di ottenere informazioni statistiche chiave per comprendere meglio la distribuzione e l'evoluzione della patologia. Le analisi saranno suddivise in diverse sezioni, ognuna focalizzata su specifiche variabili. Inizieremo con l'analisi dell'età alla diagnosi.



Analisi dell'Età alla Diagnosi di MRONJ

Statistiche Descrittive:

Età Media alla Diagnosi: 69,65 anni

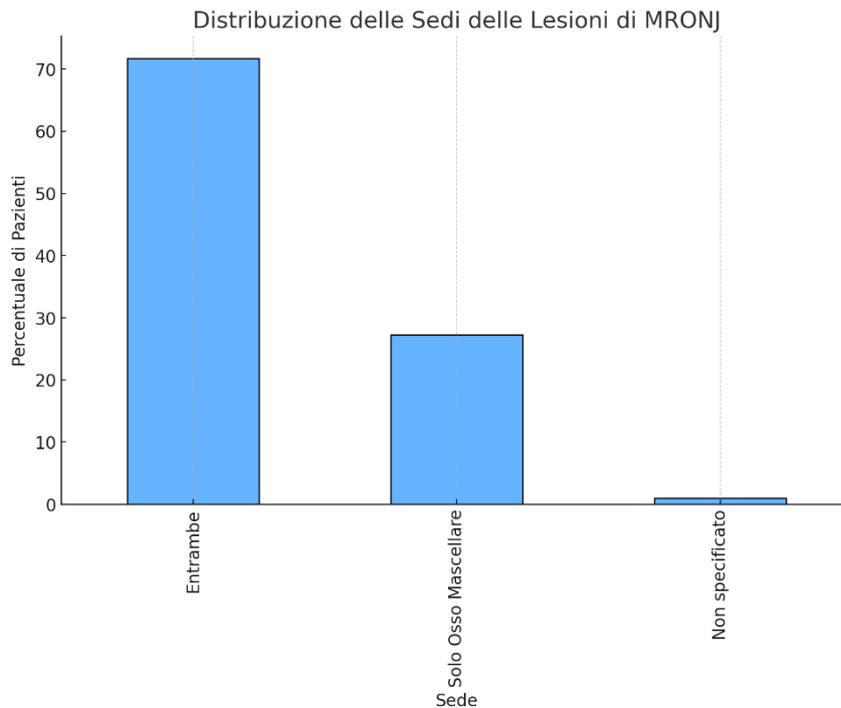
Mediana dell'Età alla Diagnosi: 72 anni

Range dell'Età alla Diagnosi: 46 anni (età minima 43, età massima 89)

Osservazioni:

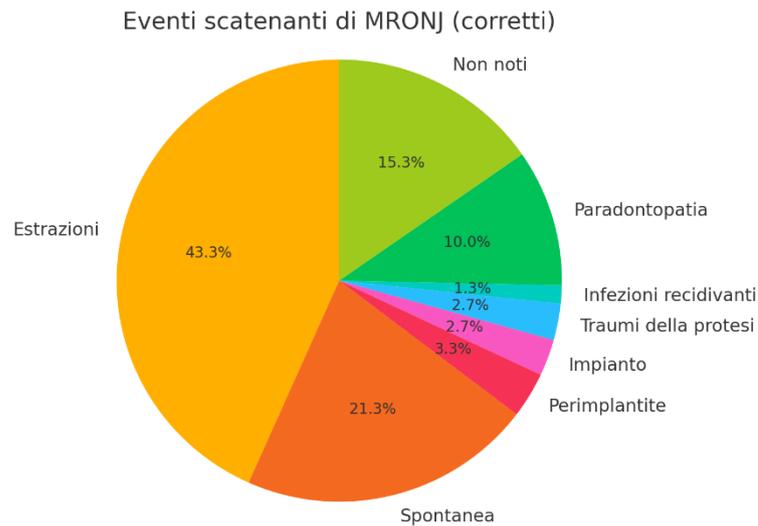
La maggior parte dei pazienti ha ricevuto la diagnosi di MRONJ intorno ai 70 anni. La distribuzione dell'età mostra una concentrazione maggiore nella fascia tra i 60 e gli 80 anni.

Distribuzione delle Sedi delle Lesioni:



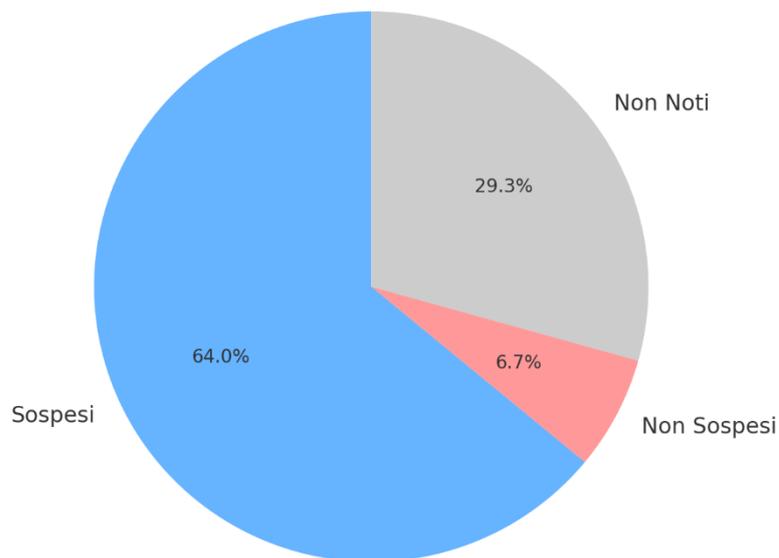
La maggior parte dei pazienti presenta lesioni in entrambe le sedi (mandibola e osso mascellare), rappresentando il 71.7% del totale. Le lesioni che colpiscono solo l'osso mascellare costituiscono il 27.3%. Solo l'1.0% delle lesioni non è stato specificato.

Per le lesioni sono state individuate delle cause scatenanti il grafico a torta che segue rappresenta la distribuzione degli eventi scatenanti di MRONJ. La maggior parte dei casi di MRONJ è stata causata da estrazioni dentarie, con il 43.3% del totale. Il secondo evento scatenante più comune è stato l'insorgenza spontanea della condizione, senza un intervento odontoiatrico evidente, rappresentando il 21.3% dei casi. Il terzo posto è ricoperto dai casi di paradontopatia, una malattia delle gengive e dei tessuti di supporto dei denti, è stata responsabile del 10% dei casi. La perimplantite, un'inflammazione dei tessuti intorno a un impianto dentale, è responsabile del 3.3% dei casi. Gli impianti dentali stessi sono stati la causa del 2.7% dei casi di MRONJ, mentre i traumi causati dalle protesi dentarie hanno scatenato il 2.7% dei casi, seguono le infezioni recidivanti hanno causato l'1.3% dei casi. Nella casistica di Novara per il 15.3% dei casi, non sono stati identificati gli eventi scatenanti, classificati come non noti.



Ovviamente quando si verifica una diagnosi di MRONJ è preferibile interrompere immediatamente la somministrazione dei BF,¹⁵¹ come dimostrato nel seguente grafico dalla casistica in analisi:

Sospensione della Terapia con BF dopo Diagnosi di ONJ su 150 Pazienti

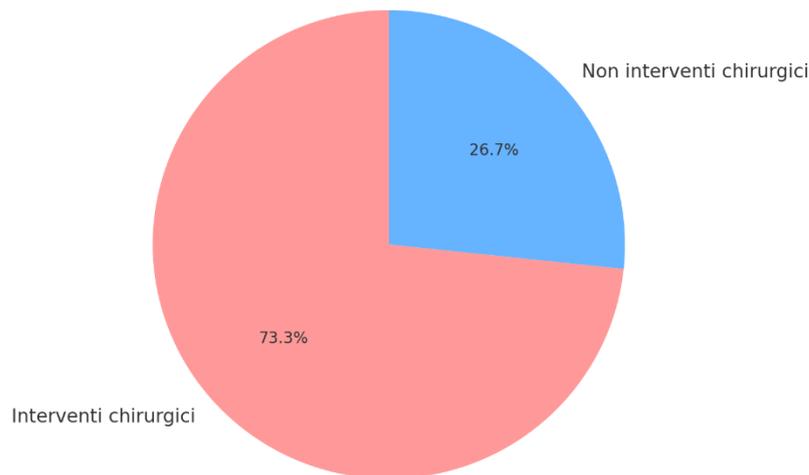


Solo in 5 casi si è deciso di riavviare la terapia, ma non ci sono dati sufficienti per effettuare una qualsivoglia considerazione.

Si giunge quindi alla necessità di un intervento mirato, l'importanza della chirurgia nella gestione della MRONJ (Osteonecrosi della Mascella correlata ai Medicamenti) è evidente dai dati presentati, che mostrano come il 73,3% dei pazienti abbia necessitato di un intervento chirurgico. Questo dato sottolinea la rilevanza della chirurgia come approccio terapeutico fondamentale per questa condizione.

¹⁵¹ Ibidem.

Interventi chirurgici per MRONJ su 150 pazienti



La chirurgia per MRONJ è spesso indispensabile per rimuovere i tessuti necrotici che, se lasciati in situ possono portare a infezioni gravi e ulteriori complicazioni. La rimozione dei tessuti danneggiati è essenziale non solo per prevenire l'aggravarsi dell'infezione, ma anche per migliorare significativamente la qualità della vita del paziente. Il dolore, che spesso accompagna questa condizione, può essere alleviato attraverso l'intervento chirurgico, fornendo sollievo e favorendo una migliore risposta al trattamento.

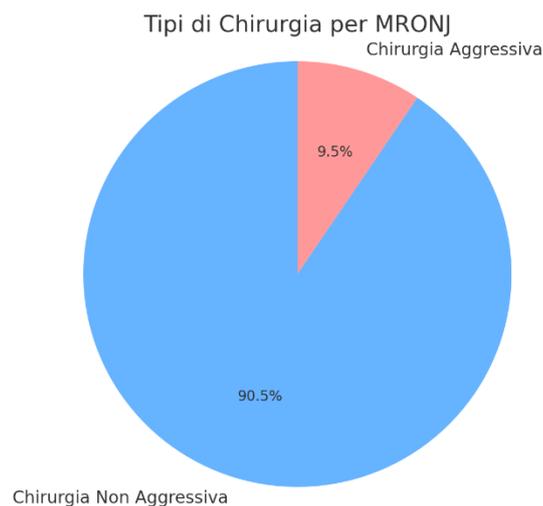
Nonostante l'alto tasso di interventi chirurgici, è importante notare che non tutti i pazienti con MRONJ richiedono immediatamente questa soluzione. La decisione di procedere con la chirurgia deve essere basata su una valutazione clinica approfondita, considerando la gravità della condizione, la risposta del paziente ai trattamenti conservativi e il loro stato di salute generale. Trattamenti conservativi, come l'uso di antibiotici e altre terapie non chirurgiche, possono essere inizialmente preferiti in alcuni casi, ma spesso si rende necessaria la chirurgia quando queste opzioni non si dimostrano efficaci.

La chirurgia per MRONJ richiede competenze specifiche in chirurgia orale e maxillofacciale, evidenziando l'importanza di un team medico esperto nella gestione di questa complessa condizione. La decisione di intervenire chirurgicamente deve essere attentamente ponderata, considerando i benefici potenziali rispetto ai rischi associati. La chirurgia rappresenta una componente cruciale nella gestione di MRONJ, essenziale per prevenire complicazioni, alleviare il dolore e migliorare la qualità della vita dei pazienti. I dati confermano la sua frequente necessità, ma sottolineano anche l'importanza di un approccio personalizzato e basato su una valutazione clinica dettagliata.

Ovviamente gli interventi chirurgici possono variare in aggressività, si può quindi scegliere di tentare un singolo intervento più aggressivo oppure di iniziare con un intervento meno aggressivo che potrebbe però dover essere seguito da altri. Nei casi di Novara si è riscontrato come indicano i dati che seguono, che la maggior parte degli interventi chirurgici eseguiti sono di tipo non aggressivo. Questo approccio è spesso preferito nelle fasi iniziali della malattia o in situazioni in cui l'obiettivo è minimizzare i danni ai tessuti sani e ridurre i rischi associati a interventi più invasivi.

La decisione di optare per una chirurgia aggressiva, invece, viene riservata a casi più avanzati o complessi, dove è necessario rimuovere ampie porzioni di tessuto necrotico per prevenire ulteriori complicazioni. Questi interventi, sebbene più invasivi, possono essere cruciali per gestire casi gravi di MRONJ e migliorare significativamente la qualità della vita dei pazienti.

Questi dati suggeriscono che le strategie terapeutiche sono altamente personalizzate, tenendo conto dello stato di avanzamento della malattia, della risposta del paziente ai trattamenti precedenti e delle condizioni generali di salute del paziente. La predominanza di interventi non aggressivi riflette un approccio cauto e conservativo che cerca di bilanciare efficacia e sicurezza.

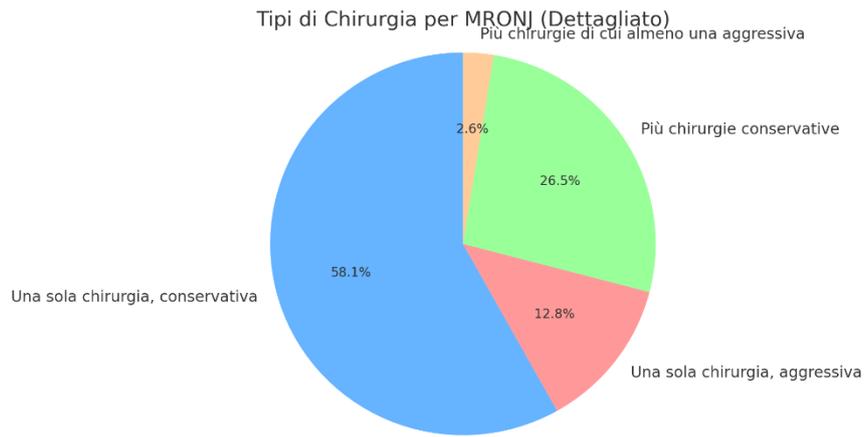


La maggior parte dei pazienti (62.3%) ha subito una sola chirurgia conservativa, suggerendo che un approccio meno invasivo è frequentemente adottato come primo intervento. Questo può riflettere una strategia terapeutica che mira a minimizzare i danni ai tessuti sani e a ridurre i rischi associati a interventi chirurgici più invasivi.

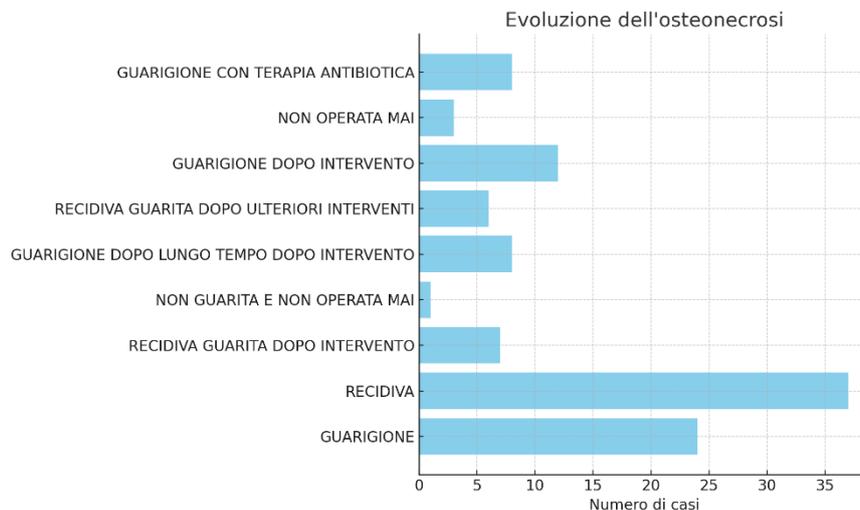
Un altro 22.6% dei pazienti ha subito più chirurgie conservative, indicando che in alcuni casi, anche se è necessario più di un intervento, si preferisce continuare con un approccio conservativo.

Gli interventi chirurgici aggressivi, sia singoli che multipli, rappresentano una percentuale minore (rispettivamente 9.4% e 5.7%). Questo suggerisce che la chirurgia aggressiva è riservata ai casi in cui è assolutamente necessario rimuovere ampie porzioni di tessuto necrotico per prevenire ulteriori complicazioni.

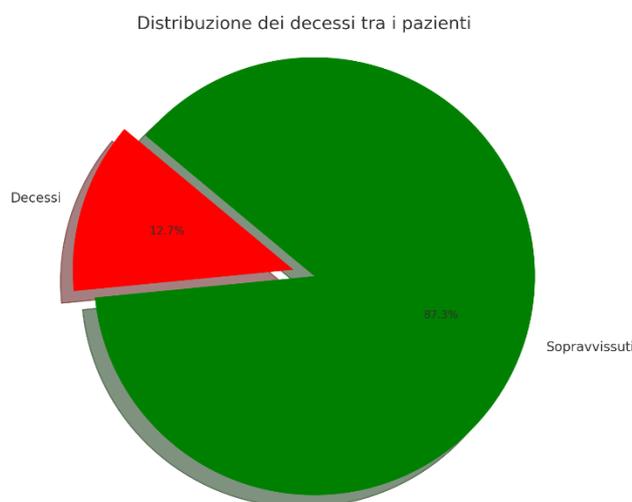
Questi dati sottolineano l'importanza di personalizzare le strategie terapeutiche in base alla gravità della MRONJ, alla risposta del paziente ai trattamenti precedenti e alle condizioni generali di salute del paziente. La predominanza di interventi conservativi riflette un approccio cauto e conservativo, che cerca di bilanciare l'efficacia del trattamento con la sicurezza del paziente come dimostrato dal grafico.



Dai dati raccolti e analizzati attraverso i grafici presentati, emergono alcune considerazioni significative sul trattamento dei pazienti con osteonecrosi della mascella (MRONJ) presso AOU Ospedale maggiore della Carità di Novara.



Questo grafico mostra l'evoluzione dell'osteonecrosi nei pazienti trattati. La maggior parte dei casi ha portato a guarigione, con una parte significativa di pazienti che ha richiesto interventi chirurgici multipli per raggiungere questo risultato. Questo dato sottolinea l'efficacia degli interventi chirurgici e dei trattamenti conservativi applicati, sebbene ci siano stati anche casi di recidiva e guarigioni dopo lunghi periodi di tempo.



Il secondo grafico illustra la distribuzione dei decessi tra i pazienti trattati, con 19 decessi su 150 pazienti. Questo dato rappresenta il 12.7% del totale dei pazienti. Tuttavia, è importante sottolineare che non è chiara la causa specifica dei decessi e non è possibile determinare se siano direttamente imputabili a MRONJ o a condizioni preesistenti o concomitanti.

4.3 Conclusioni

Dallo studio condotto presso l' AOU Ospedale maggiore della Carità di Novara emergono diverse considerazioni significative sulla gestione dei pazienti affetti da osteonecrosi della mascella (MRONJ).

La maggior parte dei pazienti ha mostrato una guarigione completa grazie all'efficacia degli interventi chirurgici e dei trattamenti conservativi applicati.

Tuttavia, un numero significativo di pazienti ha richiesto più interventi per raggiungere la guarigione, indicando che la MRONJ è una condizione complessa che può necessitare di approcci terapeutici multipli e prolungati. Questa complessità richiede un'attenzione costante e una gestione personalizzata per ogni paziente, sottolineando l'importanza di un team multidisciplinare che includa chirurghi maxillo-facciali, oncologi, dentisti e altri specialisti.

Tra i 150 pazienti trattati, si sono verificati 19 decessi, rappresentando il 12.7% del totale. È importante sottolineare che non è chiara la causa specifica di questi decessi. Questo dato evidenzia la necessità di ulteriori ricerche per chiarire le cause di mortalità in questi pazienti e migliorare le strategie di prevenzione e trattamento.

Le caratteristiche demografiche dei pazienti mostrano che non ci sono pazienti sotto i 50 anni, con una prevalenza significativa di donne rispetto agli uomini. Questo potrebbe riflettere l'epidemiologia delle patologie per le quali sono prescritti bifosfonati e denosumab, come l'osteoporosi e le neoplasie della mammella, che sono più comuni nelle donne. La distribuzione dell'età e del sesso dei pazienti indica che la MRONJ colpisce principalmente una popolazione anziana, spesso già affetta da altre condizioni croniche che possono complicare ulteriormente la gestione della malattia.

Le patologie per le quali è stata iniziata l'assunzione dei bifosfonati includono principalmente neoplasie della mammella, mieloma e osteoporosi. Questo dato evidenzia l'uso predominante di questi farmaci in contesti oncologici e di gestione delle patologie ossee. È interessante notare che queste patologie sono spesso associate a trattamenti prolungati e intensivi, che possono aumentare il rischio di sviluppare MRONJ. Pertanto, è cruciale monitorare attentamente questi pazienti per individuare precocemente segni di osteonecrosi e intervenire tempestivamente.

Il farmaco più utilizzato è stato il Zoledronato, seguito da Denosumab e Alendronato. La somministrazione di questi farmaci avviene prevalentemente per via endovenosa e orale, con una minoranza di casi trattati con somministrazione intramuscolare o sottocutanea. La scelta della via di somministrazione riflette l'esigenza di un'efficacia terapeutica rapida e precisa, soprattutto nei contesti oncologici. La via endovenosa è spesso preferita per la sua capacità di garantire un dosaggio controllato e una rapida azione, mentre la via orale è scelta per la comodità e la facilità di somministrazione.

La durata del trattamento varia significativamente tra i diversi farmaci, con Alendronato e Denosumab che mostrano una durata media di utilizzo più elevata, suggerendo una percezione di maggiore efficacia o tollerabilità a lungo termine. Tuttavia, è importante considerare che una durata di utilizzo prolungata non garantisce intrinsecamente una maggiore efficacia terapeutica senza ulteriori dati clinici corroboranti. La durata prolungata del trattamento con questi farmaci potrebbe anche essere indicativa della natura cronica delle patologie trattate e della necessità di un monitoraggio continuo per gestire efficacemente la MRONJ.

Un numero considerevole di pazienti ha subito estrazioni dentarie, con la maggior parte di queste avvenute prima dell'insorgenza della MRONJ. Questo dato sottolinea l'importanza di monitorare attentamente i pazienti trattati con bifosfonati, sia prima che dopo la diagnosi di MRONJ, per comprendere meglio l'incidenza e la gestione degli interventi dentari in queste diverse fasi. Le estrazioni dentarie rappresentano un fattore di rischio significativo per lo sviluppo di MRONJ, evidenziando la necessità di protocolli di prevenzione specifici per questi pazienti.

L'uso di chemioterapia, corticosteroidi e terapia ormonale rappresenta un fattore di rischio significativo per la MRONJ. Questi farmaci, frequentemente utilizzati in trattamenti oncologici e per altre condizioni croniche, possono influenzare significativamente il rischio e la severità della MRONJ. La chemioterapia compromette il sistema immunitario, aumentando il rischio di infezioni, mentre i corticosteroidi riducono la densità minerale ossea, rendendo le ossa più fragili. La terapia ormonale, sebbene meno direttamente implicata, può comunque contribuire a complicazioni ossee se combinata con altri farmaci che influenzano il metabolismo osseo.

I sintomi della MRONJ variano notevolmente tra i pazienti, ma spesso includono dolore, gonfiore, infezione e la presenza di aree esposte di osso necrotico. La gestione di questi sintomi richiede un approccio multidisciplinare che integri trattamenti chirurgici e conservativi per migliorare la qualità della vita dei pazienti. La variabilità dei sintomi sottolinea la necessità di una diagnosi precoce e di un trattamento personalizzato per ogni paziente, tenendo conto delle specifiche condizioni cliniche e delle comorbilità presenti.

La chirurgia gioca un ruolo cruciale nella gestione della MRONJ, con il 73.3% dei pazienti che ha necessitato di un intervento chirurgico. Gli interventi chirurgici possono variare in aggressività, con la maggior parte dei pazienti sottoposti a chirurgie conservative inizialmente. Tuttavia, in alcuni casi, è necessaria una chirurgia più aggressiva per rimuovere ampie porzioni di tessuto necrotico e prevenire ulteriori complicazioni. Questa necessità di interventi multipli e di diversa intensità riflette la complessità della gestione della MRONJ e l'importanza di personalizzare le strategie terapeutiche in base alla gravità della condizione e alla risposta del paziente ai trattamenti precedenti.

L'adozione di un approccio chirurgico non aggressivo come prima linea di trattamento suggerisce un tentativo di minimizzare i danni ai tessuti sani e ridurre i rischi associati a interventi più invasivi. Tuttavia, quando i trattamenti conservativi non sono sufficienti, diventa essenziale optare per chirurgia più radicale per ottenere risultati clinici

ottimali. Questo equilibrio tra interventi conservativi e aggressivi sottolinea la necessità di una valutazione continua e di un approccio flessibile nella gestione della MRONJ.

In sintesi, i dati suggeriscono che, presso l' AOU Ospedale maggiore della Carità di Novara, il trattamento della MRONJ è stato complessivamente efficace nel favorire la guarigione della maggior parte dei pazienti. Tuttavia, la gestione della condizione richiede spesso interventi multipli e un monitoraggio continuo. La natura complessa della MRONJ e la presenza di comorbidità rendono necessario un approccio multidisciplinare per ottimizzare i risultati terapeutici. Inoltre, rimane essenziale approfondire ulteriormente la comprensione delle cause dei decessi per migliorare le strategie di trattamento e gestione di questi pazienti.

Le conclusioni di questo studio possono contribuire a migliorare le pratiche cliniche e le strategie terapeutiche per la gestione della MRONJ, offrendo un quadro completo delle caratteristiche demografiche, cliniche e terapeutiche dei pazienti trattati presso AOU Ospedale maggiore della Carità di Novara. Questo studio sottolinea l'importanza di un approccio integrato e personalizzato nella gestione della MRONJ, con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita dei pazienti e ridurre l'incidenza di complicazioni gravi associate a questa condizione.

Conclusioni

L'analisi dei casi di osteonecrosi delle ossa mascellari (MRONJ) presso AOU Ospedale maggiore della Carità di Novara ha fornito informazioni approfondite e dettagliate che permettono di delineare un quadro completo della patologia e del suo trattamento. Di seguito, si presentano le conclusioni tratte da ogni sezione della tesi.

L'introduzione ha stabilito il contesto e l'importanza di studiare la MRONJ, evidenziando l'impatto significativo di questa condizione sui pazienti trattati con bifosfonati e altri farmaci anti-riassorbitivi. La necessità di una comprensione più profonda e di approcci terapeutici migliorati è stata la motivazione principale per questa ricerca.

La sezione sulla definizione e il meccanismo eziopatogenetico ha chiarito che MRONJ è una complicanza grave associata all'uso di farmaci anti-riassorbitivi e antiangiogenici. Questi farmaci, sebbene efficaci nel trattamento di neoplasie e malattie ossee, possono indurre osteonecrosi attraverso l'inibizione del riassorbimento osseo e la compromissione della vascolarizzazione ossea. I bifosfonati, come Zoledronato e Alendronato, agiscono legandosi alla matrice ossea e inibendo l'attività degli osteoclasti, le cellule responsabili del riassorbimento osseo. Sebbene questa azione sia benefica nel trattamento di patologie come l'osteoporosi e le metastasi ossee, può interferire con il normale turnover osseo e la capacità di riparazione, portando a MRONJ. Denosumab, un altro farmaco anti-riassorbitivo, agisce attraverso l'inibizione del RANKL, una proteina essenziale per la formazione e la funzione degli osteoclasti, contribuendo anch'esso al rischio di sviluppare MRONJ.

La diagnosi di MRONJ si basa su criteri clinici e strumentali ben definiti. Secondo le linee guida di Campisi e Bedogni, i segni clinici comprendono l'esposizione ossea persistente per più di otto settimane, associata all'uso di farmaci anti-riassorbitivi e l'assenza di metastasi ossee nelle ossa mascellari. Le tecniche radiologiche moderne, come la tomografia computerizzata a fascio conico (CBCT) e la risonanza magnetica (MRI), sono fondamentali per individuare l'estensione e la localizzazione della necrosi ossea, permettendo una valutazione precisa e una pianificazione terapeutica accurata.

La stadiazione della MRONJ è cruciale per definire il trattamento appropriato. Le scale di stadiazione, come quelle proposte dalla Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale (SICM) e dalla Società Italiana di Patologia e Medicina Orale (SIPMO), classificano la malattia in base alla gravità dei sintomi e all'estensione della necrosi ossea. Queste scale permettono una valutazione standardizzata e un confronto dei dati clinici tra diverse istituzioni.

Il trattamento di MRONJ può essere non chirurgico o chirurgico, a seconda della gravità della malattia e delle condizioni del paziente. I metodi non chirurgici includono l'uso di antibiotici, collutori antisettici e terapie biostimolanti, come l'ossigenoterapia iperbarica e l'utilizzo di fattori di crescita. Questi approcci sono generalmente indicati per le fasi iniziali della malattia o per i pazienti che non possono sottoporsi a interventi chirurgici. La terapia chirurgica, invece, è necessaria nei casi più avanzati e può comprendere tecniche come l'osteoplastica di superficie, il curettage dento-alveolare, la sequestrectomia e la chirurgia resettiva. La scelta della tecnica chirurgica dipende dall'estensione della necrosi e dalla risposta del paziente ai trattamenti precedenti.

La comorbilità gioca un ruolo significativo nella gestione di MRONJ. Condizioni come il diabete, l'ipertensione e l'abitudine al fumo possono influenzare negativamente la guarigione ossea e aumentare il rischio di complicazioni. È essenziale considerare queste comorbilità nella pianificazione del trattamento per ottimizzare i risultati clinici.

Lo studio sui casi di osteonecrosi delle ossa mascellari (MRONJ) condotto presso AOU Ospedale maggiore della Carità di Novara ha fornito una panoramica dettagliata e comprensiva delle caratteristiche demografiche, cliniche e terapeutiche dei pazienti affetti da questa patologia. Con 150 pazienti coinvolti, la ricerca ha permesso di delineare un quadro esaustivo che ha messo in luce aspetti cruciali della gestione clinica di MRONJ, arricchendo il corpus di conoscenze necessarie per ottimizzare i trattamenti.

La maggioranza dei pazienti era di genere femminile e sopra i 50 anni, evidenziando una correlazione significativa tra l'età avanzata, il sesso e l'insorgenza di MRONJ. Le principali patologie correlate, tra cui neoplasie alla mammella, mieloma e osteoporosi, hanno confermato l'importanza di un monitoraggio attento dei pazienti in trattamento con farmaci anti-riassorbitivi come bifosfonati e denosumab.

L'analisi dei trattamenti farmacologici ha evidenziato che Zoledronato è stato il farmaco più utilizzato, seguito da Denosumab e Alendronato. Questo dato suggerisce una prevalenza di determinate scelte terapeutiche che necessitano di ulteriori indagini per comprendere meglio le motivazioni cliniche e i risultati associati.

Un elemento critico dello studio è stato il ruolo degli interventi chirurgici, che si sono rivelati essenziali per la gestione di MRONJ in una grande percentuale di casi. Nonostante l'approccio conservativo iniziale, spesso i pazienti hanno richiesto interventi chirurgici, dimostrando l'importanza di un'adeguata pianificazione e di un follow-up rigoroso. La predominanza di interventi non aggressivi suggerisce un approccio cautelativo, mirato a ridurre il rischio di complicazioni e a promuovere una guarigione più sicura.

I dati relativi ai decessi, sebbene non consentano di determinare con certezza la causa specifica legata a MRONJ, hanno indicato la necessità di ulteriori studi per chiarire il peso della patologia rispetto ad altre condizioni coesistenti nei pazienti. È fondamentale sottolineare che i decessi non possono essere direttamente imputati a MRONJ senza un'analisi più approfondita.

La casistica AOU Ospedale maggiore della Carità di Novara ha contribuito in modo significativo alla comprensione di MRONJ, sottolineando l'importanza di un approccio multidisciplinare per il trattamento e la gestione di questa complessa

condizione. I risultati ottenuti possono servire da guida per migliorare le strategie terapeutiche, ottimizzare i protocolli di trattamento e, infine, garantire una migliore qualità della vita ai pazienti affetti da MRONJ. La strada futura della ricerca dovrebbe continuare ad approfondire gli aspetti clinici e terapeutici, fornendo nuove soluzioni per affrontare questa sfida medica con sempre maggiore efficacia.

Bibliografia

- Anesi A, Generali L, Sandoni L, Pozzi S, Grande A. From Osteoclast Differentiation to Osteonecrosis of the Jaw: Molecular and Clinical Insights. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 4;20(19):4925. doi: 10.3390/ijms20194925. PMID: 31590328; PMCID: PMC6801843.
- Bertoldo F, Santini D, Lo Cascio V. Bisphosphonates and osteomyelitis of the jaw: a pathogenic puzzle. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007 Dec;4(12):711-21. doi: 10.1038/ncponc1000. PMID: 18037875.
- Blanchaert RH, et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Medscape*, Jan 08, 2021.
- Bodem JP, Schaal C, Kargus S, Saure D, Mertens C, Engel M, Hoffmann J, Freudlsperger C. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw stages II and III. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016 Apr;121(4):367-72. doi: 10.1016/j.oooo.2015.10.033. Epub 2015 Dec 1. PMID: 26795450.
- Campisi G, Bedogni A, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, Consolo U, Di Fede O, Favia G, Fusco V, et al. Proceedings of the Closed Round Table and Italian Consensus on the Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) at the Symposium of Italian Society of Oral Pathology and Medicine (SIPMO). Ancona, 20 October 2018—Part I. *Front. Physiol*. 2019:10.

- Campisi G, Mauceri R, Bedogni A, Fusco V, Guglielmi G, Palermo A, et al. Joint report SIPMO-SIOMMMS sulla MRONJ in pazienti in cura con antiriassorbitivi per prevenire la CTIBL. *Dental Cadmos*. 2024;10.19256/d.cadmos.2024.10.
- Campisi G, Bedogni A, Di Fede O, Vescovi P, Fusco V, Lo Muzio L. Osteonecrosi dei mascellari associata a bisfosfonati, denosumab e farmaci anti-angiogenetici nei pazienti oncologici e osteoporotici: diagnosi e terapia. *DENTAL CADMOS*, 9/2013:556-589.
- Campisi G, Bedogni A, Fusco V. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione. Palermo University Press, Palermo 2020:19.
- Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, Consolo U, Di Fede O, Favia G, Fusco V, et al. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Aug 18;17(16):5998. doi: 10.3390/ijerph17165998. PMID: 32824826; PMCID: PMC7460511.
- Cho SH, Kim SY, Lee KY, Lee HC. New bone formation in unilateral rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2007 Jan-Feb;21(1):37-9. doi: 10.2500/ajr.2007.21.2992. PMID: 17283558.
- de Souza Tolentino E, de Castro TF, Michellon FC, Passoni ACC, Ortega LJA, Iwaki LCV, da Silva MC. Adjuvant therapies in the management of medication-related osteonecrosis of the jaws: Systematic review. *Head Neck*. 2019 Dec;41(12):4209-4228. doi: 10.1002/hed.25944. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31502752.
- El-Rabbany M, Sgro A, Lam DK, Shah PS, Azarpazhooh A. Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc*. 2017 Aug;148(8):584-594.e2. doi: 10.1016/j.adaj.2017.04.002. Epub 2017 May 18. PMID: 28527518.
- Feldmeier J, Carl U, Hartmann K, Sminia P. Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy? *Undersea Hyperb Med*. 2003 Spring;30(1):1-18. PMID: 12841604.
- Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010

Aug;136(8):1117-24. doi: 10.1007/s00432-010-0907-7. Epub 2010 May 28. PMID: 20508948.

- García-Ferrer L, Bagán JV, Martínez-Sanjuan V, Hernandez-Bazan S, García R, Jiménez-Soriano Y, Hervas V. MRI of mandibular osteonecrosis secondary to bisphosphonates. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Apr;190(4):949-55. doi: 10.2214/AJR.07.3045. PMID: 18356441.
- Hayashida S, Soutome S, Yanamoto S, Fujita S, Hasegawa T, Komori T, Kojima Y, Miyamoto H, Shibuya Y, Ueda N, Kirita T, Nakahara H, Shinohara M, Umeda M. Evaluation of the Treatment Strategies for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) and the Factors Affecting Treatment Outcome: A Multicenter Retrospective Study with Propensity Score Matching Analysis. *J Bone Miner Res.* 2017 Oct;32(10):2022-2029. doi: 10.1002/jbmr.3191. Epub 2017 Jul 11. PMID: 28585700.
- Hoefert S, Schmitz I, Weichert F, Gaspar M, Eufinger H. Macrophages and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): evidence of local immunosuppression of macrophages in contrast to other infectious jaw diseases. *Clin Oral Investig.* 2015 Mar;19(2):497-508. doi: 10.1007/s00784-014-1273-7. Epub 2014 Jun 24. PMID: 24957986.
- Hopf HW, Holm J. Hyperoxia and infection. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2008 Sep;22(3):553-69. doi: 10.1016/j.bpa.2008.06.001. PMID: 18831303.
- Huang JS, Kok SH, Lee JJ, Hsu WY, Chiang CP, Kuo YS. Extensive maxillary sequestration resulting from mucormycosis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Dec;43(6):532-4. doi: 10.1016/j.bjoms.2005.05.012. Epub 2005 Jul 15. PMID: 16024140.
- Kos M, Kuebler JF, Luczak K, Engelke W. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a review of 34 cases and evaluation of risk. *J Craniomaxillofac Surg.* 2010 Jun;38(4):255-9. doi: 10.1016/j.jcms.2009.06.005. Epub 2009 Jul 9. PMID: 19592261.
- Kühl S, Walter C, Acham S, Pfeiffer R, Lambrecht JT. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--a review. *Oral Oncol.* 2012 Oct;48(10):938-947. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.03.028. Epub 2012 Apr 21. PMID: 22525606.

- Kumar SK, Meru M, Sedghizadeh PP. Osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy: a case series. *J Contemp Dent Pract.* 2008 Jan 1;9(1):63-9. PMID: 18176650.
- Malan J, Ettinger K, Naumann E, Beirne OR. The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012 Dec;114(6):671-6. doi: 10.1016/j.oooo.2012.08.439. PMID: 23159111.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Sep;61(9):1115-7. doi: 10.1016/s0278-2391(03)00720-1. PMID: 12966493.
- Medica O, Grottaferrata C, Greco C. Linee guida AIOM - Trattamento delle metastasi ossee, 2019.
- Mücke T, Haarmann S, Wolff KD, Hölzle F. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws treated by surgical resection and immediate osseous microvascular reconstruction. *J Craniomaxillofac Surg.* 2009 Jul;37(5):291-7. doi: 10.1016/j.jcms.2008.12.004. PMID: 19179088.
- Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schjødt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev.* 2018 Sep;69:177-187. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.06.007. Epub 2018 Jun 18. PMID: 30055439.
- Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani L, Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study. *Oral Oncol.* 2011 Mar;47(3):185-90. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.01.002. PMID: 21310650.
- Rollason V, Laverrière A, MacDonald LC, Walsh T, Tramèr MR, Vogt-Ferrier NB. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 26;2(2) doi: 10.1002/14651858.CD008455.pub2. PMID: 26919630; PMCID: PMC7173706.
- Rollason V, Laverrière A, MacDonald LC, Walsh T, Tramèr MR, Vogt-Ferrier NB. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 26;2(2) doi: 10.1002/14651858.CD008455.pub2. PMID: 26919630; PMCID: PMC7173706.

- Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Hury JM, Toth B, Damato K, Valero V. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract*. 2006 Jan;2(1):7-14. doi: 10.1200/JOP.2006.2.1.7. PMID: 20871729; PMCID: PMC2794643.
- Schiodt M, Otto S, Fedele S, Bedogni A, Nicolatou-Galitis O, Guggenberger R, Herlofson BB, Ristow O, Kofod T. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw-Current challenges. *Oral Dis*. 2019 Oct;25(7):1815-1821. doi: 10.1111/odi.13160. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31325201.
- Schiodt M, Reibel J, Oturai P, Kofod T. Comparison of nonexposed and exposed bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: a retrospective analysis from the Copenhagen cohort and a proposal for an updated classification system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014 Feb;117(2):204-13. doi: 10.1016/j.oooo.2013.10.010. Epub 2013 Nov 15. PMID: 24332520.
- Schiodt M, Vadhan-Raj S, Chambers MS, Nicolatou-Galitis O, Politis C, Coropciuc R, Fedele S, Jandial D, Zhang J, Ma H, Saunders DP. A multicenter case registry study on medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2018 Jun;26(6):1905-1915. doi: 10.1007/s00520-017-4003-2. Epub 2017 Dec 23. PMID: 29275525; PMCID: PMC5919994.
- SIE, SIGG, SIMFER, SIMG, SIMI, SIOMMMS, SIR S. Linee guida sulla gestione dell'Osteoporosi e delle Fratture da fragilità, 2018.
- Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Pedrazzi G, Fornaini C, Bonanini M, Ferri T, Nammour S. Early surgical laser-assisted management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): a retrospective analysis of 101 treated sites with long-term follow-up. *Photomed Laser Surg*. 2012 Jan;30(1):5-13. doi: 10.1089/pho.2010.2955. Epub 2011 Nov 4. PMID: 22054203.
- Voss PJ, Joshi Oshero J, Kovalova-Müller A, Veigel Merino EA, Sauerbier S, Al-Jamali J, Lemound J, Metzger MC, Schmelzeisen R. Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: technical report and follow

up of 21 patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012 Dec;40(8):719-25. doi: 10.1016/j.jcms.2012.01.005. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22336489.

- Wehrhan F, Weber M, Neukam FW, Geppert CI, Kesting M, Preidl RHM. Fluorescence-guided bone resection: A histological analysis in medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* 2019 Oct;47(10):1600-1607. doi: 10.1016/j.jcms.2019.07.012. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31387830.
- Yamazaki Y, Kitagawa Y, Hata H, Abe T, Murai C, Shiga T, Tamaki N. Use of FDG PET to evaluate hyperbaric oxygen therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Clin Nucl Med.* 2010 Aug;35(8):590-1. doi: 10.1097/RLU.0b013e3181e4df11. PMID: 20631506.

Siti

Airc. <https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/come-affrontare-la-malattia/stadiazione>.