Alberto Bedogni Giuseppina Campisi Vittorio Fusco

OSTEONECROSI DA FARMACI (ONJ): PREVENZIONE, DIAGNOSI, MANAGEMENT.

Bassorilievo raffigurante una mandibola (1376) dall'antica cattedrale di Viterbo (Museo del Colle del Duomo, Viterbo)

GUIDA PRATICA
PER OPERATORI SANITARI

CINBO Consorzio Interuniversitario Nazionale per la BIO-Oncologia (CINBO)

Indice

Prefazioni	3
Indicazioni al trattamento con farmaci antiriassorbitivi in pazienti con metastasi ossee e mieloma.	4
Altri farmaci promuoventi l'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ)	4
Le raccomandazioni italiane sulla osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ)	5
Definizione e diagnosi della osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ)	5-7
Epidemiologia della osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ)	8
Prevenzione e management odontoiatrico prima e durante il trattamento con farmaci antiriassorbitivi	9-12
Semeiotica radiologica della osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ)	12-14
Quadri clinico-radiologici della osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ)	15-16
Staging della osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ)	17-19
Terapia della osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ)	20-22
I centri di riferimento per la osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ)	23
Ringraziamenti	24

L' iconografia è in larga parte derivante dalle "Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione" consultabili sul sito: *https://www.unipapress.it/it/book/raccomandazioni-clinico-terapeutiche-sull%E2%80%99osteonecrosi-delle-ossa-mascellari-onj--farmaco-relata-e-sua-prevenzione_256/*

La versione in PDF del presente opuscolo (con i relativi link) è sul sito del CINBO all'indirizzo: *www.cinbo.org*

Vi consigliamo di scaricare il pdf per aumentare la leggibilità di tabelle, immagini e didascalie.

PREFAZIONI

I protocolli terapeutici di alcune patologie, quali l'osteoporosi, il morbo di Paget, le metastasi ossee da tumori solidi o ematologici, prevedono, secondo le più recenti linee guida, un trattamento pluriennale con farmaci in grado di controllare il rimodellamento dell'osso, come i bisfosfonati o il denosumab, associati a una reazione avversa denominata osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) da farmaci. L'incidenza di tale complicanza varia dall'1,2 al 9,9% a seconda del principio attivo utilizzato e generalmente dipende dalla dose e dal tempo di esposizione del paziente a tali farmaci. Attualmente l'applicazione delle corrette procedure di prevenzione può ridurre notevolmente l'insorgenza della ONJ. Gli autori hanno voluto implementare il loro progetto iniziale con la preparazione e pubblicazione di questo manuale utile per divulgare tutte quelle informazioni necessarie ed indispensabili per i prescrittori dei farmaci associati alla ONJ, come oncologi, ematologi, endocrinologi. Voglio, pertanto, esprimere i miei più vivi complimenti agli autori per il loro nuovo sforzo, certo della sua utilità e del successo che avrà tra gli operatori sanitari coinvolti a vario titolo nella gestione del soggetto a rischio e nel trattamento del paziente affetto da ONJ.

Prof. Lorenzo Lo Muzio

Componente del Comitato Scientifico dell'Istituto Superiore di Sanità
Vice-Direttore del CINBO (Consorzio Interuniveristario Nazionale per la Bio-Oncologia)
Past-President della SIPMO (Società Italiana di Patologia e Medicina Orale)

L' osteonecrosi della mandibola e del mascellare superiore (**ONJ**, **O**steo**N**ecrosis of the **J**aw) associata al trattamento con farmaci (molto spesso definita nella letteratura più recente **MRONJ**, **M**edication-**R**elated **ONJ**) è un evento avverso farmaco-correlato che può influenzare in larga misura la qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti.
Inizialmente correlata ai soli Bifosfonati (da cui il termine **BRONJ**, **B**isphosphonate-**R**elated **ONJ**), la ONJ è ora associata ad altri farmaci, tra cui il denosumab, farmaci antiangiogenetici e molecole a "target" biologico, per cui il termine MRONJ si sta affermando in letteratura e nell'uso comune. Pur essendo limitata quasi esclusivamente alle ossa mascellari, la malattia ONJ è di interesse polispecialistico e interdisciplinare, riguardando pazienti che assumono farmaci associati al rischio di ONJ per curare malattie sistemiche molto diverse, dal cancro all'osteoporosi. Clinici e ricercatori italiani si sono dimostrati molto attivi nello studio di questa nuova patologia, identificata per la prima volta nel 2003. All'inizio del 2013 sono state pubblicate in Italia le Raccomandazioni sulla gestione della ONJ da bifosfonati (BRONJ) da parte di un gruppo di lavoro patrocinato dalle società scientifiche SICMF (Società Italiana di Chirurgia Maxillo Facciale) e SIPMO (Società Italiana di Patologia e Medicina Orale), poi recepite in un successivo documento del Ministero della Salute del 2014 *(http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=1530)*. Nell'estate del 2020 è stata pubblicata ed è disponibile gratuitamente la revisione delle Raccomandazioni SICMF-SIPMO sulla ONJ, dopo un attento lavoro di revisione della letteratura scientifica e delle conoscenze acquisite sui farmaci in grado di promuovere ONJ,*(https://www.unipapress.it/it/book/raccomandazioni-clinico-terapeutiche-sull%E2%80%99osteonecrosi-delle-ossa-mascellari-onj--farmaco-relata-e-sua-prevenzione_256/)*.
Le nuove Raccomandazioni SICMF-SIPMO sulla ONJ hanno ricevuto il patrocinio e l'endorsement delle principali Società Scientifiche italiane coinvolte nella gestione dei pazienti in terapia con farmaci associati allo sviluppo di ONJ. Esse assumono quindi un valore trasversale e rappresentano un importante strumento per la diffusione di strategie di prevenzione e cura omogenee rivolte ai diversi ambiti clinici e professionisti sanitari coinvolti.
Il presente progetto nasce dalla volontà di favorire l'applicazione di queste Raccomandazioni nell'ambito della patologia oncologica, in particolare nei pazienti affetti da tumori solidi e mieloma multiplo. Si rivolge non solo ai prescrittori di farmaci associati alla ONJ (in particolare oncologi ed ematologi), ma anche agli specialisti della salute orale, ai radiologi e agli altri operatori sanitari coinvolti nella prevenzione, nella diagnosi e nel trattamento della ONJ.

Gli Autori

INDICAZIONI AL TRATTAMENTO CON FARMACI ANTIRIASSORBITIVI (AR) IN PAZIENTI CON METASTASI OSSEE E MIELOMA

Secondo le Linee Guida AIOM *https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-trattamento-delle-metastasi-ossee-2019/* ed ESMO *https://www.esmo.org/guidelines/supportive-and-palliative-care/bone-health-in-cancer-patients*, **è fortemente raccomandata la somministrazione di farmaci antiriassorbitivi (AR) a pazienti con metastasi ossee da tumori solidi e a pazienti con mieloma, il più presto possibile (alla diagnosi di metastasi ossee), previo controllo odontoiatrico pre-terapia.**

Tabella 1. Le indicazioni AIFA per i vari farmaci antiriassorbitivi sono le seguenti:

Farmaco	Indicazioni AIFA	Modalità di somministrazione
PAMIDRONATO	Prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affetti da **tumore della mammella con metastasi ossee / Mieloma Multip**lo con lesioni ossee. Trattamento dell'**ipercalcemia** maligna.	Endovena (60-90 mg, ogni 4 settimane)
IBANDRONATO	Prevenzione di eventi scheletrici in pazienti affetti da **tumore della mammella e metastasi ossee.** Trattamento dell'**ipercalcemia** maligna.	Endovena (6 mg/ogni 3-4 settimane) orale (50 mg/die)
ZOLEDRONATO	Prevenzione di eventi scheletrici in pazienti affetti da **tumori solidi con metastasi ossee e da Mieloma Multiplo.** Trattamento dell'**ipercalcemia** neoplastica.	Endovena (4 mg ogni 3-4 settimane)
DENOSUMAB	Prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso,compressione del midollo spinale o interventi chirurgici all'osso) negli adulti con **neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso (incluso Mieloma Multiplo).** Trattamento di adulti e adolescenti con apparato scheletrico maturo con **tumore a cellule giganti dell'osso** non resecabile o per i quali la resezione chirurgica potrebbe provocare severa morbilità.	Sottocutanea (120 mg ogni 4 settimane)

NOTA BENE - Si ricorda che per i farmaci antiriassorbitivi esistono anche indicazioni per il trattamento dell'osteoporosi e dell'osteopenia da farmaci, detta Cancer Tumor Induced Bone Loss (CTIBL), con dosaggi e schedule differenti; in tale caso il rischio di ONJ è minore.

Tabella 2. Altri farmaci potenzialmente promuoventi ONJ

Farmaco	Indicazioni AIFA	Modalità di somministrazione
SUNITINIB	Trattamento del carcinoma renale metastatico (MRCC). Trattamento dei tumori stromali gastrointestinali (GIST). Trattamento del tumore neuroendocrino pancreatico (pNET).	Orale
SORAFENIB	Trattamento dell'epatocarcinoma (HCC). Trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato (RCC). Trattamento del carcinoma differenziato della tiroide.	Orale
CABOZANTINIB	Trattamento del carcinoma midollare della tiroide. Trattamento del carcinoma a cellule renali (RCC).	Orale
BEVACIZUMAB	Trattamento del carcinoma mammario metastatico. Trattamento del carcinoma colon-rettale metastatico (mCRC). Trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC). Trattamento del carcinoma ovarico epiteliale. Trattamento del carcinoma renale metastatico (mRCC).	Endovena
AFLIBERCEPT	Trattamento del carcinoma colo-rettale metastatico (MCRC).	Endovena
EVEROLIMUS	Trattamento del carcinoma mammario metastatico. Trattamento del carcinoma a cellule renali (RCC). Trattamento di tumori neuroendocrini che originano da stomaco, intestino, polmone o pancreas.	Orale
TEMSIROLIMUS	Trattamento del carcinoma avanzato a cellule renali (RCC). Trattamento del linfoma a cellule mantellari	Endovena

https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-trattamento-delle-metastasi-ossee-2019/
https://www.esmo.org/guidelines/supportive-and-palliative-care/bone-health-in-cancer-patients

LE RACCOMANDAZIONI ITALIANE IN TEMA DI OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI (ONJ)

Sono state edite recentemente Raccomandazioni su ONJ in lingua italiana *(https://www.unipapress.it/it/book/raccomandazioni-clinico-terapeutiche-sull%E2%80%99osteonecrosi-delle-ossa-mascellari-onj--farmaco-relata-e-sua-prevenzione_256/)*, patrocinate e condivise da numerose Società Scientifiche.

Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)

Consorzio Interuniversitario Nazionale per la BIO-Oncologia

Collegio dei Docenti Universitari di Discipline Odontostomatologiche (CDUO)

Collegio Italiano dei Primari Oncologici Medici Ospedalieri (CIPOMO)

Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche. (DChirOnS) Università degli studi di Palermo

FNOMCeO - Commissione Albo Odontoiatrici (CAO)

Società Italiana Osteoncologia (ISO)

Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS)

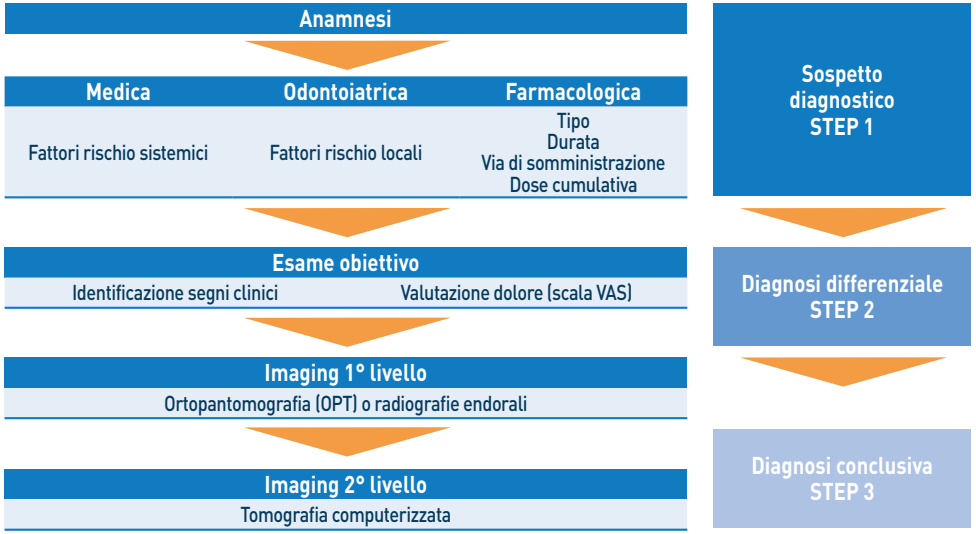
Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica (SIRM)

Tali Raccomandazioni sono il frutto di un lavoro multidisciplinare di oltre un decennio che si è focalizzato su una patologia relativamente "nuova", in quanto descritta nella letteratura medica solo dal 2003: la Osteonecrosi delle ossa mascellari indotta da farmaci.
L'osteonecrosi della mandibola e del mascellare superiore (in inglese nota ormai come **ONJ**, **O**steo**N**ecrosis of the **J**aw) è stata associata inizialmente a casi di esposizione ossea a livello della mandibola e/o dei mascellari superiori, dopo trattamento con farmaci della classe dei bifosfonati (da cui il termine entrato in uso di **B**isphosphonate-**R**elated **O**steonecrosis of the **J**aw, **BRONJ**), sia oncologici (pazienti con metastasi ossee e mieloma) che non oncologici (osteoporosi e patologie reumatologiche). Ben presto sono stati osservati casi con alterazione delle ossa mascellari senza esposizione ossea, che hanno generato un ampio dibattito nella comunità scientifica. Inoltre, sono stati segnalati casi associati alla somministrazione di farmaci diversi dai bifosfonati (per es. denosumab, farmaci antiangiogenetici e biologici) che hanno indotto la diffusione nella letteratura più recente del termine **MRONJ**, **M**edication-**R**elated **ONJ**).
La ONJ è un evento avverso farmaco-correlato che può influenzare in larga misura la qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti e pertanto devono essere messe in atto tutte le procedure possibili per la prevenzione di tale evento e per minimizzarne gli effetti negativi in caso di comparsa.

DEFINIZIONE E DIAGNOSI DELL' OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI (ONJ)

L'attuale definizione raccomandata secondo il gruppo di lavoro SIPMO-SICMF (e condivisa da numerose Società Scientifiche) è la seguente: ***"L'osteonecrosi dei mascellari associata a farmaci (ONJ) è 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".***
La diagnosi si raggiunge pertanto mediante l'applicazione di un work-flow diagnostico, che parte dal sospetto clinico (sulla base di segni e sintomi, ma anche della valutazione dei fattori di rischio – sistemici e locali) e deve necessariamente essere integrato con gli accertamenti radiologici necessari.

Figura 1. Work-up diagnostico di ONJ farmaco-relata



Le Raccomandazioni sottolineano la **necessità di definire la diagnosi di tale malattia sulla base di criteri sia clinici che radiologici**, diversi dalla sola osservazione di osso necrotico esposto in cavo orale. Tale necessità deriva dal fatto che un numero consistente di pazienti in trattamento con farmaci associati a rischio di ONJ farmaco-relata, presenta segni e sintomi, in fase sia iniziale sia tardiva, diversi dall'esposizione ossea.
Pur riconoscendo che l'esposizione di osso necrotico rimane ancora oggi il più sicuro indicatore di ONJ, la ricerca, clinica e strumentale, di altri segni e sintomi di per sé aspecifici, può e deve portare quanto meno al sospetto di ONJ, anche in assenza di esposizione ossea.
Nello specifico, le Raccomandazioni riaffermano **che l'accertamento radiologico è fondamentale per la conferma diagnostica di ONJ farmaco-relata, soprattutto nei casi sospetti in assenza di esposizione ossea.**
In assenza di accertamento radiologico e seguendo sistemi classificativi riferiti esclusivamente a segni clinici conclamati di malattia (i.e. esposizione di osso necrotico e/o fistola per almeno otto settimane), fino al 25% dei casi di ONJ farmaco-relata in pazienti a rischio potrebbe sfuggire ad una corretta diagnosi clinico-radiologica, con notevoli ripercussioni sul ritardo diagnostico, sull'efficacia delle possibili terapie, sulla prognosi e sulla spesa sanitaria globale.

Dovrebbe essere sempre considerata l'inclusione di segni clinici, potenzialmente riconducibili a ONJ farmaco-relata, e la necessità di condurre indagini strumentali appropriate; questo per garantire la conferma diagnostica di malattia, per evitare una sottostima di ONJ e per consentire la conduzione di adeguate campagne preventive.

Tabella 3. Segni clinici e sintomi della ONJ

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

**da irritazione del nervo alveolare inferiore/nervo infraorbitario*

L'accertamento radiologico è indispensabile per la conferma diagnostica di un caso sospetto di ONJ farmaco-relata e rappresenta quindi un passaggio fondamentale del work-up diagnostico.
Tuttavia, poiché non sono stati riconosciuti segni radiologici specifici di ONJ farmaco-relata, in tutte le metodiche di indagine conosciute e disponibili, la diagnosi e la stadiazione di malattia, oltre a dover richiedere una combinazione di diverse tecniche radiologiche, va sempre associata al corrispettivo clinico. *Nelle Raccomandazioni si sottolinea che **l'OPT e la TC (convenzionale o Cone Beam, CBCT) siano da considerarsi le tecniche di indagine rispettivamente di primo e di secondo livello più utili per la definizione di un percorso diagnostico routinario** in caso di sospetto di ONJ farmaco-relata.* La scarsa invasività della metodica TC, oggi avvalorata dalla sempre più ridotta esposizione a radiazioni ionizzanti, l'ampia accessibilità dell'esame, le limitate controindicazioni e i costi relativamente contenuti fanno della TC l'esame attualmente di scelta per lo studio in dettaglio delle ossa mascellari.

Tabella 4. Criteri radiologici non specifici per la diagnosi di ONJ farmaco-relata (in ordine alfabetico)

	Precoci	Tardivi
OPT	Ispessimento cresta alveolare e lamina dura Persistenza alveolo post-estrattivo Sequestro Slargamento spazio parodontale	Frattura patologica Ispessimento canale del nervo alveolare inferiore Osteosclerosi diffusa Radiopacità seno mascellare Reazione periostale
TC	Erosione corticale Ispessimento cresta alveolare e lamina dura Ispessimento trabecolare Osteosclerosi midollare focale* Persistenza alveolo post-estrattivo Sequestro Slargamento spazio parodontale	Fistola oro-antrale, oro-nasale, muco-cutanea Frattura patologica Ispessimento canale del nervo alveolare inferiore Osteolisi estesa al seno mascellare Osteosclerosi diffusa Osteosclerosi di zigomo e/o palato duro Reazione periostale Sinusite

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

La RM può essere utile complemento nello studio dell'estensione del processo osteonecrotico (in particolare nella valutazione preoperatoria) in quanto fornisce indicazioni sullo stato infiammatorio del tessuto osseo e dei tessuti molli circostanti. Altre indagini (Scintigrafia ossea, SPCT-TC, etc.) possono avere utilità ausiliaria in determinati setting o pazienti.

Bibliografia *Bedogni A, et al. Medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). Qeios, 2018 Jul 30; ID: 594095. https://doi.org/10.32388/594095*
Campisi G et al https://www.unipapress.it/it/book/raccomandazioni-clinico-terapeutiche-sull%E2%80%99osteonecrosi-delle-ossa-mascellari-onj--farmaco-relata-e-sua-prevenzione_256/

EPIDEMIOLOGIA DELL' OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI (ONJ)

La ONJ è segnalata tra i pazienti trattati con antiriassorbitivi (AR), affetti da metastasi ossee o mieloma, con percentuali che variano ampiamente tra l'1% ed il 9% (con probabile sottostima, legata a definizioni restrittive, anche negli studi randomizzati).
In recenti studi osservazionali "real life" sono state raggiunte percentuali superiori (che arrivano fino al 15%) in pazienti sottoposti a trattamenti prolungati oltre i 2 anni.
Per i dettagli sui dati epidemiologici si rinvia alle Raccomandazioni già citate.
In particolare, sono da tenere sotto particolare osservazione i pazienti sottoposti ad associazione di AR con farmaci biologici antiangiogenetici e target therapy. A fronte di un aumento di casi di MRONJ osservati in pazienti in terapia con associazione di AR (BP o denosumab) e anti-angiogenetici, e di limitati dati di confronto, si possono comunque evincere i seguenti rilievi:

- la frequenza di ONJ è nettamente maggiore nei pazienti trattati con l'associazione di AR (bisfosfonati o denosumab) e farmaci target;
- il tempo di insorgenza di ONJ è inferiore in pazienti trattati con l'associazione di AR (bisfosfonati o denosumab) e farmaci target;
- esistono nuove popolazioni a rischio di ONJ (non segnalate nei primi anni di osservazione del fenomeno), quali pazienti con carcinoma renale metastatico, con carcinoma polmonare metastatico, con tumori colorettali, con tumori della tiroide;
- il caso dei pazienti con carcinoma renale metastatico risulta particolarmente rilevante, in quanto in questa popolazione erano stati riportati relativamente pochi casi di BRONJ negli anni 2003-2008.

L'aumentata sopravvivenza di molti pazienti affetti da patologia oncologica, grazie a terapie sequenziali con vari farmaci target, ha fatto sì che siano aumentate le segnalazioni sia di ONJ da soli farmaci anti-angiogenetici sia da associazioni di più categorie di farmaci ONJ-relati.
Risulta ancora da esplorare appieno l'eventualità di casi di ONJ nei pazienti con carcinoma polmonare, in precedenza trattati con chemioterapia (con/senza farmaci anti-riassorbitivi, in caso di metastasi ossee) e attualmente trattati con farmaci target o con immunoterapia (con sopravvivenze spesso prolungate).

Sul versante della ***farmacovigilanza*** (si ricorda come fondamentale la segnalazione ad AIFA dei casi di osteonecrosi osservati), è da notare che l'osteonecrosi delle ossa mascellari (come quella del canale uditivo) è stata inserita nella lista IME *https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjzl_7a9MjtAhXB26QKHRjbBaEQFjAAegQIAhAC&url=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fdocuments%2Fother%2Fimportant-medical-event-terms-list-version-meddra-version-231_en.xlsx&usg=AOvVaw3V-hMbblzpewddQgRS528B* (Important Medical Event terms Med-DRA version 23.1) aggiornata al settembre 2020 e pertanto la segnalazione va sempre considerata come *reazione avversa grave*.

https://www.ema.europa.eu

PREVENZIONE E MANAGEMENT ODONTOIATRICO PRIMA E DURANTE IL TRATTAMENTO CON FARMACI ANTIRIASSORBITIVI

Si farà qui riferimento ai pazienti con metastasi ossee e mieloma (si rinvia alle citate Raccomandazioni per i pazienti oncologici non metastatici in terapia adiuvante con antiriassorbitivi per osteoporosi e osteopenia da farmaci).

Approccio Preventivo

L'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata è stata definita 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". Tale definizione sottolinea la consapevolezza di uno stato di allerta e di vigilanza sui fattori di rischio associati alla patologia, con la possibile progressiva inclusione di nuove popolazioni di soggetti potenzialmente a rischio, e in linea con la continua evoluzione delle conoscenze scientifiche in materia di eziopatogenesi di ONJ farmaco-relata. A oggi, gli approcci preventivi rappresentano la strategia più efficace al fine di tutelare la salute orale del paziente che dovrà assumere, assume o ha assunto farmaci associati a rischio di ONJ. Nello specifico, l'obiettivo della ***prevenzione primaria*** è il controllo (limitazione/eliminazione) dei fattori di rischio locali legati alla patologia ONJ farmaco-relata sia prima sia durante l'assunzione dei farmaci, mentre la finalità della ***prevenzione secondaria*** è la diagnosi precoce, ovvero il riconoscimento di tutti quei segni clinici/radiologici e/o sintomi associabili a uno stadio iniziale di ONJ (pertanto auspicabilmente regredibile e/o facilmente trattabile).
La finalità della prevenzione primaria, eseguita periodicamente (e non solo prima dell'assunzione del farmaco) dagli odontoiatri e con l'ausilio degli igienisti dentali, è quella di mantenere e/o ripristinare lo stato di salute dento-parodontale del paziente per il raggiungimento di due obiettivi:

- ridurre la possibilità che si sviluppino o progrediscano eventi infettivi (fattori di rischio locali per ONJ) non trattabili con procedure non invasive;
- eseguire, nel caso di eventi infettivi non risolti, procedure anche invasive (e.g. avulsioni dentarie, erroneamente considerate nel recente passato un fattore locale di rischio per ONJ).

Altre finalità della prevenzione primaria sono: 1) l'attività di counselling, mediante la quale il paziente deve essere informato del rischio di ONJ farmaco-relata e reso edotto delle sue eventuali manifestazioni cliniche, in modo da poter allertare tempestivamente il medico/odontoiatra curante al fine di favorire la diagnosi e la terapia precoce della malattia; 2) la comunicazione adeguata (mediante canali e procedure standardizzati) tra prescrittori e gli specialisti della salute orale.
Tenuto conto delle attuali conoscenze, nelle Raccomandazioni è presentato un vademecum per la tutela della salute orale del paziente (prima, durante e dopo il trattamento con farmaci associati al rischio di ONJ), cioè un compendio di buone pratiche, di semplice consultazione e di immediata applicabilità clinica.
È indispensabile, prima dell'approccio alle procedure odontoiatriche, valutare correttamente il livello di rischio individuale dei pazienti di sviluppare ONJ, in considerazione dei parametri individuali.
I dati in letteratura evidenziano come il paziente oncologico, affetto da metastasi ossee (MTS) o da mieloma multiplo (MM) o da neoplasia in cui si utilizzano i farmaci AR, risulta simultaneamente esposto a un maggior numero di fattori di rischio sistemici e farmacologici, che definiscono un elevato rischio di sviluppo di ONJ già dalla prima assunzione del farmaco ONJ-relato. Il rischio di ONJ aumenta ulteriormente nel caso di concomitante o subentrante assunzione di farmaci ad attività anti-angiogenetica e/o in presenza di fattori di rischio locali e/o sistemici.

Nelle Raccomandazioni, i pazienti oncologici affetti da MTS o MM saranno inseriti nella categoria "Onc" e classificati, sulla base del loro differente rischio (R), in 3 sottogruppi con le seguenti abbreviazioni:

- Onc-R0 (se la somministrazione di farmaci ONJ-relati è pianificata, ma non ancora iniziata);
- Onc-R+ (se l'assunzione di farmaci ONJ-relati è già iniziata);
- Onc-R++ (se concomitante o subentrante l'assunzione di farmaci ad attività anti-angiogenetica e/o in presenza di fattori di rischio locali e/o sistemici).

È importante evidenziare che un paziente (Onc) potrà dinamicamente essere classificato in sottogruppo di rischio diverso da quello iniziale.

Figura 2. Ipotesi di gradiente di rischio per ONJ farmaco-relata in pazienti con patologia oncologica metastatica in trattamento con farmaci associati ad aumentato rischio di ONJ

R_+ — **Somministrazioni ogni 4 sett.** di NBP (amino-bifosfonati) per via iniettiva e/o denosumab; senza concomitante assunzione di farmaci ad attività anti-angiogenetica, in assenza di fattori di rischio locali e sistemici.

R_{++} — **Somministrazioni ogni 4 sett.** di NBP per via iniettiva e/o denosumab; concomitante assunzione di farmaci ad attività anti-angiogenetica, in presenza di fattori di rischio locali e/o sistemici.

N.B. non sono considerati all'interno del gradiente di rischio di ONJ quei pazienti oncologici in ormonoterapia, sottoposti a somministrazioni di farmaci ONJ-relati per la prevenzione di fratture correlate a perdita iatrogena di massa ossea (e.g. CTIBL), per i quali il rischio di ONJ aumenta, come per gli osteometabolici, in presenza di fattori di rischio locali e/o sistemici.*
**femmine con carcinoma mammario in pre e post-menopausa in terapia ormonale adiuvante e maschi con carcinoma prostatico in blocco androgenico hanno un piano terapeutico sovrapponibile a quello dei pazienti con patologia osteo-metabolica.*

Timing dell'azione odontoiatrica rispetto all'assunzione di farmaci ONJ-relati

a) Somministrazione di farmaci ONJ-relati pianificata, ma non ancora iniziata.

I pazienti per i quali è prevista la somministrazione di farmaci ONJ-relati ma ancora non in cura vengono definiti in pre-terapia e andrebbero inseriti in protocolli di prevenzione primaria, quindi sottoposti ad una valutazione dello stato di salute orale (clinico-radiografica), al fine di intercettare e risolvere tempestivamente tutti i processi infettivi-infiammatori; è fondamentale programmare, durante questo primo incontro, i richiami periodici per il mantenimento di salute orale, al fine di ridurre il rischio di sviluppo di ONJ in seguito all'assunzione di farmaci ONJ-relati. Durante tutte le visite odontoiatriche, oltre alla valutazione dei tessuti duri e molli del cavo orale, andranno esaminate sia le terapie conservative sia le riabilitazioni protesiche, con particolare attenzione a quelle di tipo rimovibile, al fine di rimuovere eventuali traumi sulla mucosa orale (in particolare nella regione linguale e posteriore della mandibola). Come indicato anche nelle vigenti raccomandazioni ministeriali, in virtù dell'elevato rischio di sviluppo di ONJ, tutti i pazienti oncologici (Onc) affetti da metastasi ossee (MTS) o da mieloma multiplo (MM) che riceveranno farmaci ONJ-relati, devono essere sempre sottoposti a visita odontoiatrica e al trattamento delle patologie orali, se presenti, prima della somministrazione dei farmaci in questione. Inoltre, nel caso siano indicate terapie chirurgiche odontoiatriche per la risoluzione delle patologie orali (e.g. avulsione dentaria), l'inizio della terapia con farmaci ONJ-relati è consigliato dopo circa 4-6 settimane dalle procedure chirurgiche, e comunque, in ogni caso, non prima della completa epitelizzazione del sito estrattivo e solo se in totale assenza di sintomi post-chirurgici.

b) Somministrazione di farmaci ONJ-relati in atto o conclusa.

I pazienti che già assumono farmaci ONJ-relati devono essere inseriti anch'essi in un idoneo programma di prevenzione primaria e di terapia parodontale di supporto (ove necessaria) in modo da minimizzare il rischio, nel tempo, di insorgenza di patologie dentarie o problematiche parodontali/perimplantari. Come già spiegato, oltre alla valutazione dei tessuti duri e molli del cavo orale, durante la visita sono da valutare sia le terapie conservative sia le riabilitazioni protesiche già eseguite; quest'ultime, soprattutto, se di tipo rimovibile, devono essere monitorate al fine di prevenire eventuali traumi sulla mucosa orale. Per i pazienti (Onc) con patologia oncologica con MTS o MM sono consigliati controlli periodici ogni 4 mesi.

Sospensione di farmaci ONJ-relati prima di procedure invasive odontoiatriche

Per sospensione temporanea del farmaco si intende il differimento di una o più somministrazioni di farmaci che inizia nei giorni antecedenti le procedure chirurgiche odontoiatriche e che solitamente si protrae fino alla guarigione completa dei tessuti orali. Non esiste evidenza scientifica che supporti la validità assoluta della sospensione della terapia con farmaci AR e/o AA, sia endovenosa o orale, prima delle procedure di chirurgia dento-alveolare. Si rinvia alle Raccomandazioni per ulteriori dettagli relativi alle singole tipologie di farmaci (e.g. bifosfonati, denosumab, antiangiogenetici). Per maggiori indicazioni e suggerimenti sulla possibile sospensione dei farmaci, vedi *Campisi et al, Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. Int J Environ Res Public Health.*

Procedure odontoiatriche

Protocolli "dedicati", per i pazienti a rischio di ONJ farmaco-relata, riguardano quasi tutti i trattamenti odontoiatrici, non soltanto quelli che hanno come scopo la rimozione di focolai infettivi, ma anche i trattamenti odontoiatrici riabilitativi/elettivi, per i quali vi sono ovviamente livelli differenti di rischio di ONJ. Le numerose procedure odontoiatriche nelle Raccomandazioni vengono classificate come chirurgiche o non chirurgiche; inoltre, si è ritenuto opportuno distinguerle nelle seguenti tre categorie:

- *indicate*, cioè quelle strettamente legate alla prevenzione primaria della patologia e la rimozione dei fattori di rischio;
- *possibili*, cioè quelle non necessarie alla rimozione di fattori di rischio e legate a finalità elettive, in assenza di una controindicazione specifica;
- *controindicate*, cioè quelle di tipo elettivo e legate a un rapporto rischio/beneficio nettamente sfavorevole.

Tabella 5. Management odontoiatrico in pazienti non ancora sottoposti a farmaci associati a ONJ

Procedure non chirurgiche	
Conservativa	Indicata
Endodonzia	Indicata
Ortodonzia	Possibile
Parodontologia non chirurgica	Indicata
Protesi	Possibile°
Procedure chirurgiche	
Chirurgia dento-alveolare (e.g. avulsioni dentarie)	Indicata*
Chirurgia ossea Pre-implantare	Controindicata
Implantologia	Controindicata
Parodontologia chirurgica ed endodonzia chirurgica	Indicata§

°È necessario rispettare l'ampiezza biologica in protesi fissa (controllo della chiusura cervicale – eventuale chiusura sopra-gengivale). Inoltre, in caso di protesi mobili, è necessario evitare il traumatismo dei tessuti molli e la formazione di decubiti.
Controllo dei manufatti ogni 4 mesi con eventuale ribasatura morbida (massimo ogni 6 mesi per i pazienti affetti da patologia osteometabolica).
**Attendere la guarigione mucosa fino a 4-6 settimane, prima di iniziare la terapia con farmaci ONJ-associati.*
Nel caso la terapia con farmaci ONJ-relati non sia procrastinabile, la chirurgia dento-alveolare è, comunque, indicata.
Andrà eseguito il protocollo chirurgico e la terapia medica dei pazienti oncologici già in terapia con farmaci ONJ-relati.
§Da eseguire solo se i processi infettivi non sono trattabili mediante le terapie parodontali/endodontiche non invasive

(Modificata da "Strategie preventive e management odontoiatrico nel paziente a rischio di osteonecrosi delle ossa mascellari associata a farmaco. "Di Fede O, Mauceri R. (2017). IL DENTISTA MODERNO, anno XXXV, n. 5, Maggio 2017, p. 28-44, ISSN: 1827-3726)

Tabella 6. Management odontoiatrico in pazienti in terapia con farmaci associati a ONJ

Procedure non chirurgiche	
Conservativa	Indicata
Endodonzia	Indicata
Ortodonzia	Possibile
Parodontologia non chirurgica	Indicata*
Protesi	Possibile°
Procedure chirurgiche	
Chirurgia dento-alveolare (e.g. avulsioni dentarie)	Indicata*
Chirurgia ossea Pre-implantare	Controindicata
Implantologia	Controindicata
Parodontologia chirurgica ed endodonzia chirurgica	Indicata§

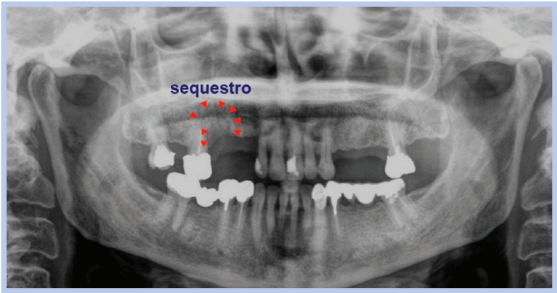
**Da eseguire preferibilmente ogni 4 mesi*
°È necessario rispettare l'ampiezza biologica in protesi fissa (controllo della chiusura cervicale – eventuale chiusura sopra-gengivale). Inoltre, in caso di protesi mobili, è necessario evitare il traumatismo dei tessuti molli e la formazione di decubiti. Controllo dei manufatti ogni 4 mesi con eventuale ribasatura morbida (massimo ogni 6 mesi per i pazienti affetti da patologia osteometabolica).
** Attendere la guarigione mucosa fino a 4-6 settimane, prima di iniziare la terapia con farmaci ONJ-associati. Nel caso la terapia con farmaci ONJ-relati non sia procrastinabile, la chirurgia dento-alveolare è, comunque, indicata. Andrà eseguito il protocollo chirurgico e la terapia medica dei pazienti oncologici già in terapia con farmaci ONJ-relati.*
§Da eseguire solo se i processi infettivi non sono trattabili e guaribili mediante le terapie parodontali/endodontiche non invasive

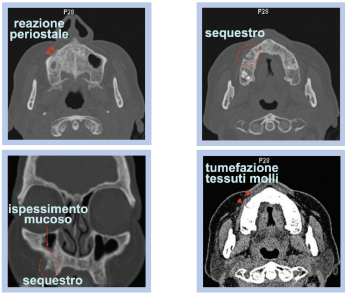
(Modificata da "Strategie preventive e management odontoiatrico nel paziente a rischio di osteonecrosi delle ossa mascellari associata a farmaco. " Di Fede O, Mauceri R. (2017). IL DENTISTA MODERNO, anno XXXV, n. 5, Maggio 2017, p. 28-44, ISSN: 1827-3726)

SEMEIOTICA RADIOLOGICA DELLA OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI (ONJ)

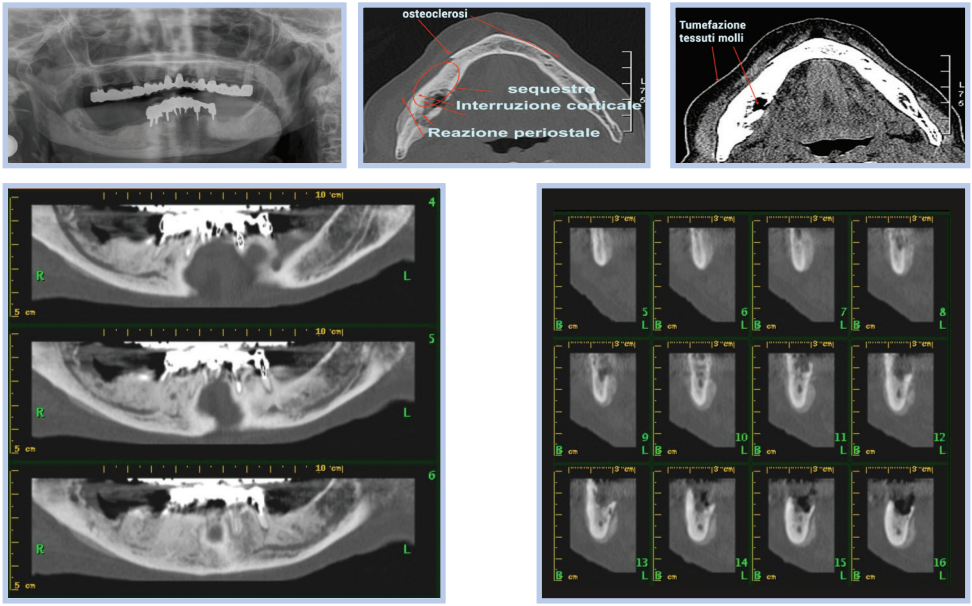
Si raccomanda l'esecuzione, per ogni caso sospetto di ONJ, di TC del massiccio facciale e della mandibola, in finestra da osso e con ricostruzioni multiplanari e volumetriche, limitando l'uso del m.d.c. al sospetto di localizzazione di malattia ossea metastatica.
I possibili segni radiologici di ONJ sono illustrati in tabella 4 (pag 7). La ***osteosclerosi*** (intesa come la progressiva perdita di differenziazione di segnale tra tessuto osseo corticale e midollare e valutata in gradi crescenti quali i) **ispessimento trabecolare**, ii) **sclerosi midollare focale** e iii) **osteosclerosi diffusa**) è il segno principale da ricercarsi per una diagnosi precoce, come elemento della alterazione ossea indotta dai farmaci. Se ne può valutare la presenza e verificarne l'entità tramite il confronto con i segmenti scheletrici limitrofi (normali) e con le aree controlaterali (con l'aiuto di proiezioni coronali e sagittali). Tale ricerca (più facile nella mandibola che nell'osso mascellare) deve essere estesa a tutte le arcate, in quanto la ONJ può interessare entrambe le ossa mascellari.

Caso A . ONJ mascellare con sequestro e ispessimento mucoso al seno mascellare

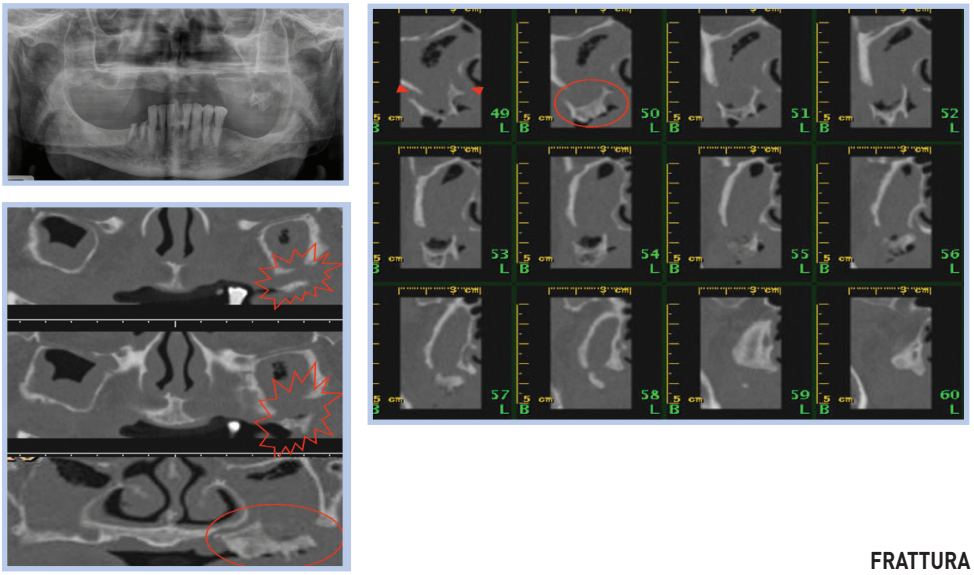




Caso B. ONJ mandibola. Sequestro a destra e osteosclerosi multicentrica

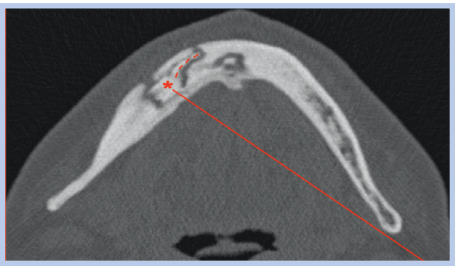


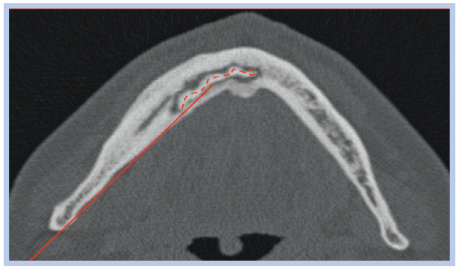
Caso C - ONJ osso mascellare con comunicazione oro-antrale e ampia sequestrazione



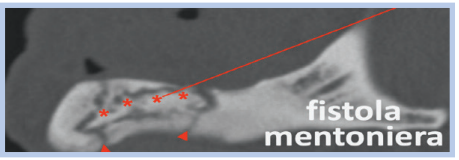
FRATTURA

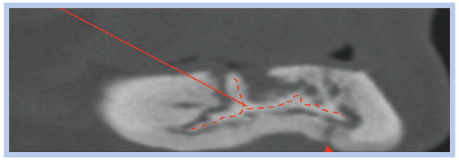
Caso D. ONJ mandibolare con sequestro e fistola mentoniera

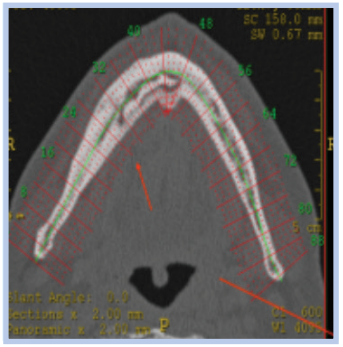


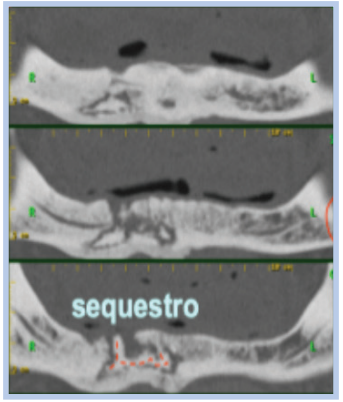


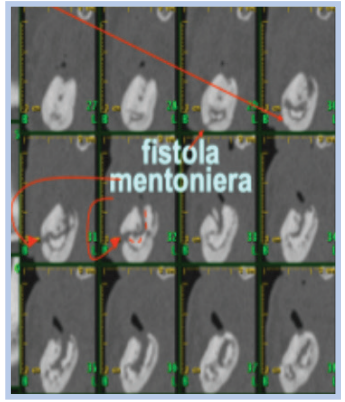
SEQUESTRO





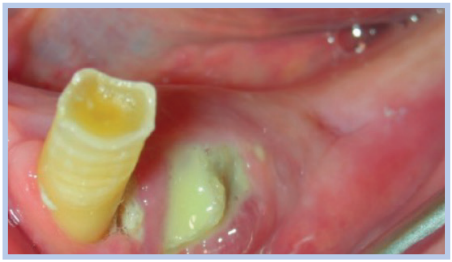


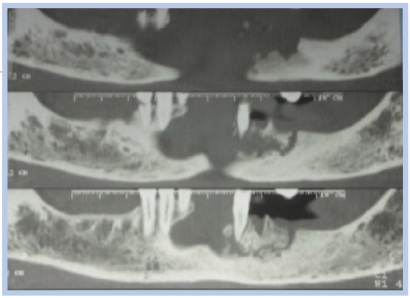




QUADRI CLINICO-RADIOLOGICI DELL' OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI (ONJ)

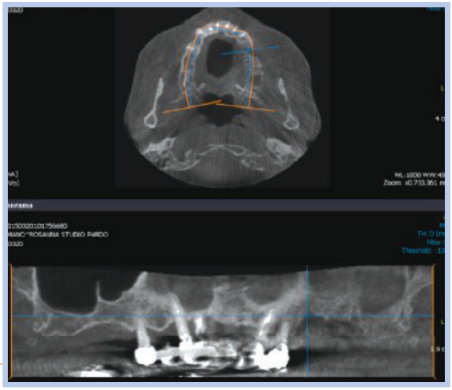
Nessun segno radiologico è specifico per ONJ e deve essere sempre correlato ad uno o più criteri clinici, per poter avanzare il sospetto di malattia e giungere ad una diagnosi conclusiva.

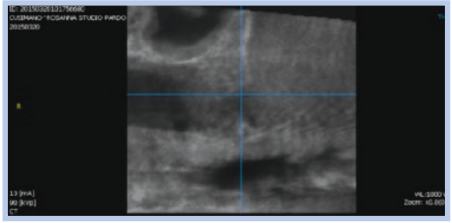




*Ampia esposizione di **osso necrotico** in cresta edentula in zona 3.4/3.5 con **deiscenza mucosa** vestibolare.*

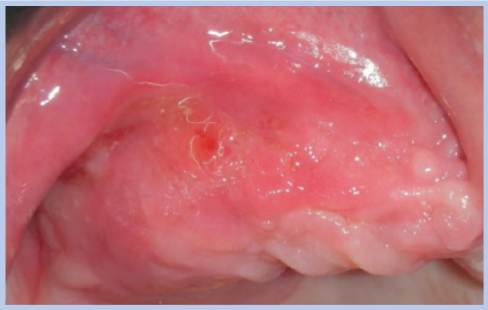
*Le proiezioni coronali della TC evidenziano una ampia **area di sequestrazione** coinvolgente il processo alveolare da 3.3 a 3.5*

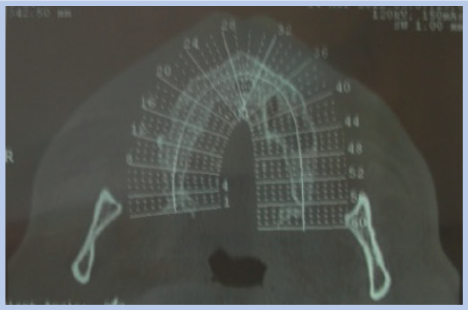


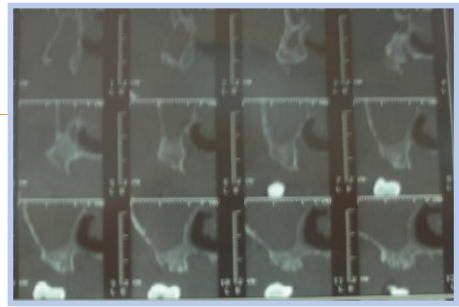


*Area esposizione di **osso necrotico** in corrispondenza del III sestante con **deiscenza mucosa** vestibolare.*

*Le proiezioni coronali della TC evdenziano un'ampia **area di osteosclerosi/osteolisi** coinvolgente il processo alveolare e basale da 2.4 a 2.7*

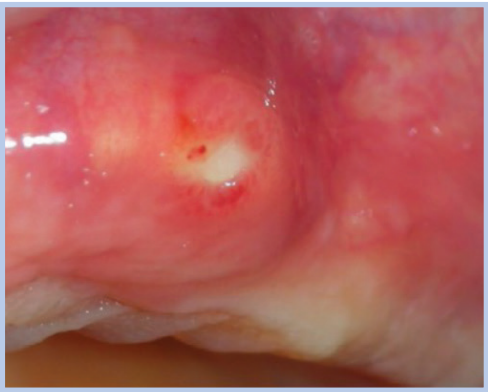


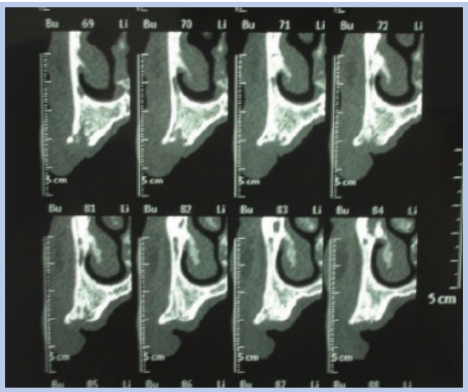


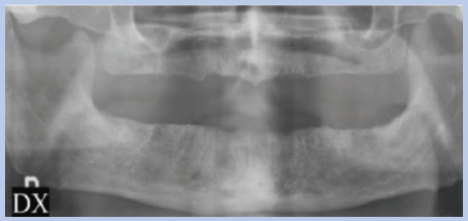


*Presenza di **fistola** mucosa in sede 1.4 **in assenza di esposizione di osso necrotico**.*

*Le proiezioni coronali della TC evidenziano un'**ampia area di osteolisi** coinvolgente la compagine ossea del I sestante.*







*Presenza di **fistola** mucosa in sede 2.3 **in assenza di esposizione di osso necrotico**.*

*Le proiezioni coronali della TC evidenziano una **ampia area di osteosclerosi midollare focale** coinvolgente il processo alveolare ed **erosione della corticale vestibolare** in zona canina superiore sinistra*

STAGING DELL' OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI (ONJ)

Il sistema di stadiazione della ONJ promosso nelle Raccomandazioni italiane introduce per la prima volta in modo esaustivo l'utilizzo degli aspetti TC per la stratificazione dei pazienti affetti e distribuisce i diversi quadri clinici possibili in associazione all'alterazione della densità dell'osso, definendo un realistico gradiente di progressione della malattia tra i diversi stadi.

Tabella 7. Stadiazione clinico-radiologica di ONJ associata a farmaco (SICMF-SIPMO)

Stadiazione clinico-radiologica ONJ	
Stadio 1	**ONJ FOCALE:** in presenza di almeno 1 segno clinico e con un *addensamento osseo alla TC limitato al solo processo dento-alveolare** della mandibola o del mascellare, con o senza altri segni radiologici precoci. **Segni clinici e sintomi:** alitosi, ascesso odontogeno, asimmetria mandibolare, dolore di origine dentale e osseo, esposizione ossea, fistola mucosa sondante osso, mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva, mobilità dentale a rapida insorgenza, parestesia/disestesia delle labbra, secrezione purulenta, sequestro spontaneo di frammenti ossei, trisma, tumefazione dei tessuti molli. **Segni TC:** *ispessimento trabecolare, osteosclerosi midollare focale*, con o senza ispessimento cresta alveolare e lamina dura, persistenza alveolo post-estrattivo, slargamento spazio parodontale. **a. asintomatica** **b. sintomatica** (presenza di dolore e/o suppurazione)
Stadio 2	**ONJ DIFFUSA:** in presenza di 1 segno clinico e con un *addensamento osseo alla TC esteso anche al processo basale* della mandibola o del mascellare, con o senza segni radiologici tardivi. **Segni clinici e sintomi:** come per stadio 1. **Segni TC:** *osteosclerosi diffusa,* con o senza fistola oro-antrale e oro-nasale, ispessimento del canale alveolare, reazione periostale, sequestro, sinusite. **a. asintomatica** **b. sintomatica** (presenza di dolore e/o suppurazione)
Stadio 3	**ONJ COMPLICATA:** come in stadio 2, in presenza di uno o più dei seguenti: **Segni clinici:** fistola extra-orale, fuoriuscita di liquidi dal naso, mobilità preternaturale della mandibola con o senza occlusione conservata. **Segni TC:** tramite fistoloso muco-cutaneo, frattura patologica, osteolisi estesa al seno mascellare, osteosclerosi di zigomo e/o palato duro

**si intende per regione dento-alveolare quella struttura ossea anatomica che costituisce il supporto scheletrico agli elementi dentari. Per definizione, il processo dento-alveolare termina in senso cranio-caudale subito al di sotto della radice degli elementi dentari*

Il principale vantaggio della stadiazione clinico-radiologica dettata dalle Raccomandazioni italiane è senza dubbio quello di allocare in modo omogeneo le diverse forme di ONJ associata a farmaco, ad esempio facendo rientrare in uno stadio di malattia focale (stadio "1") buona parte delle forme precoci di osteonecrosi che per esperienza comune sono spesso caratterizzate da un coinvolgimento osseo selettivo del processo dento-alveolare **(Fig. 3)**.
Nello stadio 2 sono invece incluse tutte le forme conclamate di ONJ associata a farmaco **(Fig. 4)**.
Infine, nello stadio 3 rientrano tutte le forme di ONJ complicate **(Fig. 5)**.
L'ulteriore suddivisione degli stadi 1 e 2 in asintomatico (a) e sintomatico (b), in base alla presenza o meno di dolore e/o suppurazione, considerate variabili indipendenti dall'estensione del processo osteonecrotico, permette di definire meglio le necessità terapeutiche dei pazienti senza rappresentare un criterio discriminativo tra stadi diversi. Escludendo il dolore e la suppurazione dalla definizione della gravità dello stadio di malattia, si evita un fenomeno noto come "ping-pong", ovvero il continuo passaggio da uno stadio maggiore ad inferiore e viceversa, quando un paziente venga sottoposto a terapia antibiotica in conseguenza delle cicliche riacutizzazioni del processo infettivo e del dolore ad esso associato.

STADIO 1 o FOCALE (SICMF-SIPMO)

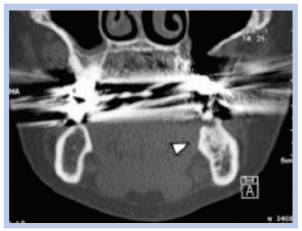
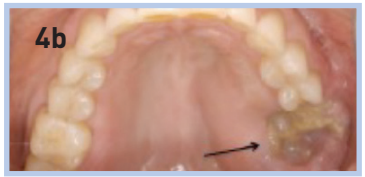


Fig. 3 - *Paziente in terapia con aminobisfosfonati orali iniziata da più di tre anni in seguito a riscontro di osteoporosi.*
Clinica: *presenza di fistola muscosa con sondaggio osseo in esiti di estrazione semplice di elemento 36, (freccia nera).*
Radiologia*: alla TC della mandibola in proiezione assiale si apprezza la presenza di addensamento osseo (osteosclerosi midollare focale) (freccia bianca in alto) a carico della regione molare-premolare sin, che nella proiezione coronale è confinata al processo dento-alveolare (freccia bianca in basso).*

STADIO 2 o DIFFUSO (SICMF-SIPMO)



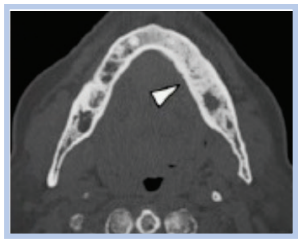
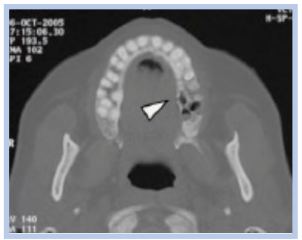



Fig. 4a - *Paziente in terapia con aminobisfosfonati endovena in seguito a riscontro di metastasi ossee da carcinoma prostatico.*
Clinica: *presenza di fistola mucosa in sede crestale sinistra (freccia nera), in assenza di suppurazione, esito a distanza di estrazione semplice di elemento 3.6 per problemi di infezione dento-parodontale.*
Radiologia: *alla TC in proiezione assiale si evidenzia osteosclerosi midollare diffusa, con interessamento dell'emimandibola destra fino alla regione canina controlaterale, associata alla presenza di piccole lacune osteolitiche, iniziale reazione periostale sul versante linguale e piccole interruzioni corticali dal lato sinistro*

Fig. 4b -*Paziente in terapia con aminobisfosfonati endovena in seguito a riscontro di metastasi ossee da carcinoma mammario.*
Clinica: *presenza di esposizione ossea in regione molare superiore sin con evidenza di suppurazione: quadro post-estrattivo.*
Radiologia: *alla TC in proiezione assiale si evidenzia osteosclerosi midollare diffusa che interessa il mascellare sinistro dalla regione canina alla pterigoidea; concomitano alcune interruzioni corticali a delimitare un'area di iniziale sequestrazione ossea del processo dento-alveolare.*

STADIO 3 o COMPLICATO (SICMF-SIPMO)

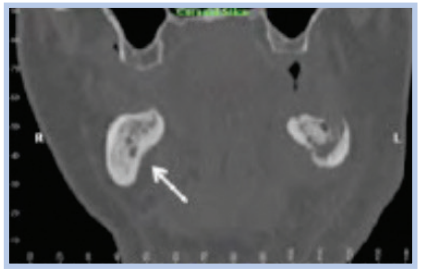
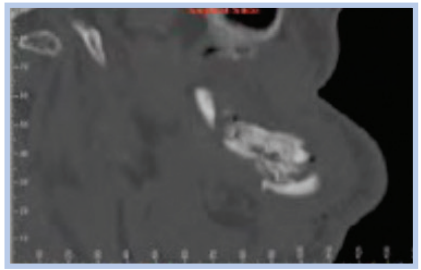
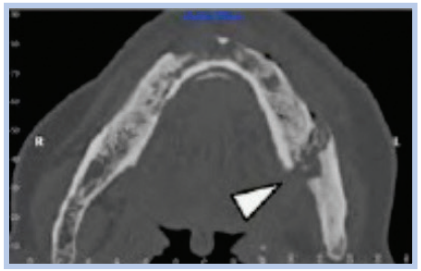
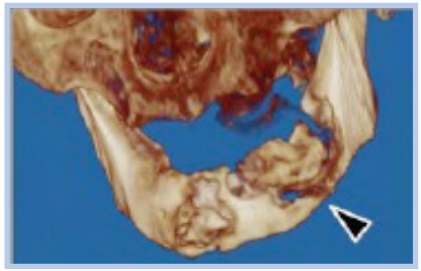





Fig.5 - *Paziente in terapia con aminobisfosfonati endovena in seguito a riscontro di Mieloma Multiplo.*
Clinica: *presenza di multiple fistole cutanee sottomentali (frecce nere), in assenza di franca suppurazione.*
Radiologia: *alla TC in proiezione coronale si apprezzano osteosclerosi midollare diffusa con interessamento a tutto spessore della mandibola bilateralmente (freccia bianca): in proiezione assiale si nota la compresenza di frattura scomposta del corpo mandibolare sinistro (freccia bianca in grassetto) ed ampia area di sequestrazione del processo dente-alveolare omolaterale (freccia nera in grassetto).*
Un secondo sequestro osseo è visibile in regione sinfisaria unitamente ad ispessimento periostale che interessa tutta l'emimandibola sinistra.

TERAPIA DELL' OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI (ONJ)

Il trattamento dell'osteonecrosi delle ossa mascellari associata a farmaci è argomento ancora molto dibattuto. Va sottolineato come negli ultimi anni si sia passati dal ritenere l'ONJ una malattia non curabile con cui i pazienti debbono convivere, ad un concetto di malattia con ottime possibilità di cura, se trattata in modo corretto. Questo principio ha una importanza fondamentale perché impatta positivamente sia sulla qualità di vita dei pazienti affetti da ONJ sia indirettamente sulla loro sopravvivenza, in quanto la guarigione dal processo osteonecrotico permette nuovamente l'accesso alle terapie antiriassorbitive e ai farmaci biologici indispensabili per il trattamento della malattia neoplastica, con un basso/assente rischio di potenziali recidive di ONJ della sede trattata. La sospensione immediata dei farmaci che hanno causato l'ONJ, prolungata fino alla completa risoluzione del focolaio osteonecrotico, è considerata oggi una buona pratica clinica ed è raccomandata dalle linee guida delle principali Società Scientifiche nazionali e internazionali di Oncologia. Diventa quindi essenziale eliminare quanto prima possibile il focolaio osteonecrotico per offrire nuovamente ai pazienti l'opportunità di terapie salvavita, in sicurezza.

In linea generale, due sono gli approcci terapeutici possibili: quello "non chirurgico" e quello chirurgico. Il primo, detto anche impropriamente "conservativo", è basato sull'utilizzo quasi esclusivo di farmaci per il controllo dell'infezione e del dolore allo scopo di stabilizzare il quadro clinico e rallentare la progressione di malattia; trattasi della prima forma di terapia storicamente proposta per la ONJ da bifosfonati e ancora oggi la più caldeggiata nelle fasi iniziali di malattia.
Il secondo approccio, chirurgico, è stato riservato nel passato esclusivamente alle forme avanzate di ONJ associata a bifosfonati o a quelle refrattarie al trattamento conservativo.
Da una revisione approfondita della letteratura si evince che un approccio medico "non chirurgico" può portare alla risoluzione del problema solo negli stadi iniziali di ONJ e in un numero comunque limitato di casi, mentre sarebbe scarsamente efficace negli stadi più avanzati di malattia.
Oggi pertanto, l'approccio chirurgico alla ONJ associata a bifosfonati è promosso anche nelle fasi iniziali di malattia, con l'intento di guarire il focolaio di osteonecrosi nel minor tempo possibile e in modo definitivo. Puntando sulla terapia chirurgica anche in presenza di stadio iniziale di malattia, e quindi in una fase in cui essa è ancora limitata per estensione, si riduce significativamente l'impatto chirurgico sul paziente sia in termini di possibile danno funzionale locale sia di morbilità generale.
Anche pazienti con ridotto status di performance possono essere sottoposti a chirurgia scarsamente invasiva con ottime possibilità di guarigione.
Ancora incerto è invece il ruolo della terapia chirurgica nelle forme di malattia non-BRONJ, in particolare da Denosumab o farmaci biologici riconosciuti come possibili causa di ONJ, quando questi non siano stati preceduti o associati ai bifosfonati. In questi casi, la sospensione temporanea del farmaco con finalità "curativa", non avendo tali molecole alcun effetto di accumulo, causa la progressiva ripresa dell'attività cellulare e potrebbe favorire nelle settimane/mesi la risoluzione del quadro clinico-radiologico, nei casi più favorevoli, o limitare l'impegno chirurgico necessario ad ottenere la guarigione anche in forme più avanzate di ONJ.
La sospensione, anche temporanea, di qualunque farmaco con azione sul metabolismo osseo deve essere comunque e sempre preventivamente concordata con il medico prescrittore che deve valutarne l'effettiva opportunità, nei limiti dei vantaggi/svantaggi attesi.
Nelle Raccomandazioni sono illustrate le principali opzioni terapeutiche conosciute, mediche e chirurgiche, e ne è definito l'ambito di utilizzo nelle diverse forme di ONJ farmaco-relata (BRONJ e non-BRONJ), in base alle più recenti evidenze fornite dalla letteratura.
Si presentano qui alcune tabelle riassuntive di quanto riportato nelle suddette Raccomandazioni.

Tabella 8. Indicatori di prognosi della ONJ

Definizione	
Guarigione	Assenza di sintomi e segni clinici maggiori e minori, e segni radiologici di malattia alla TC o RM, ad 1 anno dal completamento del trattamento
Remissione	Scomparsa dei sintomi (dolore) e dei segni clinici associati alla malattia, in presenza di stabilità radiologica alla TC o RM
Recidiva	Comparsa di ONJ (clinico-radiologica) nella stessa sede trattata o in una sede contigua entro un anno dal termine del trattamento
Nuova localizzazione	Comparsa di ONJ (clinico-radiologica) in una sede diversa da quella identificata in precedenza. Per fare diagnosi di nuova localizzazione in sedi contigue ad aree già trattate, deve essere trascorso un anno in assenza di segni clinico-radiologici di malattia dal precedente trattamento

Tabella 9. Trattamenti raccomandati per la cura dell'osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati (BRONJ)

	Protocollo standard	**Protocollo alternativo**
	TERAPIA MEDICO-CHIRURGICA COMBINATA	**TERAPIA MEDICA NON CHIRURGICA**
Stadio 1 (ONJ focale)	• *.#Chirurgia dento-alveolare: 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)	• Terapia antisettica topica • Terapia antibiotica sistemica al bisogno *con/senza:* • Biostimolazione (Ozonoterapia, laser) • Ossigenoterapia iperbarica • Teriparatide (paziente osteoporotico) Finalità: 1. controllo della sintomatologia (palliazione); 2. autosequestrazione 3. remissione Consigliabile se controindicato l'utilizzo del protocollo standard o dopo rifiuto della chirurgia da parte del paziente
Stadio 2 (ONJ diffusa)	• *.# Chirurgia resettiva: 1. *Marginale: consigliabile solo per BRONJ in pazienti osteoporotici* 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)	
Stadio 3 (ONJ complicata)	• ***.#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)	

** Possibile l'impiego di piezochirurgia, APCs (concentrati piastrinici autologhi) 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.
NBP (amino-bifosfonati).

Tabella 10. Trattamenti raccomandati per la cura dell'osteonecrosi dei mascellari associata a denosumab e farmaci biologici (non-BRONJ)

	Protocollo standard
	TERAPIA MEDICO-CHIRURGICA COMBINATA
Stadio 1 (ONJ focale)	• **Sospensione del/i farmaci associati a ONJ** (in considerazione dell'emivita) • *.#**Chirurgia dento-alveolare:** **3.** *Curettage dento-alveolare, con/senza sequestrectomia e fistolectomia* • **Terapia antisettica** topica • **Terapia antibiotica** sistemica perioperatoria • **Sospensione farmaci sino a guarigione biologica dei tessuti** (4-6 settimane)
Stadio 2 (ONJ diffusa)	• **Sospensione del/i farmaci associati a ONJ** (in considerazione dell'emivita) • *.#**Chirurgia dento-alveolare:** **1.** *Curettage dento-alveolare, con/senza sequestrectomia e fistolectomia* **2.** *Chirurgia resettiva marginale, in caso di recidiva dopo curettage* • **Terapia antibiotica** sistemica perioperatoria • **Terapia antisettica** topica • **Sospensione farmaci sino a guarigione biologica dei tessuti** (4-6 settimane)
Stadio 3 (ONJ complicata)	• Sospensione del/i farmaci associati a ONJ (in considerazione dell'emivita) • *.#Chirurgia resettiva • *Chirurgia resettiva marginale* • *Chirurgia resettiva segmentale, in caso di recidiva dopo curettage* • (con o senza ricostruzione) • **Terapia antibiotica** sistemica perioperatoria • **Terapia antisettica** topica • **Sospensione farmaci sino a guarigione biologica dei tessuti** (4-6 settimane)

** Possibile l'impiego di piezochirurgia, APCs 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 non-BRONJ.

I CENTRI DI RIFERIMENTO E LE STRUTTURE SPECIALIZZATE PER LA DIAGNOSI E CURA DELL' OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI ASSOCIATA A FARMACI (ONJ) SUL TERRITORIO ITALIANO

https://www.sipmo.it/wp-content/uploads/2021/02/OK-piegh-strutture-sanitarie-2019-versione-2.04.-20192.pdf

Gli autori

Dott. ***Alberto Bedogni,***
UOC di Chirurgia Maxillo-Facciale, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Padova; Centro Regionale per la prevenzione, diagnosi e terapia delle malattie radio-farmaco indotte del distretto testa-collo

Prof. ***Giuseppina Campisi,***
Resp. UO di Medicina Orale e Odontoiatria per pazienti fragili, Centro per la Prevenzione e cura della Osteonecrosi delle ossa Mascellari da Farmaci, AOUP "P. Giaccone" di Palermo; Direttore del Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo

Dott. ***Vittorio Fusco,***
Unità di Oncologia, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera "SS Antonio e Biagio e C. Arrigo" di Alessandria.

Ringraziamenti

Si ringraziano i collaboratori delle Raccomandazioni:

Prof. ***Francesco Bertoldo,***
UOC di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina, Università di Verona

Dott. ***Giordana Bettini,***
UOC di Chirurgia Maxillo-Facciale, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Padova; Centro Regionale per la prevenzione, diagnosi e terapia delle malattie radio-farmaco indotte del distretto testa-collo

Prof. ***Olga Di Fede,***
Settore di Medicina Orale "V. Margiotta", Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo

Prof. ***Antonio Lo Casto,***
Sezione di Scienze Radiologiche, Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica avanzata, Università degli Studi di Palermo (anche per le immagini concesse)

Prof. ***Claudio Marchetti,***
UOC di Chirurgia Maxillo-Facciale, Ospedale S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna

Dott. ***Rodolfo Mauceri,***
Settore di Medicina Orale "V. Margiotta", Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo

Dott. ***Vera Panzarella,***
Settore di Medicina Orale "V. Margiotta", Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo

Dott. ***Giorgia Saia,***
UOC di Chirurgia Maxillo-Facciale, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Padova; Centro Regionale per la prevenzione, diagnosi e terapia delle malattie radio-farmaco indotte del distretto testa-collo

Prof. ***Paolo Vescovi,***
Sezione di Odontostomatologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma

Dott.ssa ***Manuela Alessio,*** *Dott.ssa* ***Iolanda De Martino***
Centro Documentazione Osteonecrosi di Alessandria

Il progetto ha l'endorsment della Società Italiana di Osteoncologia (ISO) e del Network Italiano Cure di Supporto in Oncologia (NICSO)

Questo progetto è stato realizzato con il contributo non condizionante di