

Modalità di partecipazione

La partecipazione è libera e gratuita sino ad esaurimento dei posti disponibili.

Per ragioni organizzative è richiesta una pre-iscrizione, per tutte le figure per cui è stata inoltrata pratica ECM, inviare una e-mail con richiesta di partecipazione all'evento all'indirizzo di posta elettronica info@mb-meeting.com (Cognome, Nome, Professione, Specialità)

Termine per le pre-registrazioni martedì 10 novembre 2011.

La pre-registrazione darà diritto al posto riservato in sala sino alle ore 09.30.

E' possibile la registrazione in sede di Convegno, compatibilmente con i posti ancora disponibili.

L'iscrizione all'evento dà diritto a:

- o partecipazione al Convegno
- o attestato di partecipazione
- o attestato ECM

Informazioni

Il Convegno, della durata di 8 ore di effettiva formazione e rivolto ad un massimo di 120 partecipanti, è destinato a **Medici Chirurghi** specialisti in: ematologia, malattie infettive, medicina fisica e riabilitazione, medicina interna, oncologia, radioterapia, reumatologia, chirurgia maxillo-facciale, otorinolaringoiatria, urologia, anatomia patologica, medicina nucleare, microbiologia e virologia, radiodiagnostica, medicina generale, direzione medica di presidio ospedaliero; **Biologi; Odontoiatri; Igienisti dentali.**

Segreteria Organizzativa ed ECM Provider n. 320

M & B s.n.c.
C.so Rosselli 123/8 - 10129 Torino
tel. 011.06.88.459
e-mail: info@mb-meeting.com

Patrocini Richiesti :



AIL - ONLUS
Alessandria



Lega Italiana per la
Lotta contro i Tumori
Sez. di Alessandria



Associazione
G. Ciliberto
Novi Ligure

-Azienda Ospedaliera Nazionale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
-Ordine dei Medici Chirurghi ed Odontoiatri della Provincia di Alessandria
-Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta

Il Centro Documentazione Osteonecrosi

(tel 0131206753 - osteonecrosi@ospedale.al.it)

e' supportato da



Come raggiungere la Sede Congressuale

L'Associazione Cultura e Sviluppo si trova ad **Alessandria**, nel quartiere Orti, di fronte al Politecnico, in piazza Fabrizio De André, 76 - **già Viale Michel, 2.**

La sede è facilmente raggiungibile dall'uscita autostradale di Alessandria ovest, seguendo le indicazioni per il centro città e, una volta superato il fiume Tanaro, seguendo le indicazioni per il Politecnico. Dall'uscita di Alessandria est, seguire le indicazioni per Spinetta Marengo prima e Alessandria poi, arrivati in città seguire le indicazioni per il Politecnico.



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria



Osteonecrosi dei mascellari (ONJ): il ruolo della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta UPDATE 2011

Programma

Presidenti:
Guido Bottero
Alessandro Levis

Segreteria Scientifica:
Vittorio Fusco - Anna Baraldi
Alessandria

19 novembre 2011

Associazione Cultura e Sviluppo
Piazza F. De André 76 - Alessandria

già Viale Michel, 2.

Programma

- 08.00 Registrazione dei partecipanti
- 08.30 Saluti : Giorgione / M. Leporati
Direzione dell'ASO
Rappresentante Ordine dei Medici e Commissione Odontoiatri
Rappresentante Fondazione Cassa di Risparmio Alessandria
P. G. Betta – Lega Tumori
Presentazione del Convegno : G. Bottero e A. Levis
Benvenuto ai Colleghi : P. Bellingeri, F. Musante, R. Sorrentino, O. Testori e G. P. Rolandi
- 09.00 **TERAPIE MEDICHE : UPDATE**
Moderatori : A. Baraldi e L. Dogliotti
- Novità nel trattamento delle metastasi ossee (15')
D. Ottaviani
- Novità nel trattamento del mieloma (15')
M. Boccadoro
- Novità nel trattamento dell'osteoporosi (15')
P. Stobbione
- RETE ONCOLOGICA DEL PIEMONTE E DELLA VALLE d'AOSTA : RACCOMANDAZIONI SULL'USO DEI BIFOSFONATI** (15')
G. Ciccone e C. Galassi
- 10.00 **ONJ : PRIMA SESSIONE**
Moderatori: S. Gandolfo e C. Ortega
- PREVENZIONE**
-Fattori di rischio, locali e sistemici: presente e futuro (15')
M. Migliario
- Bifosfonati endovena nei pazienti oncologici ed ematologici: misure preventive (15')
M. Scoletta
- Durante il trattamento con bifosfonati endovena. Cosa non fare, cosa fare e come (15')
E. Lerda
- Bifosfonati orali : protocolli odontoiatrici prima e durante la terapia (15')
L. Basano
- 11.00 Discussione
- 11.15-11.30 Coffee break

11.30 ONJ : SECONDA SESSIONE

Moderatori : A. Benech e M. Clerico

-COSA C'E' DI NUOVO ? In epidemiologia, etiopatogenesi, staging, imaging. letteratura e reports da congressi (15')
V. Fusco

TRATTAMENTO DELLA ONJ : UPDATE DELLA LETTERATURA

-Trattamenti conservativi (15')
F. Goia

-Quale chirurgia ? (15')
A. Fasciolo

12.15 Discussione

13.00 - 14.00 Lunch time

14.00 - 14.30 **Progetto di un Position Paper italiano (SICMF-SIPMO)**
A. Agrillo, A. Bedogni, G. Campisi e V. Fusco

14.30 COMUNICAZIONI LIBERE

Presentazioni di studi biologici ed epidemiologici (10' ciascuna)

Moderatori : A. Berruti e M. Donadio

- M. Zambelli et al. Coinvolgimento della mucosa e del processo infiammatorio nella osteonecrosi

- C. Buttigliero et al. Ipocalcemia e ipovitaminosi D come fattori predisponenti ONJ

- A. Borioli, C. Rossi Che effetto hanno i bifosfonati orali sulla terapia impiantare orale?

- M. Rapetti et al. L'apporto dell'Italia alle conoscenze sulla ONJ: revisione ed analisi critica

Presentazioni di casistiche e realtà organizzative (10' ciascuna)

Moderatori : L. Ciuffreda e P. Tosco

- B. Fornaca et al. Utilizzo della piezosurgery nel management del paziente in terapia con bifosfonati

- M. Brusa et al. Osteonecrosi dei mascellari da RT e da bifosfonati: percorsi operativi

-L. Benzi et al. Ipotesi di stadiazione clinico-TC dei pazienti con ONJ

-O. Testori, L. Tommasi et al. Ruolo della scintigrafia ossea nel riconoscimento precoce della ONJ: pro e contro

- I. De Martino Attività del Centro Documentazione Osteonecrosi 2008-2011

Presentazioni di casi clinici (10' ciascuna)

Moderatori : G. Ferrero e A. Baraldi

- A. Diaspro Trattamento efficace di un caso di BRONJ nello studio odontoiatrico

- M. Pentenero, F. Erovigni et al. Case report: osteonecrosi mandibolare in paziente affetta da ca. midollare della tiroide trattata con farmaco sperimentale XL 184

- F. Erovigni et al. Case report: Osteonecrosi in paziente affetta da osteoporosi trattata con periparatide

- A. Vandone Osteonecrosi da Bevacizumab: un caso clinico

- V. Prati Caso clinico di osteonecrosi da inibitore di mTOR

16.30 L'attività del Gruppo di studio sulla Osteonecrosi dei mascellari della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta: passato, presente e futuro
Tutti i partecipanti al meeting

17.30 Conclusioni

O. Bertetto

18.00 Compilazione dei questionari e chiusura dei lavori

Faculty

Alessandro Agrillo (Roma)
Anna Baraldi (Alessandria)
Lorenzo Basano (Torino)
Alberto Bedogni (Verona)
Paolo Bellingeri (Alessandria)
Arnaldo Benech (Novara)
Alfredo Berruti (Orbassano -TO)
Oscar Bertetto (Torino)
Mario Boccadoro (Torino)
Guido Bottero (Alessandria)
Giuseppina Campisi (Palermo)
Giovannino Ciccone (Candiolo -TO)
Libero Ciuffreda (Torino)
Mario Clerico (Biella)
Luigi Dogliotti (Orbassano - TO)
Michela Donadio (Torino)
Antonella Fasciolo (Alessandria)
Gianfranco Ferrero (Asti)
Vittorio Fusco (Alessandria)
Claudia Galassi (Torino)
Sergio Gandolfo (Torino)
Franco Goia (Torino)
Ennio Lerda (Torino)
Alessandro Levis (Alessandria)
Mario Migliario (Novara)
Francesco Musante (Alessandria)
Cinzia Ortega (Candiolo - TO)
Davide Ottaviani (Torino)
Giuseppe Pietro Rolandi (Alessandria)
Matteo Scoletta (Torino)
Raffaele Sorrentino (Alessandria)
Paolo Stobbione (Alessandria)
Ornella Testori (Alessandria)
Paolo Tosco (Torino)



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria



**Osteonecrosi
dei mascellari (ONJ):
il ruolo della Rete
Oncologica del Piemonte
e della Valle d'Aosta
UPDATE 2011**



Programma

**Presidenti:
Guido Bottero
Alessandro Levis**

**Segreteria Scientifica:
Vittorio Fusco - Anna Baraldi
Alessandria**

19 novembre 2011

**Associazione Cultura e Sviluppo
Piazza F. De Andrè 76 - Alessandria
già Viale Michel, 2.**

**Segreteria Organizzativa ed ECM
Provider n. 320**

M & B s.n.c.
C.so Rosselli 123/8 - 10129 Torino
tel. 011 06.88.439
e-mail: info@mb-meeting.com

Patrocini Richiesti :



ASL di Alessandria



Lega Italiana per la
Lotta contro i Tumori
Sez. di Alessandria



Associazione
G. C. Bottero
Novi Ligure

- Azienda Ospedaliera Nazionale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
- Ordine dei Medici Chirurghi ed Odontoiatri della Provincia di Alessandria
- Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta

Il Centro Documentazione Osteonecrosi
(tel 0131206753 - osteonecrosi@ospedale.al.it)
e' supportato da



Come raggiungere la Sede Congressuale

L'Associazione Cultura e Sviluppo si trova ad **Alessandria**, nel quartiere Orti, di fronte al Politecnico, in piazza Fabrizio De Andrè, 76 - già **Viale Michel, 2**. La sede è facilmente raggiungibile dall'uscita autostradale di Alessandria ovest, seguendo le indicazioni per il centro città e, una volta superato il fiume Tanaro, seguendo le indicazioni per il Politecnico. Dall'uscita di Alessandria est, seguire le indicazioni per Spinetta Marengo prima e Alessandria poi, arrivati in città seguire le indicazioni per il Politecnico.

ATTI DEL CONVEGNO

**ABSTRACTS DEGLI INTERVENTI PREORDINATI
E DEI CONTRIBUTI
(COMUNICAZIONI ORALI SELEZIONATE)**

INDICE

TERAPIE MEDICHE : UPDATE

- Novità nel trattamento delle metastasi ossee	Dott. Ottaviani (Torino)	3
- Novità nel trattamento del mieloma	Prof. Boccadoro (Torino)	5
- Novità nel trattamento dell'osteoporosi	Dott. Stobbione (Alessandria)	7

RETE ONCOLOGICA DEL PIEMONTE E DELLA VALLE d'AOSTA: RACCOMANDAZIONI SULL'USO DEI BIFOSFONATI

Dott. Ciccone (Torino)	
Dott.ssa Galassi (Torino)	8

ONJ: PRIMA SESSIONE

PREVENZIONE

- Fattori di rischio, locali e sistemici: presente e futuro	Dott. Migliario (Novara)	9
- Bifosfonati endovena nei pazienti oncologici ed ematologici: misure preventive	Dott. Scoletta (Torino)	10
- Durante il trattamento con bifosfonati endovena. Cosa non fare, cosa fare e come.	Dott. Lerda (Torino)	11
- Bifosfonati orali: protocolli odontoiatrici prima e durante la terapia	Dott. Basano (Torino)	12

ONJ: SECONDA SESSIONE

- ONJ: cosa c'è di nuovo? In epidemiologia, etiopatogenesi, staging, imaging. Letteratura e reports da congressi	Dott. Fusco (Alessandria)	14
---	---------------------------	----

TRATTAMENTO DELLA ONJ: UPDATE DELLA LETTERATURA

- Trattamenti conservativi	Dott. Goia (Torino)	15
- ONJ: quale chirurgia?	Dott.ssa Fasciolo (Alessandria)	16

PROGETTO DI UN POSITION PAPER ITALIANO

(SICMF-SIPMO)

Dott. Bedogni (Verona)	
Prof.ssa Campisi (Palermo)	17

COMUNICAZIONI LIBERE

PRESENTAZIONE DI STUDI BIOLOGICI ED EPIDEMIOLOGICI

- Coinvolgimento della mucosa e del processo infiammatorio nella osteonecrosi	Dott.ssa Zambelli et al	18
- Ipocalcemia e ipovitaminosi D come fattori predisponenti ONJ	Dott.ssa Buttiglieri et al	19

- Che effetto hanno i bifosfonati orali sulla terapia implantare orale?	Dott. Borioli, Dott. Rossi	21
- L'apporto dell'Italia alle conoscenze sulla ONJ: revisione ed analisi critica	Dott.ssa Rapetti et al	22

PRESENTAZIONI DI CASISTICHE E REALTÀ ORGANIZZATIVE

- Utilizzo della piezosurgery nel management del paziente in terapia con bifosfonati	Dott. Fornaca et al	23
- Osteonecrosi dei mascellari da RT e da bifosfonati: percorsi operativi	Dott. Brusa et al	24
- Ipotesi di stadiazione clinico-TC dei pazienti con ONJ	Dott. Benzi et al	25
- Ruolo della scintigrafia ossea nel riconoscimento precoce della ONJ: pro e contro	Dott.ssa Testori, Dott. Tommasi et al	26
- Attività del Centro Documentazione Osteonecrosi 2008-2011	Dott.ssa De Martino et al	27

PRESENTAZIONE DI CASI CLINICI

- Trattamento efficace di un caso di BRONJ nello studio Odontoiatrico	Dott. Diaspro	28
- Case report: osteonecrosi mandibolare in paziente affetta da ca. midollare della tiroide trattata con farmaco sperimentale XL 184	Dott.ssa Pentenero et al	29
- Case report: osteonecrosi in paziente affetta da osteoporosi trattata con teriparatide	Dott. Erovigni et al	30
- Osteonecrosi da Bevacizumab: un caso clinico	Dott.ssa Vandone et al	31
- Caso clinico di osteonecrosi da inibitore di mTOR	Dott.ssa Prati et al	32

Novità sul trattamento delle metastasi ossee

Ottaviani D, Bergnolo P, Dal Canton O, Pochettino P, Inguì M, Monasterolo G, Garetto F*, Oliva C, Boglione A, Chiadò Cutin S and Comandone A.

Oncologia Medica Presidio Sanitario Gradenigo, * Fondazione FARO

L'instaurarsi delle mts ossee è guidato da un complesso network tra cellule tumorali ed il microambiente osseo, classicamente definito come "circolo vizioso". Prima dell'instaurarsi del circolo vizioso le cellule tumorali e le associate cellule stromali alterano il microambiente osseo e si determina il rilascio di un gran numero di fattori di crescita e citochine. L'arrivo di progenitori ematopoietici attratti da fattori chemoattrattivi prodotti dal tumore stesso determina il formarsi della cosiddetta "nicchia premetastatica".

È ormai noto che gli aminobifosfonati rappresentano il trattamento standard per la patologia metastatica dell'osso; in particolare l'acido zoledronico che è stato dimostrato inoltre possedere direttamente od indirettamente attività antitumorale grazie all'interazione con una grande varietà di cellule quali le cellule tumorali, osteoclasti, ematopoietic stem cells, gamma delta cellule ed altri componenti del sistema immunitaria e di inibire questo circolo vizioso a diversi livelli.

Ma grazie ad una maggiore e sempre più approfondita conoscenza delle varie molecole o pathway coinvolti nel processo di metastatizzazione all'osso sono stati individuati altri diversi target che potrebbero rappresentare il bersaglio di terapie specifiche.

RANK-RANKL-OPG appartengono alla superfamiglia del TNF-TNFR; hanno la capacità di indurre la proliferazione, differenziazione, attivazione ed apoptosi degli osteoclasti. Il rimodellamento osseo è mediato dall'interazione tra RANK espresso sugli osteoblasti, RANKL espresso sugli osteoclasti ed OPG. Il legame RANK-RANKL promuove la proliferazione, differenziazione e sopravvivenza degli osteoclasti e l'attivazione di osteoclasti maturi. OPG si lega a RANKL determinando l'inattivazione degli osteoclasti. RANK promuove il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti con conseguente rilascio di fattori di crescita quali TGFbeta e PDGF, che promuovono la crescita tumorale. Inoltre citochine, chemochine, fattori di crescita derivanti dal tumore up-regolano RANKL attraverso il PTHrP e down-regolano OPG.

Denosumab è un anticorpo monoclonale IgG2 con affinità estremamente elevata per RANKL ed una lunga emivita. Sulla base delle evidenze precliniche sono stati condotti numerosi trial per verificarne l'efficacia nella malattia mts dell'osso. Dallo studio di fase II di Fizazi pubblicato su JCO nel 2009, a quello di Stopeck su JCO del 2010 di fase III di comparazione vs acido zoledronico nel BC; a quello di Henry su JCO di fase III che ha valutato l'efficacia vs acido zoledronico nel trattamento delle mts ossee da tumori solidi (esclusi BC e PC) e mielosa. Infine lo studio di Fizazi (vera novità di quest'anno) di confronto tra denosumab e acido zoledronico nel trattamento delle mts ossee in pazienti con HRPC.

Altro pathway interessante è quello delle endoteline, peptici di 21 aminoacidi, prodotti da una grande varietà di cellule normali, con le sue 4 isoforme, di cui l'isoforma ET-1 è la più importante sotto l'aspetto clinico. Esercita la sua azione dopo il legame con il suo recettore ETAR e ETBR determinando una cascata di segnali differenti a seconda del legame con ETAR o ETBR.

Il pathway ET può rappresentare un target terapeutico. L'atrasentan è un inibitore del recettore ETA in grado di bloccare la formazione di mts ossee osteoblastiche con aumento del TTP (studio di fase II) in paz con HRPC metastatici asintomatici vs placebo. Un recente studio di fase II ha valutato la safety e l'efficacia di uno specifico antagonista del recettore ETA, lo ZD4054 (zibotentan) in pazienti con HRPC metastatico asintomatici vs placebo, con un trend dell'aumento della sopravvivenza nei bracci di trattamento. Il farmaco è sotto stretta valutazione clinica attraverso un programma che consiste in tre trias randomizzati, denominato ENTHUSE, M0-M1 e M1c.

Altra pathway interessante e promettente è quello della catepsina K, cistein proteasi espressa dagli osteoclasti in grado di degradare il collagene di tipo I. Studi condotti su animali hanno dimostrato che l'inibizione di catepsina K determinava una riduzione dose dipendente del riassorbimento

osseo e diversi studi preclinici e clinici hanno confermato una riduzione dei marker di riassorbimento osseo con odanacatib.

Il pathway SRC svolge diverse funzioni sia in processi fisiologici che patologici come la proliferazione cellulare, migrazione, angiogenesi, cancerogenesi. SRC riveste un ruolo centrale nel processo di rimodellamento osseo positivamente regolando gli osteoclasti e negativamente regolando gli osteoblasti (attivazione degli osteoclasti ed inibizione degli osteoblasti). Diversi inibitori di SRC sono stati sviluppati e molti di questi testati in trial clinici quali il dastinib, bosutinib e saracatinib.

Novità nel trattamento del mieloma

Prof. Mario Boccadoro – SC Ematologia, AOU “S.Giovanni Battista” – Torino

[Management of myeloma: an italian perspective.](#)

Bruno B, Gay F, **Boccadoro M**, Palumbo A. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2011 Jun;11 Suppl 1:S82-6. Epub 2011 May 12.

[Safety and efficacy of bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by bortezomib-thalidomide maintenance \(VMPT-VT\) versus bortezomib-melphalan-prednisone \(VMP\) in untreated multiple myeloma patients with renal impairment.](#)

Morabito F, **Boccadoro M**, et al . Blood. 2011 Sep 27.

[Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network \(EMN\).](#)

Palumbo A, **Boccadoro M**, et al . Blood. 2011 Oct 27;118(17):4519-29.

[Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for newly-diagnosed multiple myeloma patients treated with lenalidomide.](#)

Larocca A **Boccadoro M**, et al . Blood. 2011 Aug 11.

[Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter international myeloma working group study.](#)

Kumar SK, et al ; on behalf of the International Myeloma Working Group; Leukemia. 2011 Jul 29. doi: 10.1038/leu.2011.196.

[Immune modulation by zoledronic acid in human myeloma: an advantageous cross-talk between Vγ9Vδ2 T cells, αβ CD8+ T cells, regulatory T cells, and dendritic cells.](#)

Castella B, **Boccadoro M**, et al J Immunol. 2011 Aug 15;187(4):1578-90.

[Primary plasma cell leukemia in the era of new drugs: Has something changed?](#)

Musto P, **Boccadoro M**, et al
Crit Rev Oncol Hematol. 2011 Jun 28. [Epub ahead of print]

[Stem cell mobilization in patients with newly diagnosed multiple myeloma after lenalidomide induction therapy.](#)

Cavallo F, **Boccadoro M**, et al . Leukemia. 2011 Oct;25(10):1627-31. doi: 10.1038/leu.2011.131.

[The efficacy and safety of bortezomib and dexamethasone as a maintenance therapy in patients with advanced multiple myeloma who are responsive to salvage bortezomib-containing regimens.](#)

Benevolo G, **Boccadoro M**, et al Cancer. 2011 May 1;117(9):1884-90.

[Long-term follow-up of a comparison of nonmyeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma.](#)

Giaccone L, **Boccadoro M**, et al . Blood. 2011 Jun 16;117(24):6721-7. Epub 2011 Apr 13.

[International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation.](#)

Cavo M **Boccadoro M**, et al. International Myeloma Working Group. Blood. 2011 Jun 9;117(23):6063-73.

[Previous thalidomide therapy may not affect lenalidomide response and outcome in relapse or refractory multiple myeloma patients.](#)

Guglielmelli T, **Boccadoro M**, et al . Eur J Cancer. 2011 Apr;47(6):814-8.

[Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3.](#)

Dimopoulos M, **Boccadoro M**, et al; International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Blood. 2011 May 5;117(18):4701-5.

[Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed **multiple myeloma**: a randomised phase 3 study.](#)

Cavo M, et al ; GIMEMA Italian Myeloma Network. Lancet. 2010 Dec 18;376(9758):2075-85.

[The efficacy and safety of bortezomib and dexamethasone as a maintenance therapy in patients with advanced **multiple myeloma** who are responsive to salvage bortezomib-containing regimens.](#)

Benevolo G, **Boccardo** M, et al . Cancer. 2010 Nov 18.

[Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of **multiple myeloma**: a randomized controlled trial.](#)

Palumbo A, **Boccardo** M. et al . J Clin Oncol. 2010 Dec 1;28(34):5101-9.

NOVITA' NEL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI

Stobbione P, Parodi M, Rossi P, Rocchetta PA.

SSD Reumatologia, Azienda Ospedaliera Nazionale "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo",
Alessandria

L'uso di farmaci registrati per la terapia dell'osteoporosi è raccomandato quando i benefici superano i rischi. La terapia dell'osteoporosi deve essere finalizzata alla riduzione del rischio di fratture. I trattamenti non farmacologici (dieta, attività fisica) e l'eliminazione dei fattori di rischio (fumo, igiene di vita) devono essere parte integrante della terapia medica. La terapia farmacologica dell'osteoporosi è indicata quando il rischio di frattura a 10 anni è particolarmente elevato, ad esempio in pazienti con precedenti fratture osteoporotiche o in pazienti in terapia cortisonica cronica (dose >5 mg/die di prednisone equivalenti). In altri casi si deve ricorrere agli algoritmi di stima del rischio di frattura (FRAX e DeFRA), già disponibili e in fase di validazione.

La terapia dell'osteoporosi prevede in primis una integrazione dell'apporto alimentare di calcio e vit D. I farmaci registrati per la terapia dell'osteoporosi sono: i bisfosfonati (etidronato, clodronato, alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato; il neridronato è registrato per la terapia dell'osteogenesi imperfetta), l'ormone paratiroideo (frammento 1-34 - teriparatide e la molecola intatta 1-84), il ranelato di stronzio, i modulatori selettivi del recettore estrogenico (SERMs) (raloxifene). Le due novità per la terapia dell'osteoporosi sono il denosumab e il bazedoxifene. Il denosumab è un anticorpo-monoclonale in grado di bloccare l'attività RANKL; somministrato sc alla dose di 60 mg ogni 6 mesi riduce significativamente il rischio di frattura vertebrale, non-vertebrale e di femore. Il bazedoxifene è un modulatore selettivo del recettore estrogenico con azione agonista a livello dell'osso e del fegato e antagonista a livello del tessuto mammario e dell'endometrio. Ci sono nuove molecole all'orizzonte: Odanacatib (inibitore della catepsina K), anticorpi monoclonali anti sclerostina, anticorpi anti dickkopf-1 (inibitore del Dkk-1).

A cura di G. Ciccone e C. Galassi (CPO Torino)

Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta: Raccomandazioni per l'utilizzo di Bifosfonati nei pazienti oncologici

Gruppo di lavoro regionale della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta
(Ciuffreda L, Galassi C, Berruti A, Dionisio R, Falco P, Ferracini R, Fusco V, Loidoris A, Ortega C, Ottaviani D, Prati V, Scaglione L, Tucci M, Vandone A, Ciccone G, Bertetto O)

I Bifosfonati (BF) sono farmaci utilizzati da tempo in ambito oncologico nel trattamento dell'ipercalcemia maligna e nei pazienti con mieloma multiplo o con tumori solidi metastatici all'osso per la prevenzione delle complicanze scheletriche. Il trattamento con BF è gravato da diversi eventi avversi, tra i quali è stata più recentemente documentata la comparsa di osteonecrosi delle ossa del cavo orale (ONJ, Osteonecrosis of the jaw) (Nota AIFA n.79, 2009). La preoccupazione per l'aumentata incidenza di ONJ e di altri possibili effetti avversi associati all'uso prolungato dei BF, così come le implicazioni economiche per l'utilizzo diffuso di questi farmaci in ambito oncologico, hanno reso urgente la necessità di ridefinire l'appropriatezza del loro impiego su solide evidenze scientifiche, rivalutando attentamente il bilancio tra benefici e rischi.

All'inizio del 2008 la Commissione Oncologica Regionale (COR) e la Rete Oncologica della Regione Piemonte e Valle d'Aosta hanno attivato un gruppo di lavoro multidisciplinare (che includeva oncologi, ematologi, epidemiologi, internisti, ortopedici), affidando il coordinamento metodologico al CPO, con il compito di predisporre delle linee guida (LG) di indirizzo per l'uso dei BF nei pazienti oncologici.

La linea guida è stata elaborata seguendo la metodologia utilizzata per le precedenti linee guida regionali (Gelormino et al. 2007), con alcune modifiche legate alla specificità dell'argomento trattato. Il processo di elaborazione del documento è avvenuto attraverso diverse riunioni plenarie del gruppo di lavoro multidisciplinare e attraverso la circolazione via Internet dei documenti di lavoro.

La procedura di lavoro seguita è stata quella di prendere in esame ed analizzare criticamente le LG e gli studi di efficacia del trattamento con BF per ciascun quesito relativo alle neoplasie selezionate (in particolare mammella, prostata, mieloma multiplo). Gli argomenti per i quali non è stato possibile reperire letteratura sufficiente sono stati affrontati sulla base del parere degli esperti e sottoposti a discussione da parte del gruppo multidisciplinare.

Poiché gli eventi avversi associati all'uso dei BF sono stati considerati più in relazione al tipo di farmaco che alla neoplasia, si è ritenuto opportuno sintetizzare tutte le evidenze sui possibili effetti avversi e formulare alcune raccomandazioni specifiche sugli aspetti di sicurezza in un unico capitolo iniziale della LG. Nella formulazione di raccomandazioni per ciascuna neoplasia si è infine tenuto conto del rapporto tra i benefici (ricavati dagli studi specifici) ed i rischi (derivati dall'insieme degli studi considerati).

Il testo della LG è stato quindi sottoposto a due revisori esterni (oncologi esperti nella produzione di linee guida) per una revisione critica del documento. I commenti ricevuti dai revisori sono stati discussi nel corso della riunione plenaria finale del gruppo di lavoro.

Le LG verranno rese disponibili per la consultazione online su diversi siti web, tra cui quello della Rete Oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta (www.reteoncologica.it).

Nel corso del convegno verranno illustrate in dettaglio la metodologia utilizzata per la produzione della LG e le principali criticità incontrate nella valutazione della letteratura esistente.

Fattori di rischio, locali e sistemici: presente e futuro.

Mario Migliario, MD, DDSc.

Prof. Aggregato SSD MED/50, Ricercatore Universitario,

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Università del Piemonte Orientale “Amedeo Avogadro” – Alessandria, Novara, Vercelli.

Facoltà di Medicina, Chirurgia e Scienze della Salute.

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Coordinatore Attività tecnico-pratica Corso di Laurea in Igiene Dentale

AOU Maggiore della Carità di Novara, SCU Odontoiatria e Stomatologia

L'osteonecrosi dei mascellari su base ischemica o necrosi avascolare asettica può determinarsi per varie cause in ogni segmento scheletrico; non rappresenta una patologia autonoma quanto la conseguenza di fattori di rischio distinguibili in fattori locali e in fattori sistemici in grado di modificare il flusso ematico all'interno dell'osso e nei tessuti di rivestimento.

Dalle prime segnalazioni di S. Ruggiero, R E. Marx e C.A. Migliorati in letteratura sono apparsi numerosi casi di pazienti in terapia con bifosfonati (BF) ed esposizione di osso necrotico a livello delle ossa mascellari. Oggi, sebbene non siano completamente chiariti i meccanismi d'azione, può ritenersi fondata l'associazione di lesioni osteonecrotiche dei mascellari con l'assunzione di bifosfonati.

Dall'analisi della letteratura emerge che il rischio d'insorgenza della BRONJ è in relazione con il tipo di bifosfonato assunto (massimo per alte di BF contenenti gruppi amminici come il pamidronato, o nitrogeno come lo zoledronato), la dose, il tempo e la via di somministrazione, la patologia primaria per la quale il bifosfonato è somministrato, lo stato di salute generale del paziente e l'esposizione ossea a livello orale. Recenti studi pongono in rilievo anche lo stato infiammatorio cronico dei tessuti parodontali.

Bifosfonati endovena nei pazienti oncologici ed ematologici: misure preventive

Dr Scoletta Matteo

Dental School - AOU San Giovanni Battista, Torino

E' dimostrato ormai dalla realtà scientifica come il rischio di ONJ da BF ev possa essere ridotto attraverso la prevenzione primaria.

Tale risultato viene raggiunto attraverso la bonifica del cavo orale in fase pre-terapia al fine di ridurre la carica batterica ed il potenziale patogeno odontoiatrico.

La bonifica viene effettuata attraverso cure e terapie canalari degli elementi meritevoli e prevedibilmente duraturi nel tempo, estrazioni strategiche degli elementi non piu' recuperabili con terapie conservative, scrupolosa igiene orale e riabilitazioni protesiche congrue.

Il controllo costante dei pazienti e l'analisi clinica e radiografica (OPT e TC) permettono di mantenere il contatto con il paziente; il via libera odontoiatrico ai BF ev è semplicemente il risultato di una stabilità tissutale orale a cui il paziente arriva attraverso tali manovre preventive.

Durante il trattamento con bifosfonati endovena. Cosa non fare, cosa fare e come

Dr Lerda Ennio

Dental School - AOU San Giovanni Battista, Torino

La riduzione dell'incidenza dell'ONJ da BF ev è possibile anche dopo l'inizio del trattamento. Sulla base della domanda: "il paziente in terapia presenta lo stesso rischio di quello che già l'ha terminata?" esistono alcune terapie odontoiatriche che sono possibili, altre che vengono considerate fortemente raccomandabili e altre ancora che invece sono assolutamente da evitare.

Le estrazioni dentarie, che attualmente sono considerate la più frequente causa riconoscibile di comparsa di ONJ, per quanto debbano essere evitate attraverso una scrupolosa prevenzione pre-terapia, sono possibili anch'esse; estrarre un elemento significa però mettere in pratica un rigido protocollo chirurgico con il quale è dimostrato ridursi il rischio di ONJ.

BIFOSFONATI ORALI: PROTOCOLLI ODONTOIATRICI PRIMA E DURANTE LA TERAPIA

L. Basano, F. Goia

S.C. Odontostomatologia A.O. Ordine Mauriziano Torino (Direttore dott. F. Goia)

L'Osteoporosi è una malattia di rilevanza sociale in quanto in Italia sono stimate in 5.000.000 le persone che ne sono affette (donne/uomini in un rapporto di circa 4/1) e nel 2007 nel mondo sono state prescritte 225.000.000 di dosi di bifosfonati a scopo terapeutico.

Inizialmente, vista l'inibizione esercitata sul turnover osseo, *le patologie trattate con Bifosfonati orali sono state quelle ad alto turn-over* quali il M. di Paget e l'osteoporosi post-menopausale. Gli aminobifosfonati x os sono molto più potenti dei non-aminobifosfonati (Clodronato) ed è lo schema posologico (dosi e frequenza di somministrazione) che ne giustifica l'utilizzo.

L'Alendronato, l'Ibandronato e il Risedronato sono stati approvati dalla FDA a partire dagli anni '90 per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale ed in un secondo tempo anche per le osteoporosi maschili, nella malattia di Paget, nelle osteogenesi imperfette, nell'osteodistrofia renale e in tutte quelle patologie dove sia desiderabile una riduzione dell'attività osteoclastica. Attualmente vengono utilizzati anche farmaci e.v., quali lo Zolendronato 5 mgr. (Aclasta)

1 somm./anno e l'Ibandronato con una somministrazione ogni 3-4 mesi. Tali farmaci devono essere somministrati, secondo l'indirizzo Regionale, preferenzialmente a:

- Pazienti con frattura di femore da fragilità ossea per ridurre l'incidenza di nuove fratture e la mortalità dopo la frattura
- Pazienti con controindicazioni o intolleranze ai bifosfonati x os

Le somministrazioni x os possono creare maggiori e più precoci danni se in concomitanza con alcune malattie come la sclerodermia, l'artrite reumatoide, altre malattie autoimmuni o il diabete non controllato e associate ad altre terapie quali quella corticosteroidica, quella chemioterapica (Methotrexate) ed immunosoppressiva. Dannosi sono inoltre fumo ed alcool.

Per monitorare i pazienti a rischio sono necessari alcuni accorgimenti:

- Una attenta lettura delle Rx per valutare un assottigliamento del legamento parodontale ed eventuali variazioni visibili della densità ossea e del deposito osseo sub periostale
- Controllo ematologico del CTX, marcatore del riassorbimento osseo e utile nel monitoraggio della terapia con farmaci antiassorbitivi (bifosfonati).
Pg/ml < 100 = alto rischio - tra 100 e 150 pg/ml = medio rischio - pg/ml > 150 = basso rischio

Non esistono attualmente decreti ministeriali, statistiche significative, linee guida o protocolli ufficiali, per cui possono essere seguite unicamente raccomandazioni pratiche in attesa dei consigli di indirizzo che sono in fase di elaborazione a livello regionale.

Il timing operativo è rapportato alla data di inizio dell'assunzione dei farmaci:

- SEMPRE devono essere preventivati i normali controlli periodici
- NEI PRIMI 3 ANNI DI CURA può essere effettuato qualunque tipo di intervento odontoiatrico o chirurgico, compresa l'implantologia in pazienti senza cofattori di morbilità e anche come approccio protesico preventivo
- DOPO IL 4° ANNO si devono seguire i protocolli utilizzati a scopo preventivo per i pazienti in cura con bifosfonati e.v.
- Nel caso in cui si debba affrontare un intervento chirurgico orale la sospensione del farmaco non dovrebbe teoricamente essere attuata; tuttavia, per motivi più psicologici che altro per il paziente, si effettua la drug holiday rapportata come tempistica alla gravità della malattia del paziente.

A partire dal 4° anno di terapia farmacologica l'approccio alle cure conservative e all'endodonzia deve essere quasi esasperato, tranne nei casi in cui esistano o possano intervenire secondariamente dei danni periapicali o parodontali gravi.

L'eventuale intervento deve essere affrontato con lo stesso protocollo seguito per i pazienti in cura con bifosfonati endovena, utilizzando, se possibile, la piezosurgery per una toeletta approfondita, ma delicata, della lesione e successiva chiusura della ferita per una guarigione di prima intenzione.

Anche nel caso di protesi mobili è necessario fare molta attenzione alla congruità della protesi, migliorandola eventualmente con ribasature "morbide" nei casi di decubiti ripetuti.

Per quanto riguarda l'implantologia bisogna valutare e soppesare attentamente lo stato generale del paziente, la sua situazione orale, la motivazione soggettiva e la sua capacità di comprendere i vantaggi e, soprattutto, le possibili complicanze in cui è comunque possibile incorrere. Al momento attuale non sono state segnalate in letteratura ONJ perimplantari.

In conclusione il compito dell'odontoiatra è comunque e sempre quello di guidare il paziente nel mantenimento dello stato di salute della sua bocca e, in attesa di linee guida specifiche, deve quindi decidere nell'interesse del paziente assumendosi le responsabilità delle proprie scelte.

Bibliografia

- Leon Assael suppl. n6 2009 JOMS
- Journal of bone and mineral research Falseberg D. – Hoffmeister Dtsch Arztebl Mavrokokki e al. JOMS
- Ruggiero SL – JOMS maggio 2009
- Oral bisphosphonates as a cause of Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks and preventive strategies Leon A. Assael - Oregon University – Portland - Journal Oral Maxillo-fac surgery 2009
- Marx R.E. Osteonecrosi dei mascellari da bifosfonati Qe 2009
- Bell Bm Oral biphosphonates and dental implants JOMS 2008 - Wang HI Journal of periodontol. 2007

ONJ : COSA C'E' DI NUOVO ? IN EPIDEMIOLOGIA, ETIOPATOGENESI, STAGING, IMAGING : LETTERATURA E REPORTS DA CONGRESSI

Vittorio Fusco, SC Oncologia, Azienda Ospedaliera di Alessandria

Saranno presentati i maggiori articoli pubblicati successivamente al Convegno del giugno 2010, sui temi non trattati in altre relazioni, e quindi :

- a) Epidemiologia :
 - studi sulla ONJ da BP orali (Malden N, Barrier A, Otto S, Lo JC, Favia G, Manfredi M, ecc);
 - survey canadese (Khan AA) e inglese (Rogers SN);
 - dati di frequenza negli studi randomizzati di zoledronato versus denosumab (Stopeck AT, Fusco V, Fizazi K, Henry DH, Saad F) e nello studio AZURE (Coleman R);
 - reports di singoli centri, quali Atene (Nicolatou-Galitis O, 67 casi), Parma, (Vescovi P, 160 casi), Monaco (Otto S, 126 casi), Catania (Ferlito S, 94 casi), ecc;
 - studio scandinavo (Gimsing P) ed altri (Walter C, Morgan GJ, ecc) nel mieloma;
 - ONJ senza esposizione ossea (Fedele S);
 - studio DPBRN (Fellows JL);
 - reviews (Lewiecki EM, Skrepnek GH, Knight RJ)
- b) Etiopatogenesi :
 - modelli animali (Marino KL, Lopez-Jornet P, Basi DL, Kuiper JW, Ali-Erdem M, Aghaloo TL, Yamashita J, Huja SS, Wen D, Kubek DJ, Maahs MP, Aguirre JI, Bi Y, Allen MR, Biasotto M, Hokugo A, Senel FC, Bigi MM, Kobayashi Y, ecc.),
 - studi genetici, endocrinologici ed immunologici (Such E, Di Martino MT, Katz J, Arduino PG, Marini F, Cornish J, Ravosa MJ, Shikama Y, Saia G, Kikuri T, Pozzi S, Scheper M), studio caso-controllo sulla guarigione post-estrattiva (Borromeo);
 - reviews e modelli (Pazianas M, Allen MR, Li D, Mawardi H, Subramanian G, Handschel J, Allen MR, Otto S, ecc);
 - studi su ONJ da denosumab, bevacizumab (Van Poznak C, Guarneri V), sunitinib (Fusco V), ecc
- c) Imaging: Torres S, Fatterpaker GM, Van den Wyngaert T, Morris PG, Hutchinson M, Yamazaki Y, Vassiliou V, Treister NS
- d) Position papers : giapponese (Yoneda T), inglese (Patel V, McLeod NM), MASCC-ISOO (Brennan MT), ADA (Hellstein JW); altre raccomandazioni : inglese sul mieloma (Snowden JA), americana sul ca mammario (Van Poznak CH)

TRATTAMENTI CONSERVATIVI DELLE ONJ

F.Goia, L. Basano

S.C. Odontostomatologia A.O. Ordine Mauriziano Torino (Direttore dott. F. Goia)

Seguendo la classificazione dell'AAOMS (American Association of Oral and Maxillo-facial Surgeons) del Position Paper sulla BRONJ del 2009

In caso di osteonecrosi gli autori utilizzano il seguente protocollo:

STAGE 0 - 1

Osservazione con follow-up ravvicinato (ogni 1-2 settimane) con somministrazione di farmaci antisettici (clorexidina) e favorenti la restitutio ad integrum della mucosa.

Eliminazione di eventuali cause che possano aver indotto la soluzione di continuo delle mucose come un trauma da protesi o di un dente antagonista estruso.

In caso di peggioramento del quadro clinico ci si attiene alle norme adottate nello stadio 2

STAGE 2

Chirurgia piezoelettrica superficiale, solitamente in anestesia locale associata a terapia antibiotica (amoxicillina + ac. Clavulanico 1gr. Ogni 12 ore per 14 gg, di cui 2 prima dell'intervento). Follow-up ogni 1-2 settimane fino a guarigione clinica avvenuta.

STAGE 3

Chirurgia piezoelettrica più invasiva con asportazione della lesione tramite tassello osseo
Interventi eseguiti preferibilmente in narcosi.

Anche in questi casi l'intervento è preceduto da terapia antibiotica 2-3 giorni prima del ricovero con amoxicillina + ac clavulanico 1gr ogni 12 ore

Durante il ricovero la terapia consiste in Amoxicillina + ac clavulanico ev 1,2 gr ogni 12 ore + metronidazolo 500mg e.v per 2

Alla dimissione Amoxicillina clavulinata 1 gr 1 ogni 12 ore per almeno 18 g + metronidazololo per os 500 mg 1 ogni 12 ore per 6 gg

I controlli sono settimanali sino a guarigione clinica avvenuta

Bibliografia

Ruggiero et al.: American Association of Oral and Maxillo Facial Surgeon Position Paper on Biphosphonates-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2009 Update

R.E. Marx

L'osteonecrosi dei mascellari da bifosfonati: Storia, Etiologia e trattamento dell'osteonecrosi indotta da bifosfonati per via orale e per via endovenosa

Quintessenza ed.

Junquera L. et al :Non exposed biphosphonate-related osteonecrosis of the Jaw: another clinical variant? IOMS 08 Jul 66(7) 1516-7

ONJ : QUALE CHIRURGIA ?

Fasciolo Antonella, SSD Chirurgia Maxillo-Facciale, Azienda Ospedaliera di Alessandria

A cinque anni dal primo incontro alessandrino sulla BRONJ molte cose sono cambiate: prima fra tutte l'indicazione alla terapia chirurgica che ha ampliato i propri orizzonti pur rimanendo indicata per i casi "conclamati" ovvero per gli stadi II e III . Gli stadi precedenti beneficiano, invece, di una terapia conservativa che è, comunque, imprescindibile anche dai casi chirurgici.

Una revisione della letteratura del 2011 ha permesso di verificare questa uniformità nelle indicazioni ed ha permesso di chiarire i concetti di tecniche quali la sequestrectomia, il debridement e la resezione. La stessa revisione ha proposto nuovi protocolli chirurgici con l'utilizzo di piezosurgery, prp, cellule staminali, lampade a fluorescenza, ossigenoterapia iperbarica.

a cura di : A.Bedogni (Verona), G.Campisi (Palermo), A.Agrillo (Roma),
V.Fusco (Alessandria)

“Osteonecrosi dei mascellari associata a bisfosfonati”

POSITION PAPER

a cura

**della Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale (SICMF) e
della Società Italiana di Patologia e Medicina Orale (SIPMO)**

L'osteonecrosi della mandibola e del mascellare superiore associata al trattamento con bisfosfonati (BRONJ) è un evento avverso farmaco-correlato che può influenzare in larga misura la qualità di vita dei pazienti affetti.

Una Commissione di esperti in Chirurgia Maxillo-Facciale, Medicina e Patologia Orale, Chirurgia Orale ed Oncologia, attivamente impegnati nella ricerca clinica e di base sulla malattia in questione, e nella gestione clinica del paziente affetto da BRONJ, hanno elaborato un documento che rappresenta la posizione delle due Società sul problema BRONJ. Il documento si rivolge specificamente agli specialisti delle discipline odontostomatologiche, ed in particolare alla comunità degli odontoiatri e dei chirurghi oro-maxillo-facciali che operano sul territorio italiano.

La commissione si è avvalsa delle più recenti conoscenze riportate in letteratura internazionale sull'argomento, pur tenendo presente l'impossibilità, allo stato attuale, di definire linee guida basate sull'evidenza scientifica, per la recente identificazione della malattia BRONJ e per la difficoltà nella realizzazione di studi appropriati.

La commissione ha analizzato ed utilizzato tutte le informazioni pertinenti e contenute in articoli pubblicati a partire dal 2003 (i.e. position papers, reports di serie cliniche, lettere ed editoriali) che fossero rappresentative dell'esperienza clinica accumulata.

La revisione della letteratura internazionale attinente è stata effettuata utilizzando i motori di ricerca MEDLINE, EMBASE, SciVerse Scopus, e Cochrane Library. Le parole chiave, in lingua inglese, sono state: “osteonecrosis”, “avascular osteonecrosis”, “osteomyelitis”, ONJ, BRONJ, BONJ, BIONJ, “bisphosphonate”, “diphosphonate”, zoledronic acid, pamidronate, alendronate, ibandronate, risedronate, neridronate, mandible, maxilla, jaw, jaws”.

Gli obiettivi primari del presente documento sono: fornire una definizione di BRONJ coerente con lo stato delle conoscenze consolidate; stabilire un percorso diagnostico che guidi il clinico al sospetto ed alla corretta diagnosi di BRONJ; definire i fattori di rischio e le classi di rischio; fornire raccomandazioni per la gestione odontoiatrica del paziente prima dell'inizio ed in corso di terapia con bisfosfonati; fornire raccomandazioni nella gestione e nel trattamento del paziente affetto da BRONJ.

COINVOLGIMENTO DELLA MUCOSA E DEL PROCESSO INFIAMMATORIO NELL'OSTEONECROSI DEL MASCELLARE IN PAZIENTI TRATTATI CON BIFOSFONATI ENDOVENA

Dott.ssa Zambelli Marta
frequentatrice S.S.C.V.D. Chirurgia Stomatologica
Dental School, Az. Ospedaliero-Universitaria S.G.Battista
Torino

Dott.Scoletta Matteo
consulente S.S.C.V.D. Chirurgia Stomatologica
Dental School, Az. Ospedaliero-Universitaria S.G.Battista
Torino

Negli ultimi anni la Letteratura relativa alla ONJ da BF si è interrogata su quali possano essere gli effetti di BF sulla mucosa, portando a molte interessanti ipotesi non ancora completamente confermate ma dai risultati stimolanti e da approfondire.

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di studiare il possibile coinvolgimento dei tessuti molli nella patogenesi della BRONJ attraverso l'analisi dell'espressione a livello mucoso di alcuni importanti parametri biomolecolari coinvolti nella guarigione.

E' stata valutata l'espressione genica dei seguenti fattori: IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α (Citochine); VEGF (Fattore di crescita); RANKL e Osteoprotegerina (Modulatori dell'attività degli osteoclasti); 3-IDROSSI-3-METIL-GLUTARIL CoA RIDUTTASI, enzima che regola la produzione del colesterolo e la prenilazione, e quindi l'attivazione, di molte proteine.

I valori relativi alle citochine, molecole coinvolte nel processo infiammatorio e nella guarigione delle ferite non risultano variare in modo statisticamente significativo ($p > 0,05$) tra i due gruppi.

Invece, la riduzione statisticamente significativa ($p = 0,003$) del VEGF (regolatore principale della neoangiogenesi) nei pazienti che presentano la BRONJ a livello mucoso è rappresentativa della probabile minore capacità da parte dei tessuti molli di stimolare la formazione di nuovi vasi sanguigni in seguito ad un danno.

Anche l'aumento statisticamente significativo del rapporto RANKL/OPG che si manifesta nei pazienti appartenenti al gruppo B (pazienti con diagnosi positiva per la BRONJ) indica un ritardo nella guarigione dell'osso in seguito ad un insulto.

L'HMGR, enzima che regola la proliferazione cellulare, presenta un valore nel gruppo B significativamente inferiore ($p = 0,008$), simbolo della minor capacità rigenerativa delle cellule dei pazienti che presentano la BRONJ.

I risultati di questo studio hanno evidenziato *in vivo*, per la prima volta, come nei pazienti che assumono BF endovena con comparsa di BRONJ, la regolazione di alcuni parametri fisiologici coinvolti nella guarigione delle ferite mucose e ossee sia probabilmente modificata.

Tutti questi fattori porterebbero ad un ritardo nella guarigione delle ferite e quindi ad un microambiente che favorisce l'instaurazione dell'osteonecrosi.

Ipocalcemia e ipovitaminosi D come fattori predisponenti l'osteonecrosi della mandibola indotta da farmaci inibitori del riassorbimento osseo

Consuelo Buttiglieri, Alfredo Berruti - SC Oncologia , AOU S.Luigi Gonzaga , Orbassano

La patogenesi della ONJ indotta da bisfosfonati (BP) è sicuramente multifattoriale, ma a tutt'oggi in parte sconosciuta. Fra i fattori maggiormente implicati vi è l'effetto antiangiogenetico e la soppressione del turnover osseo (1).

Tra le ipotesi patogenetiche dell'osteonecrosi della mandibola poniamo l'attenzione sul potenziale ruolo predisponente dell'ipovitaminosi D e dell'ipocalcemia. L'osservazione parte dall'analisi dei 3 studi randomizzati che hanno confrontato l'efficacia di Denosumab versus acido zoledronico in pazienti con metastasi ossee da tumori solidi o mieloma multiplo (2-4).

Questi 3 studi evidenziano un'incidenza cumulativa di osteonecrosi della mandibola nei pazienti trattati con denosumab almeno sovrapponibile a quella dei pazienti trattati con acido zoledronico, ed in due di questi studi, addirittura superiore (5). Poiché uno studio preclinico evidenzia un effetto inibitorio di RANKL sull'angiogenesi, Denosumab, al contrario dell'acido zoledronico, non sembra avere un'azione antiangiogenetica (6). Denosumab determina invece una più potente inibizione del turnover osseo rispetto ad acido zoledronico (3).

Gli studi con denosumab suggeriscono quindi come l'inibizione del turnover osseo possa essere prevalente rispetto all'effetto antiangiogenetico nell'indurre ONJ.

La maggiore soppressione del turnover osseo indotta da denosumab si accompagna ad una maggiore incidenza di ipocalcemia. La patogenesi dell'ipocalcemia nei pazienti oncologici è multifattoriale, e vede coinvolti sia l'ipovitaminosi D che la natura blastica delle lesioni ossee (nella cosiddetta bone hunger syndrome). Nei 3 studi sovracitati si evidenzia una maggior incidenza di ONJ e di ipocalcemia nei pazienti trattati con denosumab rispetto a quelli trattati con acido zoledronico. Tale incidenza è inoltre maggiore in pazienti con adenocarcinoma prostatico che presentano metastasi ossee addensanti, rispetto a quelli con carcinoma mammario, con metastasi di tipo misto litico-addensanti e rispetto ai pazienti affetti da mieloma, che presentano lesioni ossee prevalentemente litiche. Tali osservazioni suggeriscono una potenziale relazione tra ipocalcemia ed ONJ. Ipocalcemia, iperparatiroidismo ed ipovitaminosi D infatti potrebbero rendere meno efficaci le capacità riparative dell'osso e favorire l'insorgenza di ONJ. A supporto di tale ipotesi uno studio ha posto in evidenza una maggior incidenza di ONJ indotta da BP in ratti con ipovitaminosi D rispetto a quelli con normali livelli di vitamina D (7). Inoltre in uno studio caso-controllo in pazienti affette da carcinoma mammario in trattamento con acido zoledronico, la persistenza di ipocalcemia ed iperparatiroidismo è risultata associata ad un incremento statisticamente significativo di incidenza di ONJ (8).

Sono stati descritti casi di osteonecrosi anche in pazienti trattati con farmaci inibitori delle tirosin chinasi, sorafenib e sunitinib (9,10). L'ONJ indotta da questi farmaci è stata attribuita al loro effetto antiangiogenetico. Occorre tuttavia sottolineare come anche tali farmaci determinino ipocalcemia, ipofosforemia e verosimilmente ipovitaminosi D ed iperparatiroidismo (11).

Un'ipotesi interessante è che l'ONJ indotta da farmaci differenti, quali acido zoledronico, denosumab, sorafenib e sunitinib possa avere come minimo comun denominatore l'ipovitaminosi D. L'ipovitaminosi D può favorire l'insorgenza di ONJ mediante differenti meccanismi: 1) inducendo iperparatiroidismo, che a sua volta determina l'attivazione e stimola la maturazione degli osteoclasti, con conseguente incremento del riassorbimento osseo, 2) inibendo la differenziazione

degli osteoblasti e riducendo pertanto le capacità riparative dell'osso (12), 3) incrementando la suscettibilità alle infezioni per azione diretta sul sistema immunitario (13),

Nel complesso queste osservazioni suggeriscono un nuovo meccanismo nella patogenesi dell'ONJ indotta da farmaci inibitori del riassorbimento osseo e il potenziale ruolo preventivo di un'adeguata supplementazione con vitamina D, volta a correggere l'ipocalcemia e l'iperparatiroidismo, nell'insorgenza dell'ONJ. Esse potrebbero pertanto costituire il razionale per studi volti a valutare il ruolo della supplementazione con vitamina D nella prevenzione dell'ONJ.

Bibliografia

- 1) Bertoldo F, Santini D, Lo Cascio V. Bisphosphonates and osteomyelitis of the jaw: a pathogenic puzzle. *Nat Clin Pract Oncol* 4(12):711-21, 2007
- 2) Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al: Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *J Clin Oncol*; 28 (35): 5132-5139, 2010
- 3) Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*; 377: 813–822; 2011
- 4) Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al: Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*; 29 (9): 1125-1132; 2011
- 5) Van den Wyngaert, Wouters K, Huizing MT et al: RANK ligand inhibition in bone metastatic cancer and risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ): non bis in idem? [Support Care Cancer](#). 2011 Dec;19(12):2035-40.
- 6) McGonigle JS, Giachelli CM, Scatena M: Osteoprotegerin and RANKL differentially regulate angiogenesis and endothelial cell function. *Angiogenesis* 12: 35-46, 2009.
- 7) Hokugo A, Christensen R, Chung EM et al: Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. *JBMR* 25(6): 1337–1349, 2010.
- 8) Ardine M, Generali D, Donadio M, et al: Could the long term persistence of low serum calcium levels and high serum parathyroid hormone levels during bisphosphonate treatment predispose metastatic breast cancer patients to undergo osteonecrosis of the jaw? *Ann Oncol* 17:1336–7, 2006.
- 9) Koch FP, Walter C, Hansen T: Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral Maxillofac Surg*. 2011 Mar;15(1):63-6
- 10) Guillet M, Walter T, Scoazec JY, et al: Sorafenib-induced bilateral osteonecrosis of femoral heads. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 10;28(2):e14.
- 11) Bellini E, Pia A, Brizzi MP et al: [Sorafenib may induce hypophosphatemia through a fibroblast growth factor-23 \(FGF23\)-independent mechanism](#). *Ann Oncol*. 2011 Apr;22(4):988-90.
- 12) Driel van M, Pols H, van Leeuwen J: Osteoblast Differentiation and Control by Vitamin D and Vitamin D Metabolites. [Curr Pharm Des](#). 2004;10(21):2535-55.
- 13) Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266-81. Review.

Che effetto hanno i bisfosfonati orali sulla terapia implantare orale? Una revisione sistematica.

Dott. Carlo Alberto Rossi, Odontoiatra libero professionista

Dott. Alberto Borioli, Odontoiatra libero professionista

Keywords: bisphosphonates, coated implants, oral implants, osteonecrosis

Obiettivi: valutare:

- se i pazienti che assumono bisfosfonati (BP) per via endovenosa (IV) o per via orale possono essere sottoposti alla terapia implantare e il rischio di sviluppare un'osteonecrosi della mandibola correlata all'uso dei BP (BRONJ)
- se gli impianti osteointegrati potrebbero essere influenzati dalla terapia con BP.

Materiali e metodi: è stata condotta una ricerca su Medline e, tutte le pubblicazioni che soddisfano i criteri d'inclusione ed esclusione, dal 1966 fino al luglio 2011, sono state incluse nella revisione. Inoltre, sono stati ricercati gli articoli pubblicati, tra il 1966 e il 2011, in lingua inglese, nel Cochrane Data Base di revisioni sistematiche, nel Cochrane Central Register of Controlled Trials ed in EMBASE (dal 1980 al luglio 2011). La letteratura di ricerca è stata completata da una ricerca a mano, con accesso ai riferimenti citati, in tutte le pubblicazioni identificate.

Risultati: La ricerca in letteratura ha permesso di rintracciare solo tre studi retrospettivi e uno prospettico. Lo studio clinico prospettico controllato non randomizzato ha seguito i pazienti con e senza farmaci BP fino a trentasei mesi dopo la terapia implantare. I pazienti nel gruppo sperimentale hanno assunto BP orale prima della terapia implantare per periodi compresi tra uno e quattro anni. Nessuno dei pazienti ha sviluppato BRONJ e la percentuale di sopravvivenza della terapia implantare non è stata influenzata dall'assunzione del farmaco BP. I tre studi retrospettivi selezionati (due case-controls e un case series) hanno fornito risultati molto simili. Tutti hanno seguito i pazienti che assumevano BP orale dopo la terapia implantare, con follow-up compreso tra due e quattro anni. Non è mai stata segnalata BRONJ e i tassi di sopravvivenza della terapia implantoprotetica variavano tra il 95% e il 100%. La ricerca della letteratura su BRONJ, compresi gli orientamenti e le raccomandazioni, ha fatto rintracciare 103 documenti rilevanti. Tra le linee guida, vi è unanime consenso circa la controindicazione della terapia implantare nei pazienti con tumore in IV-bps e assenza di controindicazione alla terapia implantoprotetica nei pazienti in terapia orale-BPS per l'osteoporosi per i primi 4 anni.

Conclusioni:

Dall'analisi dello studio prospettico e dei tre studi retrospettivi (217 pazienti), la terapia implantoprotetica può essere considerata una procedura sicura nei pazienti che assumono per via orale BP da meno di 4 anni per quanto riguarda la presenza di BRONJ poiché in questi studi non è stato mai segnalata. Inoltre, l'assunzione di BP per via orale non ha influenza a breve termine (1-4 anni) sui tassi di sopravvivenza dell'implantopotesi.

OSTEONECROSI DEI MASCELLARI (ONJ): RUOLO DI PAZIENTI, MEDICI, DENTISTI, RICERCATORI ITALIANI NELLA CRESCITA DELLE CONOSCENZE.

Rapetti M ^, Fusco V.*^, De Martino I ^ , Cammarata R^, Randi L^

^Centro Documentazione Osteonecrosi, *SC Oncologia – Azienda Ospedaliera di Alessandria

L'osteonecrosi dei mascellari (ONJ) è una complicanza rara ma potenzialmente grave che si osserva nei pazienti trattati con bifosfonati (BP), utilizzati per il trattamento di metastasi ossee, mieloma, osteoporosi; recentemente questa condizione è stata registrata anche dopo terapia con altri farmaci (denosumab, sunitinib, bevacizumab). In Italia i casi osservati dopo terapia con BP sono superiori rispetto a quelli riportati negli altri paesi (Fusco et al, JCO 2011).

Presentiamo una revisione dei diversi aspetti della ONJ in Italia e del ruolo degli autori italiani nell' ampliare le conoscenze su questo argomento.

Alcuni dati sono stati ottenuti attraverso una ricerca manuale sulla banca dati internazionale di medicina Pub Med, utilizzando come chiave di ricerca "Osteonecrosis AND (jaw or jaws)". Inoltre attraverso una ricerca nel web sono stati raccolti documenti, articoli, raccomandazioni, position papers, libri sull'argomento.

Pub Med : Tra il 2003 ed ottobre 2011 sono stati pubblicati 1417 articoli, di cui il 9% (128) è stato prodotto da autori italiani. Abbiamo classificato gli articoli come: case reports ed esperienze cliniche nel 38% dei casi; protocolli terapeutici o di comportamento nel 13%; reports di trattamento nel 32%; linee guida e misure di prevenzione nel 13%; revisioni della letteratura nel 15%.

L'analisi ha evidenziato che il 55% delle pubblicazioni italiane sono state realizzate negli ultimi tre anni; questo dato è rappresentativo del grande interesse e del lavoro già svolto negli anni passati da ricercatori e medici italiani in tema di ONJ.

In particolare sono da ricordare importanti articoli pubblicati da autori italiani, su ipotesi eziopatogenetiche del ONJ, modelli animali, studi di biologia, fattori di rischio, misure di prevenzione, protocolli di estrazione dentaria nei pazienti trattati con BP, laser terapia, ozono terapia, trattamento chirurgico.

Pubblicazioni in lingua italiana: sono state raccolte e analizzate alcune decine di revisioni di letteratura, case reports, casistiche monocentriche riportate principalmente su riviste odontoiatriche e di patologia orale italiane. Inoltre sono stati pubblicati due libri in lingua italiana sull'argomento (Vescovi e al 2007, Vescovi e al 2008) ed è stato tradotto in lingua inglese il testo di R.E. Marx (Abati et al 2009).

Rapporti AIFA: diverse segnalazioni sono state prodotte dall' AIFA, che lavora attivamente in collaborazione con l' Agenzia Europea per il Farmaco (EMEA, ora EMA) sul discusso fenomeno del ONJ, sia in pazienti trattati con BP che con altri farmaci (sunitinib, bevacizumab).

Congressi italiani: accanto a conferenze odontoiatriche locali e regionali (ANDI, Ordini Provinciali, etc.) e a simposi locali di oncologia ed ematologia, abbiamo trovato sessioni o presentazioni sulla ONJ in congressi nazionali di alcune società (SICMF, SIPMO, AIOM, SIE, etc) ed alcune conferenze specifiche sul problema (Alessandria 2007, Messina 2008, Alessandria 2008-2009-2010) con decine di presentazioni e casistiche dai centri di tutta Italia (solo parzialmente pubblicate come full papers): vedi www.reteoncologica.it.

Congressi europei ed internazionali: presentazioni di autori italiani appaiono negli atti di molti congressi di società internazionali (ASH, ASCO, EHA, ESMO, ECCO, SABCS, EAOM, EACMFS, etc).

Raccomandazioni, linee guida, position papers: documenti inerenti la ONJ sono stati approvati e diffusi (o sono in via di pubblicazione) da parte di diverse società scientifiche e di gruppi di studio: panel SICMF-SIPMO, AIOM, SIF, CAO, SIOMMMS, GISBI, Ministero della Sanità, PROOF, Rete Oncologica Piemonte-VdA, etc.

In conclusione: l'esperienza dei pazienti italiani affetti da ONJ, insieme con il lavoro di medici, dentisti, ricercatori ed altri operatori sanitari di tutta Italia, è stata ed è di grande importanza per lo studio della patologia e per minimizzare un effetto collaterale potenzialmente severo di trattamenti medici efficaci.

Si ringrazia il personale della Biblioteca Biomedica dell'Ospedale di Alessandria per la continua collaborazione fornita al Centro di Documentazione Osteonecrosi.

UTILIZZO DELLA PIEZOSURGERY NEL MANAGEMENT DEL PAZIENTE IN TERAPIA CON BIFOSFONATI E.V. ED O.S.

B. Fornaca, M. Gilardino, L. Basano

S.C. Odontostomatologia A.O. Ordine Mauriziano di Torino (Direttore: Dott. F. Goia)

La diffusione su larga scala dei farmaci bifosfonati ha posto l'odontostomatologo di fronte a numerosi interrogativi circa il percorso preventivo/terapeutico più adeguato per il paziente con problematiche del cavo orale.

Sull'approccio terapeutico la letteratura mondiale ha ormai proposto numerose linee guida, anche se non vi è attualmente totale concordia circa l'atteggiamento da assumere nei confronti dei pazienti in terapia con questi farmaci.

Presso la S.C. di Odontostomatologia dell'Ospedale Mauriziano di Torino, viene utilizzato un protocollo chirurgico mini-invasivo che prevede l'utilizzo della piezosurgery per quei pazienti in cui siano presenti osteonecrosi dei mascellari conclamate o siano necessarie estrazioni o interventi chirurgici orali.

Dal 2008 a settembre 2011 sono stati trattati con questa metodica 213 pazienti, di cui 52 affetti da BRONJ e 161 sottoposti a interventi di chirurgia orale.

Ulteriori studi clinici controllati saranno utili per confermare la validità di tale percorso operativo.

Bibliografia:

Vinod Patel a, Niall M.H. McLeod^{b,*}, Simon N. Rogers c, Peter A. Brennan Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw—a literature review of UK policies versus international policies on bisphosphonates, risk factors and prevention - June 2010

M. Manfredi, E. Merigo, R. Guidotti, M. Meleti, P. Vescovi Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosi. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2011; 40: 277–284

OSTEONECROSI DEI MASCELLARI DA RADIOTERAPIA E DA BIFOSFONATI: PERCORSI OPERATIVI.

M. Brusa, A. Chiarelli, F. Goia.

S.C. Odontostomatologia A.O. Ordine Mauriziano di Torino(Direttore: Dott. F. Goia)

Le necrosi ossee dei mascellari sono temibili complicanze secondarie a diversi e numerosi eventi (cause traumatiche, infettive, vascolari, chimiche o fisiche). Sotto il profilo clinico rivestono fondamentale importanza quelle conseguenti a radioisotopi (osteoradionecrosi-ONR) e quelle conseguenti ad assunzione di sostanze farmacologiche quali i bifosfonati (BRONJ).

In modo analogo, nella nostra attività ospedaliera abbiamo individuato tre categorie di pz a rischio osteonecrotico: pz con tumore testa-collo in attesa di RT (A); pz oncologici che effettuano bifosfonati per via e.v. (B) e pz affetti da osteoporosi in terapia con bifosfonati (C). Basandosi sulla letteratura e sull'esperienza clinica, lo scopo del lavoro è consistito nell'individuare un percorso gestionale specifico per ciascuna categoria.

Mentre per A e B è indispensabile una **visita preventiva**, per i pz con osteoporosi in terapia con aminobifosfonati è auspicabile che tale visita avvenga entro l'inizio del quarto anno di assunzione del farmaco; in caso di concomitanti fattori (cortisonici, patologie autoimmuni, diabete scompensato) per C bisogna comportarsi come per i primi due gruppi.

La **bonifica preventiva** del cavo orale avviene con un protocollo comune. Lo stesso protocollo si attua, se necessario, durante il trattamento per A e B e solo dal quarto anno per C.

Per tutti e 3 i gruppi risulta fondamentale impostare un **follow-up** in modo tale da mantenere nel tempo le misure preventive atte ad evitare la necrosi.

In caso di **osteonecrosi**, la piezochirurgia, accompagnata da terapia antibiotica secondo protocollo, costituisce il gold standard comune ai tre gruppi.

CONCLUSIONI: analogamente a quanto già avvenuto con la prevenzione dell'osteoradionecrosi, da quando i pz del gruppo B vengono preventivamente e poi regolarmente visitati, l'incidenza osservata di osteonecrosi è scesa (da 30% nel 2005 a 2,5% nel 2010). Gli Autori ritengono che la sensibilizzazione degli odontoiatri ad eseguire bonifiche preventive ai loro pazienti osteoporotici entro il III anno di assunzione del bifosfonato, possa portare ad una significativa diminuzione l'incidenza di osteonecrosi.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE:

Chopra et al. *Factors predictive of severity of osteoradionecrosis of the mandible.* Head Neck 2011 oct33(11): 1600-5.

Marx R.E. *L'osteonecrosi dei mascellari da bifosfonati: storia, eziologia e trattamento dell'osteonecrosi indotta da bifosfonati per via orale e per via endovenosa.* QE 2009.

Ruggiero et al. *American Association of Oral and Maxillo Facial Surgeon position paper on Biphosphonates-Related Osteonecrosis of the Jaw- 2009 Update.*

RUOLO DELLA TC NELLA STADIAZIONE CLINICO-RADIOLOGICA DELLA OSTEONECROSI DEI MASCELLARI (ONJ) IN PAZIENTI TRATTATI CON BIFOSFONATI (BP)

L. Benzi(1), I. Gallesio (1), G. Rolandi(1), P. Russo (1), F. Musante(1), A. Baraldi (2), V. Fusco (3), A. Fasciolo (4)

(1) Dipartimento dei servizi ospedalieri, Servizio di Radiodiagnostica, (2) SC Ematologia, (3) SC Oncologia, (4) SSD Chirurgia Maxillo-Facciale - Azienda Ospedaliera di Alessandria

La Osteonecrosi mascellare e mandibolare (Osteonecrosis of the Jaws, ONJ) è una patologia di recente riconoscimento (a partire dal 2003) segnalata in associazione all'uso di bifosfonati (BP) in pazienti oncologici (affetti da metastasi ossee), ematologici (principalmente mieloma) ed (in misura minore) con osteoporosi ed altre patologie benigne.

La definizione di ONJ ed il sistema di stadiazione della malattia proposti dalla AAOMS prima nel 2007 e poi nel 2009 sono basati esclusivamente sulla clinica (dando rilievo principale alla esposizione ossea); sia la definizione che lo staging system sono largamente insufficienti ed inadeguati per una diagnosi precoce, un corretto follow-up, una realistica valutazione delle casistiche e dei trattamenti (Colella et al, JOMS 2009).

Un panel italiano di esperti coordinato dalle società italiane di chirurgia maxillo-facciale (SICMF) e di patologia orale (SIPMO) stanno proponendo una nuova definizione di ONJ ed anche un nuovo sistema di stadiazione clinico-radiologico, basato su segni precoci e meno di alterazione densitometrica alla TC del massiccio facciale e della regione mandibolare (Bedogni, Campisi et al). Tale proposta è già stata testata su una casistica di pazienti di Verona, Padova e Palermo ed è stata presentata in varie sedi, tra cui il Congresso Nazionale SICMF (Como, maggio 2011), il Congresso Nazionale SIPMO (Pugnochiuso, giugno 2011), il Convegno di Patologia Orale (San Giovanni Rotondo, novembre 2011) e sarà presentato in questo Convegno.

Sono in corso di revisione gli esami TC relativi a 16 pazienti affetti da ONJ osservati presso l'Ospedale di Alessandria dal 2005 al 2011, in pazienti con metastasi osse (da ca mammario e prostatico), mieloma, osteoporosi.

Scopo dello studio è quello di rivedere i reperti TC dei singoli pazienti e nelle diverse fasi di malattia, correlandoli con i reperti clinici a quel momento presenti (esposizione ossea; dolore; suppurazioni; fistole; ecc) così da classificare i casi secondo i due staging systems (AAOMS vs SICMF-SIPMO).

RUOLO DELLA SCINTIGRAFIA OSSEA NEL RICONOSCIMENTO PRECOCE DELLA ONJ : PRO E CONTRO.

Testori O.°, Tommasi L.°, Muni A.°, Rouhanifar H.°, Zoccola R.°, Fusco V.*, Fasciolo A^, Benzi L.”, I.De Martino°°

°SC Medicina Nucleare, *SC Oncologia, ^SSD Chirurgia Maxillofacciale, “SC Radiodiagnostica, °°Centro Documentazione Osteonecrosi – Azienda Ospedaliera di Alessandria

La Osteonecrosi mascellare e mandibolare (Osteonecrosis of the Jaws, ONJ) è una patologia di recente riconoscimento segnalata in associazione all’uso di bifosfonati (BP) in pazienti oncologici, ematologici e con osteoporosi. La scintigrafia ossea (SO) con ^{99m}Tc-MDP (metilendifosfonato) è un esame di routine per i pazienti affetti da metastasi ossee da tumori solidi. La letteratura sul ruolo della SO nella diagnosi e nel follow-up della ONJ in pazienti trattati con bifosfonati (BP) è scarsa e contraddittoria.

PRO :

- a) metodica ad elevata sensibilità;
- b) sono riportati casi di iperaccumulo precoce mascellare o mandibolare qualche tempo prima (mesi o anni) del riconoscimento di ONJ clinicamente evidente (esposizione ossea);
- c) gli iperaccumuli mascellari si possono modificare con le fasi di malattia ONJ (acuta-sintomatica o meno):
- d) la SO è eseguita periodicamente nei pazienti affetti da metastasi scheletriche per verificare lo stato di malattia e la risposta ai trattamenti specifici (chemioterapia, ormonoterapia, radioterapia); lo studio della ONJ non comporta quindi costi aggiuntivi.

CONTRO :

- a) metodica a bassa specificità; la positività esprime solo l’attivazione osteoblastica e/o l’iperafflusso vascolare. Tutte le lesioni ossee traumatiche, infiammatorie, degenerative e neoplastiche determinano una concentrazione di osteoblasti nella sede della lesione, di conseguenza un aumento della concentrazione del radiofarmaco;
- b) una quota non irrilevante di pazienti (anche senza alcuna patologia oncologica) presenta iperaccumuli ai mascellari, per patologia odontoiatrica largamente presente nella popolazione (granulomi, ascessi, decubito di protesi, parodontite, ecc);
- c) nei casi sospetti per ONJ, gli iperaccumuli possono essere dovuti (oltre che a localizzazioni ossee di malattia metastatica) ad infezioni non necessariamente legate alla componente osteomielitica della ONJ;
- d) la necrosi ossea (sequestro) non è ipercaptante alla SO, ma appare come una zona ipercaptante circondata da alone ipercaptante

CASISTICA: presenteremo i dati preliminari di uno studio retrospettivo, che prevede la rilettura in doppio cieco di 59 SO eseguite in 15 pazienti con diagnosi di ONJ (8 affetti da carcinoma mammario, 6 da carcinoma prostatico, 1 da carcinoma renale), così ripartite: 18 SO “basali” (prima dell’inizio del trattamento con BP), 14 SO nei 6-12 mesi precedenti la diagnosi di ONJ, 13 SO eseguite alla diagnosi di ONJ (o nei 6 mesi successivi), 14 SO dopo la diagnosi di ONJ.

RISULTATI PRELIMINARI: nei mesi precedenti la diagnosi, 10 SO erano positive (iperaccumuli mascellari o mandibolari) e 4 negative; alla diagnosi, 12 su 13 erano positive ed 1 dubbia. I dati saranno utilizzati per disegnare uno studio caso-controllo, in cui saranno inclusi pazienti (con età, sesso, patologia di base analoghi a questa casistica) trattati con BP e non affetti da ONJ.

ATTIVITA' DEL CENTRO DOCUMENTAZIONE OSTEONECROSI 2008-2011.

De Martino I ^, Rapetti M ^, A.Baraldi °, A.Pertino", Cammarata R^, Randi L^, Fusco V.*^,
^Centro Documentazione Osteonecrosi, *SC Oncologia, °SC Ematologia, "DH Oncoematologico –
Azienda Ospedaliera di Alessandria

La Osteonecrosi mascellare e mandibolare (Osteonecrosis of the Jaws, ONJ) è una patologia di recente riconoscimento (a partire dal 2003) segnalata in associazione all'uso di bifosfonati (BP) in pazienti oncologici, ematologici e con osteoporosi.

Solo una parte dei clinici è a conoscenza dei dati inerenti l'epidemiologia, i fattori di rischio, la terapia, le misure preventive.

Per questo motivo oncologi ed ematologi dell'Ospedale di Alessandria hanno costituito nel 2005, insieme ad altri specialisti, un gruppo multidisciplinare aziendale per lo studio ed il trattamento dei pazienti affetti da ONJ e soprattutto l'adozione di misure preventive. Da tale gruppo è partita l'idea di realizzare un Centro di Documentazione sulla Osteonecrosi la cui attività risultasse utile sia agli operatori che ai pazienti. Grazie al contributo della Fondazione Cassa di Risparmio di Alessandria e alla collaborazione della LILT (Lega Italiana per la Lotta ai Tumori) è stato possibile istituire una borsa di studio per un data manager dedicato. L'attività del Centro comprende:

- 1) Collaborazione con il gruppo multidisciplinare aziendale e con altri medici ed operatori sanitari per un percorso diagnostico che faciliti la prevenzione della ONJ nei pazienti trattati con BP. Sono inoltre raccolti i dati relativi sia ai pazienti sottoposti a terapia con BP sia di pazienti con ONJ osservati presso l'Ospedale di Alessandria.
- 2) Collaborazione all'attività del Gruppo di lavoro sulla Osteonecrosi dei Mascellari della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, ovvero:
 - creazione di un "registro" dei casi di ONJ osservati nei diversi centri, attraverso l'elaborazione e la diffusione di una scheda raccolta dati (240 casi individuati al dicembre 2008, seguiti presso 37 centri di oncologia-ematologia e 19 centri di patologia orale);
 - redazione di una newsletter mirata all'informazione e all'aggiornamento in tema di ONJ (inviata a una mailing list e presente sul sito della Rete Oncologica);
 - organizzazione di eventi sul tema con raccolta degli atti su CD e internet.
- 3) Organizzazione convegni nazionali: "Osteonecrosi dei mascellari (ONJ): Prevenzione, Diagnosi, Trattamento. UPDATE 2009" e "UPDATE 2010" (giugno 2009 e giugno 2010). Organizzazione riunioni, seminari, convegni regionali (tra cui "ONJ: il ruolo della Rete Oncologica di Piemonte e Valle d'Aosta. UPDATE 2011", novembre 2011).
- 4) Raccolta e classificazione di tutto il materiale inerente l'argomento (dal 2003 ad oggi) pubblicato su riviste scientifiche, attraverso la ricerca su PubMed e sulla rete o attraverso contatti con esperti, centri e operatori sanitari che si occupano del tema, in modo da creare un archivio completo e dettagliato (aggiornato mensilmente anche attraverso la collaborazione con la Biblioteca Medica dell'Ospedale).
- 5) Invio dei sopraccitati materiali, dietro richiesta, agli operatori sanitari di tutta Italia.
- 6) Attività di consulenza on-line e telefonica con medici, odontoiatri e pazienti che vogliono informazioni sulla patologia, sulle metodologie di screening, sull'attività del gruppo regionale, ecc.
- 7) Partecipazione a studi nazionali ed internazionali inerenti l'argomento (quali ad esempio: "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws a case-control genetic study" coordinato dall'UCL- Eastman Dental Institute di Londra).
- 8) Collaborazione al Gruppo di Studio della Rete Oncologica che ha elaborato le Linee Guida "Raccomandazioni per l'utilizzo di Bifosfonati nei pazienti oncologici".

TRATTAMENTO EFFICACE DI UN CASO DI BRONJ NELLO STUDIO ODONTOIATRICO

Dr. Alberto Diaspro, Medico Chirurgo specialista in Chirurgia Maxillo-Facciale, libero professionista in Torino e provincia.

Si presenta il caso di una BRONJ insorta dopo estrazione di un residuo radicolare, di paziente in terapia con ibandronato, eseguita in urgenza senza poter rispettare i protocolli di prevenzione indicati dalla letteratura e trattata con successo dall'autore.

La mancata sospensione della terapia in corso da più di tre anni è stata motivata dalla presenza di infezione attiva a carico della radice dentaria e dal basso numero di casi di necrosi ossea in pazienti trattati con ibandronato riportato in letteratura.

L'estrazione è stata condotta sotto terapia antibiotica pre e post-operatoria e la paziente ha eseguito cicli settimanali di sciacqui con clorexidina 0.2% nella settimana precedente e successiva l'intervento.

La tecnica estrattiva è stata atraumatica senza interessamento dell'osso alveolare, la ferita mucosa è stata suturata dopo attenta toeletta del sito estrattivo.

Dopo circa 45 gg dall'estrazione si è verificato drenaggio purulento dal sito estrattivo, resistente a multiple terapie antibiotiche e trattamenti topici con clorexidina. Dato il persistere della sintomatologia previa rivalutazione radiologica e con TC volumetrica la porzione di osso necrotico è stata asportata chirurgicamente tre mesi dopo la sospensione del bifosfonato in accordo con il Medico Curante, secondo quanto indicato in letteratura.

E' stato posizionato uno zaffo medicato nella cavità residua e lasciato in sede per 15 giorni affinché garantire la guarigione senza ristagno di materiale nella cavità residua. Si è ottenuta completa guarigione ossea e mucosa.

Sono riportati in letteratura solo 3 casi di BRONJ secondari a terapia con ibandronato.

La necrosi ossea in pazienti in terapia con bifosfonati per os risulta trattabile efficacemente mediante asportazione della porzione di osseo necrotico (sequestro), la cui presenza è infatti responsabile della sintomatologia finché esso non si delimita anatomicamente rendendo possibile la sua asportazione, con risoluzione del quadro clinico.

L'intera gestione del caso di BRONJ è stato condotta presso lo studio dell'Odontoiatra Curante, garantendo l'approccio multidisciplinare raccomandato ed in accordo con la letteratura, senza la necessità di inviare la paziente presso un centro di riferimento per le cure del caso.

Case report: osteonecrosi mandibolare in paziente affetta da Ca midollare della tiroide trattata con un farmaco sperimentale XL184.

Pentenero M, Erovigni F*, Pomatto E, Gandolfo S.

Polo Universitario S. Luigi Gonzaga, Orbassano (To), Reparto di Odontostomatologia (Dir. Prof. S.Gandolfo).

Abstract: si descrive il caso di una paziente di 51 anni di sesso femminile, affetta da Carcinoma midollare della tiroide da 15 anni, in terapia con il farmaco XL184 da circa 2 anni, attualmente in fase III di sperimentazione. XL184 è un inibitore delle kinasi, con la funzione di inibire la crescita cellulare e l'angiogenesi. In seguito all'estrazione di un'elemento dentario la paziente ha manifestato un episodio di osteonecrosi. In seguito a terapia farmacologica a base di antibiotici per os (Amoxicillina + Ac.Clavulanico) e gel di CHX, non si è assistito alla risoluzione dell'osteonecrosi, che ha richiesto una revisione chirurgica. L'episodio di osteonecrosi è stato confermato dall'analisi istologica. Ad 1 anno dalla risoluzione della necrosi non si sono manifestati ulteriori episodi.

L'XL184, come altri farmaci antiangiogenetici quali il bevacizumab, può indurre l'insorgenza di osteonecrosi mascellari.

Case report: osteonecrosi in paziente affetta da osteoporosi, trattata con terapia ormonale a base di teriparatide.

Erovigni F, Carbone V, Margarino V, Osella G, Gandolfo S.

Polo Universitario S. Luigi Gonzaga, Orbassano (To), Reparto di Odontostomatologia (Dir. Prof. S.Gandolfo).

Abstract: si descrive il caso di una paziente di 69 anni, di sesso femminile, in terapia con bisfosfonati orali per osteoporosi (Alendronato – Fosavance 560, 1 cpr alla settimana), affetta inoltre da menopausa precoce per isterectomia, ipertensione arteriosa, artrosi diffusa, iperglicemia lieve, stenosi carotidea.

In seguito ad estrazione di 2 elementi dentari, a distanza di un mese l'uno dall'altro, la paziente ha manifestato un episodio di osteonecrosi, associata a dolore e suppurazione. In seguito a terapia antibiotica per os (Amoxicillina + Ac.Clavulanico) e gel di CHX, non si è assistito alla risoluzione dell'osteonecrosi, né all'attenuazione della sintomatologia. Alla luce di recenti studi è emersa una buona efficacia della Teriparatide, un peptide sintetico che corrisponde alla porzione N-terminale del Paratormone, nella terapia delle osteonecrosi da bisfosfonati in pazienti affetti da osteoporosi. Il farmaco (nome commerciale Forsteo[®] 20 mg 1f sc/die) è somministrato 1 dose al dì sottocute per un massimo di 24 mesi. Questo regime, secondo diversi autori, promuove deposizione di osso, evidenziato dall'aumento di markers della formazione ossea nel siero, senza un corrispettivo aumento nei markers del riassorbimento osseo.

La paziente ha assunto il farmaco per 3 mesi, manifestando la risoluzione della sintomatologia dopo 15 giorni di assunzione del farmaco. Si è assistito anche al miglioramento dell'aspetto clinico, ma non alla risoluzione della lesione. La paziente attualmente è ancora in follow-up, ed in attesa di intervento per la revisione chirurgica dell'osteonecrosi. Sebbene nella nostra esperienza non si sia ottenuta la risoluzione completa della lesione, la sintomatologia e l'aspetto clinico sono notevolmente migliorati. Saranno necessarie ulteriori indagini cliniche per determinare l'effettiva efficacia del farmaco.

Osteonecrosi da Bevacizumab: un caso clinico

Ciuffreda L⁽¹⁾, Donadio M⁽¹⁾, Mistrangelo M⁽¹⁾, Ritorto G⁽¹⁾, Lerda E⁽²⁾, Zambelli M⁽²⁾, Balzano F⁽²⁾, Vandone AM⁽¹⁾, Arata V⁽²⁾, Scoletta M⁽²⁾.

(1) Oncologia Medica I, Ospedale San Giovanni Battista Torino

(2) Chirurgia Orale, Ospedale San Giovanni Battista Torino

Descriviamo il caso clinico di una paziente seguita presso il nostro centro dal 2007 per un carcinoma della mammella metastatico, trattata in maniera sequenziale con anti-angiogenetico (bevacizumab) e acido zoledronico e che ha sviluppato ONJ.

Sottoposta all'età di 46 anni (1981) ad intervento chirurgico di mastectomia sottocutanea con dissezione ascellare di primo livello per un Carcinoma Duttale Infiltrante (CDI) ben differenziato (G1) della mammella destra (pT1a N0 (0/8), M0), la paziente poi non effettuava alcun trattamento adiuvante ma regolari controlli di follow-up che sono risultati negativi sino al 2007.

Nel Dicembre 2007, all'età di 72 anni, Le è stata diagnosticata una recidiva di CDI in sede parasternale destra e veniva sottoposta ad exeresi chirurgica della lesione (CDI, G2, 35 mm diametro, IV+, RE 95%, PGR 85%, Ki 67 24%, cerbB2 2+, FISH: non amplificata).

Alla ristadiazione strumentale di malattia, si evidenziava la presenza di multiple lesioni ossee secondarie (SOTB12/2007: corpo sternale, ottava costa sinistra, cresta iliaca sinistra in corrispondenza della sincondrosi con il sacro) e lo studio PET (12/2007) risultava essere positivo per captazione unica polmonare destra, adenopatie della catena mammaria interna destra, metastasi carico del corpo sternale, del soma di D8, della porzione posteriore dell' VIII arco costale bilateralmente, dell' ileo di sinistra ed a carico dell'acetabolo omolaterale ed infine si segnalava lesione in corrispondenza del V segmento epatico).

La paziente veniva sottoposta, in ambito di Trial Clinico ATHENA, ad effettuare trattamento chemioterapico di I linea con associazione di Paclitaxel 80 mg/mq g 1,8,15 ogni 28 giorni e Bevacizumab 10 mg/kg ogni 14 giorni, a partire dal 02/2008.

La paziente è stata valutata dal GIC oncodontostomatologico (03/2008) per avere indicazione all'esecuzione del trattamento con acido zoledronico. Data la necessità di eseguire una bonifica dentaria iniziale, con estrazioni multiple, si decideva di proseguire trattamento oncologico in atto in ambito di protocollo clinico senza interrompere anti-angiogenetico e rinviando le cure odontoiatriche alla sospensione della terapia.

La paziente ha proseguito la terapia con Bevacizumab sino al Maggio 2009, quando per progressione ossea di malattia si interrompeva la terapia in atto passando a trattamento ormonale con letrozolo.

Dal 07/2009 la paziente riprendeva le valutazioni odontoiatriche per poter poi avviare trattamento con acido zoledronico.

Sottoposta in data 23/07/2009 e 01/09/2009 ad estrazioni dentarie con protocollo PRGF, ad Ottobre 2009 la situazione orale veniva giudicata stabile e la paziente poteva avviare trattamento con acido zoledronico.

Dal 02/2010, lamentava la comparsa di lesione ascessuale con diagnosi di ONJ post-estrattiva in 3.7. La paziente veniva sottoposta ad iniziale trattamento antibiotico e sedute di laser terapia.

CASO CLINICO DI OSTEONECROSI DA INIBITORE DI mTOR

V. Prati, C. Ortega, M. Aglietta.

Oncologia Medica a Direzione Universitaria, Fondazione del Piemonte per l'Oncologia IRCC-Candiolo

Paziente di sesso maschile, di anni 60. Nell'ottobre 2008, in seguito ad episodio di macroematuria e riscontro di PSA 6.99 ng/ml venivano eseguite TURP e mapping prostatico con diagnosi di carcinoma vescicale mesonefroide (pT1) con invasione del chorion sottoposto ad instillazioni con BCG ed adenocarcinoma della prostata Gleason score 7 (4+3) ormonotrattato con LHRH analogo. A scopo stadiativo effettuava una TC addome che evidenziava una neoformazione renale destra con infiltrazione ed interessamento del polo superiore del rene.

Nel febbraio 2009 il paziente veniva sottoposto a nefrectomia radicale destra per carcinoma renale a cellule chiare pT3a. Successivamente, a maggio 2009, veniva sottoposto ad intervento di prostatectomia radicale per adenocarcinoma moderatamente differenziato Gleason score 7 (4+3) pT2a.

Ad agosto 2009 in seguito ad un accesso in pronto soccorso per episodio sincopale, veniva riscontrata una tumefazione parasternale destra non dolente. Effettuata agobiopsia a tale livello con riscontro all'esame citologico di quadro morfologico ed immunoistochimico deponente per metastasi di origine renale. Alla TC di ristadiazione lesione espansiva a carico della parete toracica anteriore di dx, a livello dell'articolazione chondro-sternale; comparsa di due voluminose lesioni espansive, riccamente vascolarizzate, in corrispondenza dell'osso iliaco e dell'aletta sacrale di sinistra. Agli esami ematici Hgb 11,9 g/dl, LDH 238, calcio 8.4; alla visita performance status 50% secondo Karnofsky per cui il paziente veniva classificato ad alto rischio secondo lo score di Motzer. Il paziente nell'ottobre 2009 avviava terapia di prima linea con temsirolimus 25 mg settimanale.

In previsione dell'avvio di trattamento con bifosfonati veniva effettuata ortopantomografia e successiva visita odontostomatologica con indicazione ad estrazione dentaria di 4.7 e 4.8, effettuata nell'ottobre 2009.

Nel gennaio 2010, alla visita per l'avvio di acido zoledronico, riscontro di esposizione della corticale ossea in regione 4.7 e 4.8 suggestiva per ONJ. Alla TC del massiccio facciale venivano osservati segni radiologici riferibili a sequestri ossei di natura osteonecrotica in tale sede.

Alla luce dei dati suddetti veniva rinviato l'avvio di zometa e transitoriamente interrotta la terapia con temsirolimus.

Discussione In aggiunta alle proteine che regolano il ciclo cellulare, mTOR è in grado di regolare la traduzione dei fattori indotti dall'ipossia, HIF-1 e HIF-2 alfa. Questi fattori di trascrizione regolano la capacità dei tumori di adattarsi ai microambienti in ipossia, e di produrre il "fattore di crescita endoteliale vascolare" (VEGF). L'attività antitumorale di temsirolimus, quindi, può essere dovuta in parte alla sua capacità di abbassare i livelli di HIF e VEGF nel tumore o nel microambiente tumorale, impedendo lo sviluppo vascolare. Abbiamo quindi ipotizzato che l'attività antiangiogenica possa interferire con i processi di rimodellamento e metabolismo osseo, aumentando il rischio di sviluppo di ONJ in corso di cure odontoiatriche.

Bibliografia

1. Christodoulou C, Pervena A, et al. Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology* 2009;76:209-11.
2. McArthur H, Estilo C, et al. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) among intravenous (IV) bisphosphonate and/or bevacizumab-treated patients at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 2008;26:abstr 9588).
3. Aragon-Ching J, Dahut W. Osteonecrosis of the jaw and the use of antiangiogenic agents: just an association? *Oncologist* 2009;2008;13:1314.
4. Ayllon J, Launay-vacher V, et al. Osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate and antiangiogenic therapies: cumulative toxicity profile? *Ann Oncol* 2009; 20:600-1.
5. Brunello A, Saia G, et al. Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Bone* 2009;44:173-5.