

Prevenzione e management odontoiatrico dei pazienti oncologici a rischio di osteonecrosi delle ossa mascellari da farmaci

Autori _ G. Campisi*, R. Mauceri*, A. Bedogni**, V. Fusco***, O. Di Fede* & V. Panzarella*, Italia

* *Settore di ricerca in Medicina orale, Dip. discipline chirurgiche, oncologiche e stomatologiche, Università degli Studi di Palermo, Palermo; Centro PROMaF Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone" di Palermo*

** *Regional Center for Prevention, Diagnosis and Treatment of Medication and Radiation-related Bone Diseases of the Head and Neck, University of Padua, Padova*

*** *SC Oncologia, ASO Alessandria*

_ Introduzione

L'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) da farmaci è una entità nosologica nota da oltre un decennio¹ e recentemente 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»².

La classe di farmaci più frequentemente associata al rischio di ONJ è rappresentata dai bisfosfonati (in particolare amino-bisfosfonati o Nitrogen-containing BisPhosphonate/NBP) e, recentemente, da denosumab (anticorpo monoclonale)³⁻⁶. Tali farmaci, caratterizzati da una prevalente azione anti-riassorbitiva nei confronti del metabolismo osseo trovano largo impiego per la prevenzione e il trattamento di lesioni scheletriche in pazienti con patologia onco-ematologica e per la cura di patologie osteometaboliche, prevalentemente osteoporosi primaria o secondaria. In questo articolo ci occuperemo solo di pazienti con patologia onco-ematologica. Oltre ai farmaci con azione anti-riassorbitiva, in questa ultima categoria di pazienti sono stati riportati casi di ONJ associati ad altri farmaci con prevalente attività anti-angiogenetica, quali: Bevacizumab e Aflibercept (farmaci anti-VEGF)⁷, Sunitinib, Sorafenib, Cabozantinib e Regorafenib (inibitori delle Tirosin-Kinasi/TKIs)^{8,9}, Everolimus e Temsirolimus (inibitori mTOR/mammalian target of rapamycin)¹⁰. Questi farmaci sono utilizzati per la prevenzione e il trattamento di differenti neoplasie metastatiche, hanno dimostrato potenzialità eziopatogenetiche nei confronti di ONJ, sia

in mono-somministrazione che, più di frequente, in associazione ai BP, e sono destinati a grande utilizzo in futuro.

Tra i farmaci anti-riassorbitivi, i BP sono ancora i più utilizzati in formulazioni invasive (e.v.) e per dosi cumulative/tempi elevati (con conseguente maggiore concentrazione nel compartimento osseo), esponendo tali soggetti a un maggiore rischio d'insorgenza di ONJ anche per l'azione sinergica di altri fattori di rischio fortemente associati alla patologia. Tra i fattori di rischio sistemici annoveriamo i trattamenti con farmaci chemioterapici e/o steroidei e la presenza di co-morbidità favorenti (ad esempio, diabete, anemia, immunosoppressione)¹¹⁻¹³. Mentre tra i fattori di rischio locali troviamo: la presenza di patologia infiammatoria dento-parodontale, le procedure chirurgiche dento-alveolare e l'utilizzo di dispositivi protesici incongrui (ad attività lesiva nei confronti della barriera meccanica mucosale)^{12,14}.

La presenza di diversi fattori di rischio nei pazienti oncologici li rende esposti a un rischio totale di ONJ compreso tra 0,2% e il 6,7%^{3,15}.

Pertanto, in questo gruppo di pazienti l'approccio preventivo deve iniziare ancor prima della somministrazione del farmaco associato al rischio di ONJ e deve proseguire regolarmente per tutta la durata del trattamento, attraverso l'azione sinergica di diverse figure professionali tra cui l'odontoiatra (gestione delle problematiche orali e loro prevenzione), l'onco-ematologo (gestione della patologia di base) e il medico curante e/o altri specialisti (gestione del dolore e delle comorbidità).

In particolare, l'odontoiatra ha progressiva-

mente assunto negli anni un ruolo fondamentale non solo nella diagnosi precoce di ONJ, attraverso l'intercettazione dei segni clinico-radiologici precoci della malattia, ma soprattutto nella sua prevenzione. È ampiamente documentato come l'incidenza di ONJ sia fortemente correlata a fattori di rischio locali.

Tali condizioni, influiscono sul profilo di rischio del paziente oncologico e devono, pertanto, essere opportunamente gestite dallo specialista della salute orale.

Gestione odontoiatrica del paziente oncologico a rischio di ONJ

La gestione odontoiatrica dei pazienti oncologici a rischio di ONJ prevede innanzitutto una distinzione fra due categorie di soggetti a rischio: pazienti in attesa di iniziare il trattamento; e pazienti in corso di trattamento con farmaci antiassorbitori e/o anti-angiogenetici ONJ-relati¹¹.

Per la prima categoria, le strategie preventive si basano sull'eliminazione dei fattori di rischio locali (quindi solo prevenzione primaria); per la seconda gli approcci preventivi sono di tipo sia primario sia secondario, ovvero riguardano non solo l'eliminazione dei fattori di rischio locali ma anche l'intercettazione di tutti i segni clinici e radiologici associati agli stadi precoci di malattia (diagnosi precoce).

Infine approfondiremo il management ad hoc delle patologie odontoiatriche, da risolvere sia prima dell'assunzione dei farmaci che durante e dopo la stessa; tale management è sempre finalizzato al raggiungimento/mantenimento di un adeguato stato di salute dento-parodontale^{11-14,16}.

Inoltre, va specificato che le procedure odontoiatriche vengono divise in tre categorie: 1) "indicate", in quanto necessarie per ridurre il rischio di ONJ; 2) "possibili", ovvero con rischio tendenzialmente basso ed eseguite a scopo elettivo; 3) "controindicate", ossia con rischio alto e/o benefici inconsistenti¹¹.

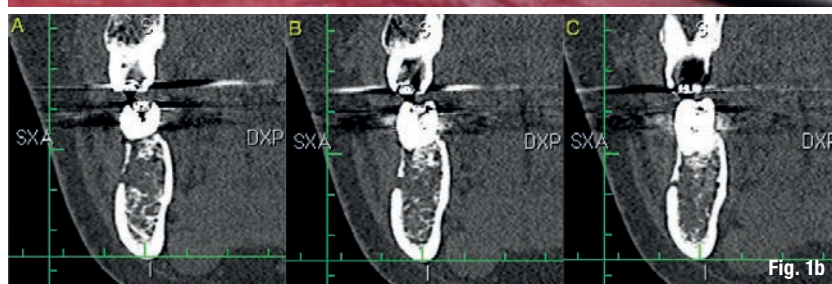
a Prevenzione primaria

Sia nel paziente in pre-terapia che in corso di terapia, le misure preventive primarie si basano sulla promozione di un buono stato di salute orale, con la programmazione di sedute d'igiene orale professionale, la comunicazione di corrette istruzioni per il mantenimento domiciliare e la validazione clinico-strumentale dello status di salute dento-parodontale (compresa la congruità dei restauri conservativi e dei restauri protesici fissi e mobili presenti) in tutto il periodo pre-, durante e post-assunzione dei farmaci associati a ONJ^{11,12,16-18}.

In caso di riscontro di patologie odontoiatriche in atto in pazienti in pre-terapia, queste andranno risolte sempre prima dell'assunzione di farmaci ONJ-relati; a meno che la terapia con farmaci associati a ONJ non sia improcrastinabile, in quel caso si attueranno gli stessi protocolli dei pazienti già in terapia.

Sia le procedure chirurgiche che quelle non chirurgiche atte all'eliminazione di focolai infettivi sono classificate come "indicate" e teoricamente esenti da complicanze post-operatorie nei pazienti che ancora non assumono farmaci ONJ-relati. Va precisato che dopo trattamenti invasivi (ovverosia, avulsioni dentarie semplici o complesse, chirurgia parodontale o endodonzia chirurgica) bisognerebbe attendere la completa guarigione ossea prima dell'inizio della terapia farmacologica (4-6 settimane)^{11,17}. Qualora la terapia farmacologica non sia programmabile dopo la completa guarigione dei siti chirurgici, le procedure chirurgiche prevedono gli stessi accorgimenti del paziente già esposto a farmaci associati a ONJ: devono essere quindi eseguite sotto profilassi antibiotica a largo spettro e andrà sempre ricercata la guarigione del sito chirurgico per prima intenzione attraverso l'esecuzione di lembi mucoperiosteali a spessore totale, anche nel caso di estrazioni semplici (si veda protocollo PROMaF al link <http://www.policlinico.pa.it/portal/index.php?option=displaypage&Itemid=264&top=page&SubMenu=>)¹⁹⁻²¹.

Figg. 1a, 1b Paziente in terapia con Denosumab per 8 cicli in seguito a riscontro di metastasi ossee da carcinoma mammario. Clinica: presenza di esposizione di osso alveolare a livello dell'elemento 3.7. Radiologia: alla TC in proiezione coronale si osserva area di osteolisi diffusa con area di sequestrazione del processo alveolare.

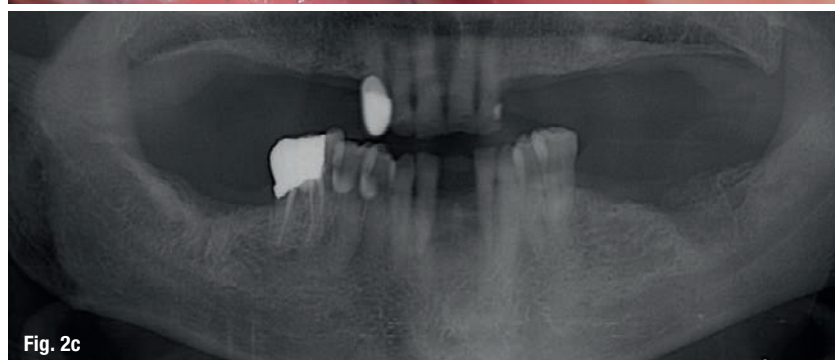
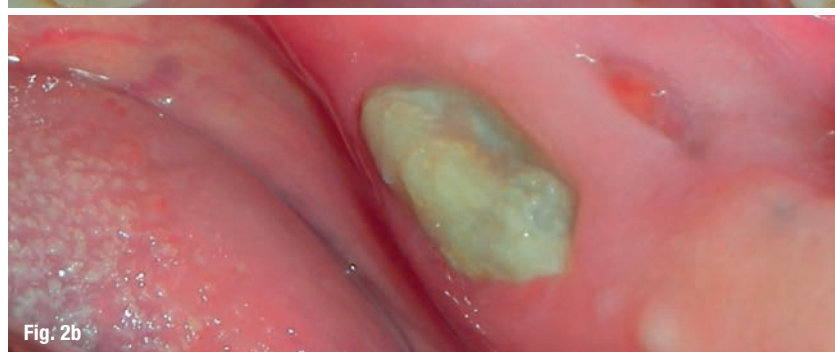


_b Prevenzione secondaria

Si attua nei pazienti già in corso di trattamento con farmaci anti-riassorbitivi e/o anti-angiogenetici ONJ-relati, ed è necessario intercettare tutti i segni clinici e radiologici, primari e secondari, associati agli stadi precoci di malattia, mediante controlli periodici (Figg. 1a, 1b, 2a-2c)^{14,22,23}.

Il segno maggiore di ONJ è l'esposizione dell'osso necrotico, che può essere presente o assente, associato o meno ai segni clinici minori, quali: gli ascessi odontogeni associati o meno a fistole mucose e/o cutanee; la mobilità dentaria a rapida insorgenza; alterazioni sensoriali del nervo alveolare inferiore, la presenza di sequestri spontanei, il trisma e le tumefazioni dei tessuti molli. Tutti questi segni clinici possono essere associati a dolore.

Fig. 2a-2c. Paziente in trattamento con acido zoledronico in seguito a diagnosi di mieloma multiplo. Clinica: presenza di fistola mucosa nel V sestante, in assenza di suppurazione, e di esposizione ossea associata a fistola mucosa nel IV. Radiologia: all'esame OPT si evidenzia la persistenza dell'alveolo post-estrattivo in zona V e VI sestante.



Nel caso di sospetto, la diagnosi clinica va correlata alle indagini strumentali radiologiche; al momento l'ortopantomografia (OPT) e le radiografie endorali sono classificate come indagini di I livello, mentre la TC (sia spirale sia CBCT) è classificata come esame diagnostico radiologico di II livello, da riservare a casi dubbi o complessi e da associare eventualmente alla risonanza magnetica^{13,22}.

I segni radiologici da valutare principalmente sono riportati in Tabella 1.

_c Management odontoiatrico

Il management dei pazienti oncologici a rischio di ONJ riguarda non solo tutte le procedure odontoiatriche che hanno come obiettivo la rimozione di focolai infettivi, ma anche tutti i trattamenti odontoiatrici riabilitativi.

Innanzitutto, sia le estrazioni semplici che complesse sono considerate "indicate" e necessarie se in presenza di focolai infettivi nei pazienti che assumono o hanno assunto farmaci ONJ-relati per il trattamento della patologia oncologica. Come precedentemente descritto, le avulsioni dentarie devono essere eseguite sotto profilassi antibiotica a largo spettro e andrà sempre ricercata la guarigione del sito chirurgico per prima intenzione attraverso l'esecuzione di lembi mucoperiosteali a spessore totale (si veda protocollo PROMaF). Inoltre, nei pazienti in terapia andrà valutata con l'oncologo l'eventuale sospensione della terapia (si veda Tabella 2).

Qualora la presenza di lesioni endodontiche e/o parodontali richiedano procedure chirurgiche (endonzia retrograda e/o chirurgia parodontale), andrà assicurata una copertura ossea stabile con lembo mucoperiosteale per la chiusura primaria del sito e prescritta la profilassi medica.

Diversamente, tutte le procedure chirurgiche pre-implantari e implantari sono sempre "controindicate", in quanto il rischio che il paziente onco-ematologico possa incorrere in evento avverso è molto elevato e non c'è un rapporto costo-beneficio favorevole.

Tutte le manovre non invasive, come le terapie conservative ed endodontiche sono classificate come "indicate", mentre l'ortodonzia è una procedura "possibile", avendo l'accortezza di applicare forze deboli¹⁸.

Anche la realizzazione di manufatti protesici, sia fissi sia mobili, è una procedura "possibile"; nel caso di protesi fissa bisognerà rispettare con attenzione l'ampiezza biologica ed eventualmente ricercare una chiusura del manufatto protesico sopra-gengivale. Le protesi mobili, "possibili", dovranno essere costantemente rivalutate nel tempo durante le visite di controllo, per evitare

| | Precoci | Tardivi |
|-----|--|--|
| OPT | <ul style="list-style-type: none"> - Ispessimento cresta alveolare e lamina dura - Persistenza alveolo post-estrattivo - Sequestro - Slargamento spazio parodontale | <ul style="list-style-type: none"> - Frattura patologica - Ispessimento canale NAI - Osteosclerosi diffusa - Radiopacità seno mascellare - Sequestro - Reazione periostale |
| TC | <ul style="list-style-type: none"> - Erosione corticale - Ispessimento cresta alveolare e lamina dura - Ispessimento trabecolare - Sclerosi midollare focale - Persistenza alveolo post-estrattivo - Sequestro - Slargamento spazio parodontale | <ul style="list-style-type: none"> - Fistola oro-antrale, oro-nasale, muco-cutanea - Frattura patologica - Ispessimento canale NAI - Osteolisi estesa del seno mascellare - Osteosclerosi diffusa - Sequestro - Reazione periostale - Sinusite |

Tab. 1_Segni radiologici precoci e tardivi (da *Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione*. SICMF-SIPMO 2003).

| Molecola | Inizio sospensione | Ripresa terapia |
|------------------|--------------------|-------------------|
| Bisfosfonati | 7 giorni prima | 30-45 giorni dopo |
| Denosumab (AR) | 7 giorni prima | 30-45 giorni dopo |
| Becavizumab (AA) | 40-50 giorni prima | 30-45 giorni dopo |
| Sunitinib (AA) | 7 giorni prima | 30-45 giorni dopo |

Tab. 2_Periodo di sospensione della terapia farmacologica nel paziente oncologico da Protocollo Prevenzione e Ricerca sull'Osteonecrosi delle ossa Mascellari da Farmaci (PROMaF).

che possano traumatizzare la mucosa orale creando decubiti¹⁸.

Queste informazioni insieme ai protocolli terapeutici dell'ONJ sono state oggetto di un importante lavoro di *consensus* da parte di due società scientifiche italiane, la SIPMO (www.sipmo.it) e la SICMF (www.sicmf.org), che è approdato nella stesura della versione 1.1. delle raccomandazioni per ONJ, scaricabile gratuitamente al link <http://www.sipmo.it/raccomandazioni-clinico-terapeutiche-sull'osteonecrosi-delle-ossa-mascellari-associata-a-bisfosfonati-e-sua-prevenzione/>¹¹.

Ad oggi, lo stesso gruppo di lavoro sta studiando la versione 2.0, insieme a un progetto di aggiornamento sul territorio nazionale in collaborazione con CAO.

Parallelamente, il Settore di ricerca in Medicina orale di Palermo è sempre stato attento al problema dell'ONJ, sia attraverso la collaborazione con la SIPMO sia con lo sviluppo del protocollo PROMaB (Prevenzione e Ricerca sull'Osteonecrosi delle Ossa Mascellari da Bisfosfonati), e poi con il percorso PROMaF (Prevenzione e Ricerca sull'Osteonecrosi delle Ossa Mascellari da Farmaci), all'interno dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone" di Palermo¹⁹.

Ulteriore prodotto di questo impegno è rappresentato dalla creazione del portale web OnOff (<http://onoff.sipmo.it/>) nato dall'idea della prof. ssa Giuseppina Campisi (AOUP "P. Giaccone", Pa-

lermo), del prof. Natale D'Alessandro⁺ (AOUP "P. Giaccone", Palermo), dal prof. Lorenzo Lo Muzio (presidente SIPMO) e della dott.ssa Olga di Fede (ricercatrice UNIPA), finalizzato alla raccolta di dati anamnestici, clinici e radiologici relativi ai pazienti affetti da osteonecrosi delle ossa mascellari associata all'utilizzo di farmaci. La raccolta dati potrà essere effettuata, in forma gratuita, in tutti i centri che ne faranno richiesta. Si tratta di un database dei casi di ONJ che permetterà di raccogliere i casi clinici di ONJ, e tutte le variabili associate all'evento avverso, collaborando così con l'AIFA per la segnalazione dei nuovi casi. La realizzazione di questo progetto permetterà di potere abbattere i bias derivanti da un'imprecisa raccolta di dati relativi a questa emergente e severa patologia, determinando un maggior controllo dell'incidenza dei nuovi casi e un rapido sistema di second opinion per il management.

Inoltre, recentemente è stata rilasciata l'app DoctOral, gratuita e disponibile sia per sistemi iOS (su iTunes) che Android (su Google Play), in grado di fornire agli operatori del settore sanitario e agli studenti di medicina e di odontoiatria, un percorso guidato non solo per la gestione odontoiatrica del paziente a rischio di osteonecrosi delle ossa mascellari farmaco-relata, ma anche per il riconoscimento di lesioni del cavo orale.

_Home message

Nonostante l'ONJ sia una patologia severa e

debilitante, si sono fatti grandi passi avanti nella sua cura e prevenzione. Per questo, non si può più pensare di evitare i trattamenti nei pazienti in cura con farmaci associati alla ONJ. È compito di tutti gli odontoiatri e professionisti della salute orale assicurare un'efficace comunicazione con il paziente e una valida collaborazione con i medici

prescrittori al fine di prevenire tutte le complicanze legate all'osteonecrosi delle ossa mascellari, che possono e devono essere al più evitate. Se si crede che l'odontoiatria sia una disciplina importante per la salute generale del paziente, l'odontoiatra non può non fare la sua parte al servizio della sanità generale.

_bibliografia

implants

- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Sep;61(9):1115-7.
- Ministero della salute: Raccomandazioni per la promozione della salute orale, la prevenzione delle patologie orali e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattia neoplastica. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2139_allegato.pdf.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Oct;72(10):1938-56. doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031.
- Kyrgidis, A. and Toulis, K. A. (2010): Denosumab-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int* 22(1): 369-370.
- Stopeck, A.T., Lipton, A., et al. (2010): 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.
- Saad, F., Brown, J. E., et al. (2012): Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 23(5): 1341-7.
- AIFA (2010-a): Nota informava importante su Avastin (bevacizumab) del 30/11/2010. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-avastin-bevacizumab-del-30112010>.
- Brunello, A., Saia, G., et al. (2009): Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Bone* 44(1): 173- 175.
- AIFA (2010-b): Nota informava importante sul Sunitinib (Sutent) del 30/11/2010. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-sul-sunitinib-sutent-del-30112010>.
- Giancola F, Campisi G, Lo Russo L, Muzio LL, Di Fede O. Osteonecrosis of the jaw related to everolimus and bisphosphonate: a unique case report? *Ann Stomatol (Roma)*. 2013 Oct 24;4(Suppl 2):20-1.eCollection 2013. PubMed PMID: 24353782; PubMed Central PMCID: PMC3860225.
- Bedogni A., Campisi G., Fusco V., Agrillo A. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione. SICMF – SIPMO. 2013.
- Fede, S., Kumar, N., et al. (2009): Dental management of patients at risk of osteonecrosis of the jaws: a critical review. *Oral Dis* 15(8): 527-537.
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., et al. (2009): American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 67(5 Suppl): 2-12.
- Campisi G, Fedele S, Fusco V, Pizzo G, Di Fede O, Bedogni A. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol*. 2014 Feb;10(2):257-75. doi: 10.2217/fon.13.211. Review. PubMed PMID: 24490612.
- Dodson TB. The Frequency of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw and its Associated Risk Factors. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2015 Nov;27(4):509-16. doi: 10.1016/j.coms.2015.06.003. Epub 2015 Sep 9. Review. PubMed PMID: 26362367.
- Kyrgidis, A., Teleioudis, Z., et al. (2010): The role of dental hygienist in the prevention of osteonecrosis of the jaw in patients wearing dentures. *Int J Dent Hyg* 8(2): 154.
- Scully, C., Kumar, N., et al. (2010): Hot topics in special care dentistry: 9. Bisphosphonates. *Dent Update* 37(1): 63.
- Pemberton, M. N. (2010): Osteonecrosis of the jaw. Note on dental procedures. *BMJ* 340: c1317.
- Lodi G, Sardella A, Salis A, Demarosi F, Tarozzi M, Carrassi A. Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Jan;68(1):107-10.
- Scoletta M, Arduino PG, Pol R, Arata V, Silvestri S, Chiecchio A, Mozzati M. Initial experience on the outcome of teeth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: a cautionary report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Feb;69(2):456-62.
- Protocollo PROMaF (Prevenzione e Ricerca sull'Osteonecrosi delle Ossa Mascellari da Farmaci). Dicembre 2014. <http://www.policlinico.pa.it/portal/pdf/news/2014/PROMaF/PROMaFOperatoriSanitari-dic2014.pdf>.
- C Bedogni A, Fedele S, Bedogni G, Scoletta M, Favia G, Colella G, Agrillo A, Bettini G, Di Fede O, Oteri G, Fusco V, Gabriele M, Ottolenghi L, Valsecchi S, Porter S, Petrucci M, Arduino P, D'Amato S, Ungari C, Fung Polly PL, Saia G, Campisi G. Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Sep;52(7):603-8. doi: 10.1016/j.bjoms.2014.04.009. Epub 2014 May 22. PubMed PMID: 24856927.
- Fede S, Bedogni G, Scoletta M, Favia G, Colella G, Agrillo A, Bettini G, Di Fede O, Oteri G, Fusco V, Gabriele M, Ottolenghi L, Valsecchi S, Porter S, Fung PP, Saia G, Campisi G, Bedogni A. Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Jan;53(1):13-7. doi: 10.1016/j.bjoms.2014.09.001. Epub 2014 Oct 2. PubMed PMID: 25282593.