

Osteonecrosi dei mascellari associata a bisfosfonati, denosumab e farmaci anti-angiogenetici nei pazienti oncologici e osteoporotici: diagnosi e terapia

Osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonates, denosumab and anti-angiogenics in cancer and osteoporotic patients: diagnosis and management

G. Campisi^a, A. Bedogni^b, O. Di Fede^a, P. Vescovi^c, V. Fusco^d, L. Lo Muzio^e

^a Settore di Medicina Orale, Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo

^b OC di Odontoiatria e Chirurgia Maxillo-Facciale, Dipartimento di Chirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

^c Sezione di Odontostomatologia, Dipartimento di Scienze Otorino-Odonto-Oftalmologiche e Cervico-Facciali, Università degli Studi di Parma

^d UO di Oncologia, Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, Azienda Ospedaliera di Alessandria

^e Sezione di Scienze Stomatologiche, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia

Ricevuto il 3 maggio 2013
Accettato il 18 settembre 2013

*Autore di riferimento
Giuseppina Campisi
campisi@odonto.unipa.it

RIASSUNTO

Obiettivi. Fornire un percorso utile alla diagnosi e al trattamento dell'osteonecrosi delle ossa mascellari (solitamente definita ONJ, OsteoNecrosis of the Jaws). **Materiali e metodi.** Gli autori del lavoro, recentemente estensori e collaboratori – su mandato della Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale (SICMF) e della Società Italiana di Patologia e Medicina Orale (SIPMO), delle *Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione* – hanno esaminato le informazioni scientifiche disponibili in merito alla ONJ associata all'assunzione sia di bisfosfonati sia di denosumab e/o anti-angiogenetici, e revisionato l'epidemiologia, i fattori di rischio, la clinica e i criteri diagnostici. Vengono proposti protocolli di prevenzione primaria e secondaria, di management odontoiatrico e terapia della ONJ sia per il paziente oncologico sia per il paziente non oncologico, principalmente osteoporotico. **Risultati e conclusioni.** L'osteonecrosi delle ossa mascellari da bisfosfonati, ma anche, negli ultimi anni, da denosumab e anti-angiogenetici, si può considerare la più emergente delle patologie odontoiatriche severe: negli ultimi 10 anni si sono registrati migliaia di casi in letteratura, con importanti implicazioni sulla qualità di vita del paziente. La comunità medica e odontoiatrica ha percepito in questi anni la severità della patologia, ma anche la necessità di darsi regole e ridisegnare il percorso preventivo e assistenziale di tale malattia: in tutte le nazioni industrializzate, e parimenti in Italia, sono state stilate linee guida o raccomandazioni per la prevenzione e cura della ONJ, malattia inizialmente

associata solo ai bisfosfonati per via endovenosa in pazienti oncologici, ma poi rilevata, sebbene con frequenza inferiore, anche nei pazienti non oncologici, principalmente osteoporotici, in terapia con bisfosfonati per os.

Parole chiave: Osteonecrosi dei mascellari | Bisfosfonati | Anti-angiogenetici | Denosumab | Patologia orale

ABSTRACT

Objectives. *The present work aims at providing clinicians with a useful guide for diagnosis and management of osteonecrosis of the jaws (usually defined ONJ).* **Materials and methods.** *The authors, directly involved with the recent publication of the Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione, endorsed by Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale (SICMF) and Società Italiana di Patologia e Medicina Orale (SIPMO), reviewed the relevant literature on ONJ associated with bisphosphonates, denosumab and anti-angiogenic drugs. They report all known epidemiological data and describe the clinical features of the disease; they also display the local and systemic risk factors associated with ONJ development, and present novel criteria for the diagnosis and staging of ONJ. Finally, they provide recommendations for prevention and dental management of cancer and non-cancer, mainly osteoporotic, patients, and summarize the medical and surgical therapies to be used in case of established ONJ.* **Results and conclusions.** *ONJ, which is usually associated with bisphosphonates and more recently also with denosumab and anti-angiogenic drugs, is one of the most emergent among severe oral diseases, with important implications for the patient's quality of life: in the last decade, thousands of cases have been reported in the literature. The medical and dental communities fear the severity of this condition and solicit for rules, protocols, preventive measures for patients at risk of bisphosphonate related ONJ occurrence, as well as therapies for established ONJ. This effort has been carried out extensively in several countries, including Italy with the support of the Italian SICMF and SIPMO, leading to the publication of expert panel recommendations for prevention and therapy of ONJ, both in cancer and less frequently non-cancer (mainly osteoporotic) patients.*

Key words: Jaw osteonecrosis | Bisphosphonates | Anti-angiogenics | Denosumab | Oral pathology

1. Introduzione

L'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-correlata, prevalentemente associata a bisfosfonati e diffusamente denominata anche BRONJ (vale a dire Bisphosphonate Related ONJ), è davvero la più emergente delle patologie odontoiatriche severe: negli ultimi 8 anni si è passati da isolati report a migliaia di casi nella letteratura internazionale. Si tratta di un evento avverso associato all'assunzione di farmaci con proprietà anti-riassorbitiva, quali i bisfosfonati (BP) e il denosumab o i farmaci anti-angiogenetici; tale patologia si presenta in forma tanto severa quanto disabilitante, ragione per la quale la comunità medica e odontoiatrica sta percependo la necessità di adottare e divulgare regole e protocolli per la tutela del diritto alla salute del paziente.

Con queste premesse, nel 2010 la Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale (SICMF) e la Società Italiana di Patologia e Medicina Orale (SIPMO) hanno raccolto la sfida di esaminare in maniera organica le informazioni scientifiche disponibili e di

proporre nel 2012, dopo un ampio consensus tra gli esperti di entrambi le Società, le raccomandazioni per la prevenzione e cura, in particolare, della BRONJ, che rimane a oggi, tra le forme di ONJ, quella a maggiore impatto epidemiologico. Nel presente dossier si è cercato di elaborare una sintesi della patologia BRONJ e delle altre forme di ONJ a essa assimilabili per clinica e iter diagnostico-terapeutico, ma associate ad altri farmaci "anti-resorptive" o anti-angiogenetici, di descriverne i fattori di rischio, di fornire informazioni sulla diagnosi e la terapia. Ampio spazio è stato riservato ai protocolli di prevenzione e di management odontoiatrico dei pazienti a rischio.

La trattazione prevede la distinzione tra paziente oncologico (per la terapie con BP e/o anti-angiogenetico; con denosumab) e non oncologico (terapie con BP), per permettere una più facile applicazione in campo clinico da parte del lettore. La parte relativa alla tematica BRONJ è tratta dalle *Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione*, redatte dalla commissione di esperti SICMF-SIPMO [1].

■ 2. Osteonecrosi dei mascellari associata a bisfosfonati (BRONJ)

La BRONJ è stata definita come “una reazione avversa farmaco-correlata, caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi dell'osso mandibolare e/o mascellare di soggetti esposti al trattamento con amino-bisfosfonati, in assenza di un precedente trattamento radiante” [2].

I bisfosfonati (BP), comunemente detti anche bifosfonati o difosfonati, sono un gruppo di farmaci impiegati nel trattamento di patologie che coinvolgono il sistema scheletrico: patologie oncologiche ed ematologiche (per esempio ipercalcemia maligna, metastasi ossee da tumori solidi di varia ori-

gine – carcinoma mammario, prostatico, renale – e mieloma multiplo) e patologie osteometaboliche benigne (per esempio osteoporosi e malattia di Paget). Gli amino-BP (N-BP), in particolare, sono la classe di bisfosfonati più comunemente utilizzata e associata a BRONJ dalla letteratura (tab. I).

Dal 2003, anno della prima segnalazione di esposizione di osso necrotico in cavo orale in pazienti oncologici a seguito di trattamento con N-BP [3], a oggi sono stati riportati nel mondo più di 2.400 casi di BRONJ [4] tra case report e serie cliniche retrospettive, e sono stati anche presentati sistemi classificativi della patologia [5] con successive proposte di integrazione e modificazione a seguito delle scoperte scientifi-

Tab. I Amino-bisfosfonati (N-BP): principi attivi e specialità medicinali in commercio in Italia

Principio attivo	Indicazioni	Classe SSN	Formulazione	Via di somministrazione
Acido alendronico (sale sodico) (alendronato)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale ■ Trattamento dell'osteoporosi negli uomini ■ Trattamento e prevenzione dell'osteoporosi indotta dai glicocorticoidi 	A79	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cpr 70 mg ■ Cpr 10 mg 	Os
Acido alendronico (alendronato) + colecalciferolo (vit. D)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale in pazienti con carenza di vitamina D e che non assumono già terapia specifica 	A79 RR	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cpr 70 mg/5.600 UI 	Os
Acido ibandronico (sale monosodico monoidrato) (ibandronato)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Prevenzione di eventi scheletrici in pazienti affetti da tumore della mammella e metastasi ossee ■ Trattamento dell'ipercalcemia maligna 	H H	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cpr 50 mg ■ Fl 6 mg/6 mL 	Os Ev
Acido ibandronico (sale monosodico monoidrato) (ibandronato)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale in soggetti a elevato rischio di frattura 	A79 H	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cpr 150 mg ■ Fl 3 mg/3 mL 	Os Ev
Acido neridronico (sale sodico) (neridronato)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Osteogenesi imperfetta ■ Malattia di Paget 	A H	<ul style="list-style-type: none"> ■ Fl 25 mg/2 mL ■ Fl 100 mg/8 mL 	Ev/Im Ev
Acido pamidronico (sale disodico) (pamidronato)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affetti da tumore della mammella con metastasi ossee/mieloma multiplo con lesioni ossee ■ Trattamento dell'ipercalcemia maligna 	H	<ul style="list-style-type: none"> ■ Fl 15 mg/5 mL ■ Fl 30 mg/10 mL ■ Fl 60 mg/10 mL ■ Fl 90 mg/10 mL 	Ev
Acido risedronico (sale sodico) (risedronato)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Prevenzione degli eventi scheletrici nell'osteoporosi postmenopausale ■ Trattamento dell'osteoporosi negli uomini a elevato rischio di fratture ■ Mantenimento o aumento della massa ossea in terapia corticosteroidica prolungata sistemica postmenopausale 	A79	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cpr 35 mg ■ Cpr 5 mg ■ Cpr 75 mg 	Os
Acido zoledronico (monoidrato) (zoledronato)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Prevenzione di eventi scheletrici in pazienti affetti da tumori con metastasi ossee ■ Trattamento dell'ipercalcemia neoplastica 	H	<ul style="list-style-type: none"> ■ Fl 4 mg/5 mL 	Ev
Acido zoledronico (monoidrato) (zoledronato)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa e negli uomini con aumentato rischio di fratture, compresi quelli con recente frattura dell'anca da trauma lieve ■ Trattamento della malattia di Paget 	H	<ul style="list-style-type: none"> ■ Fl 5 mg/100 mL 	Ev

Legenda: SSN = Servizio Sanitario Nazionale; Cpr = compresse; Fl = flaconcino.

che al riguardo [6,7]. In realtà, il numero di casi accertati nella pratica clinica sembrerebbe decisamente superiore a quanto stimato [8] anche sul territorio italiano [9,10]. Alla luce dei dati di letteratura si può valutare che il rischio mediano di BRONJ dopo trattamento prolungato con N-BP per via endovenosa (ev) in pazienti onco-ematologici oscilla tra l'1% e il 10% a 2 anni dall'inizio del trattamento [11-13]. Occorre sottolineare che il rischio risulta più elevato per l'acido zoledronico rispetto al pamidronato [14,15] e maggiore quanto più alta è la dose cumulativa di farmaco somministrata [16], sebbene siano stati riportati anche casi di BRONJ a esordio precoce, dopo poche somministrazioni [17]. Non è noto, inoltre, di quanto e se si riduca il rischio di sviluppare BRONJ dopo sospensione della terapia; in alcuni casi di pazienti lungosopravvivenuti è stato infatti segnalato lo sviluppo tardivo di BRONJ [18].

Nei pazienti non oncologici, l'incidenza di BRONJ risulta essere molto bassa ed è stata stimata intorno a 0,7/100.000 persone/anno di esposizione [7]. Questi dati, ottenuti dividendo il numero di casi di BRONJ riportati per il numero di somministrazioni di alendronato a partire dalla sua data di immissione in commercio, potrebbero potenzialmente sottostimare il problema; dati derivanti da studi clinici indicherebbero infatti un'incidenza di ONJ in pazienti che assumono settimanalmente alendronato per os pari allo 0,01-0,04% [19].

L'alendronato, farmaco largamente utilizzato fra i N-BP per os, è anche quello in maggior misura implicato nei casi di ONJ: Reid et al. [20] hanno descritto 261 casi di BRONJ in soggetti in terapia con BP per os, la maggioranza dei quali con alendronato.

Ancora poco chiara è la patogenesi della BRONJ, sebbene probabilmente multifattoriale [17,21,22]. L'inibizione dell'attività degli osteoclasti e osteoblasti causerebbe una compromissione del rimodellamento osseo. Altro modello patogenetico ha suggerito che i BP potrebbero inibire l'angiogenesi nelle ossa mascellari e determinare una riduzione dell'assetto vascolare con danno alla microcircolazione, ischemia dell'osso e successiva necrosi avascolare [23]. La suscettibilità – in termini di predisposizione genetica, disfunzione del sistema coagulativo – giocherebbe un ruolo fondamentale nell'insorgenza della BRONJ [24].

Tra i fattori di rischio per l'insorgenza di ONJ individuati dalla comunità scientifica internazionale, seppur con differenze robuste, vengono annoverati quelli farmaco-correlati [11,12,14-16,25], le comorbilità [26-29], i fattori locali [16,30-35] (tab. II).

■ 3. Osteonecrosi dei mascellari associata a denosumab o farmaci anti-angiogenetici

Recentemente la ONJ è stata osservata in pazienti oncologici anche in corso di terapie con altri farmaci *anti-resorptive* (per esempio denosumab) [36] o con anti-angiogenetici [37], questi ultimi sia in combinazione con BP sia senza l'uso concomitante di BP.

■ 3.1 ONJ da denosumab

Il denosumab è un anticorpo monoclonale umano indicato per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale (Post-Menopausal Osteoporosis, PMO) ad aumentato rischio di fratture, della perdita ossea nell'artrite reumatoide (AR) e dell'aumentato rischio di fratture nella terapia ormonale ablativa in uomini con cancro alla prostata. Agisce complessando il RANK-L (RANK Ligand), proteina che opera come segnale primario nella promozione del riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti,

Tab. II Fattori di rischio per ONJ

Farmaco-correlati

- Molecola (zoledronato vs altri)
- Via di somministrazione (endovena vs orale)
- Dose cumulativa
- Durata del trattamento
- Chemioterapia (in caso di concomitante neoplasia)
- Utilizzo di steroidi
- Anti-angiogenetici (in caso di concomitante neoplasia)
- Talidomide
- Fattori di stimolazione eritropoietica

Comorbilità

- Diabete
- Artrite reumatoide
- Ipocalcemia, iperparatiroidismo
- Osteomalacia, ipovitaminosi D
- Insufficienza renale in dialisi
- Anemia

Locali

- Chirurgia dento-alveolare
 - a) Estrazione dentale
 - b) Chirurgia ossea
 - c) Chirurgia endodontica
 - d) Chirurgia parodontale
 - e) Chirurgia preimplantare
- Implantologia osteointegrata
- Patologia infiammatoria dento-parodontale o perimplantare
 - a) Parodontopatia cronica
 - b) Infezioni odontogene (ascesso parodontale, ascesso endodontico)
 - c) Lesione endo-periodontale
 - d) Perimplantite
 - e) Scarsa igiene orale
- Protesi rimovibili incongrue
- Condizioni anatomiche
 - a) Torus palatino
 - b) Tori linguali
 - c) Esostosi
 - d) Cresta miloioidea pronunciata

legandosi al recettore RANK. In numerose condizioni nelle quali si ha perdita di massa ossea vi è uno squilibrio tra il RANK-L (attivatore osteoclastico), che risulta aumentato, e l'osteoprotegerina (inibitore osteoclastico).

Sperimentazioni cliniche di fase III hanno dimostrato che il denosumab possiede un profilo di sicurezza paragonabile a quello dei BP e che può essere ugualmente o maggiormente efficace dei bisfosfonati nel prevenire la perdita ossea dovuta al trattamento della PMO, dell'AR o dell'osteopenia indotta da trattamenti antitumorali. D'altra parte si è rivelato vantaggioso per quanto riguarda la compliance da parte dei pazienti.

Il denosumab è stato di recente approvato a un dosaggio maggiore (120 mg sottocute ogni 4 settimane), rispetto alle indicazioni precedenti in cui viene prescritto con un dosaggio di 60 mg per un'altra indicazione d'uso, cioè per la prevenzione delle complicanze scheletriche delle metastasi ossee. La valutazione clinica si è basata su tre trial randomizzati in doppio cieco di "non-inferiorità" verso l'acido zoledronico, condotti rispettivamente nel carcinoma mammario metastatico, nel carcinoma prostatico e nei pazienti con metastasi ossee da altri tumori solidi o mieloma [38], non rivelando differenze nella sopravvivenza totale o nel tempo di progressione della patologia tra i gruppi. Un'analisi retrospettiva di sottogruppi ha suggerito che il denosumab potrebbe risultare associato a un minore beneficio rispetto all'acido zoledronico in pazienti con mieloma multiplo, ma ulteriori studi sono in corso in tale ambito. L'endpoint primario di questi studi è stato quello di calcolare il tempo d'insorgenza di una serie di eventi avversi scheletrici: fratture patologiche, radioterapia ossea, interventi chirurgici ossei e compressione del midollo spinale.

Un'analisi globale di questi studi ha mostrato che il 32,6% dei pazienti trattati con denosumab ha riportato un evento contro il 37,8% dei pazienti trattati con acido zoledronico; il tempo mediano fino al primo evento (endpoint primario nei tre trial) era di 842 giorni con denosumab rispetto a 592 giorni con acido zoledronico, una differenza di circa 8 mesi. Il tempo fino al primo evento non era inferiore con denosumab, ma significativamente più lungo. Il tempo intercorso fino a un aggravamento clinicamente significativo del dolore (almeno 2 punti su una scala da 0 a 10) era significativamente più lungo (di circa un mese) con denosumab in un solo trial. L'uso di analgesici non differiva in misura statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamento. L'incidenza degli effetti avversi gravi era pari al 56,3% e al 57,1%, rispettivamente, nei soggetti trattati con denosumab e in quelli esposti ad acido zoledronico,

mentre l'interruzione del trattamento a causa della comparsa di effetti avversi è stata riscontrata, rispettivamente, nel 12,4% vs il 13,1%. L'incidenza di ONJ è risultata maggiore in misura non statisticamente significativa nei soggetti trattati con denosumab rispetto a quelli esposti ad acido zoledronico (1,8% vs 1,3%) e nella maggior parte dei casi di osteonecrosi i pazienti che hanno ricevuto denosumab hanno riportato l'evento durante i primi 2 anni di trattamento (tempo mediano di trattamento prima dell'esordio di ONJ: 14 mesi).

I vantaggi del denosumab rispetto ai BP per i pazienti oncologici includono la via di somministrazione sottocutanea e la minore nefrotossicità, a fronte di un costo economico più elevato. Per quanto riguarda il rischio di ONJ, esso appare non diminuito rispetto allo zoledronato, per cui è indicata la massima attenzione e si raccomandano le misure di prevenzione adottate per i BP.

■ 3.2 ONJ da farmaci anti-angiogenetici

Nel biennio 2009-2010 due alert sono stati emanati dalla EMEA (ora European Medicines Agency, EMA) e ripresi dall'AIFA [39,40] dopo la segnalazione ai sistemi di farmacovigilanza di alcuni casi di ONJ in pazienti trattati con due farmaci anti-angiogenetici:

- bevacizumab, autorizzato dalla UE nel 2005 per il trattamento di prima linea dei pazienti con tumore metastatico del colon o del retto, per il trattamento del carcinoma mammario metastatico, del tumore polmonare non a piccole cellule non resecabile avanzato e metastatico o recidivante, del tumore a cellule renali avanzato e/o metastatico e del glioblastoma multiforme;
- sunitinib, autorizzato dalla UE nel 2006 per il trattamento del tumore gastrointestinale stromale non operabile e/o metastatico maligno dopo fallimento del trattamento con imatinib, nel carcinoma a cellule renali avanzato/metastatico e dei tumori pancreatici neuroendocrini ben differenziati non-resecabili o metastatici con progressione della malattia negli adulti.

La fonte AIFA rivela che il bevacizumab è stato somministrato, fino al 2010, a più di 800.000 pazienti affetti da cancro in tutto il mondo e sono stati segnalati, dalla casa produttrice, 55 casi di ONJ associati all'uso di questo farmaco. Per il sunitinib, il numero di pazienti trattati in tutto il mondo, fino al 2010, è stato stimato in 100.000 unità e, tra questi, si sono registrate 27 segnalazioni di evento avverso di ONJ. Nella maggior parte dei casi segnalati di ONJ da bevacizumab o sunitinib è stato

riportato il concomitante o precedente trattamento con BP, oltre alla presenza di altri fattori di rischio per ONJ (per esempio radioterapia, glucocorticoidi, procedure chirurgiche dento-alveolari, scarsa igiene orale, fumo).

La letteratura nazionale e internazionale, negli ultimi mesi, ha iniziato a fornire la raccolta di dati condotta in centri di riferimento, anche italiani, relativi a numerosi casi di ONJ in pazienti trattati con anti-angiogenetici (per esempio bevacizumab, sunitinib) insieme con BP e (in rari casi) senza BP [41]; in particolare, sembrano in aumento i casi di ONJ tra i pazienti con carcinoma renale e metastasi ossee, risultati inizialmente rari nelle prime casistiche.

■ 4. Clinica e iter diagnostico della ONJ

La definizione di ONJ associata a BP, estendibile anche alla ONJ da altri farmaci (denosumab o antiangiogenetici), è: “Reazione avversa farmaco-correlata, caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi dell’osso mandibolare e/o mascellare di soggetti esposti ai farmaci su indicati, in assenza di un precedente trattamento radiante” [2].

La forma classica di ONJ, la prima descritta dalla letteratura, prevede l’esposizione cronica di osso necrotico (da almeno 8 settimane); a questa forma classica oggi si accosta una forma non esposta, ampiamente registrata e riconosciuta dalla recente letteratura [42]. Altri segni comunemente registrati sono: alitosi, ascesso odontogeno, asimmetria mandibolare, fistola mucosa, fistola extraorale, mancata riparazione mucosa alveolare postestrattiva, mobilità dentale a rapida insorgenza, mobilità preternaturale della mandibola, con o senza occlusione conservata, parestesia/disestesia delle labbra, fuoriuscita di liquidi dal naso, secrezione purulenta, sequestro spontaneo di frammenti ossei, trisma e tumefazione dei tessuti molli.

Con riferimento ai sintomi, il dolore è di frequente riscontro nei pazienti con ONJ [43], ciononostante, in un numero elevato di pazienti, non sembra essere presente agli esordi della malattia [30]. Il dolore, sulla cui natura sono state avanzate diverse ipotesi (per esempio dolore neuropatico, infettivo, infiammatorio, miogeno), può presentarsi secondo varie modalità:

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

- dolore sinusitico;
- iperestesia o dolore di tipo trigeminale (che interessa selettivamente la branca nella sede di manifestazione della ONJ).

Il dolore è considerato anche un fattore aggravante la prognosi della malattia, perché spesso mal controllato e in taluni casi refrattario alla terapia medica. Il dolore, quando presente, è certamente il sintomo che più affligge il paziente affetto da ONJ. Spesso è molto intenso, anche notturno, e arriva a limitare in modo significativo la vita di relazione del paziente [44].

Il dolore tormenta di frequente i pazienti con neoplasie disseminate, che già fanno uso di farmaci oppioidi per la gestione del dolore scheletrico metastatico, senza peraltro ottenere un beneficio diretto sulla sintomatologia dolorosa associata alla ONJ. Il trattamento del sintomo dolore è un punto critico della terapia della ONJ.

In conclusione, l’esposizione di osso necrotico è oggi riconosciuta come segno clinico maggiore e quindi tale da soddisfare la diagnosi di ONJ in presenza di anamnesi farmacologica positiva per BP; a parte tale segno clinico maggiore, di recente è stato proposto di utilizzare a scopo diagnostico anche l’insieme dei segni clinici minori e dei sintomi che da soli o in associazione tra loro devono indurre quanto meno il sospetto di malattia o la sua diagnosi differenziale [1,2] (tab. III).

La presenza di uno o più segni clinici minori o sintomi, in un paziente oncologico in trattamento corrente o pregresso con BP/anti-angiogenetici/denosumab o non oncologico in trattamento prolungato con BP, anche quando imputabile a una causa dento-

Tab. III Segni clinici per la diagnosi di ONJ

Segno clinico maggiore

- Esposizione di osso necrotico in cavo orale

Segni clinici minori e sintomi (in ordine alfabetico)

- Alitosi
- Ascesso odontogeno
- Asimmetria mandibolare
- Dolore di origine dentale e osseo
- Fistola mucosa
- Fistola extraorale
- Fuoriuscita di liquidi dal naso
- Mancata riparazione mucosa alveolare postestrattiva
- Mobilità dentale a rapida insorgenza
 - Mobilità preternaturale della mandibola, con o senza occlusione conservata
 - Parestesia/disestesia delle labbra (segno di Vincent)*
 - Secrezione purulenta
 - Sequestro spontaneo di frammenti ossei
 - Trisma
 - Tumefazione dei tessuti molli

* Da irritazione del nervo alveolare inferiore/nervo infraorbitario.

parodontale documentata, dovrebbe quindi far porre il sospetto di malattia e motivare l'operatore a richiedere accertamenti radiologici per confermare o escludere tale sospetto (fig. 1).

La diagnosi di ONJ, al momento, si basa esclusivamente su dati clinici e radiologici [7,24,45]; l'accertamento biptico andrebbe eseguito solo per dirimere il sospetto di metastasi in sede mandibolare/mascellare [46].

La variante esposta della ONJ, per definizione, è caratterizzata clinicamente dalla presenza di osso necrotico, attraverso la mucosa orale o, in fase avanzata, attraverso la pelle del viso. Si localizza più frequentemente nella mandibola [4].

La diagnosi radiologica di ONJ è molto complessa, per l'assenza di segni peculiari di malattia in tutte le principali metodiche

d'indagine conosciute. Le tecniche radiologiche più utilizzate a oggi per porre il sospetto diagnostico di ONJ (indagini di primo livello) sono due: l'ortopantomografia (OPT) e le radiografie endorali, laddove la tomografia computerizzata (TC) [47], indagine di secondo livello, permette di porre la diagnosi definitiva di ONJ. L'OPT è utile soprattutto perché offre una visione d'insieme dei mascellari e permette di identificare grossolane alterazioni strutturali dell'osso (per esempio sequestri ossei, aree osteolitiche e aree di osteosclerosi) sebbene in fase avanzata, mentre non è in grado di differenziare la natura delle lesioni stesse, soprattutto se isolate. Di conseguenza, le lesioni della ONJ possono essere frequentemente misconosciute all'OPT e non è possibile distinguere tra tessuto patologico e tessuto osseo sano.

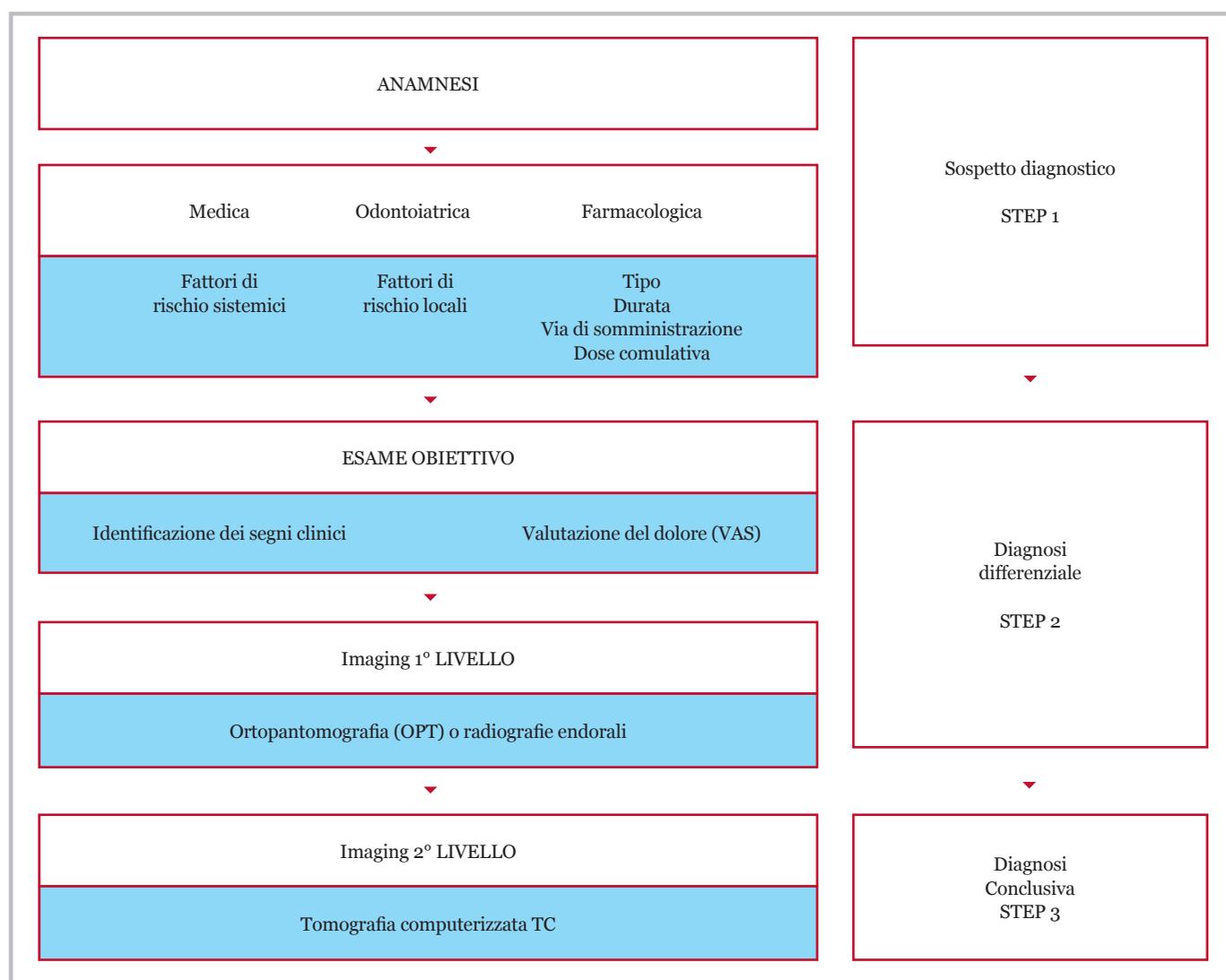


Fig. 1 Work-up diagnostico delle BRONJ [1]

La TC, in particolare nella versione TC spirale, ha una risoluzione di contrasto maggiore rispetto alla radiografia convenzionale e fornisce informazioni dettagliate sul numero e sulla natura di eventuali lesioni osteolitiche e osteosclerotiche presenti [48]; permette inoltre di indagare con precisione sia l'osso corticale sia l'osso trabecolare. La TC offre una visione completa delle strutture ossee e permette di discriminare con buona approssimazione tra tessuto osseo sano e patologico, fornendo, in molti casi, informazioni utili sull'estensione del processo. Il limite reale della TC potrebbe rivelarsi in futuro nello studio delle modificazioni ossee precoci della ONJ, ove la sua efficacia non è ancora ben documentata. Le ricostruzioni parassiali della TC Dentascan invece, essendo limitate ai soli processi dento-alveolari, non permettono di indagare correttamente i processi verticali della mandibola, spesso coinvolti anche in fase iniziale del processo osteonecrotico. Non è pertanto consigliabile l'utilizzo della TC Dentascan da sola per la diagnosi di ONJ.

> Stadiazione della ONJ

La prima classificazione in stadi della BRONJ, proposta nel 2007 dall'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), è stata modificata nel 2009 [49] e nel 2012 la commissione di esperti SICMF-SIPMO [1] ha proposto una nuova classificazione clinico-radiologica (tab. IV), nel tentativo di su-

perare le criticità evidenziate nella classificazione AAOMS del 2009, che ne limiterebbero la validità e l'applicazione clinica. Rispetto alla classificazione AAOMS 2009 esistono importanti differenze, tra cui in ordine:

- la mancanza dello stadio 0, con la conseguente ricollocazione dei casi di BRONJ senza esposizione ossea;
- la distinzione in stadi tiene in considerazione il coinvolgimento radiologico del mascellare affetto, utilizzando la TC come riferimento;
- il sintomo dolore, variabile indipendente dall'estensione del processo osteonecrotico, non viene più utilizzato come criterio differenziativo tra stadi diversi, ma solo per distinguere forme sintomatiche e non sintomatiche all'interno di uno stesso stadio; lo stesso concetto viene applicato alla suppurazione, che contribuisce a definire le forme sintomatiche;
- la distinzione in forme sintomatiche e asintomatiche degli stadi 1 e 2 di malattia secondo la classificazione SICMF-SIPMO evita il continuo passaggio di stadio (dallo stadio 1 al 2 e viceversa) dei pazienti con BRONJ, cui si assiste in conseguenza delle cicliche riacutizzazioni del processo infettivo e del dolore a esso associato;
- il sequestro osseo, inteso come distacco completo e conseguente espulsione (sia spontanea sia indotta dallo specialista con manovre non invasive) di un frammento o porzione

Tab. IV Segni clinici per la diagnosi di ONJ

Stadio 1	<p>BRONJ focale: in presenza di almeno un segno clinico minore e con un addensamento osseo alla TC limitato al solo processo dento-alveolare* della mandibola o del mascellare, con o senza altri segni radiologici precoci</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Segni clinici minori e sintomi: alitosi, ascesso odontogeno, asimmetria mandibolare, dolore di origine dentale e ossea, esposizione ossea, fistola mucosa, mancata riparazione mucosa alveolare postestrattiva, mobilità dentale a rapida insorgenza, parestesia/disestesia delle labbra, secrezione purulenta, sequestro spontaneo di frammenti ossei, trisma, tumefazione dei tessuti molli ■ Segni TC: ispessimento trabecolare, osteosclerosi midollare focale, con o senza ispessimento di cresta alveolare e lamina dura, persistenza dell'alveolo postestrattivo, slargamento dello spazio parodontale <ul style="list-style-type: none"> a) Asintomatica b) Sintomatica (presenza di dolore e/o suppurazione)
Stadio 2	<p>BRONJ diffusa: in presenza di almeno un segno clinico minore e con un addensamento osseo alla TC esteso anche al processo basale della mandibola o del mascellare, con o senza segni radiologici tardivi</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Segni clinici minori e sintomi: come per stadio 1 ■ Segni TC: osteosclerosi diffusa, con o senza fistola oro-antrale e oro-nasale, ispessimento del canale alveolare, reazione periostale, sequestro, sinusite <ul style="list-style-type: none"> a) Asintomatica b) Sintomatica (presenza di dolore e/o suppurazione)
Stadio 3	<p>BRONJ complicata: come in stadio 2, in presenza di uno o più dei seguenti segni</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Segni clinici minori: fistola extraorale, fuoriuscita di liquidi dal naso, mobilità preternaturale della mandibola con o senza occlusione conservata ■ Segni TC: fistola muco-cutanea, frattura patologica, osteolisi estesa al seno mascellare, osteosclerosi di zigomo e/o palato duro

* Per regione dento-alveolare s'intende quella struttura ossea anatomica che costituisce il supporto scheletrico degli elementi dentari. Per definizione, il processo dento-alveolare termina in senso cranio-caudale subito al di sotto della radice degli elementi dentari.
Fonte: Bedogni A, et al. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione. Padova: CLEUP 2013.

Tab. V Protocollo terapeutico della ONJ

Stadio 1: ONJ focale**Protocollo standard: terapia medico-chirurgica combinata**

- Chirurgia dento-alveolare
- Terapia antisettica topica
- Terapia antibiotica sistemica perioperatoria
- Sospensione perioperatoria di N-BP

Dettaglio per chirurgia dento-alveolare

- 1) Curettage osseo, eventualmente associato a sequestrectomia e/o fistolectomia (anestesia locale/loco-regionale) con utilizzo di lembi muco-periostei per la chiusura primaria del sito chirurgico, in assenza di tensione
- 2) Chirurgia resettiva marginale (anestesia locale/loco-regionale): asportazione di cassetto osseo dento-alveolare, osteoplastica di rimodellamento dei bordi, chiusura primaria del sito chirurgico con lembi muco-periostei, in assenza di tensione

Indicazione: recidiva di ONJ dopo curettage osseo

Consigliabile: impiego di piezochirurgia e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo su osso e mucose orali

Dettaglio per terapia antisettica topica

- Stadio 1a (assenza di suppurazione)
 - Clorexidina alcolica 0,2% (2 sciacqui/die) dal giorno dell'operazione fino alla guarigione del sito di intervento
- Stadio 1b (presenza di suppurazione)
 - Clorexidina alcolica 0,2% (2 sciacqui/die) da iniziare 1 settimana prima dell'intervento e continuare fino alla guarigione del sito chirurgico

Dettaglio per terapia antibiotica sistemica perioperatoria

- Stadio 1a (assenza di suppurazione)
 - Molecola: amoxicillina + acido clavulanico¹ (1 g x 3/die) o sultamicillina¹ (750 mg x 3/die). Possibile associazione con metronidazolo² (500 mg x 3/die). In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina
 - Via di somministrazione: per os
 - Durata: dal giorno dell'intervento per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico
- Stadio 1b (presenza di suppurazione)
 - Molecola: amoxicillina + acido clavulanico¹ (1 g x 3/die) o sultamicillina¹ (750 mg x 3/die) associata a metronidazolo² (500 mg x 3/die). In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina
 - Via di somministrazione: per os
 - Durata: da 1 settimana prima dell'intervento e continuare per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico

Dettaglio per sospensione perioperatoria di N-BP

- È consigliabile la sospensione dell'N-BP dal momento della chirurgia alla guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane), soprattutto nel caso di paziente oncologico in terapia con N-BP ev mensile, sentito il parere del medico prescrittore

Monitoraggio postoperatorio

- Visita di controllo a 1, 3, 6 e 12 mesi. Esame TC di controllo a 6 e 12 mesi. In caso di guarigione il paziente rientra nel follow-up

Protocolli alternativi: terapia medica non chirurgica

Da considerarsi dopo rifiuto da parte del paziente, o nell'impossibilità di applicazione del protocollo standard. La terapia medica non chirurgica consta di terapia antisettica di mantenimento con clorexidina non alcolica 0,12% (2 sciacqui/die per 7 giorni al mese) e di terapia antibiotica come per stadio 1b, da iniziare alla comparsa di dolore e suppurazione e proseguire per 7-10 giorni. Utile associare i seguenti presidi:

- biostimolazione (ozonoterapia, laser)
- ossigenoterapia iperbarica
- teriparatide (solo in paziente osteoporotico)

Stadio 2: ONJ diffusa**Protocollo standard: terapia medico-chirurgica combinata**

- Chirurgia resettiva
- Terapia antisettica topica
- Terapia antibiotica sistemica perioperatoria
- Sospensione perioperatoria di N-BP

Dettaglio per chirurgia resettiva

- 1) Marginale (anestesia loco-regionale o narcosi): asportazione di cassetto osseo dento-alveolare, osteoplastica di rimodellamento dei bordi, chiusura primaria del sito chirurgico con lembi muco-periostei in assenza di tensione
Indicazione: per localizzazione mandibolare di ONJ; consigliabile in prima istanza in pazienti in trattamento con N-BP per patologia osteometabolica
- 2) Segmentale (anestesia generale): asportazione a tutto spessore dell'osso coinvolto, inclusivo del periostio, per via intraorale esclusiva (mascellare) o intra/extraorale combinata (mandibola); conservazione dei tessuti molli (mucose e cute) nel sito di resezione ossea (consentita l'asportazione selettiva di fistole); ricostruzione mandibolare con placca in titanio in caso di emimandibulectomia; lembo di perone vascolarizzato in caso di mandibulectomia subtotale. Ricostruzione mascellare con lembo di Bichat per separazione delle cavità naso-sinusal; ricostruzione con lembo di perone vascolarizzato in caso di asportazione della mesostruttura; valutazione preoperatoria dei margini di resezione in tessuto osseo radiologicamente integro alla TC e RM; esame istologico separato dei margini di resezione
Indicazione: per localizzazione mascellare di ONJ, per recidiva di ONJ dopo resezione marginale della mandibola
Consigliabile: impiego di piezochirurgia e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo

Dettaglio per terapia antisettica topica

- Stadio 2a (assenza di suppurazione): clorexidina alcolica 0,2% (2 sciacqui/die) dal giorno dell'operazione fino alla guarigione del sito di intervento
- Stadio 2b (presenza di suppurazione): clorexidina alcolica 0,2% (2 sciacqui/die) da iniziare 1 settimana prima dell'intervento e fino alla guarigione del sito di intervento

Continua

Segue

Dettaglio per terapia antibiotica sistemica perioperatoria

- Stadio 2a (assenza di suppurazione)
 - Molecola: sulbactam/ampicillina¹ (1 g x 3/die) o ceftriaxone³ associata a metronidazolo² (500 mg x 3/die). In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina
 - Via di somministrazione:* sistemica ev
 - Durata:* dal giorno dell'intervento per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico
- Stadio 2b (presenza di suppurazione)
 - Preoperatorio: amoxicillina + acido clavulanico¹ (1 g x 3/die) o sultamicillina (750 mg x 2/die) associata a metronidazolo² (500 mg x 3/die)
 - Peri-postoperatorio: sulbactam/ampicillina¹ (1 g x 3/die) o ceftriaxone³ associata a metronidazolo² (500 mg x 3/die). In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina
 - Via di somministrazione:* per os preoperatoria, sistemica postoperatoria
 - Durata:* da iniziare 1 settimana prima dell'intervento e continuare per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico

Dettaglio per sospensione perioperatoria di N-BP

- È consigliabile la sospensione dell'N-BP dal momento della chirurgia alla guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane), soprattutto nel caso di un paziente oncologico in terapia con N-BP ev mensile, sentito il parere del medico prescrittore

Monitoraggio postoperatorio

- Visita di controllo a 1, 3, 6, 12 mesi. Esame TC di controllo a 6 e 12 mesi. In caso di guarigione il paziente rientra nel follow-up

Protocolli alternativi: terapia medica non chirurgica

Da considerarsi dopo rifiuto da parte del paziente, o nell'impossibilità di applicazione del protocollo standard. La terapia medica non chirurgica consta di terapia antisettica di mantenimento con clorexidina non alcolica 0,12% (2 sciacqui/die per 7 giorni al mese) e di terapia antibiotica come per lo stadio 1b, da iniziare alla comparsa di dolore e suppurazione e proseguire per 7-10 giorni. Utile associare i seguenti presidi:

- biostimolazione (ozonoterapia, laser)
- ossigenoterapia iperbarica
- teriparatide (solo in paziente osteoporotico)

Stadio 3: ONJ complicata**Protocollo standard: terapia medico-chirurgica combinata**

- Chirurgia resettiva
- Terapia antisettica topica
- Terapia antibiotica sistemica perioperatoria
- Sospensione perioperatoria di N-BP

Dettaglio per chirurgia resettiva

- Segmentale (anestesia generale): asportazione a tutto spessore dell'osso coinvolto, inclusivo del periostio, per via intraorale esclusiva (mascellare) o intra/extraorale combinata (mandibola); conservazione dei tessuti molli (mucose e cute) nel sito di resezione ossea (consentita asportazione selettiva di fistole); ricostruzione mandibolare con placca in titanio in caso di emimandibulectomia; lembo di perone vascolarizzato in caso di mandibulectomia subtotale. Ricostruzione mascellare con lembo di Bichat per separazione delle cavità naso-sinusal; ricostruzione con lembo di perone vascolarizzato in caso di asportazione della mesostruttura; valutazione preoperatoria dei margini di resezione in tessuto osseo radiologicamente integro alla TC e MR; esame istologico separato dei margini di resezione
- Indicazione:* pazienti in N-BP per malattie oncologiche, ovvero recidiva di ONJ dopo resezione marginale, in pazienti con malattia di base giudicata stabile dal curante
- Consigliabile:* impiego di piezochirurgia e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo

Dettaglio per terapia antisettica topica

- Clorexidina alcolica 0,2% (2 sciacqui/die) dal giorno dell'operazione fino alla guarigione del sito di intervento
- Consigliabile:* in presenza di importante secrezione purulenta, terapia antisettica preoperatoria come per stadio 2b

Dettaglio per terapia antibiotica sistemica perioperatoria

- Molecola: sulbactam/ampicillina¹ (1 g x 3/die) o ceftriaxone³ associata a metronidazolo² (500 mg x 3/die). In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina
- *Via di somministrazione:* sistemica ev
- *Durata:* dal giorno dell'intervento per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico
- Consigliabile:* in presenza di importante secrezione purulenta, terapia antibiotica preoperatoria come per stadio 2b

Dettaglio per sospensione perioperatoria di N-BP

- È consigliabile la sospensione dell'N-BP dal momento della chirurgia alla guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane), soprattutto nel caso di un paziente oncologico in terapia con N-BP ev mensile, sentito il parere del medico prescrittore

Monitoraggio postoperatorio

- Visita di controllo a 1, 3, 6, 12 mesi. Esame TC di controllo a 6 e 12 mesi. In caso di guarigione il paziente rientra nel follow-up di prevenzione della ONJ

Protocolli alternativi: terapia medica non chirurgica

Da considerarsi dopo rifiuto da parte del paziente, o nell'impossibilità di applicazione del protocollo standard. La terapia medica non chirurgica consta di terapia antisettica di mantenimento con clorexidina non alcolica 0,12% (2 sciacqui/die per 7 giorni al mese) e di terapia antibiotica come per stadio 1b, da iniziare alla comparsa di dolore e suppurazione e proseguire per 7-10 giorni. Utile associare i seguenti presidi:

- biostimolazione (ozonoterapia, laser)
- ossigenoterapia iperbarica
- teriparatide (solo in paziente osteoporotico)

¹ Attivi contro Gram-negativi e Gram-positivi β-lattamasi resistenti.

² Prevenzione delle infezioni postoperatorie causate da batteri anaerobi, particolarmente *Bacteroides* e cocchi Gram-positivi anaerobi.

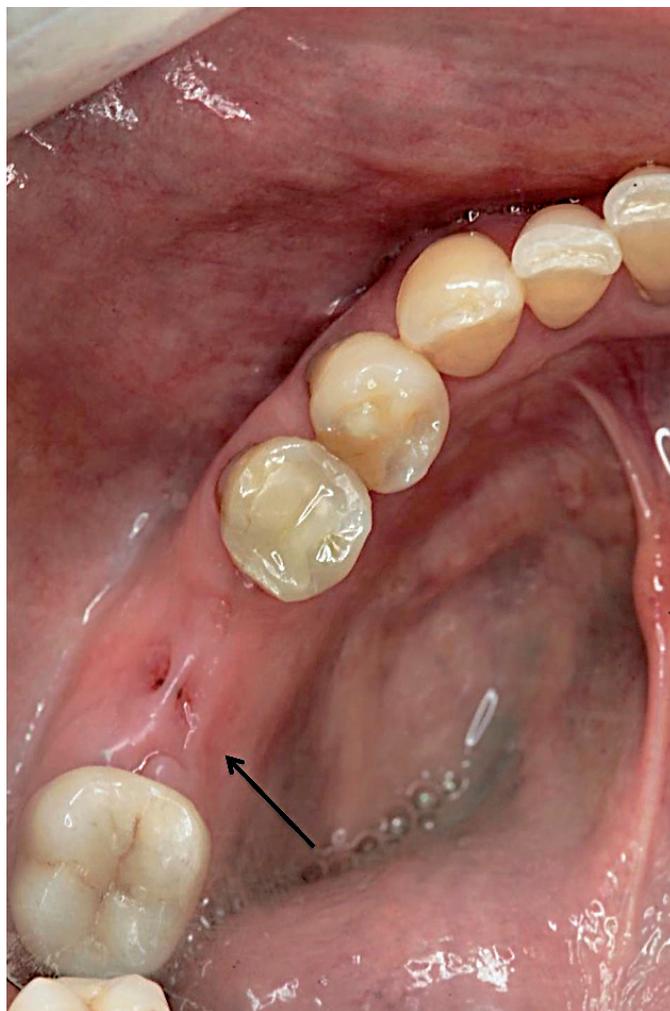
³ Attivi contro Gram-negativi o flora mista con presenza di Gram-negativi resistenti ai più comuni antibiotici; utile in pazienti defedati.

di tessuto osseo necrotico, non viene più considerato come segno clinico peggiorativo, come nel caso dello stadio 3 della AAOMS. È esperienza comune, infatti, che il sequestro di osso comporti nella maggior parte dei casi addirittura un miglioramento del quadro clinico, con successiva riepitelizzazione mucosa della sede coinvolta [50].

Il principale vantaggio del sistema classificativo SICMF-SIPMO è senza dubbio quello di allocare in modo omogeneo le diverse forme di BRONJ, per esempio facendo rientrare in uno stadio di malattia focale (stadio 1) buona parte delle forme di osteonecrosi associate all'utilizzo di N-BP orali o ev per malattie oste-

ometaboliche, che per esperienza comune sono spesso caratterizzate da un coinvolgimento osseo selettivo del processo dento-alveolare. Nello stadio 1 rientrerebbero anche forme precoci di BRONJ da N-BP ev in pazienti oncologici (fig. 2a-c). Nello stadio 2 verrebbero invece incluse tutte le forme conclamate di BRONJ associate a N-BP ev in pazienti oncologici e alcune forme avanzate da N-BP orali (fig. 3a,b). Infine, nello stadio 3 rientrano tutte le forme di BRONJ complicate (fig. 4a,b). L'ulteriore suddivisione degli stadi 1 e 2 in asintomatico (a) e sintomatico (b) permetterebbe di definire meglio le necessità terapeutiche dei pazienti (tab. V).

2a



2b



2c

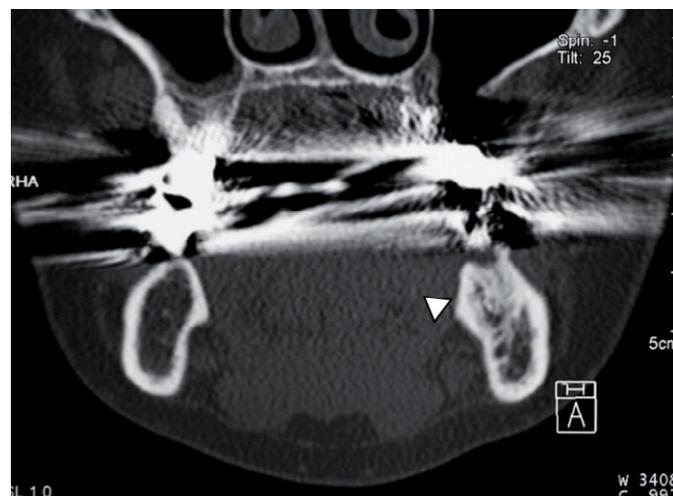


Fig. 2a-c Stadio 1 o focale (SICMF-SIPMO). Paziente in terapia con N-BP orali iniziata da più di 3 anni in seguito al riscontro di osteoporosi. a) Clinica: presenza di fistola mucosa con sondaggio osseo in esiti di estrazione semplice di elemento 36 (freccia nera). b,c) Radiologia: alla TC della mandibola in proiezione assiale si apprezza la presenza di addensamento osseo (osteosclerosi midollare focale) (freccia bianca in alto) a carico della regione molare-premolare sinistra, che nella proiezione coronale è confinata al processo dento-alveolare (freccia bianca in basso)

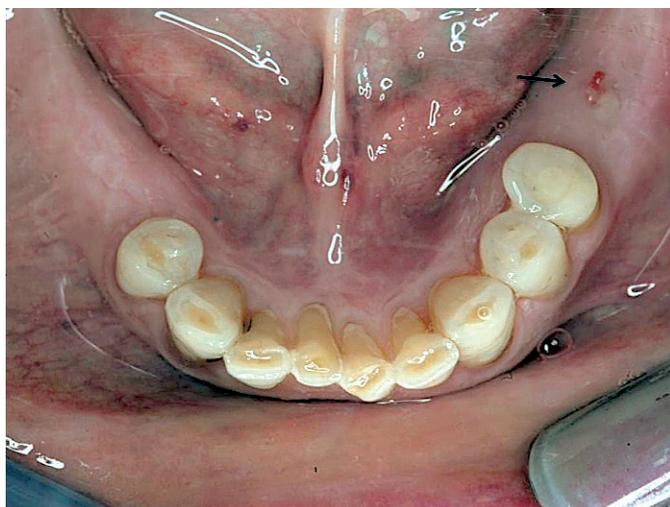
5. Storia naturale e prognosi della ONJ

La ONJ è stata descritta come un disordine cronico che presenta manifestazioni cliniche persistenti, spesso progressive, poco responsive alla terapia [3,30] e a oggi poco si conosce riguardo alla storia naturale, ai comportamenti a lungo termine e alla prognosi generale della ONJ.

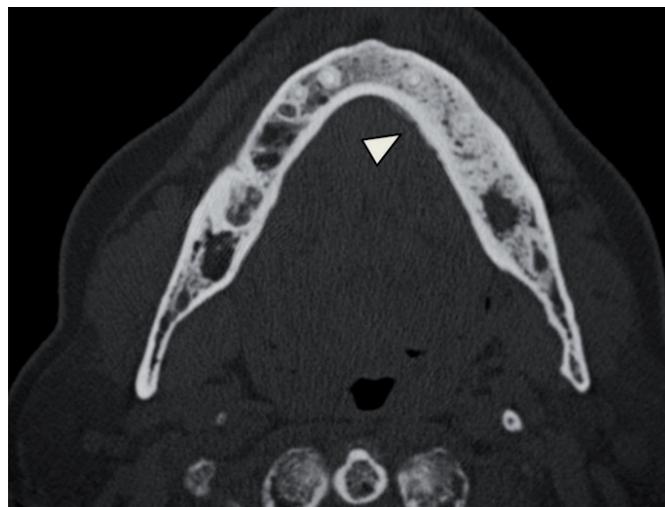
Si è in genere concordi sul fatto che l'interruzione della terapia farmacologica non modifichi sostanzialmente il decorso natu-

rale della malattia, soprattutto nei casi associati all'assunzione dei BP, a causa della lunga emivita e della persistenza di questi farmaci all'interno del tessuto osseo. Inoltre, non esistono forti evidenze che dimostrino la remissione delle manifestazioni cliniche (per esempio riepitelizzazione dell'esposizione di osso necrotico) e/o la riduzione dei sintomi dolorosi a seguito della sospensione dei BP. Di converso, la storia naturale della ONJ da denosumab può differire da quella causata dall'assunzione di

3a



3b



3c



3d

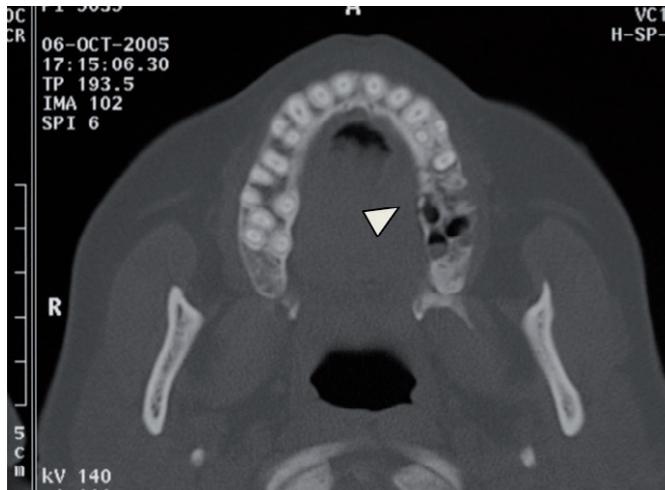


Fig. 3a-d Stadio 2 o diffuso (SICMF-SIPMO). Paziente in terapia con N-BP ev in seguito a riscontro di metastasi ossee da carcinoma prostatico. Clinica (a): presenza di fistola mucosa in sede crestale sinistra (freccia nera), in assenza di suppurazione, esito a distanza di estrazione semplice di elemento 36 per problemi di infezione dento-parodontale. Radiologia (b): alla TC in proiezione assiale si evidenzia osteosclerosi midollare diffusa, con interessamento dell'emimandibola destra fino alla regione canina controlaterale, associata alla presenza di piccole lacune osteolitiche, iniziale reazione periostale sul versante linguale e piccole interruzioni corticali dal lato sinistro. Paziente in terapia con N-BP ev in seguito a riscontro di metastasi ossee da carcinoma mammario. Clinica (c): presenza di esposizione ossea in regione molare superiore sinistra con evidenza di suppurazione; quadro postestrattivo. Radiologia (d): alla TC in proiezione assiale si evidenzia osteosclerosi midollare diffusa che interessa il mascellare sinistro dalla regione canina alla lamina pterigoidea; concomitano alcune interruzioni corticali a delimitare un'area di iniziale sequestrazione ossea del processo dento-alveolare

BP in quanto l'emivita di questo farmaco è più breve; il denosumab potrebbe facilitare il rimodellamento osseo e la remissione dei sintomi dopo la rimozione del tessuto osseo necrotico e la sospensione della terapia [51].

Il comportamento a lungo termine della ONJ è stato studiato in una piccola coorte di pazienti da O'Ryan et al. [52]: l'osteonecrosi può avere un decorso ricorrente e refrattario in circa un terzo dei soggetti, specialmente nel caso di eventi postestrattivi in pazienti con altri fattori di rischio.

Moretti et al. [53] hanno riportato che il decorso della ONJ è in genere caratterizzato da una progressiva riduzione dell'esposizione ossea e dei sintomi algici nella maggior parte degli individui affetti, indipendentemente dal regime terapeutico.

■ 6. Terapia della ONJ

■ 6.1 Terapia medica

La ONJ risulta difficile da gestire e rimane una grande sfida per ogni clinico (tab. V). Il trattamento non chirurgico mira a migliorare gli stadi della malattia e a bloccarne la progressione; esso comprende l'uso di disinfettanti per via orale (clorexidina digluconata allo 0,2%), antibiotici e supporto nutrizionale se richiesto.

In presenza di minimo osso esposto può essere effettuato anche un debridement superficiale per ridurre le incongruen-

ze ossee e limitare così lo stress a carico dei tessuti molli [7]. Gli antibiotici utilizzati nella terapia della ONJ sono numerosi (per esempio penicilline, cefalosporine, metronidazolo, chinolonici, clindamicina e lincomicina, ciprofloxacina, doxiciclina, eritromicina, spiromicina) e l'antibioticoterapia è considerata uno strumento di grande utilità nel trattamento della ONJ; tuttavia, non esistono a oggi prove di efficacia per specifiche molecole, anche in associazione tra loro, nel controllo della componente infettiva della ONJ e dei sintomi a essa correlati. Infine, la pressoché completa assenza di studi sperimentali randomizzati controllati sul trattamento antibiotico nei pazienti affetti da ONJ non permette di definire con sicurezza l'efficacia delle singole molecole nella cura di questa malattia.

Diverse sono le ragioni che motivano l'uso degli antibiotici, *in primis* il fatto che l'infezione è comunque una condizione che accompagna, se non determina, le manifestazioni cliniche della malattia, e la terapia antibiotica riveste quindi un ruolo decisivo nella gestione dei sintomi correlati. Infatti, due sono le principali ipotesi patogenetiche accreditate sul ruolo potenziale della colonizzazione batterica nell'origine e nella progressione della ONJ:

- l'infezione come evento iniziale (primario) nel meccanismo patogenetico [21,54,55];
- l'infezione come evento secondario all'instaurarsi della ONJ [7,56].

4a



4b

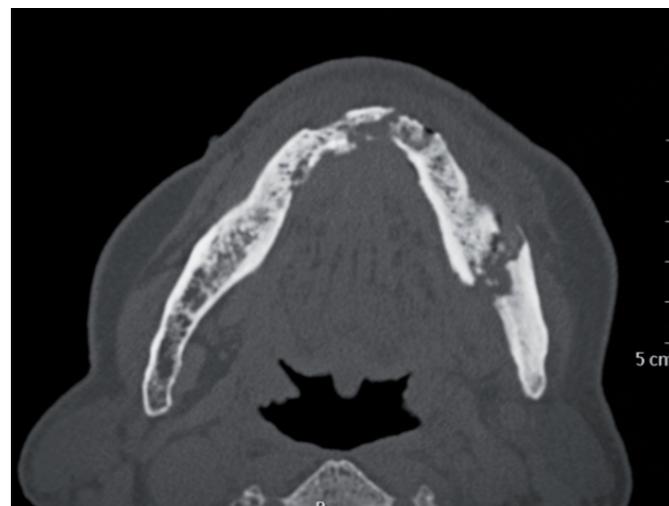


Fig. 4a,b Stadio 3 o complicato (SICMF-SIPMO). Paziente in terapia con N-BP ev in seguito a riscontro di mieloma multiplo. Clinica (a): presenza di multiple fistole cutanee sottomentali, in assenza di franca suppurazione. Radiologia (b): alla TC in proiezione assiale si nota la compresenza di frattura scomposta del corpo mandibolare e ampia area di sequestrazione del processo dento-alveolare omolaterale. Un secondo sequestro osseo è visibile in regione sinfisaria unitamente a ispessimento periostale che interessa tutta l'emimandibola sinistra

In assenza di conoscenze sufficienti sul ruolo dell'infezione nella patogenesi della ONJ, non è chiaro se la terapia antibiotica possa avere anche un ruolo primario o "eziologico" nella sua cura. Va comunque considerato che la ONJ in generale è un processo istopatologico che inizia a livello microscopico, per cui l'assenza di osso esposto nel cavo orale non significa necessariamente assenza di alterazioni istologiche dell'osso in senso necrotico; una ONJ in fase molto iniziale, quando ancora non è identificabile da un punto di vista clinico e radiologico, potrebbe avere già causato una ridotta resistenza meccanica e strutturale dell'osso alle infezioni, in caso di interruzione della barriera muco-gengivale [54].

Pertanto, la terapia antibiotica della ONJ è oggi basata più sull'esperienza clinica che non sull'evidenza, per quanto riguarda sia le molecole da utilizzare sia la via di somministrazione (i.e. per os, ev, im, topica) e lo schema di trattamento.

Tra i farmaci di prima scelta, l'utilizzo di antibiotici ad ampio spettro per os (per esempio amoxicillina/acido clavulanico, ampicillina/sulbactam, metronidazolo o clindamicina) rappresenta un valido supporto nella terapia farmacologica della ONJ; solo nei casi refrattari e severi di ONJ si rende necessaria la terapia con antibiotici per via intravenosa [1].

I pazienti con segni e sintomi non specifici (per esempio fistole oro-sinusali, dolore mandibolare) ma in assenza di osso necrotico esposto potrebbero trarre benefici dalla terapia antibiotica combinata con una terapia del dolore [7]. Il trattamento medico potrebbe essere indicato anche nei pazienti oncologici con una prognosi severa nei casi in cui non si potesse beneficiare di un trattamento chirurgico resettivo esteso [7].

Si ritiene che, in linea generale, l'uso degli antibiotici dovrebbe sempre associarsi ad altri trattamenti quando l'obiettivo terapeutico sia la risoluzione completa della ONJ. È riconosciuta, infatti, la refrattarietà delle malattie infettive dell'osso ad andamento cronico, quando gestite solo con antibioticoteraapia [57]. L'utilizzo dell'antibiotico come principale o unico presidio terapeutico dovrebbe essere limitato alla gestione delle fasi di riacutizzazione del processo infettivo e nei pazienti defedati in cui non sia possibile un trattamento più aggressivo. La componente infettiva del dolore in soggetti affetti da ONJ risponde bene al trattamento antibiotico nelle fasi iniziali di malattia, ma con il tempo tende a perdere di efficacia [16,58].

L'associazione antibiotica è da prediligere ogni qualvolta possibile, allo scopo di aumentare lo spettro di efficacia riducendo le complicanze farmaco-correlate; la via di somministrazione consigliabile è quella per os, limitando la via parenterale alle forme

più gravi o in concomitanza di trattamenti chirurgici invasivi.

L'utilizzo di antibiotici per uso topico, seppur descritto in letteratura, non ha a oggi dimostrato alcun vantaggio rispetto ai protocolli normalmente utilizzati nel trattamento della ONJ.

Si registra un'importante eterogeneità dei protocolli proposti in letteratura e, tenuto conto dell'esperienza clinica, si propone uno schema generale di utilizzo degli antibiotici basato sui seguenti principi:

- somministrazione di associazioni antibiotiche di penicilline (attive contro Gram-negativi e Gram-positivi β -lattamasi resistenti) e metronidazolo (attivo contro anaerobi, particolarmente *Bacteroides spp.* e cocchi Gram-positivi) come prima scelta;
- durata della terapia da un minimo di 7 giorni a un massimo di 14, a dosaggio pieno;
- via di somministrazione per os nel paziente non ospedalizzato (la somministrazione ev è preferibile in caso di ospedalizzazione per complicanze infettive o interventi chirurgici associati);
- molecole alternative (per esempio eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina) da utilizzarsi in caso di allergie a penicilline/cefalosporine, di comprovata inefficacia del trattamento standard, di disturbi legati all'assunzione o di problemi di funzionalità renale.

La riduzione della carica batterica nel cavo orale giocherebbe, inoltre, un ruolo importante nella gestione della ONJ minimizzando il rischio di sovrainfezione dell'osso esposto e la progressione della malattia. I pazienti affetti da ONJ dovrebbero essere attentamente educati a mantenere una buona igiene orale domiciliare, professionale e in generale un buon livello di salute orale. Tutto ciò diventa particolarmente rilevante per i pazienti oncologici – già a rischio a livello del cavo orale per l'insorgenza di mucositi e xerostomia, dovute ai farmaci antineoplastici assunti – che si troverebbero di fronte a un'ulteriore riduzione della qualità di vita (difficoltà durante la fonazione e la deglutizione, alterazioni estetiche, alitosi).

Un'ottima igiene orale necessita di adeguata motivazione, oltre che di strumenti (spazzolino, filo interdentale, scovolini, pulisci lingua, rilevatori di placca) e di istruzioni all'igiene orale professionale. La prevenzione della patologia orale inizia dalla rimozione della placca e del tartaro sia sopra sia sottogengivale (scaling e root planning).

Il trattamento del sintomo dolore è un punto critico della terapia della ONJ. Essendo un sintomo soggettivo che influenza spesso la scelta dei trattamenti o la loro successiva ripetizio-

ne, e vista la necessità di monitorare l'evoluzione del dolore nel tempo a fronte delle diverse terapie messe in atto, si propone quindi che venga di prassi eseguita una misurazione soggettiva del dolore riferito mediante l'utilizzo di una scala analogica visiva graduata (Visual Analogue Scale, VAS) da sottoporre al paziente al primo incontro e a ogni successiva visita di controllo, per monitorare l'andamento della malattia e l'efficacia dei trattamenti dal punto di vista non solo dell'operatore, ma anche del paziente [43,59,60]. Considerata la natura multimodale del dolore nella ONJ, è verosimile che sia necessario un approccio terapeutico parimenti multimodale, ove farmaci diversi agiscono su componenti distinte del dolore. Fatta eccezione per la componente algica "acuta" legata alla riattivazione del processo infettivo, la cui gestione è competenza dell'odontoiatra/chirurgo oro-maxillo-facciale attraverso la prescrizione di terapie specifiche (tab. V), la complessità del problema è tale da rendere necessario il coinvolgimento di altri specialisti.

L'uso di FANS, oppioidi, ketamina, neurolettici o altro per il trattamento del dolore cronico neuropatico in soggetti con ONJ dovrebbe essere gestito interamente da specialisti in terapia antalgica, per evitare di incorrere in fenomeni di intossicazione (per esempio oppioidi) o ridotta efficacia nel tempo.

Diversamente, la componente infettiva del dolore dovrebbe essere trattata dall'odontoiatra/chirurgo oro-maxillo-facciale che ha in carico il paziente, applicando protocolli standard e riservandosi di riferire il paziente a specialisti in malattie infettive in situazioni complesse che richiedano terapia endovenosa e ospedalizzazione (per esempio forme di ONJ refrattarie).

Oltre al controllo del dolore e delle infezioni, sono state suggerite altre strategie terapeutiche che potrebbero comportare un miglioramento del paziente con ONJ. L'uso sistemico a basse dosi di ormone parotideo ricombinante umano (teriparatide) sembra che induca una risoluzione dei segni clinici e dei sintomi della ONJ nei pazienti non oncologici. A oggi, però, si tratta di risultati provenienti da studi non controllati su piccoli gruppi non rilevanti [61,62].

Nell'ambito delle terapie mediche per la ONJ si annovera anche la biostimolazione dei tessuti mediante ozonoterapia e laserterapia.

> Ozonoterapia

Le più importanti caratteristiche dell'ozono [63,64] sono:

- il potere antimicrobico, contro batteri aerobi e anaerobi, miceti, virus;

- la stimolazione del sistema circolatorio, con incremento del tasso di emoglobina e dei globuli rossi e miglioramento dell'ossigenazione tissutale;
- la modulazione delle cellule immunitarie, agendo come una citochina, con aumento della fagocitosi e diapedesi dei fagociti;
- la riduzione del dolore.

L'applicazione dell'ozonoterapia nelle BRONJ si avvale di diversi presidi e metodi. È stato somministrato ozono topicamente mediante insufflazioni ripetute [65] o come olio ozonizzato [66] così come riportano i lavori sin qui pubblicati, che ipotizzano un effetto stimolante sulla neoangiogenesi e il sistema immunitario, con formazione di tessuto di granulazione a delimitare le aree di osso necrotico. La successiva espulsione del sequestro osseo lascerebbe spazio a un tessuto epiteliale in maturazione, che può portare alla completa copertura dell'osso vitale sottostante senza la necessità di ulteriori interventi chirurgici di chiusura dei tessuti.

Altri autori peraltro hanno osservato come l'evento sequestro possa verificarsi con discreta frequenza anche senza l'utilizzo dell'ozonoterapia [4,50]. Studi futuri dovranno stabilire i reali meccanismi d'azione dell'ozono sulle ONJ, in modo da correlare gli incoraggianti risultati clinici ottenuti con l'ausilio di questo sistema di biostimolazione.

Si ritiene a oggi che l'ozonoterapia possa essere impiegata come trattamento di supporto in particolari situazioni cliniche (per esempio impossibilità al trattamento chirurgico o rifiuto dello stesso, in caso di incompleta/assente guarigione dopo applicazione dei protocolli standard).

> Laserterapia medica

L'applicazione di laser a bassa intensità (Low Level Laser Therapy, LLLT) è stata riportata con successo nella gestione delle BRONJ [67,68]. L'effetto biostimolante di diverse lunghezze d'onda migliora i processi riparativi, aumenta la matrice ossea inorganica e l'indice mitotico degli osteoblasti, stimola la crescita dei vasi sanguigni e linfatici.

È stato riportato inoltre che la LLLT migliora la guarigione ossea nei siti traumatizzati e aumenta la mineralizzazione durante i processi rigenerativi dopo il posizionamento di impianti, stimolando l'attività e la differenziazione degli osteoblasti.

I benefici descritti nel trattamento della BRONJ consistono nella riduzione del dolore, dell'edema, delle dimensioni dell'esposizione ossea, della secrezione purulenta e dell'alitosi, sino alla guarigione completa delle mucose a distanza, pur in un numero limitato di casi [69].

La biostimolazione laser, praticabile con diverse lunghezze d'onda, è al momento consigliabile come cura di supporto quando si ritenga opportuno un trattamento non invasivo delle lesioni ossee in pazienti oncologici e non oncologici.

> Ossigenoterapia iperbarica

Si ricorda infine che per la cura della BRONJ è stata utilizzata anche l'ossigenoterapia iperbarica (OTI), trattamento incruento, attuato mediante respirazione di O₂ puro a pressione superiore a quella ambientale, in camere iperbariche pressurizzate ad aria. Il principio fondamentale dell'OTI consiste nell'incrementare la quota di O₂ disciolto nel plasma e permetterne la diffusione nei vari liquidi e tessuti. L'OTI è una procedura terapeutica volta ad assicurare il ripristino di condizioni normossiche nei tessuti che, per cause patogenetiche più svariate, vadano incontro a uno stato di sofferenza per carenza di ossigeno. Tra gli effetti positivi dell'OTI dimostrati sui tessuti umani, quelli d'interesse specifico sono il più rapido ed efficace controllo delle infezioni, l'aumento del potenziale di cicatrizzazione delle ferite (replicazione dei fibroblasti e della deposizione di collagene, stimolo all'epitelizzazione), lo stimolo alla neovascolarizzazione dei tessuti, la più veloce demarcazione del tessuto necrotico da quello ischemico ma recuperabile, la riduzione dell'infiammazione e dell'edema tissutale e, non ultimo, lo stimolo osteogenetico (mediato dalla mobilitazione delle cellule staminali endoteliali dal midollo osseo e dall'induzione di fattori di crescita e dei recettori per i fattori di crescita).

Per tutti questi motivi l'OTI ha trovato ampia applicazione anche nel trattamento delle infezioni croniche delle ossa mascellari, quali le osteoradionecrosi e le osteomieliti. L'idea dell'impiego medico dell'OTI nella BRONJ è emersa subito dopo la segnalazione dei primi casi, tra il 2003 e il 2006, quando si ipotizzò che la necrosi ossea dei mascellari dipendesse in larga misura dall'ischemia indotta dal farmaco.

La maggior parte dei dati attualmente disponibili sull'utilità dell'OTI nel trattamento della BRONJ deriva da serie cliniche di pazienti [70]. Se da un lato la pressione d'infusione dell'ossigeno usata in queste serie cliniche è simile tra i diversi protocolli (2-3 ATA), il numero e la durata delle sedute descritte varia, rispettivamente, da 10 a 40 minuti e da 60 a 120 minuti ciascuna.

Per cercare una risposta sul ruolo potenziale dell'OTI nel trattamento della BRONJ, è stato recentemente concluso uno studio randomizzato controllato su 46 pazienti, in cui è stato registrato un miglioramento della sintomatologia nel tempo, senza peraltro poter trarre conclusioni definitive [71].

In mancanza di risultati esaustivi è impossibile al momento parlare di efficacia dell'OTI nella cura della BRONJ, anche in considerazione del fatto che il trattamento iperbarico non si configurerebbe come una terapia eziopatogenetica della stessa.

■ 6.2 Terapia chirurgica dell'osteonecrosi

Il ruolo della terapia chirurgica nella cura della ONJ è molto dibattuto. Storicamente l'asportazione dell'osso necrotico, per quanto allargata potesse essere, è stata considerata un atto palliativo per l'elevata probabilità di recidiva a distanza, legata all'accumulo diffuso e persistente dei BP nello scheletro facciale. Per questo motivo la chirurgia resettiva è stata riservata per lungo tempo ai soli casi refrattari agli altri interventi e agli stadi avanzati di malattia [72].

In realtà è ormai chiarito che il ruolo della terapia medica è più limitato di quanto si sia finora creduto, e che quest'ultima offrirebbe una buona predicibilità di risultato solo nelle forme iniziali di osteonecrosi, mentre avrebbe scarsa, se non nulla, efficacia nel trattamento degli stadi avanzati di malattia. I risultati negativi riportati in letteratura per la chirurgia sembrano maggiormente associati al suo utilizzo nelle forme più avanzate di ONJ e in soggetti compromessi da un punto di vista generale, in confronto alla terapia medica. Quando terapia medica e chirurgica sono invece analizzate in relazione ad outcome specifici quali la guarigione clinica e la risoluzione del dolore, allora la chirurgia sembra più performante della terapia medica in tutti gli stadi di malattia [73,74].

Sulla base di questa crescente evidenza l'AAOMS ha recentemente enfatizzato il ruolo della chirurgia resettiva [75] nel ripristinare la forma e/o funzione, oltre che nel semplice controllo dei sintomi e nel ritardare la progressione della malattia. In letteratura è stata adottata una terminologia standardizzata per classificare le procedure chirurgiche resettive per i pazienti con ONJ (per esempio resezione marginale e segmentale) [60,76], mentre c'è una minore chiarezza terminologica in merito ai trattamenti chirurgici conservativi. È stata recentemente proposta una classificazione delle procedure chirurgiche in base all'estensione della malattia, suggerendo la procedura di assegnazione sulla base del dato di imaging radiologico mediante TC [2] (tab. IV). I trattamenti chirurgici conservativi (per esempio debridement o curettage osseo e sequestrectomia) differiscono dalla resezione chirurgica perché la rimozione dell'osso necrotico viene eseguita senza l'intenzione di raggiungere un margine di tessuto osseo normale in periferia [35,76]. Quando si utilizzano trattamenti chirurgici conservativi, il confine

tra osso normale e patologico è più spesso basato sull'identificazione intraoperatoria delle aree di osso vascolarizzato ai margini dell'osso ischemico (punto di sanguinamento) [77,78]. Questo approccio tuttavia non è consigliabile in pazienti con malattia ossea avanzata, in quanto è stato associato a un alto tasso di recidiva di ONJ [79]. Si noti che diversi metodi sono attualmente in fase di studio per facilitare l'identificazione dei margini ossei sani, comprese la marcatura dell'osso mediante tetraciclina [80] e una più dettagliata pianificazione chirurgica, basata su TC preoperatorie.

Sebbene alcuni autori sostengano la tesi della diretta compromissione vascolare della mucosa orale causata da accumulo di BP nella patogenesi della BRONJ [81], a oggi si ritiene che la mucosa orale possa essere tranquillamente risparmiata durante l'intervento per ONJ e che la stessa possa anche essere utilizzata per ottenere una stabile copertura mucosa del sito operato, una volta che l'osso necrotico sia stato completamente rimosso [60,76,82]. Alcuni studi suggeriscono l'uso di strumenti meno invasivi (laser o chirurgia piezoelettrica) in grado di ridurre i danni vascolari all'osso e promuovere una guarigione più veloce e indolore di tessuti molli e ossa [83]. Tuttavia, non vi sono ancora conferme a sostegno della loro superiorità rispetto agli strumenti rotanti tradizionali. Parimenti, il vantaggio dell'utilizzo combinato di chirurgia resettiva e gel piastrinico (Platelet-Rich Plasma, PRP) non è stato definitivamente chiarito [84].

Si riportano brevemente le descrizioni delle più frequenti procedure chirurgiche per la terapia della ONJ.

> Osteoplastica di superficie

Per "osteoplastica di superficie" è da intendersi una procedura chirurgica minimamente invasiva condotta con frese rotanti e senza l'ausilio di anestesia locale, allo scopo di rimuovere piccole asperità nel contesto di aree di osso esposto in cavo orale. Questa metodica non richiede lo scollamento di lembi muco-periostei né sutura. È utilizzata in particolare per eliminare conflitti in zone di osso esposto (per esempio linea obliqua interna della mandibola, tuber) che producono trauma da sfregamento sulla lingua o difficoltà a calzare la protesi. L'osteoplastica di superficie è un trattamento meramente palliativo ed è riservato ai casi giudicati non operabili, in associazione alle terapie mediche per il controllo del dolore e dell'infezione.

> Curettage dento-alveolare

Per "curettage osseo" (debridement, bone curettage) s'intende l'asportazione chirurgica del tessuto osseo necrotico sino all'i-

dentificazione di una superficie ossea sanguinante, seguita dalla chiusura completa del difetto mediante mobilizzazione di un lembo muco-periosteale. Questo intervento è condotto in anestesia loco-regionale o in narcosi, in relazione all'estensione del processo, alle condizioni cliniche e alla compliance del paziente. L'osso viene asportato per strati mediante l'uso di frese rotanti e, ove disponibili, strumenti a minore invasività (strumenti a ultrasuoni). Questo intervento prevede che l'osso necrotico non sia ancora separato dall'osso vitale circostante, altrimenti si tratterebbe di una sequestrectomia. L'utilizzo di strumenti scarsamente invasivi offre un teorico vantaggio nella manipolazione del tessuto osseo adiacente alle aree necrotiche.

L'intervento di "curettage dento-alveolare" prevede sempre, in aggiunta, un'osteoplastica della superficie ossea per eliminare possibili asperità residue e la chiusura completa del difetto mediante mobilizzazione di un lembo muco-periosteale. La chiusura in singolo o multiplo strato deve avvenire in assenza di tensione.

> Sequestrectomia

Il sequestro osseo consiste in una porzione di osso necrotico, includente o no elementi dentali, che si distacca progressivamente dall'osso circostante, il quale mantiene invece caratteristiche di vitalità. Il sequestro osseo è tipico dei processi osteonecrotici e osteomielitici cronici ed è un evento frequente anche nella ONJ [50]. Il sequestro è stato a lungo considerato un segno tardivo di ONJ, pur essendo tipicamente un segno precoce nell'osteomielite acuta dei mascellari.

Dati recenti sembrerebbero dimostrare che il sequestro nella ONJ in realtà non abbia una specifica collocazione temporale, potendo realizzarsi in qualunque fase della malattia. Infatti, nella ONJ il processo di sequestrazione richiede un tempo variabile che dipende da molteplici fattori, tra cui certamente la capacità residua di rimodellamento dell'osso in funzione della durata della terapia con BP.

Il processo di sequestrazione può portare all'espulsione spontanea del sequestro quando la porzione necrotica sia separata completamente dall'osso vitale circostante mediante interposizione di tessuto di granulazione ben vascolarizzato. In queste condizioni l'eliminazione del sequestro avviene senza la necessità di anestesia o intervento chirurgico.

Con il termine "sequestrectomia" s'intende pertanto la rimozione chirurgica, eseguita in anestesia locale o generale, di un sequestro osseo generalmente interessante il processo alveolare dei mascellari e ancora solidale ai tessuti circostanti. Questo

intervento è condotto in anestesia loco-regionale o in narcosi, in relazione all'estensione del processo, alle condizioni cliniche e alla compliance del paziente. L'intervento chirurgico di sequestrectomia prevede sempre, in aggiunta, un'osteoplastica della superficie ossea adiacente per eliminare possibili asperità residue e la chiusura mucosa per prima intenzione del difetto, mediante mobilizzazione di un lembo muco-periosteale [77].

> Chirurgia resettiva

Per "chirurgia resettiva" s'intende l'asportazione in blocco dell'osso patologico sino ad arrivare al tessuto verosimilmente normale. L'intervento chirurgico resettivo nella ONJ deve sempre prevedere, in aggiunta, un'osteoplastica dei margini di resezione per eliminare possibili asperità residue e assicurare la chiusura mucosa per prima intenzione del difetto, mediante mobilizzazione di un lembo muco-periosteale. Per definizione, un margine di resezione dovrebbe cadere nell'area di tessuto normale da un punto di vista clinico e radiologico, subito antistante, retrostante e/o sottostante il tratto di osso patologico da asportare, tale da assicurare una guarigione stabile nel tempo.

La chirurgia resettiva si distingue nettamente sia dal curettage dento-alveolare sia dalla sequestrectomia; in queste procedure, infatti, il tessuto è asportato per strati successivi, senza una chiara definizione dei margini d'intervento. Si distinguono due forme di chirurgia resettiva: marginale e segmentale (a tutto spessore).

■ La *chirurgia resettiva marginale* consiste nell'asportazione in blocco del tessuto patologico, senza interruzione della continuità anatomica del segmento scheletrico interessato (altrimenti detta "asportazione a cassetto", terminologia di frequente riscontro nella letteratura scientifica italiana).

La resezione marginale interessa di regola i processi dento-alveolari della mandibola e del mascellare, limitandosi alle sole basi scheletriche in rare circostanze [76]. Il concetto di chirurgia resettiva marginale è facilmente intuibile a livello mandibolare, dove l'asportazione di un cassetto osseo dento-alveolare non intacca la continuità basale dell'osso. In questo caso, il canale osseo del nervo alveolare inferiore rappresenta il limite naturale della resezione dento-alveolare. Al contrario, nel mascellare superiore la distinzione tra chirurgia marginale e segmentale è meno netta, poiché l'asportazione del processo dento-alveolare comporta tipicamente la creazione di una comunicazione oro-nasale e/o oro-antrale e quindi di una discontinuità ossea.

■ Per *chirurgia resettiva segmentale* s'intende l'asportazione in blocco (a tutto spessore) di un segmento scheletrico con interruzione della sua continuità anatomica. L'intervento è eseguito in anestesia generale, in regime di ospedalizzazione. Esso deve sempre prevedere, in aggiunta, un'osteoplastica dei margini di resezione per eliminare possibili asperità residue e la chiusura mucosa per prima intenzione del difetto (meglio se in doppio strato), mediante mobilizzazione di un lembo muco-periosteale, ove non indicata altra forma di ricostruzione. La chirurgia resettiva segmentale porta in sé il concetto di amputazione, ovvero di interruzione della continuità ossea di un segmento scheletrico.

L'intervento resettivo standard per la mandibola è la mandibulectomia. Essa causa sempre la perdita della simmetria del terzo inferiore del volto e dell'occlusione. La ricostruzione dell'integrità mandibolare dopo mandibulectomia può essere ottenuta con placche da ricostruzione in titanio in sostituzione dell'osso asportato o, in alternativa, con lembi ossei vascolarizzati. Entrambe le metodiche sono ampiamente descritte in letteratura per il trattamento degli stadi avanzati della BRONJ [85].

L'intervento resettivo segmentale per il mascellare superiore è la maxillectomia, solitamente classificata in base all'estensione verticale e orizzontale del difetto che viene creato per asportare il tessuto patologico. Si distinguono maxillectomie parziali e totali: la prima è caratterizzata dall'asportazione del solo processo dento-alveolare, con o senza conservazione del palato; la seconda è contraddistinta invece dall'asportazione in blocco di tutte le pareti, incluso il pavimento orbitario. La ricostruzione ossea del mascellare superiore dopo maxillectomia parziale non è quasi mai necessaria, è può essere pertanto temporaneamente differita o completamente omessa, a patto che non venga meno il sostegno alle strutture orbitarie e nasali. Infine, in caso di necessità di ricostruzione della struttura scheletrica del mascellare, è indicato l'utilizzo di osso vascolarizzato, seguendo le medesime indicazioni descritte in precedenza per la riabilitazione ossea dopo mandibulectomia.

Un aspetto controverso della letteratura riguarda la definizione del concetto di guarigione e il tempo di osservazione necessario dopo un trattamento per considerare guarito un paziente. L'attuale definizione di guarigione è puramente clinica ed è intesa come "la copertura mucosa stabile dell'osso nella sede d'intervento" [76,77]. Tuttavia, la copertura mucosa non implica necessariamente l'assenza di osso necrotico sottostante.

È ancora incerto per quanto tempo la mucosa orale debba rimanere intatta dopo l'intervento per confermare la guarigione. Nonostante molti autori ritengano che 6 mesi di follow-up clinico possano essere sufficienti per confermare la guarigione come definitiva [35,50], vi è una crescente evidenza che l'osteonecrosi possa recidivare anche a un anno dal trattamento. Inoltre, i segni radiologici di recidiva dell'osteonecrosi possono manifestarsi anche prima della comparsa di segni o sintomi clinici. È quindi ragionevole monitorare i pazienti operati per ONJ almeno un anno ed eseguire TC a intervalli di 6 mesi per valutare i risultati a lungo termine del trattamento chirurgico.

■ 6.3 Terapia chirurgica laser dell'osteonecrosi

Una valida opportunità nella chirurgia ossea della ONJ (figg. 5-7) è rappresentata da una categoria di laser allo stato solido in cui il mezzo attivo è costituito da un cristallo di ittrio-alluminio-granato o di ittrio-scandio-gadolinio-granato, drogati con erbio (Er:YAG, Yttrium Aluminum Garnet 2940 nm; Er,Cr:YSGG, Yttrium Scandium Gadolinium Garnet 2790 nm), che mostrano un ottimo assorbimento nei confronti di idrossiapatite e acqua. Si tratta dunque di apparecchiature che possono lavorare sui tessuti molli, intensamente idratati, come sui tessuti mineralizzati quali osso, smalto e dentina mantenendo un'efficienza di taglio paragonabile a quella degli strumenti rotanti tradizionali. Il laser a erbio (Er:YAG) consente di effettuare una "ablazione a freddo": lavora sui tessuti senza determinare coagulazione né carbonizzazione e induce un rialzo termico a carico dell'osso e dell'ambiente intrapulpare molto limitato rispetto agli strumenti rotanti. La profondità di penetrazione del fascio laser risulta molto contenuta (0,1 mm): ciò offre una certa sicurezza nell'impiego e permette di effettuare interventi molto precisi e minimamente invasivi.

L'azione chirurgica del laser sulle superfici ossee si basa su un processo di fotoablazione ottenuto tramite una reazione fototermica che trasforma i tessuti irradiati in gas o plasma, combinato a un effetto fotomeccanico e fotoacustico. Il potere ablativo del laser a erbio penetra superficialmente nel tessuto bersaglio (0,1 mm) e garantisce un trattamento minimamente invasivo caratterizzato da un'incisione precisa con un rialzo termico osseo molto contenuto rispetto agli strumenti rotanti convenzionali (cold ablation). Lo spray di aria e acqua, oltre a rimuovere lo smear-layer, evita il surriscaldamento dell'osso limitrofo e della polpa dentaria nonché la carbonizzazione delle superfici del tessuto irradiato.

Un altro apprezzabile vantaggio del fascio laser è rappresentato dalle proprietà antibatterica, antimicotica e biostimolante. Il

laser a erbio ha mostrato un'importante azione nei confronti di biofilm di *Candida albicans*, di *Streptococcus sanguis* e di batteri parodontopatogeni quali *Actinomyces* e altre specie anaerobie. I processi riparativi dell'osso alveolare e della mucosa risultano decisamente più rapidi con il laser rispetto agli strumenti rotanti. Il fenomeno è legato agli effetti biostimolanti del laser e alla creazione di superfici più favorevoli all'adesione cellulare dei tessuti di rivestimento. Vengono riportate in letteratura una reazione fibroblastica e una rivascularizzazione più marcata con il laser rispetto alle frese in carburo di tungsteno e una maggiore produzione di osso neoformato.

Le apparecchiature laser, oltre ai sopracitati vantaggi biologici e tecnici, non determinando coagulazione o carbonizzazione consentono di evidenziare la quota avascolare dell'osso rispetto a quella ancora vascolarizzata e risultano particolarmente utili nel trattamento delle BRONJ perché attraverso una graduale vaporizzazione del tessuto necrotico portano al raggiungimento dell'osso clinicamente sano [86]. La tecnica mininvasiva della vaporizzazione permette di creare superfici di taglio molto regolari e di eseguire microperforazioni che supportano



Fig. 5 Paziente affetta da mieloma multiplo in terapia con acido zoledronico e talidomide da 16 mesi. TC della mandibola: BRONJ mandibolare con grave riassorbimento osseo e periradicolare nel gruppo incisivo e canino.

la neovascolarizzazione consentendo di trattare gli stadi iniziali della malattia, in presenza di piccole esposizioni ossee asintomatiche, con interventi assai limitati e di brevissima durata. La terapia chirurgica conservativa con mantenimento della continuità del corpo mandibolare viene scelta come opzione terapeutica in relazione alle caratteristiche cliniche del caso singolo, variando dal semplice curettage o debridement della zona necrotica alla sequestrectomia, alla resezione di segmenti ossei più estesi con coinvolgimento di ampie parti della mandibola o del seno mascellare.

In letteratura vengono riportati successi nel 94% dei casi con chiusura completa e stabile delle deiscenze mucose o un miglioramento della sintomatologia e del quadro clinico che si avvicina al 100% attraverso la resezione ossea o la vaporizzazione delle aree necrotiche mediante un laser Er:YAG (2.940 nm) in modalità VSP (Very Short Pulse: durata di 100 μ s), con parametri variabili da 250 mJ, 20 Hz (fluence di 50 J/cm²) a 300 mJ, 30 Hz (fluence di 60 J/cm²) [86].

Altri studi comparabili riportano risultati ugualmente incoraggianti con un 90% di miglioramento clinico nei pazienti affetti da osteonecrosi dei mascellari trattati con laser Er:YAG o Er,Cr:YSGG [68]. Confrontando i risultati delle differenti terapie riportati in letteratura, il laser applicato a bassa energia con attività biostimolante in associazione alla terapia antibiotica o alla chirurgia, come la chirurgia ossea effettuata con specifici laser, sembrerebbe offrire risultati incoraggianti rispetto alla sola terapia medica o alla chirurgia tradizionale [87].

■ 6.4 Protocolli di trattamento

In letteratura non si sono raggiunti a oggi livelli di validazione clinica sufficienti per definire la superiorità della terapia chirurgica rispetto a quella medica quando utilizzate separatamente, in considerazione del fatto che gli interventi chirurgici sono in pratica sempre preceduti o seguiti da terapie mediche (per esempio disinfettanti, antibiotici, OTI, ozonoterapia [65,66], biostimolazione laser [86], sospensione del farmaco [88]). Al contempo, nell'ambito della chirurgia si evince dalla recente letteratura una potenziale superiorità delle procedure chirurgiche resettive nel controllo della malattia rispetto alla chirurgia meno invasiva [16,17,35,58,76,77].

La commissione SICMF-SIPMO [1], dopo avere analizzato tutte le possibili terapie mediche e chirurgiche adottabili singolarmente o in combinazione tra loro per il trattamento della ONJ, ha proposto uno schema terapeutico graduato sull'estensione clinico-radiologica della malattia.

Questo protocollo è basato – ove possibile – sulla terapia chirurgica, da applicare in ogni stadio della malattia in associazione alla terapia medica. Lo schema proposto (tab. V) prevede l'assegnazione di un trattamento indicato (per esempio, protocollo standard) e di uno o più trattamenti "alternativi" non chirurgici (per esempio, protocollo alternativo) nel caso in cui le condizioni cliniche generali del paziente controindichino la scelta chirurgica.

Infine, è stato suggerito da alcuni autori il beneficio potenziale della temporanea interruzione postoperatoria dei BP, ma non

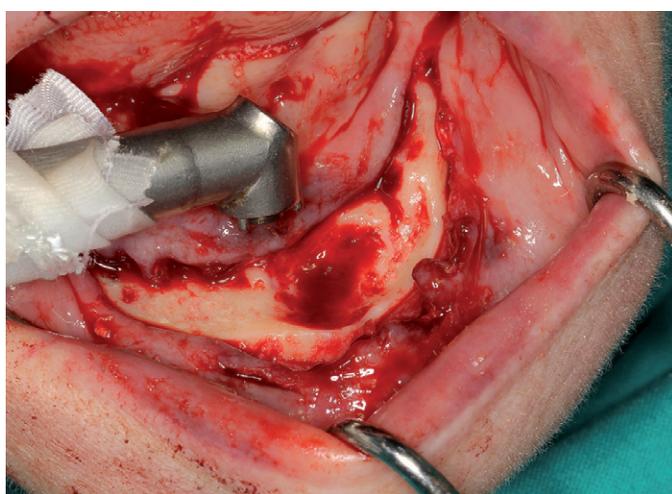


Fig. 6 Estrazioni dentarie e marginectomia della mandibola con salvaguardia dei nervi alveolari inferiori mediante laser Er:YAG



Fig. 7 Guarigione completa e stabile a 10 mesi di follow-up

vi sono elementi di prova concludenti in tale direzione. Sembra ragionevole ipotizzare che in futuro la combinazione di trattamenti medici (per esempio il controllo del dolore, la disinfezione locale, l'uso di antibiotici) e terapia chirurgica potrebbe diventare la principale strategia per la realizzazione di una guarigione completa e di successo.

■ 7. Conclusioni

L'incremento del numero di ONJ come segnalazioni avverse all'uso di farmaci quali i bisfosfonati, più di frequente, ma anche di denosumab e anti-angiogenetici sottolinea la necessità, da parte della comunità medica e odontoiatrica, di conoscere i fattori e le categorie a rischio nella fase preventiva, oltre che l'algoritmo diagnostico e i protocolli di terapia.

Nel prossimo dossier gli autori forniranno una guida utile per la prevenzione dentale e la sicurezza dei trattamenti odontoiatrici nei pazienti oncologici o osteoporotici.

CONFLITTO DI INTERESSI

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

FINANZIAMENTI ALLO STUDIO

Gli autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti istituzionali per il presente studio.

BIBLIOGRAFIA

1. Bedogni A, Campisi G, Agrillo A, Fusco V; Expert Commission SICMF-SIPMO. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione. Padova: CLEUP 2013.
2. Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Dis* 2012;18(6):621-3.
3. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(9):1115-7.
4. Filleul O, Crompot E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136(8):1117-24.
5. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Huryn JM, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2006;2(1):7-14.
6. Bagan JV, Jimenez Y, Diaz JM, Murillo J, Sanchis JM, Poveda R, et al. Osteonecrosis of the jaws in intravenous bisphosphonate use: Proposal for a modification of the clinical classification. *Oral Oncol* 2009;45(7):645-6.
7. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(Suppl 5):2-12.
8. Ruggiero SL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): initial discovery and subsequent development. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(Suppl 5):13-8.
9. Vescovi P, Campisi G, Fusco V, Mergoni G, Manfredi M, Merigo E, et al. Surgery-triggered and non surgery-triggered bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): A retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study. *Oral Oncol* 2011;47(3):191-4.
10. Sottosanti L. Le segnalazioni all'AIFA. I dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) su bifosfonati e ONJ. 23 giugno 2009. http://www.reteoncologica.it/images/stories/ONJ/Osteonecrosi_mascellari_2009/02-04%20Sottosanti%20Laura.pdf
11. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8580-7.
12. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144(10):753-61.
13. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353(1):99-102.
14. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009;27(32):5356-62.
15. Fusco V, Loidoris A, Colella G, Vescovi P, Campisi G. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) risk in breast cancer patients after zoledronic acid treatment. *Breast* 2010;19(5):432-3.
16. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008;23(6):826-36.
17. Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil Y, et al. "Bis-phoshy jaws". High and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 2008;36(2):95-103.
18. Del Conte A, Bernardeschi P, La Ferla F, Turrisi G, D'Alessandro M, Montagnani F, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw 32 months after interruption of zoledronate in a patient with multiple myeloma. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(5):1179-82.
19. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(3):415-23.
20. Reid IR, Cornish J. Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. *Nat Rev Rheumatol* 2011;8(2):90-6.
21. Kos M, Luczak K. Bisphosphonates promote jaw osteonecrosis through facilitating bacterial colonization. *Bioscience Hypotheses* 2009;2(1):34-6.
22. Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Sturzenbaum S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;40(4):303-9.
23. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg

- D, et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008;42(5):841-7.
24. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22(10):1479-91.
 25. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(4):625-31.
 26. Khamaisi M, Regev E, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, et al. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(3):1172-5.
 27. Urade M. New development in bisphosphonate treatment. Bisphosphonate therapy and osteonecrosis of the jaws. *Clin Calcium* 2009;19(1):100-8.
 28. Sawatari Y, Marx RE. Bisphosphonates and bisphosphonate induced osteonecrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2007;19(4):487-98.
 29. Junquera L, Gallego L, Cuesta P, Pelaz A, de Vicente JC. Clinical experiences with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: analysis of 21 cases. *Am J Otolaryngol* 2009;30(6):390-5.
 30. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(5):527-34.
 31. Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol* 2005;32(11):1123-8.
 32. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(11):1567-75.
 33. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006;24(6):945-52.
 34. Jeffcoat MK, Cizza G, Shih WJ, Genco R, Lombardi A. Efficacy of bisphosphonates for the control of alveolar bone loss in periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 2007;9(3):70-6.
 35. Wutzl A, Pohl S, Sulzbacher I, Seemann R, Lauer G, Ewers R, et al. Factors influencing surgical treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck* 2012;34(2):194-200.
 36. Pichardo SE, Kuypers SC, van Merkesteyn JP. Denosumab osteonecrosis of the mandible: a new entity? A case report. *J Craniomaxillofac Surg* 2013;41(4):e65-9.
 37. Troeltzsch M, Woodlock T, Kriegelstein S, Steiner T, Messlinger K. Physiology and pharmacology of non-bisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw. *J Can Dent Assoc* 2012;78:c85.
 38. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. 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* 2012;23(5):1341-7.
 39. AIFA. Determinazione 7 giugno 2011 (GU 15 giugno 2011, n. 137): modifiche alla nota AIFA 79 di cui alla determinazione del 16 luglio 2009. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-79>
 40. AIFA. ReA online n. 48. 28 luglio 2009. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/rea-online-n-48>
 41. Bettini G, Blandamura S, Saia G, Bedogni A. Bevacizumab-related osteonecrosis of the mandible is a self-limiting disease process. *BMJ Case Rep* 2012;2012. doi: 10.1136/bcr-2012-007284.
 42. Fedele S, Porter SR, D'Aiuto F, Aljohani S, Vescovi P, Manfredi M, et al. Non-exposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med* 2010;123(11):1060-4.
 43. Miksad RA, Lai KC, Dodson TB, Woo SB, Treister NS, Akinyemi O, et al. Quality of life implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Oncologist* 2011;16(1):121-32.
 44. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Raccomandazione per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati. Raccomandazione n. 10, settembre 2009. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1077_allegato.pdf
 45. Khan AA, Sándor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2008;35(7):1391-7.
 46. Campisi G, Di Fede O, Musciotto A, Lo Casto A, Lo Muzio L, Fulfaro F, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis. *Ann Oncol* 2007;18(Suppl 6):vi168-72.
 47. Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di Lenarda R. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol* 2006;35(4):236-43.
 48. Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G, Mozzati M. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104(2):249-58.
 49. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. 2009 update. *Aust Endod J* 2009;35(3):119-30.
 50. Ferlito S, Puzzo S, Palermo F, Verzi P. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an Italian series of cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012;50(5):425-9.
 51. Malan J, Ettinger K, Naumann E, Beirne OR. The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2012;114(6):671-6.
 52. O'Ryan FS, Lo JC. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure: clinical course and outcomes. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70(8):1844-53.

53. Moretti F, Pelliccioni GA, Montebugnoli L, Marchetti C. A prospective clinical trial for assessing the efficacy of a minimally invasive protocol in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112(6):777-82.
54. Hansen T, Kunkel M, Weber A, Kirkpatrick JC. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates. *Histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis*. *J Oral Pathol Med* 2006;35(3):155-60.
55. Reid IR. Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone* 2009;44(1):4-10.
56. Otto S, Hafner S, Mast G, Tischer T, Volkmer E, Schieker M, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(5):1158-61.
57. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* 2004;364(9431):369-79.
58. Williamson RA. Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;39(3):251-5.
59. Saia G, Blandamura S, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, et al. Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(4):797-804.
60. Bedogni A, Saia G, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, et al. Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncol* 2011;47(5):420-4.
61. Ruggiero SL. Emerging concepts in the management and treatment of osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2013;25(1):11-20.
62. Cheung A, Seeman E. Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. *N Engl J Med* 2010;363(25):2473-4.
63. Bocci V. Ozone as a bioregulator. *Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today*. *J Biol Regul Homeost Agents* 1996;10(2-3):31-53.
64. Müller P, Guggenheim B, Schmidlin PR. Efficacy of gasiform ozone and photodynamic therapy on a multispecies oral biofilm in vitro. *Eur J Oral Sci* 2007;115(1):77-80.
65. Agrillo A, Ungari C, Filiaci F, Priore P, Iannetti G. Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Craniofac Surg* 2007;18(5):1071-5.
66. Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani L, Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study. *Oral Oncol* 2011;47(3):185-90.
67. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M. Bisphosphonate-associated osteonecrosis (BON) of the jaws: a possible treatment? *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64(9):1460-2.
68. Angiero F, Sannino C, Borloni R, Crippa R, Benedicenti S, Romanos GE. Osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonates: evaluation of a new therapeutic approach using the Er:YAG laser. *Lasers Med Sci* 2009;24(6):849-56.
69. Scoletta M, Arduino PG, Reggio L, Dalmaso P, Mozzati M. Effect of low-level laser irradiation on bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: preliminary results of a prospective study. *Photomed Laser Surg* 2010;28(2):179-84.
70. Freiberger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE, et al. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(7):1321-7.
71. Freiberger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolp BW, et al. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70(7):1573-83.
72. Kuhl S, Walter C, Acham S, Pfeffer R, Lambrecht JT. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A review. *Oral Oncol* 2012;48(10):938-47.
73. Graziani F, Vescovi P, Campisi G, Favia G, Gabriele M, Gaeta GM, et al. Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective survey of 347 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70(11):2501-7.
74. Holzinger D, Seemann R, Klug C, Ewers R, Millesi G, Baumann A, et al. Long-term success of surgery in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJs). *Oral Oncol* 2013;49(1):66-70.
75. AAOMS Parameters of Care 2012. Clinical Practice Guidelines for Oral and Maxillofacial Surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;7(11 Suppl 3):19-20.
76. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(Suppl 5):85-95.
77. Wilde F, Heufelder M, Winter K, Hendricks J, Frerich B, Schramm A, et al. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;111(2):153-63.
78. Voss PJ, Joshi Oshero J, Kovalova-Müller A, Veigel Merino EA, Sauerbier S, Al-Jamali J, et al. Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: technical report and follow up of 21 patients. *J Craniofac Surg* 2012;40(8):719-25.
79. Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, Palumbo C, Ragazzo M, Ferrari F, et al. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105(3):358-64.
80. Fleisher KE, Doty S, Kottal S, Phelan J, Norman RG, Glickman RS. Tetracycline-guided debridement and cone beam computed tomography for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a technical note. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(12):2646-53.
81. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(5):839-47.
82. Lemound J, Eckardt A, Kokemüller H, von See C, Voss PJ, Tavasol F, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: reliable soft tissue reconstruction using a local myofascial flap. *Clin Oral Investig* 2012;16(4):1143-52.
83. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Rocca JP, et al. Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis

- of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). *Lasers Med Sci* 2010;25(1):101-13.
84. Curi MM, Cossolin GS, Koga DH, Zardetto C, Christianini S, Feher O, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. An initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69(9):2465-72.
85. Nocini PF, Saia G, Bettini G, Ragazzo M, Blandamura S, Chiarini L, et al. Vascularized fibula flap reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(4):373-9.
86. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Pedrazzi G, et al. Early surgical laser-assisted management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): a retrospective analysis of 101 treated sites with long-term follow-up. *Photomed Laser Surg* 2012;30(1):5-13.
87. Vescovi P. Bisphosphonates and osteonecrosis: an open matter. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2012;9(3):142-4.
88. McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison KS, Dian L, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med* 2013;126(1):13-20.