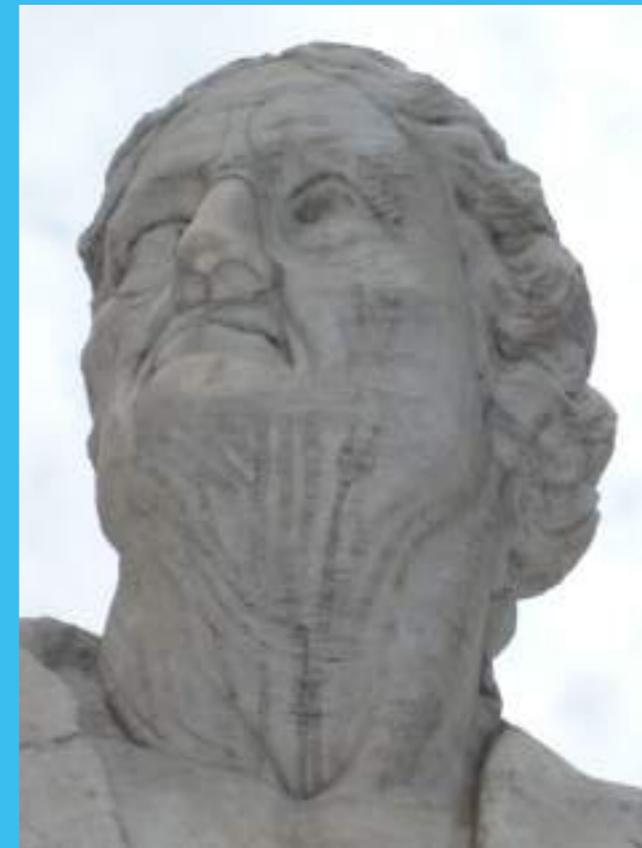


Giuseppina Campisi Alberto Bedogni Vittorio Fusco

Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione



Versione 2.0 / 2020

SICMF - Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale
SIPMO - Società di Patologia e Medicina Orale

 PALERMO
UNIVERSITY
PRESS

Giuseppina Campisi
Alberto Bedogni
Vittorio Fusco

Raccomandazioni clinico-terapeutiche
sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ)
farmaco-relata e sua prevenzione



PALERMO
UNIVERSITY
PRESS

ISBN 9788855091473



9 788855 091473

CAPITOLO III

TRATTAMENTO DELLA OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI FARMACO-RELATA (ONJ)

(redatto con la collaborazione di Claudio Marchetti - UNIBO, Rodolfo Mauceri - UNIPA, Giorgia Saia - UNIPD, Paolo Vescovi - UNIPR)*

* in ordine alfabetico

Introduzione

Il trattamento di ONJ è, dalla sua comparsa in letteratura, argomento molto dibattuto, prima, come osteonecrosi delle ossa mascellari (BRONJ) associata a bisfosfonati (BP), recentemente un'ulteriore complessità si è aggiunta con l'identificazione di numerose molecole di nuova generazione, diverse dai BP, in grado di favorire lo sviluppo di ONJ (definite nel presente testo "non-BRONJ"); queste molecole, nei pazienti oncologici per lesioni scheletriche, sono prescritte più o meno in associazione o in sequenza con i BP stessi (e.g. denosumab, inibitori delle tirosin-kinasi, anticorpi monoclonali anti-VEGF, inibitori di mTOR)¹⁻³.

Per tutte le nuove forme di non-BRONJ, le informazioni disponibili sono iniziali, limitate e difficilmente generalizzabili. Per maggiore chiarezza espositiva si è quindi deciso di mantenere separate le indicazioni all'utilizzo dei possibili approcci terapeutici per le forme di BRONJ da quelli per le non-BRONJ.

In linea generale, due sono gli approcci possibili nel trattamento di ONJ farmaco-relata: "non chirurgico" e chirurgico.

Il primo, detto anche "conservativo" è basato sull'utilizzo quasi esclusivo di farmaci per il controllo dell'infezione e del dolore allo scopo di stabilizzare il quadro clinico, rallentando la progressione di malattia¹; trattasi della prima forma di terapia storicamente proposta per BRONJ e ancora oggi la più suggerita nelle fasi iniziali di malattia.

Il secondo approccio, chirurgico, è stato riservato, nel recente passato, alle forme avanzate di ONJ farmaco-relata o a quelle refrattarie al trattamento conservativo^{1,4,5}.

Da una revisione approfondita della letteratura si evince che un atteggiamento conservativo può portare alla risoluzione del problema solo negli stadi iniziali di BRONJ e in un numero comunque limitato

di casi secondo l'attuale schema classificativo della AAOMS, mentre sarebbe scarsamente efficace negli stadi più avanzati di malattia⁶⁻⁹. Di recente, l'approccio chirurgico è stato tenuto in considerazione anche nelle fasi iniziali di malattia, con l'intento principale di arrestare la progressione di malattia il più precocemente ed efficacemente possibile⁷. La letteratura ha sempre considerato la chirurgia più adeguata negli stadi avanzati^{4,10-1}, ma negli ultimi anni essa si è tenuta positivamente in considerazione anche negli stadi iniziali di BRONJ^{6,15,24,25,16-23}.

Ancora incerto è invece il possibile ruolo della terapia chirurgica nelle forme di malattia non-BRONJ²⁶.

La Commissione SICMF-SIPMO si propone di descrivere in questo capitolo le principali opzioni terapeutiche conosciute, mediche e chirurgiche, e di definirne l'ambito di utilizzo nelle diverse forme di ONJ farmaco-relata (BRONJ e non-BRONJ), in base alle più recenti evidenze fornite dalla letteratura.

Si illustrerà nel capitolo anche una parziale revisione del protocollo di trattamento SICMF-SIPMO per BRONJ, descritto nella versione 1.1 delle raccomandazioni²⁷.

Preliminarmente, si riprendono alcuni concetti di patogenesi per facilitare la successiva lettura. Due sono le principali ipotesi patogenetiche accreditate sul ruolo potenziale della colonizzazione batterica nell'origine e nella progressione della BRONJ:

- 1) l'infezione come evento iniziale (primario) nel meccanismo patogenetico^{28,29,38,39,30-37};
- 2) l'infezione come evento secondario all'instaurarsi dell'osteonecrosi⁴⁰⁻⁴⁶.

Nella prima ipotesi, il processo patologico sarebbe assimilabile a un'osteomielite con una spiccata tendenza alla cronicizzazione, legata almeno in parte all'inibizione dei processi riparativi ossei⁴⁷ e dell'attività cellulare non ossea⁴⁸⁻⁵¹ indotti dal farmaco. In particolare, l'interruzione dell'integrità mucosa delle gengive causata da fattori traumatici o da processi infettivi dento-parodontali locali determinerebbe il passaggio di germi residenti in cavo orale all'interno della struttura ossea, la cui attività riparativa è ampiamente compromessa dall'azione del farmaco anti-riassorbitivo. A favore di questa teoria il fatto che l'osso in corso di terapia con BP sembrerebbe da un pun-

to di vista istologico del tutto paragonabile a quello di soggetti della stessa età non in trattamento con BP^{52,5}. La recente scoperta di un effetto inibitorio esercitato dai BP sulla risposta immunitaria dell'osso sosterebbe questa teoria⁵⁴⁻⁵⁸. La seconda ipotesi considera, invece, l'infezione come un evento secondario, cioè successivo alla formazione di osso necrotico e alla sua esposizione in cavo orale. In particolare, l'effetto inibitorio dei farmaci anti-riassorbitivi sul rimaneggiamento osseo causerebbe l'accumulo di tessuto osseo non vitale sotto alle gengive, apparentemente integre, con successiva esposizione e superinfezione. Recentemente questa teoria è stata messa in discussione, in seguito all'identificazione di un numero elevato di soggetti che presentavano segni clinici e radiologici di infezione delle ossa mascellari e di ONJ in assenza di osso esposto in cavo orale o fistole mucosa sondanti l'osso, oggi ancora inclusi nello stadio 0 secondo AAOMS^{1,44,59-62}.

Va comunque considerato che l'osteonecrosi in generale è un processo istopatologico che inizia a livello microscopico, per cui l'assenza di osso esposto in cavo orale non significa necessariamente assenza di alterazioni istologiche dell'osso in senso necrotico; un'osteonecrosi in fase molto iniziale, quando ancora non 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^{29,63}.

Terapia medica

Terapia antisettica

L'uso di collutori a base di clorexidina (e.g. 0.12% soluzione non alcolica, 0.2% soluzione alcolica) è largamente consigliato per la disinfezione del cavo orale in presenza di soluzioni di continuo della mucosa orale, siano esse conseguenti a traumatismo spontaneo o a procedure odontoiatriche-chirurgiche invasive^{64,65}.

L'uso dei collutori a base di clorexidina in odontoiatria è solitamente limitato alla fase di guarigione delle ferite (2-3 settimane), pena la possibile progressiva comparsa di effetti secondari quali pigmentazioni delle mucose e disgeusia, ma soprattutto per la possibile insorgenza di resistenze batteriche.

L'utilizzo continuato e prolungato dei collutori a base di clorexidina viene consigliato ancora oggi in letteratura come adiuvante nel trattamento di ONJ farmaco-relata, sia essa associata a farmaci anti-riassorbitivi o anti-angiogenetici (vedi Tabella 3.1) poiché la malattia ha andamento cronico, caratterizzato dall'alternarsi di periodi di relativa stabilità a fasi di recrudescenza con dolore e suppurazione^{1,3,4,43,66-6}.

Tabella 3.1: indicazioni all'uso di collutori a base di clorexidina.

	Clorexidina	Concentrazione	Durata	Studio AAOOMS
Moxell E, et al. J Oral Maxillofac Surg 2007 (AACME PP*)	si	0.2%	indefinito	1,2,3
Reiss J, et al. J Bone Miner Res 2007 (ASBMR PP*)	si	0.12%	10 ²	4 ²
Ross AA, et al. J Rheumatol 2008 (Canadian PP*)	si ²	si ²	10 ²	2
Ruggiero S, et al. J Oral Maxillofac Surg 2009 (AACME PP*)	si	0.12%	indefinito	1,2,3
Tablani-Hulin M, et al. O R Reu Oncol Hematol 2009 (French PP*)	si	0.12%	10 ²	1,2,3
Yamada T, et al. J Bone Miner Metab 2010 (Japanese PP*)	si ²	si ²	10 ²	2
Ruggiero S, et al. J Oral Maxillofac Surg 2014 (AACME PP*)	si	0.12%	indefinito	1,2,3

PP*: position paper

ma²: non specificata

È opinione di questa Commissione che alla luce delle attuali conoscenze sia da preferire un utilizzo «transitorio» della clorexidina, limitato alle fasi di riacutizzazione di una sovrainfezione o nel perioperatorio dopo interventi chirurgici più o meno invasivi in cavo orale. In questa situazione, è consigliabile l'utilizzo di clorexidina alcolica allo 0.2%.

E' altresì consigliabile l'istituzione di un protocollo antisettico di mantenimento con clorexidina 0.12% non alcolica (2 sciacqui/die, 1 settimana/mese) in soggetti affetti da ONJ farmaco-relata che non possano essere sottoposti a protocolli terapeutici ad intento curativo per motivi di comorbidità o terapie antineoplastiche non differibili, sì da limitare l'insorgenza di resistenze batteriche e gli effetti indesiderati della terapia cronica con clorexidina. In alternativa o in aggiunta alla terapia ciclica con clorexidina, può fornire un beneficio al paziente l'uso di sciacqui con altri disinfettanti orali (e.g. acqua miscelata a bicarbonato, acqua ossigenata) sulla cui specifica efficacia non vi sono ad oggi dati della letteratura.

Terapia antibiotica

La terapia antibiotica è considerata uno strumento di grande utilità nel trattamento di ONJ farmaco-relata^{70,71}. Le informazioni cliniche più

consistenti derivano certamente dall'esperienza decennale nel trattamento della forma BRONJ, ma possono ugualmente essere estese, in assenza di informazioni supplementari, alle forme non-BRONJ.

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 quindi la terapia antibiotica riveste un ruolo decisivo nella gestione dei segni e sintomi correlati.

In assenza di conoscenze sufficienti sul ruolo dell'infezione nella patogenesi delle diverse forme di ONJ farmaco-relata, non è chiaro se la terapia antibiotica possa avere anche un ruolo primario o "eziologico" nella cura dell'osteonecrosi.

Gli antibiotici utilizzati nella terapia di ONJ farmaco-relata sono numerosi (i.e. penicilline, cefalosporine, metronidazolo, chinolonici, clindamicina e lincomicina, ciprofloxacina, doxiciclina, eritromicina, spiroomicina); pur tuttavia, non esistono ad oggi prove di efficacia per specifiche molecole, anche in associazione tra loro, nel controllo della componente infettiva di ONJ farmaco-relata e dei segni e sintomi correlati.

La pressoché completa assenza di studi sperimentali randomizzati controllati (RCT) sul trattamento antibiotico nei pazienti affetti da ONJ farmaco-relata non permette di definire con sicurezza l'efficacia delle singole molecole nel trattamento di questa malattia.

Nonostante diversi studi abbiano descritto l'uso più o meno prolungato di antibiotici nel trattamento di BRONJ, essi vengono sempre associati ad altri interventi medici o chirurgici, per cui è impossibile estrapolare informazioni sulla reale efficacia delle stesse molecole (i.e. utilizzo di posologie diverse, in popolazioni eterogenee, in stadi di malattia diversi ed in assenza di gruppi di controllo)^{67,72-75}. Pertanto, la terapia antibiotica in corso di BRONJ, e più in generale di ONJ farmaco-relata, è oggi basata più sull'esperienza clinica che non sull'evidenza, sia per quanto riguarda le molecole da utilizzare sia per la via di somministrazione e la posologia.

Partendo dall'esperienza clinica, si ritiene che in linea generale l'uso degli antibiotici debba essere sempre associato ad altri trattamenti, quando l'obiettivo terapeutico sia la risoluzione completa di ONJ farmaco-relata. E' riconosciuta, infatti, la refrattarietà delle malattie infettive dell'osso ad andamento cronico, quando gestite solo con antibioticotera⁷⁶. L'utilizzo dell'antibiotico come principale o unico presidio terapeutico dovrebbe essere limitato alla gestione delle fasi

di riacutizzazione del processo infettivo, tipiche della malattia, e nei pazienti defedati in cui non sia possibile un trattamento invasivo. La componente infettiva del dolore in soggetti affetti da ONJ farmaco-relata risponde bene al trattamento antibiotico nelle fasi iniziali di malattia, ma tende con il tempo a perdere di efficacia^{18,75,77}.

Si ritiene che l'antibiotico debba essere prescritto in presenza di suppurazione e dolore franco, al fine di evitare farmaco-resistenze; a tal proposito, l'uso di scale di misurazione del dolore (e.g. VAS 0-10) renderebbe più razionale lo schema di somministrazione della terapia antibiotica. Inoltre, la terapia antibiotica, a dosaggio pieno, dovrebbe avere una durata desiderabile di 10-14 giorni, estensibile fino a 3 settimane sulla base del caso specifico e ripetibile nel tempo. 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 (vedi paragrafo "Terapia chirurgica").

L'utilizzo di antibiotici per uso topico, seppur descritto in letteratura^{4,78}, non ha ad oggi dimostrato alcun vantaggio rispetto ai protocolli normalmente utilizzati nel trattamento di BRONJ.

Questa Commissione, preso atto dell'eterogeneità dei protocolli proposti in letteratura e tenuto conto dell'esperienza clinica, ha identificato uno schema generale di utilizzo degli antibiotici (vedi Appendice 1 "Protocollo Terapeutico di BRONJ SICMF-SIPMO"), basato sui seguenti principi:

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

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

Questa Commissione riconosce alla terapia antibiotica sistemica un ruolo importante nel trattamento dell'infezione e della componente algica, pur tenendo conto delle limitate conoscenze dell'efficacia specifica delle singole molecole.

Terapia antidolorifica

Il dolore è un sintomo di frequente riscontro nei pazienti affetti da BRONJ^{79,80} e più in generale da ONJ farmaco-relata. Il dolore, sulla cui natura sono state avanzate diverse ipotesi (i.e. dolore neuropatico, infettivo, infiammatorio o miogeno)⁸¹⁻⁸³, è considerato un fattore aggravante la storia clinica della malattia, perché spesso mal controllato e in taluni casi refrattario alla terapia medica. Per questo motivo il sintomo dolore è ancora oggi considerato elemento discriminante dall'AOOMS¹ in presenza di osso esposto in cavo orale e/o fistole mucose sondati l'osso dento-alveolare, per definire il passaggio ad uno stadio più avanzato di ONJ farmaco-relata.

Stabilito che a oggi non esiste alcuna evidenza secondo cui la presenza o la comparsa di dolore in un paziente con ONJ farmaco-relata possano definire un grado di malattia più avanzato, la presente Commissione SICMF-SIPMO ritiene opportuno utilizzare il sintomo dolore per distinguere condizioni cliniche diverse nell'ambito dello stesso stadio di malattia, piuttosto che per definire stadi diversi (vedi Capitolo I, Paragrafo "Stadiazione clinico-radiologica di ONJ farmaco-relata"). Il dolore, quando presente è certamente il sintomo che più affligge il paziente affetto da ONJ farmaco-relata; esso è spesso di elevata intensità, anche notturno, e arriva a limitare in modo significativo la vita di relazione del paziente²⁷. Il dolore è generalmente presente in pazienti affetti da 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 a ONJ farmaco-relata.

Il trattamento del sintomo dolore è un punto critico della terapia di BRONJ e più in generale di ONJ farmaco-relata, essendo il dolore un sintomo che influenza spesso la scelta dei trattamenti o la loro successiva ripetizione, la Commissione consiglia che venga di prassi

eseguita una misurazione soggettiva del dolore riferito mediante l'utilizzo di una scala analogica visiva graduata (VAS), da sottoporre al paziente al primo incontro e ad ogni successiva visita di controllo, per monitorare l'andamento della malattia e l'efficacia dei trattamenti, non solo dal punto di vista dell'operatore, ma anche del paziente^{72,79,84,85}.

Vista la natura multimodale del dolore in ONJ farmaco-relata, è auspicabile un approccio terapeutico parimenti multimodale, dove farmaci diversi agiscono su componenti separate del dolore.

Fatta eccezione per la componente algica "acuta" legata alla riacutizzazione del processo infettivo, la cui gestione è competenza dell'Odontoiatra/Chirurgo orale-maxillo-facciale attraverso la prescrizione di terapie specifiche (vedi Paragrafo "Terapia medica"), la complessità del problema è tale da rendere necessario il coinvolgimento di altri specialisti.

L'utilizzo di FANS, oppioidi, ketamina⁸⁶, neurolettici o altro per il trattamento del dolore cronico neuropatico in soggetti con ONJ farmaco-relate dovrebbe essere gestito interamente da specialisti in terapia antalgica, per evitare di incorrere in fenomeni di intossicazione (i.e. per oppioidi) o ridotta efficacia nel tempo.

In conclusione, è opinione di questa Commissione che la componente neuropatica del dolore cronico in corso di ONJ farmaco-relata debba essere gestita da specialisti in terapia del dolore. Diversamente, la componente infettiva del dolore dovrebbe essere trattata dall'Odontoiatra/Chirurgo oro-maxillo-facciale che ha in carico il paziente, applicando i protocolli esistenti e descritti, riservandosi di riferire il paziente a specialisti di malattie infettive in situazioni complesse che richiedano terapia endovenosa e ospedalizzazione (e.g. forme refrattarie di ONJ farmaco-relata).

Sospensione della terapia farmacologica in atto

A differenza dei BP per cui si riconosce un effetto di accumulo progressivo nelle ossa che è particolarmente evidente nel caso di somministrazione, per tutte le restanti forme di ONJ farmaco-relata oggi conosciute (forme non-BRONJ) l'attività del farmaco si manifesta nell'osso, esclusivamente o meno, per il tempo necessario alla sua eliminazione dall'organismo (i.e. emivita), senza alcun effetto di accu-

mulo documentato. Di conseguenza, la sospensione del farmaco potrebbe avere effetti positivi nel controllo delle forme di non-BRONJ^{87,88}. Per queste considerazioni e per chiarezza espositiva, la Commissione ha deciso di analizzare separatamente il quesito della sospensione del farmaco per le due categorie di osteonecrosi (forme BRONJ e forme non-BRONJ).

Sospensione della terapia farmacologica in atto per BRONJ

La sospensione della terapia con BP in seguito alla diagnosi di BRONJ, diversa dalla drug holiday profilattica (definita e descritta nel Capitolo II come “Sospensione della terapia farmacologica ONJ-relata prima di procedure invasive odontoiatriche”) è un’evenienza di frequente riscontro, soprattutto nei pazienti oncologici metastatici, pur non adeguatamente studiata nei suoi effetti⁸⁹.

Non esiste al momento un’opinione condivisa in merito alla sospensione terapeutica di BP, esistendo due linee opposte di pensiero. In particolare, una parte della comunità scientifica ritiene che la sospensione prolungata della terapia con BP, ancorché resa possibile dalla relativa stabilità della malattia di base, possa determinare un vantaggio nella gestione dei sintomi correlati alla BRONJ e nella stabilizzazione del processo osteonecrotico⁹⁰⁻⁹². Diverse Società Medico-Scientifiche soprattutto di area oncologica hanno apertamente suggerito la sospensione di BP in caso di insorgenza di BRONJ, subordinando la ripresa dello stesso ai primi segni di progressione della malattia di base^{3,93-95}. In alcuni casi si è empiricamente stabilito anche un periodo minimo di 4 mesi di sospensione della terapia da mettere in atto prima di qualsiasi trattamento chirurgico⁹⁶. Rimane il fatto che oggi non esistono studi di efficacia che supportino la sospensione del BP nella terapia della osteonecrosi⁹⁷.

Diversamente, una parte più cospicua della comunità scientifica ritiene che la sospensione di BP, farmaco che ancora oggi viene prescritto e assunto per diversi anni con un considerevole effetto di accumulo nelle ossa, non possa modificare in modo significativo lo stato clinico di BRONJ^{98,99}. Gli effetti inibitori sul rimodellamento osseo indotti dal farmaco sarebbero resi durevoli dal fatto che il farmaco si accumula in forma non attiva nelle ossa e tale può rimanere fino a che la sede di accumulo non venga coinvolta in un processo di rimodellamento osseo anomalo (e.g. metastasi ossea, fratture da osteoporosi, traumi)^{33,42,99,100}. A questo si aggiunga la lunga emivita dei BP¹⁰¹ e, così,

la sospensione di breve durata potrebbe non avere alcun effetto positivo, privando inoltre il soggetto degli effetti benefici del BP sulla malattia oncologica o osteometabolica per cui è stato indicato il trattamento^{4,102-104}.

Questione a parte riveste la sospensione temporanea del farmaco in concomitanza di terapie chirurgiche per il trattamento di BRONJ (vedi successivo paragrafo "Terapia chirurgica").

E' parere di questa Commissione che in presenza di BRONJ la sospensione della terapia con BP rappresenti un atto medico con potenziali ricadute sulla salute del paziente, e che quindi debba essere decisa dallo specialista prescrittore del farmaco, in accordo con l'odontoiatra/chirurgo oro-maxillo-facciale.

Sospensione della terapia farmacologica in atto per non-BRONJ

Denosumab

Per i farmaci anti-RANK-L e il denosumab in particolare è verosimile che la sua temporanea sospensione in corso di ONJ possa essere di qualche beneficio sul controllo della malattia. Infatti, il denosumab non ha alcun effetto di accumulo nelle ossa e la sua attività anti-riassorbitiva si esaurisce del tutto nello spazio dei 6 mesi all'ultima somministrazione, a differenza dei BP¹⁰⁵. Nel caso del paziente in terapia con denosumab per patologia osteometabolica (Prolia®), il turnover risalirebbe oltre il 60% del valore basale a 3 mesi dall'ultima somministrazione per attestarsi ai valori pre-dose alla fine del 6° mese. La massa ossea (BMD) entro un anno dalla sospensione è ritornata ai valori di partenza¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. La ripresa del metabolismo osseo e dell'attività riparativa/immunitaria dello stesso potrebbe favorire la delimitazione del processo e l'espulsione del tessuto necrotico stimolando la riparazione tissutale senza la necessità di interventi chirurgici invasivi¹⁰⁹. D'altro canto, si deve considerare la possibilità che la sospensione protratta di denosumab possa determinare nel tempo la ripresa della malattia per cui lo stesso viene impiegato^{108,110-114}. Scarsa l'informazione in letteratura per i pazienti in terapia con denosumab per patologia oncologica.

Nel caso la somministrazione di denosumab sia stata successiva a quella di BP, l'efficacia attesa di una sua sospensione è certamente inferiore, essendo teoricamente vanificata dalla persistenza nell'osso

dei BP accumulati in precedenza che tenderebbero a mantenere un effetto inibitorio sui processi riparativi dell'osso¹¹⁵.

È parere di questa Commissione che in corso di forme non-BRONJ associate a molecole anti-RANK-L, la sospensione temporanea di tali farmaci possa rappresentare nel futuro un'arma efficace per contrastare la progressione della malattia, nell'ottica di un trattamento multimodale della ONJ, per limitare il ricorso alle terapie chirurgiche più invasive. La sospensione deve comunque essere decisa dallo specialista prescrittore del farmaco, in accordo con l'odontoiatra/chirurgo oro-maxillo-facciale, valutato il rapporto rischio/beneficio della cessazione della terapia in relazione alla malattia per cui lo stesso viene impiegato, e deve sempre prevedere un attento monitoraggio clinico-strumentale del rimaneggiamento osseo nel tempo.

Altri farmaci ONJ-relati

Nel caso di ONJ associata all'uso esclusivo di farmaci a documentato effetto anti-angiogenetico (e.g. inibitori delle tirosin-kinasi, anticorpi monoclonali anti-VEGF, inibitori di mTOR), la sospensione della terapia in atto rappresenta una potenziale arma per il controllo di ONJ, qualora le condizioni cliniche generali del paziente lo permettano, a maggior ragione nel caso in cui sia indicata una terapia chirurgica, in ragione dello scarso potenziale riparativo delle gengive/mucose¹¹⁶⁻¹¹⁹. Nel caso in cui la somministrazione di farmaci a documentato effetto anti-angiogenetico sia contemporanea a quella di BP, l'efficacia attesa di una sospensione della molecola sull'andamento dell'osteonecrosi è ragionevolmente inferiore, in ragione della persistenza nell'osso dei BP accumulati in precedenza che tenderebbero a mantenere l'effetto inibitorio sul metabolismo e sull'immunità dell'osso^{115,120}. La sospensione della molecola effetto anti-angiogenetico dovrebbe, in ogni caso, essere considerata con adeguato anticipo se si opta per il trattamento chirurgico di ONJ.

E' parere di questa Commissione che in presenza di ONJ associata a farmaci a documentato effetto anti-angiogenetico, la sospensione della molecola possa rappresentare un'arma efficace per contrastare la progressione della malattia e debba essere sempre valutata per tempo se è previsto il trattamento chirurgico della lesione, nell'ottica di un trattamento multimodale di ONJ. La sospensione deve essere decisa dallo specialista prescrittore del farmaco, in accordo con

l'odontoiatra/chirurgo oro-maxillo-facciale, valutato il rapporto rischio/beneficio della cessazione della terapia in relazione alla malattia per cui lo stesso viene impiegato.

Teriparatide

Il teriparatide [recombinant human PTH-(1-34)], molecola derivata dal paratormone, è utilizzato nel trattamento della osteoporosi severa da ormai una decina di anni¹²¹. Il suo meccanismo d'azione consiste nella stimolazione della produzione ossea da parte degli osteoblasti. Ha quindi un effetto anabolico diretto sull'osso, aumentando la massa e la resistenza dell'osso stesso, diversamente dai bisfosfonati che contrastano la perdita di massa ossea bloccando il rimaneggiamento osteoclasto-mediato¹²².

E' oggi ipotizzato che l'utilizzo del teriparatide in condizioni patologiche delle ossa mascellari associate ad alterazioni del metabolismo osseo possa produrre effetti benefici sia in termini di riduzione o risoluzione della perdita ossea sia di controllo dei segni clinici di malattia. A conferma di ciò, recentemente è stato dimostrato che il teriparatide migliora l'efficacia della chirurgia dento-alveolare nella parodontite severa, rispetto al placebo^{122,123}. Inoltre, un possibile spazio terapeutico per il teriparatide è stato ipotizzato su alcuni modelli animali nel trattamento delle fratture mandibolari^{124,125}. Alcune segnalazioni in letteratura riportano risultati positivi anche nel trattamento di ONJ farmaco-relata refrattaria alla terapia antibiotica e antisettica comunemente utilizzata, con un netto miglioramento del quadro clinico e radiografico dopo terapia con teriparatide¹²⁶⁻¹³². Non è chiaro comunque al momento perché solo una parte minore dei pazienti sottoposti a terapia con teriparatide risponda positivamente al trattamento^{133,134}. Una possibile spiegazione potrebbe risiedere nella durata del trattamento e nelle diverse schede di somministrazione sinora utilizzate¹³⁴. L'uso del teriparatide è sconsigliato nei pazienti oncologici con metastasi ossee per il rischio di peggiorare o indurre la nuova formazione di metastasi¹³⁵⁻¹³⁷, pertanto, il teriparatide potrebbe trovare indicazione nel trattamento delle ONJ associate a farmaci anti-riassorbitivi in pazienti non-oncologici. Vista l'attuale inferiore incidenza di ONJ stimata in soggetti non oncologici in trattamento con NBP/denosumab, la costruzione di trials clinici per lo studio dell'efficacia del teriparatide è certamente a oggi poco praticabile.

Si precisa che la terapia con teriparatide non può essere protratta oltre i due anni per il rischio di indurre la crescita di osteosarcomi¹³⁸, anche se questo dato non sembrerebbe trovare conferma in studi più recenti¹³⁹. In conclusione, nonostante gli effetti positivi studiati sulle ossa mascellari in genere e alcune segnalazioni di efficacia nella ONJ farmaco-relata, il teriparatide non può essere ancora considerata oggi una terapia riproducibile. Si percepisce, comunque, la necessità di implementare la ricerca sui modelli patogenetici sperimentali di ONJ per verificare un suo possibile futuro ruolo¹⁴⁰.

E' opinione di questa Commissione che la scelta di utilizzare teriparatide per il trattamento di ONJ da farmaci anti-riassorbitivi in pazienti esclusivamente non oncologici debba essere valutata caso per caso, l'eventuale indicazione debba essere condivisa con l'esperto in osteoporosi/specialista in Medicina Interna, e che l'inizio della terapia sia subordinata alla certificata consapevolezza da parte del paziente circa l'assenza di un'indicazione ministeriale specifica al suo utilizzo per ONJ farmaco-relata (acquisizione del consenso a terapia off-label).

Biostimolazione

Biostimolazione mediante Ozonoterapia

In passato, alcuni Autori hanno riportato risultati positivi nella gestione di BRONJ grazie all'utilizzo della ozonoterapia, sistema di biostimolazione che sembrerebbe migliorare la risposta locale dei fisiologici meccanismi riparativi¹⁴¹⁻¹⁴⁵.

Le più importanti caratteristiche dell'Ozono sono:

- il potere antimicrobico, contro batteri aerobi e anaerobi, miceti, virus^{146,147};
- la stimolazione del sistema circolatorio, con incremento del tasso di emoglobina e dei globuli rossi e miglioramento dell'ossigenazione tissutale¹⁴⁸;
- la modulazione di cellule immunitarie, agendo come una citochina, con aumento della fagocitosi e diapedesi dei fagociti¹⁴⁹;
- la riduzione del dolore¹⁵⁰.

Si ritiene che l'ozono favorisca il processo di auto-sequestrazione. L'applicazione dell'Ozonoterapia in BRONJ si avvale di diversi presidi e metodi. E' stato somministrato ozono topicamente mediante insufflazioni ripetute¹⁴⁴ o come olio ozonizzato¹⁴⁵ così come riportato

su i lavori sin qui pubblicati, che ipotizzano un effetto stimolante la neoangiogenesi ed il sistema immunitario, con formazione di tessuto di granulazione a delimitare le aree di osso necrotico. La successiva espulsione del sequestro osseo lascerebbe spazio ad 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^{144,145,151}.

I futuri studi dovranno essere rivolti a stabilire i reali meccanismi d'azione dell'Ozono sulle BRONJ, in modo da correlare gli incoraggianti risultati clinici ottenuti con l'ausilio di questo sistema di biostimolazione, valutando anche le sue potenziali applicazioni in ausilio alle procedure chirurgiche di ONJ¹⁵².

Va aggiunto che negli ultimi 10 anni, il numero di studi clinici o su modello animale per il trattamento delle ONJ farmaco-relata pubblicati in letteratura scientifica internazionale sono così esigui da non poter trarre conclusioni definitive sulla metodica.

E' opinione di questa Commissione che, in assenza di una sua validazione definitiva, la biostimolazione mediante ozonoterapia possa essere utilizzata in tutti gli stadi di ONJ farmaco-relata come complemento al trattamento medico, quando la tecnologia sia nelle disponibilità del sanitario che ha in cura il paziente o quando vi sia specifica controindicazione o rifiuto della terapia chirurgica (vedi Appendice 1 "Protocollo Terapeutico di BRONJ SICMF-SIPMO").

Biostimolazione mediante Laser-terapia

L'applicazione di laser a bassa intensità (Low Level Laser Therapy – LLLT) è stata riportata con successo come trattamento ausiliario nella gestione medica o chirurgica di BRONJ^{142,153-158}. Alcuni casi di non-BRONJ associate a denosumab iniziano a comparire nelle casistiche dei trattamenti con LLLT, ma la gran parte degli studi clinici sinora pubblicati riguarda il trattamento di BRONJ. L'effetto biostimolante di numerose lunghezze d'onda migliora i processi riparativi, aumenta la matrice ossea inorganica e l'indice mitotico degli osteoblasti nonché stimola la crescita dei vasi sanguigni e linfatici¹⁵⁹⁻¹⁶⁴.

Gli effetti dell'applicazione di differenti lunghezze d'onda laser a bassa intensità sul tropismo della cute o della mucosa e sulla stimolazione del flusso sanguigno sono stati descritti da numerosi Autori e queste osservazioni rappresentano un supporto al possibile impiego

della biostimolazione laser nel trattamento di tutte le forme di ONJ farmaco-relata. Molti studi relativi alla guarigione delle ferite mucose riferivano gli effetti della LLLT sulla crescita dei fibroblasti, sulla locomozione e sulla produzione di collagene¹⁶⁵.

E' 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 osteoblasti¹⁶⁶. Più recentemente, alcuni studi in vitro hanno dimostrato gli effetti positivi di trattamenti laser ripetuti sulla vitalità cellulare dell'osso anche in presenza di BP, seppur in maniera ridotta rispetto al controllo¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. Molti autori hanno riportato un successo clinico nel trattamento di BRONJ mediante LLLT praticata con diverse lunghezze d'onda e differenti parametri: laser Nd:YAG (1064 nm), a diodi (GaAs - 904 nm), (GaAs - 650, 904-910 nm)^{159,164}. È riportata in generale una consistente riduzione del dolore, dell'edema, delle dimensioni dell'esposizione ossea, del pus, delle fistole e dell'alitosi ed in un certo numero di casi la guarigione completa delle mucose a distanza^{155,163,170}.

Alla luce delle precedenti considerazioni la biostimolazione laser, praticabile con diverse lunghezze d'onda, potrebbe rappresentare anche una terapia di ausilio nel trattamento delle forme "iniziali" di ONJ farmaco-relata, essendo una tecnica sicura, scarsamente invasiva, e ben tollerata²¹.

E' quindi consigliabile quando si renda opportuno un trattamento non invasivo delle lesioni ossee in pazienti in terapia con farmaci ONJ-relati sia per patologia oncologica sia per patologia osteometabolica¹⁷¹.

E' opinione di questa Commissione che, in attesa di una sua validazione definitiva, la biostimolazione laser possa essere utilizzata in tutti gli stadi di ONJ farmaco-relata come complemento al trattamento medico, quando la tecnologia sia nelle disponibilità del centro che ha in cura il paziente o vi sia specifica controindicazione o rifiuto all'utilizzo della terapia chirurgica (vedi Appendice 1 "Protocollo Terapeutico di BRONJ SICMF-SIPMO").

Biostimolazione mediante Ossigenoterapia iperbarica

L'ossigenoterapia iperbarica (OTI) è una terapia incruenta, attuata mediante respirazione di O₂ puro a pressione superiore a quella

ambientale, in camere iperbariche pressurizzate ad aria^{142,157,172,173}. Il principio fondamentale dell'ossigenoterapia iperbarica consiste nell'incrementare la quota di O₂ disciolto nel plasma e permetterne la diffusione nei vari liquidi e tessuti. L'OTI agisce come un farmaco, dato che genera il raggiungimento di PpO₂ sovralfisiologiche in regime iperbarico. Il periodo di iperossia limitato alla seduta iperbarica innesca una cascata di eventi, che continuano tra le varie sedute¹⁷⁴.

L'OTI è una procedura terapeutica volta ad assicurare il ripristino di condizioni normossiche nei tessuti che, per cause patogenetiche le più svariate, vadano incontro ad uno stato di sofferenza per carenza di ossigeno. Tra gli effetti positivi dell'OTI dimostrati sui tessuti umani, di 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, lo stimolo all'epitelizzazione), lo stimolo alla neo-vascularizzazione dei tessuti, la più rapida 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 dalla 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 osteoradionecrosi e osteomieliti^{175,176}.

L'idea dell'utilizzo medico dell'OTI nel trattamento di ONJ farmaco-relate nasce subito dopo la segnalazione dei primi casi di BRONJ, tra il 2003 ed il 2006, quando si ipotizzò che la necrosi ossea dei mascellari dipendesse in larga misura dall'ischemia indotta dal farmaco. BRONJ, allora, venne definita come una forma di necrosi avascolare dell'osso causata dall'effetto anti-angiogenetico del farmaco, in somiglianza alla osteonecrosi post-attinica¹⁷⁷. In realtà la patogenesi e i meccanismi biologici attraverso cui i BP sono responsabili della compromissione del rimodellamento osseo e dell'angiogenesi nelle ossa mascellari rimangono tuttora non certi e quindi difficilmente confrontabili con quelli più delineati dell'osteoradionecrosi e delle osteomieliti croniche refrattarie¹⁷⁸. La maggior parte dei dati attualmente disponibili sull'utilità dell'OTI nel trattamento di ONJ farmaco-relate deriva da serie cliniche di pazienti^{72,90,179-182}.

Se da un lato la pressione d'infusione dell'ossigeno utilizzata 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 e da 60 a 120 minuti ciascuna.

L'ossigenoterapia è stata utilizzata in sicurezza anche in soggetti affetti da malattia oncologica metastatica, in quanto non è stato dimostrato negli anni alcun effetto favorente la progressione del tumore o lo sviluppo di nuove metastasi, sebbene va anche sottolineato che l'OTI ha controindicazioni assolute (e.g. pazienti affetti da metastasi diffuse al SNC) e relative individuali (e.g. pazienti affetti da patologie polmonari, patologie otologiche, claustrofobia)^{175,183,184}.

Nella quasi totalità dei casi riportati l'OTI è inoltre associata ad un trattamento chirurgico, ad una terapia antibiotica e, quasi sempre, alla sospensione dell'assunzione di NBP^{72,185,186}. Ciò ha reso, in pratica, impossibile identificare univocamente i possibili effetti positivi dell'OTI sull'ONJ in confronto agli altri trattamenti concomitanti. I risultati positivi raggiunti nel controllo di BRONJ e descritti da diversi protocolli che utilizzano OTI devono pertanto essere intesi come effetto del protocollo nel suo complesso. Per cercare una più chiara definizione del ruolo dell'OTI nel trattamento di BRONJ è stato condotto uno studio randomizzato controllato, in cui si è valutata l'efficacia dell'OTI in associazione alla chirurgia conservativa ed alla antibiotico terapia¹⁷⁹. Nel gruppo di pazienti sottoposti anche a OTI è stato registrato un miglioramento della sintomatologia nel tempo, ma il campione è risultato ampiamente insufficiente per trarre conclusioni definitive.

Diversamente, dai risultati di uno studio osservazionale condotto su due coorti prospettiche di pazienti affetti da BRONJ, è emerso che associare un ciclo di OTI (30 sedute) all'antibiotico terapia ed alla concomitante sospensione del farmaco non produce un miglioramento significativo della sintomatologia e non arresta la progressione dell'osteonecrosi radiologicamente monitorata ad un anno di follow-up. L'OTI, inoltre, non migliorerebbe il controllo del dolore, esercitando solo un modesto effetto sugli eventi di riacutizzazione del processo patologico nel breve termine¹⁸⁷.

In mancanza di risultati conclusivi non è possibile sostenere l'efficacia dell'impiego dell'OTI come terapia unimodale o in associazione a terapia medica conservativa nella cura di ONJ farmaco-relata, anche in considerazione del fatto che il trattamento iperbarico non si configurerebbe come una terapia eziopatogenetica.

E' opinione di questa Commissione che l'ossigenoterapia iperbarica debba essere intesa ad oggi come un trattamento sintomatico e quin-

di dovrebbe essere offerto ai pazienti, dopo attenta valutazione dei vantaggi e degli svantaggi legati ad una terapia alquanto impegnativa per il soggetto coinvolto, solo in associazione ad altri trattamenti che offrono maggiori garanzie di controllo della malattia (i.e. antibiotico-terapia e chirurgia). Questo principio è da ritenersi valido sia nel caso delle più studiate BRONJ sia delle forme non-BRONJ e delle forme miste associate all'uso contemporaneo/successivo di farmaci anti-riassorbitivi e anti-angiogenetici.

Terapia chirurgica

Considerazioni generali

L'approccio chirurgico a ONJ farmaco-relata è uno degli argomenti più analizzati in letteratura^{5,142,173,188-19} con i suoi relativi documenti (2007-2009-2014), in cui i trattamenti sono stati collocati in base a una stadiazione clinica della malattia. Per l'AAOMS, per tutte le Società e singole Istituzioni che hanno complessivamente aderito ai principi espressi nei position paper che si sono succeduti^{1,4,43}, la chirurgia ha un ruolo marginale o "palliativo" nella terapia di ONJ farmaco-relata, per l'impossibilità di ottenere una guarigione completa^{6,69,192}. Questa impostazione si baserebbe su due principi fondanti: 1) lo spiccato farmaco-tropismo dei mascellari, legato all'elevato turn-over osseo di questa sede, che fa sì che la malattia interessi tutta la struttura scheletrica^{98,100,193,194} e 2) la limitata aspettanza di vita di gran parte dei pazienti con BRONJ^{19,22}, in larga misura affetti da tumori solidi metastatici o mieloma multiplo. Entrambe queste motivazioni sono oggi oggetto di grande discussione e non sembrerebbero più sufficienti a giustificare il rifiuto a priori della chirurgia come parte integrante del trattamento di ONJ farmaco-relata^{195,196}.

E' stato evidenziato, in anni recenti, che la ONJ farmaco-relata è una malattia focale dell'osso e come tale può essere curata attraverso la rimozione dell'osso coinvolto; inoltre, con un'adeguata selezione del paziente, la chirurgia in uno studio recente, non sembrerebbe modificare in modo sostanziale le curve di sopravvivenza dei soggetti trattati⁷². Il principio che il turn-over osseo dento-alveolare delle ossa mascellari possa essere più elevato, soprattutto in presenza di processi infettivi-infiammatori dento-alveolari o dopo chirurgia ossea, giustificerebbe solamente un possibile aumento di attività del farmaco anti-riassorbitivo in quella sede, non certamente il fatto che la ONJ farmaco-relata sia da considerare una malattia che colpisce i

mascellari nella loro interezza³⁷. Ancor meno sostenibile è oggi l'idea secondo cui l'alto tasso di mortalità presunta nei pazienti con ONJ farmaco-relata, soprattutto se affetti da malattia oncologica sistemica metastatica, controindichi il ricorso ad interventi chirurgici in quanto di per sé debilitanti. Esistono sporadici studi prospettici di sopravvivenza in soggetti con tumori metastatici o mieloma multiplo in cui la sopravvivenza generale a distanza di 2-3 anni dalla diagnosi di ONJ farmaco-relata è ancora superiore al 70%^{197,198}. Questi studi non analizzano in modo specifico gli effetti della chirurgia di ONJ farmaco-relata sulla sopravvivenza in generale, ma, quando quest'ultima è indagata, a 2 anni, dopo chirurgia demolitiva in soggetti onco-ematologici affetti da BRONJ, essa è risultata essere superiore all'80%⁷². Secondo recente e autorevole letteratura, l'intento primario della terapia chirurgia in ONJ farmaco-relata non dovrebbe essere palliativo, bensì curativo; così come lo è, in genere, per tutte le patologie dello scheletro facciale a eziologia infettiva acuta e cronica (e.g. alveolite, sinusite, osteomielite) e per le forme di osteonecrosi (i.e. osteoradionecrosi). L'intento curativo di una procedura chirurgica s'identifica materialmente nell'asportazione completa del tessuto macroscopicamente coinvolto dalla malattia e nel raggiungimento di un tessuto sano che permetta una guarigione stabile nel tempo. Un intervento chirurgico sarà certamente meno invasivo e avrà un margine maggiore di successo se la malattia da trattare avrà un'estensione limitata^{159,195,199}; pertanto il riservare la chirurgia alle fasi più avanzate di malattia come sinora oggi sostenuto⁶ non è più una scelta auspicabile, soprattutto alla luce degli scarsi risultati ottenuti con i trattamenti conservativi, anche in stadi iniziali di ONJ^{7,20,25,200}.

La presente Commissione ritiene che la chirurgia oro-maxillo-facciale abbia un ruolo attivo, più efficiente ed efficace, nella finalità curative, e non solo palliative, del trattamento di ONJ farmaco-relata. Ne auspica un uso precoce, decidendo con ponderazione le tecniche chirurgiche più idonee per ogni fase della malattia.

Finalità chirurgica

Per meglio comprendere l'intento curativo della chirurgia che questa Commissione intende proporre, è necessario definire tre concetti basilari:

1) quale è il tessuto coinvolto dalla malattia e oggetto della chirurgia;

- 2) cosa si intende per tessuto sano e come è possibile identificarlo con ragionevole certezza prima o in sede di intervento chirurgico;
- 3) cosa si intende per guarigione stabile.

Sappiamo oggi che il tessuto interessato direttamente da ONJ farmaco-relata sin dalle sue fasi iniziali è l'osso. Questo vale principalmente per le forme di ONJ associate a farmaci anti-riassorbitivi. Tutti i farmaci anti-riassorbitivi hanno un elevato tropismo osseo e, in base alla via di somministrazione utilizzata, si concentrano in maggiore (ev) o minore (per os) misura nel comparto osseo già poche ore dopo l'assunzione; la parte non fissata nello scheletro viene rapidamente eliminata dai reni²⁰¹.

I tessuti mucosi gengivali, la mucosa orale in genere, i muscoli, i tessuti cutanei e sottocutanei del volto sono coinvolti più come conseguenza infiammatoria di ONJ da farmaci anti-riassorbitivi che non per azione diretta del farmaco. Un'ipotesi di danno gengivale diretto farmaco-indotto è stata avanzata sulla base dei risultati di studi in vitro e su animale⁴⁸, ma non ha trovato, almeno sino ad oggi, una conferma nella realtà clinica.

E' stato dimostrato da studi di Risonanza Magnetica (RM), condotti in pazienti affetti da ONJ da farmaci anti-riassorbitivi, che i tessuti molli facciali presentano segni di infiammazione/infezione, che sono in genere limitati alle zone adiacenti alla sede ossea di malattia^{52,202}. Sarebbe, quindi, la malattia ONJ da farmaci anti-riassorbitivi a determinare i segni e i sintomi clinici legati all'infiammazione/infezione secondaria dei tessuti molli (i.e. edema, fistole, mucose e cutanee, raccolte purulente, trisma). Per questo motivo, l'eliminazione completa del tessuto osseo coinvolto dovrebbe portare a risoluzione del quadro clinico, rendendo in pratica superflua l'asportazione dei tessuti molli coinvolti²⁰³, contrariamente a quanto riportato da alcuni autori in letteratura²⁰⁴. Basterebbe la presenza di tessuto osseo istologicamente normale al margine di resezione ossea per ottenere una guarigione completa e stabile nel tempo⁷².

Questa Commissione ritiene che, in generale, l'atto chirurgico debba essere mirato alla completa rimozione del tessuto osseo sede di ONJ da farmaci anti-riassorbitivi. Diversamente, i tessuti orali e cutanei possano essere direttamente coinvolti nelle forme di ONJ da farmaci biologici (i.e. targeted therapies), per l'azione anti-angiogenetica che questi farmaci esercitano non solo sulle cellule tumorali,

ma anche sui tessuti normali (tossicità orale). Pertanto, nelle forme di ONJ da farmaci biologici e nelle forme miste da anti-riassorbitivi e farmaci biologici nei pazienti oncologici, il quadro di ONJ è più complesso e può coinvolgere anche i tessuti molli orali. E' altresì da considerare che, come già descritto in precedenza, i farmaci biologici, associati sino ad oggi al rischio di sviluppare ONJ, producono un danno tessutale temporaneo, che si risolve in funzione del tempo di dimezzamento, con la loro sospensione.

Valutazione del coinvolgimento osseo

Per la completa asportazione del tessuto osseo patologico si rende necessario identificare con un buon margine di sicurezza il tessuto sano circostante la lesione.

Se l'esame istologico eseguito su biopsie ossee rappresenta idealmente il metodo diagnostico più efficace per la diagnosi qualunque forma di osteonecrosi/osteomielite delle ossa mascellari, questo non è certamente praticabile per studiare l'estensione del processo patologico nelle forme di ONJ farmaco-relata. Il problema principale rimane quindi quello di poter identificare con precisione il limite tra osso coinvolto dalla malattia e tessuto sano, per programmare un intervento realmente curativo.

Nella pratica clinica attuale esistono due orientamenti: il primo si basa esclusivamente sulla determinazione intraoperatoria dei margini di resezione, il secondo invece si pone come obiettivo l'identificazione della reale estensione del tessuto patologico prima dell'intervento chirurgico, attraverso l'impiego di metodiche radiologiche^{19,22}. La valutazione del sanguinamento osseo rappresenta ancora oggi il mezzo più utilizzato per l'identificazione intraoperatoria dei margini chirurgici in BRONJ^{14,16,19,22,205}. Il raggiungimento di osso sanguinante per confronto con la parte ossea necrotica è interpretato come il conseguimento di tessuto osseo sano. Tutti gli interventi mirati all'asportazione del solo tessuto osseo necrotico (i.e. sequestrectomia e curettage) si fondano ancora su questo principio, e così spesso anche interventi più estesi in cui l'osso viene resecato completamente. Per aumentare la predicibilità della valutazione intraoperatoria dell'osso necrotico e di quello ancora vitale, è stato proposto nel recente passato l'utilizzo di una lampada a fluorescenza che ne faciliterebbe il riconoscimento²⁰⁶⁻²⁰⁸.

Questa metodica, inizialmente basata sulla marcatura dell'osso con tetracicline sfruttando la loro capacità di fissazione all'osso vitale e fluorescenza (i.e. doxiciclina)^{64,172}, è stata recentemente applicata con successo senza marcatura, sfruttando la diversa fluorescenza dell'osso necrotico e di quello vitale^{209,210}. Durante l'intervento chirurgico, l'utilizzo di una lampada a fluorescenza permetterebbe il riconoscimento dell'osso francamente necrotico da quello ancora vitale²¹¹. Sinora, il limite principale degli studi che riportano l'uso della fluorescenza intraoperatoria è rappresentato dal limitato periodo di osservazione post-operatoria, ben inferiore al tempo di sviluppo di potenziali recidive (i.e. 1 anno), e dalla scelta di outcome chirurgici esclusivamente clinici, senza riportare alcun dato radiologico sull'osso trattato nel tempo.

In linea generale, la semplice valutazione intraoperatoria espone al rischio di sottostimare la reale estensione del processo patologico, permettendo di delimitare macroscopicamente la componente necrotica ma non di distinguere "nell'osso sanguinante" la quota di osso normale dalla componente infiammatoria che, in misura maggiore o minore, è sempre presente ai bordi del tessuto necrotico^{52,212}. E' importante sottolineare come la persistenza di tessuto osteomielitico dopo intervento sia associato ad una elevata probabilità di recidiva della malattia, anche in sedi contigue^{72,212}. La valutazione intraoperatoria del punto di sanguinamento avrebbe, di contro, maggiore probabilità di successo se utilizzata nel trattamento chirurgico delle forme iniziali di osteonecrosi, dove l'entità della componente osteomielitica associata è potenzialmente più ridotta rispetto alle forme avanzate.

Indubbiamente, per riconoscere forme iniziali di ONJ farmaco-relata è sempre più evidente la necessità di un'accurata valutazione radiologica, come già discusso in precedenza (Capitolo I, Paragrafi "Criteri diagnostici di ONJ farmaco-relata" e "Stadiazione clinico-radiologica di ONJ farmaco-relata").

La Commissione SICMF-SIPMO, dopo avere sottolineato il ruolo fondamentale dell'imaging e in particolare della Tomografia computerizzata (TC) per la diagnosi clinico-radiologica di ONJ farmaco-relata, ritiene che la TC debba essere utilizzata anche nella valutazione preoperatoria dell'estensione della malattia, in associazione alla Risonanza Magnetica (RM)²¹³ ove applicabile.

Se da un lato, infatti, la TC per lo studio dell'osso consente una dettagliata identificazione delle lesioni osteolitiche, dei sequestri e delle alterazioni di densità del midollo^{214,215}, essa è certamente inferiore alla RM nel valutare il grado di infiammazione e di ischemia del midollo osseo che corrispondono rispettivamente alle aree di osteomielite e di osteonecrosi, quasi sempre coesistenti nella ONJ farmaco-relata^{202,216}. L'addensamento osseo degli spazi midollari in corso di infiammazione/infezione cronica può essere difficilmente differenziabile alla TC dalla presenza di osteosclerosi tardiva (una sorta di "cicatrice" irreversibile dell'osso) inquadrabile come "esito di malattia" a remissione completa dei sintomi. Questo è soprattutto vero nelle forme paucisintomatiche e tardive di ONJ farmaco-relata senza esposizione ossea, dove il dato radiologico TC è difficilmente interpretabile. Posto che la clinica è di aiuto nel differenziare le forme attive di ONJ farmaco-relata da quelle in remissione, la RM è certamente l'esame di elezione in ogni situazione dubbia alla TC. La RM permette di identificare anche il grado di coinvolgimento dei tessuti molli adiacenti (e.g. presenza di ascessi, flemmoni, interessamento degli spazi masticatori)²¹⁷. Recentemente la RM è stata utilizzata con risultati equivalenti nella definizione dell'osso necrotico e dell'osso sano, rispetto alla CBCT, ma con, in aggiunta, una migliore visualizzazione delle strutture non ossee coinvolte: nervi, tessuti molli orali e cutanei²¹⁸.

I costi inferiori della tecnologia TC rispetto alla RM, la sua maggiore fruibilità sul territorio controbilanciano il limite principale della metodica costituito dalla dose di irradiazione, oggi comunque decisamente ridotta rispetto al passato.

Questa Commissione ritiene essenziale la diagnosi radiologica dell'estensione della malattia prima di un intervento chirurgico che abbia finalità curative. Tra tutte le tecniche radiologiche, la TC e la RM forniscono le informazioni preoperatorie più utili e precise e pertanto dovrebbero essere considerate di elezione per lo studio preoperatorio di ONJ farmaco-relata, anche se non sono presenti ancora in letteratura dati predittivi certi dell'estensione di malattia.

Valutazione dei risultati

Per valutare gli effetti di uno o più trattamenti sull'andamento di una malattia, è necessario utilizzare dei criteri di valutazione standard, che siano applicabili a prescindere dalla terapia adottata. Questo è il principio fondante che regola la confrontabilità dei trattamenti e la scelta di quelli più efficaci nelle diverse situazioni cliniche².

In letteratura esiste ancora oggi una notevole disparità nella valutazione dell'efficacia dei trattamenti per BRONJ e più in generale per ONJ farmaco-relata, che origina da una lacunosa definizione dei criteri di valutazione. Ciò è particolarmente vero per la definizione più utilizzata di guarigione di ONJ farmaco-relata, basata quasi esclusivamente su criteri clinici^{16,19,50,219}. Per guarigione si è genericamente inteso, infatti, il semplice mantenimento del sigillo delle gengive/mucosa orale in assenza di sintomi^{19,26}. Questa definizione è largamente incompleta, mancando del tutto la valutazione dell'osso, che è la sede in cui la malattia si sviluppa e può recidivare nel tempo, a prescindere dalla persistenza del sigillo mucoso sovrastante².

Un secondo importante aspetto non chiarito è il tempo che deve trascorrere dopo un trattamento per considerare un paziente effettivamente guarito da ONJ farmaco-relata. Infatti, la stabilità nel tempo degli effetti di un trattamento è il requisito essenziale che permette di valutarne il grado di efficacia, in modo particolare per le terapie chirurgiche. La durata del follow-up, la cadenza delle visite di controllo e degli esami radiologici dipende dalla definizione temporale di guarigione.

Da una revisione della letteratura disponibile sulla terapia chirurgica di BRONJ (Gennaio 2004 - Luglio 2012) e più recentemente di ONJ farmaco-relata (Agosto 2012 – Novembre 2019) si evidenzia che la maggior parte delle recidive cliniche di malattia si manifesta entro i 6 mesi (almeno di quelle documentate), ma un numero significativo di recidive si rivela anche nei 6 mesi successivi e comunque entro l'anno, qualunque sia la terapia chirurgica adottata^{2,16,19,22,72}.

La maggior parte delle esperienze cliniche pubblicate anche di recente valuta i risultati della chirurgia sulla base di follow-up medi inferiori o uguali a 6 mesi^{45,220,221}. Inoltre, è comune a diversi studi il fatto che una parte anche rilevante dei soggetti trattati abbia un

follow-up inferiore ai 6 mesi⁶⁷. La diretta conseguenza di ciò è la sovrastima dell'effetto dei trattamenti adottati, dovuta alla mancata segnalazione delle recidive di malattia tra i 6 e i 12 mesi di follow-up. Inoltre, spesso si tende a confondere il concetto di recidiva con quello di "nuova localizzazione di malattia" già nei primi 6 mesi di osservazione, quale comparsa di esposizione ossea o di segni clinici di malattia svincolata dalla manifestazione progressa^{2,16}.

Questa Commissione sottolinea l'importanza di stabilire un limite temporale minimo per il follow-up dei pazienti con ONJ farmaco-relata sottoposti a trattamenti chirurgici; suggerisce di considerare come elementi critici per la valutazione dell'efficacia di qualsiasi nuova terapia chirurgica la corretta definizione del risultato atteso, delle misure utilizzate per valutarlo, e la durata del follow-up.

In conclusione, questa Commissione intende promuovere il concetto di guarigione clinico-radiologica di ONJ farmaco-relata, intendendo con essa la documentata assenza, per ciascun paziente trattato, sia di sintomi e segni clinici di ONJ farmaco-relata sia di segni radiologici di malattia per un periodo pari e non inferiore ai 12 mesi.

Ne consegue che la ricomparsa di manifestazioni cliniche e radiologiche associate nei 12 mesi successivi alla terapia chirurgica sia da considerarsi una recidiva e non una nuova localizzazione di ONJ farmaco-relata anche quando si realizzi in aree contigue a quelle trattate (vedi Tabella 3.2).

Tabella 3.2: Indicatori di prognosi di ONJ farmaco-relata

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

Tecniche chirurgiche

In premessa si afferma che l'assenza di protocolli chirurgici condivisi e standardizzati nel trattamento di ONJ farmaco-relata ha reso in pratica impossibile confrontarne l'efficacia²⁶.

E' quindi intenzione della Commissione fornire un mero elenco descrittivo degli interventi più utilizzati nel trattamento di ONJ farmaco-relata, in modo da favorire la scelta dell'operatore nelle diverse fasi della malattia.

Osteoplastica di superficie

Per "osteoplastica di superficie" (cfr: *surface bone smoothing, bone re-surfacing*) è da intendersi una procedura chirurgica minimamente invasiva condotta con pinze ossivore o frese rotanti e senza l'ausilio di anestesia locale, allo scopo di eliminare piccole asperità nel contesto di aree di osso esposto in cavo orale. Questa procedura non richiede lo scolpimento di lembi muco-periostei né di sutura; essa è utilizzata in particolare per eliminare traumatismi cronici tra le zone di osso esposto e le mucose orali. L'osteoplastica di superficie è un trattamento meramente palliativo, viene riservato ai casi giudicati non operabili, in associazione alle terapie mediche per il controllo del dolore e dell'infezione. Non è pertanto da considerarsi a nessun titolo trattamento chirurgico di ONJ farmaco-relata²⁶.

Curettage dento-alveolare

Per “curettage osseo” (cfr. *debridement, bone curettage*) s'intende l'asportazione chirurgica del tessuto osseo necrotico sino all'identificazione di una superficie ossea sanguinante, seguito dalla chiusura completa del difetto mediante mobilizzazione di un lembo muco-periosteo. Questo intervento prevede che l'osso necrotico non sia ancora separato dall'osso vitale circostante, altrimenti si tratterebbe di una sequestrectomia. L'intervento è condotto in anestesia loco-regionale o in narcosi, in relazione all'estensione del processo, alle condizioni cliniche ed alla compliance del paziente. L'osso è asportato per strati mediante uso di frese rotanti e, ove disponibili, strumenti a minore invasività (e.g. strumenti piezosonici). L'utilizzo di strumenti scarsamente invasivi offre un teorico vantaggio nella manipolazione del tessuto osseo adiacente alle aree necrotiche. L'intervento “curettage dento-alveolare” prevede sempre in aggiunta un'osteoplastica della superficie ossea per eliminare possibili asperità residue e favorire la chiusura completa del difetto mediante mobilizzazione di un lembo muco-periosteo. La chiusura in singolo o multiplo strato deve avvenire in assenza di tensione (Figura 3.1, 3.2, 3.3).

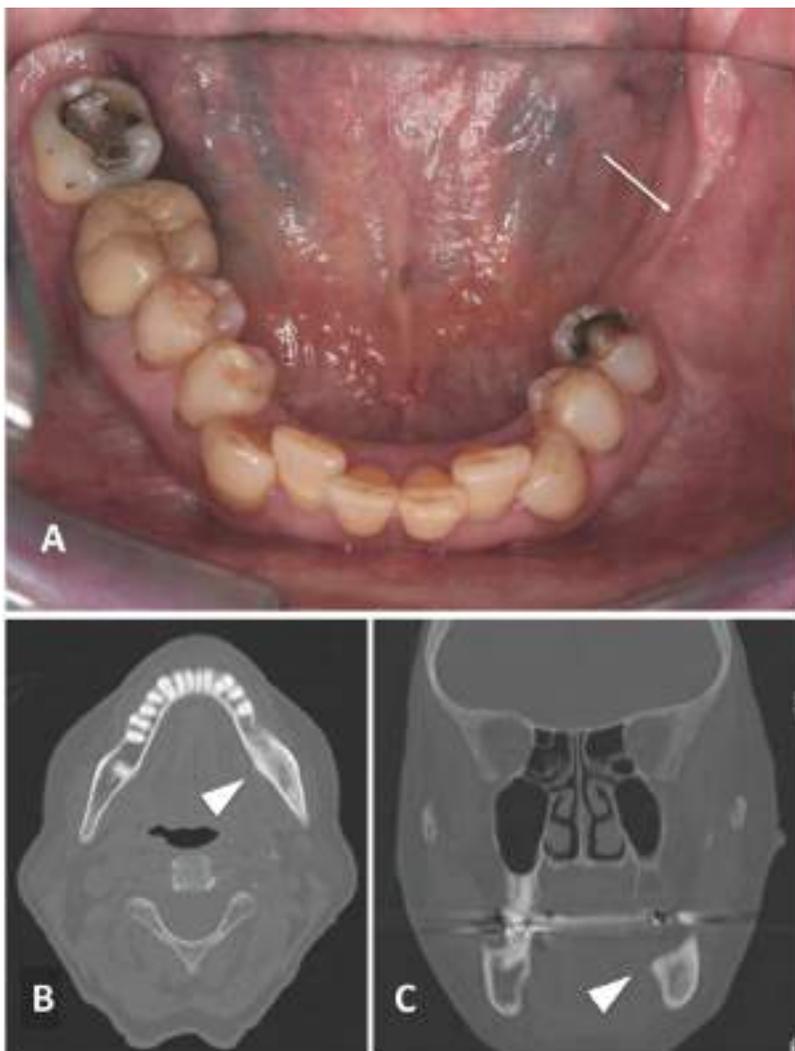
Figura 3.1: storia di assunzione di BP per osteoporosi primaria (alendronato orale per 6 anni [70mg/settimana], seguito da pamidronato per 2 anni [60mg/mese]). BRONJ di stadio 1b SICMF-SIPMO della mandibola, conseguente ad estrazione di 3.7 per odontalgia. Mancata guarigione clinica dopo due successive revisioni chirurgiche con contestuale estrazione di 3.6. A: la paziente si presenta con fistola sondante osso e secernente materiale purulento al sondaggio, edema del fornice vestibolare e alitosi orale (freccia). B: OPT mostra la radiopacità del processo dento-alveolare sinistro, rispetto al controlaterale (freccia triangolare); C e D: nelle sequenze T1 e STIR rispettivamente, si evidenzia la componente osteomielitica del processo dento-alveolare (freccia triangolare).



Figura 3.2: curettage osseo e sequestrectomia della regione alveolare 3.6-3.7, in a.i. con vasocostrittore. *A/B*: identificazione del sequestro, asportazione e curettage osseo con fresa rotante fino al tessuto osseo sanguinante (freccia); *C*: pezzo operatorio che mostra il sequestro dell'alveolo 3.7 (freccia); *D*: sutura diretta del piano mucoso.



Figura 3.3: controllo clinico-radiologico a 2 anni da intervento, in assenza di dolore (VAS=0). A: mucose rosee e trofiche, in assenza di segni di infiammazione/infezione (freccia); B/C: proiezione TC assiale e coronale del sito chirurgico che mostra un lieve affastellamento della trama midollare dell'osso basale rispetto al lato non affetto, con completa corticalizzazione del processo dentoalveolare residuo (freccia triangolare). La paziente era ancora in sospensione di AR al controllo.



Sequestrectomia

Il sequestro osseo consiste in una porzione di osso necrotico, includente o no elementi dentali, che si distacca progressivamente dall'osso circostante che mantiene invece caratteristiche di vitalità. Il sequestro osseo è tipico dei processi osteonecrotici ed osteomielitici cronici ed è un evento frequente anche in ONJ farmaco-relata²²¹. Il sequestro è stato considerato a lungo un segno tardivo di osteonecrosi (stadio III secondo AAOMS), pur essendo tipicamente un segno precoce nell'osteomielite acuta dei mascellari. Dati recenti sembrerebbero dimostrare che il sequestro in ONJ farmaco-relata in realtà non ha una specifica collocazione temporale, potendo realizzarsi in qualunque fase della malattia. Infatti, il processo di sequestrazione in ONJ farmaco-relata 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 i farmaci anti-riassorbitivi.

Il processo di sequestrazione può portare all'espulsione spontanea del sequestro (cfr. esfoliazione) 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 può avvenire anche senza la necessità di anestesia o di un intervento chirurgico.

Con il termine "sequestrectomia" s'intende pertanto la rimozione chirurgica di un sequestro osseo generalmente interessante il processo alveolare dei mascellari, anche in parte ancora solidale ai tessuti circostanti. L'intervento può essere eseguito in anestesia loco-regionale (in regime ambulatoriale) o in anestesia generale (previa ospedalizzazione), in relazione all'estensione del processo, alle condizioni cliniche ed alla compliance del paziente.

Le aree di osso necrotico, a prescindere dalla stadiazione di malattia ONJ, sono una fonte costante di irritazione dei tessuti molli e devono essere rimosse senza esposizione di osso non coinvolto. 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-periosteo^{19,222}.

Chirurgia resettiva

Con il termine di "chirurgia resettiva" s'intende l'asportazione in blocco dell'osso patologico sino ad arrivare a tessuto, verosimilmente e

auspicabilmente, normale. L'intervento chirurgico resettivo nella ONJ farmaco-relata 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-periosteo.

Diversamente dalla chirurgia oncologica, i margini di resezione ossea in ONJ farmaco-relata, come in tutte le forme di osteonecrosi e osteomielite dei mascellari, non sono codificati. 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. In ONJ farmaco-relata, la valutazione preoperatoria con TC e RM dei margini di resezione permette di identificare con buona precisione il tessuto osseo normale adiacente che, qualora non patologico all'esame istologico⁵², assicura una guarigione completa e stabile nel tempo^{72,223}.

La chirurgia resettiva si distingue nettamente sia dal curettage dento-alveolare sia dalla sequestrectomia, nei quali il tessuto è asportato per strati successivi, senza una chiara definizione dei margini d'intervento. Si distinguono due forme di chirurgia resettiva: quella marginale e quella 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). L'intervento può essere eseguito in anestesia loco-regionale (regime ambulatoriale) o in anestesia generale (previa ospedalizzazione), in relazione all'estensione del processo, alle condizioni cliniche ed alla compliance del paziente. La resezione marginale interessa di regola i processi dento-alveolari della mandibola e dell'osso mascellare, limitandosi alle sole basi scheletriche in rare circostanze (Figura 3.4, 3.5, 3.,6)¹⁶. 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. Nella maggior parte dei casi, infatti, il canale osseo del nervo alveolare inferiore rappresenta il limite naturale della resezione dento-alveolare, sebbene talvolta esso possa trovarsi a ridosso della corticale inferiore della mandibola, rendendo meno distinguibile il processo dento-alveolare da quello basale. In presenza di mandibole dentate, può essere di aiuto considerare il limite degli apici delle radici dentali come passaggio tra

osso dento-alveolare e basale. Nel mascellare superiore la distinzione tra chirurgia marginale e segmentale è meno netta, poiché l'asportazione del processo dento-alveolare nei settori posteriori comporta spesso la creazione di una comunicazione oro-antrale e quindi di una discontinuità ossea. Da un punto di vista anatomico, infatti, la porzione basale del mascellare posteriore superiore è esigua, coincidendo con lo spazio esistente tra l'osso dento-alveolare (contenete le radici degli elementi dentari) e i seni paranasali. Ciononostante, è possibile eseguire resezioni dento-alveolari anche all'osso mascellare senza violare il seno mascellare o il naso, in caso di osteonecrosi in stadio iniziale.

Figura 3.4: storia di assunzione di BP per osteoporosi primaria di pamidronato per 6 anni [60mg/mese] e ibandronato orale per 28 mesi [150mg/mese]. BRONJ di stadio 2b SICMF-SIPMO della mandibola, conseguente a estrazione infezione di elemento 3.8 su base infettiva dento-parodontale, senza guarigione dopo due successivi interventi di curettage in a.l. A: la paziente si presenta con fistola sondante osso e secernente materiale purulento, edema del fornice vestibolare e alitosi orale (freccia). B/C: proiezione TC assiale e coronale che mostra un addensamento osseo midollare con interessamento anche dell'osso basale dell'emimandibola sinistra rispetto al lato non affetto (freccia triangolare). 4 impianti endossei appaiono coinvolti nel processo infettivo.

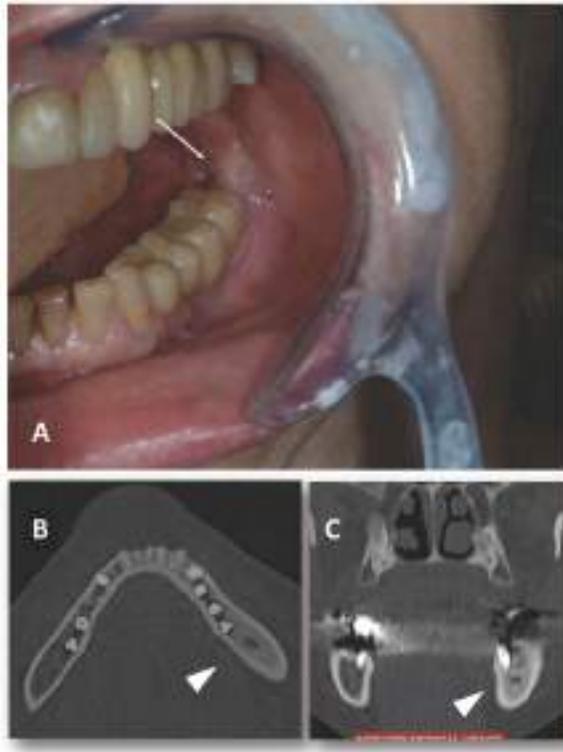


Figura 3.5: resezione marginale del processo dento-alveolare da 3.3 a 3.8 con strumento piezoelettrico. *A*: identificazione del tessuto francamente necrotico distalmente all'ultimo impianto (freccia); *B*: sede di intervento dopo osteoplastica di rimodellamento, con osso sanguinante (freccia triangolare).

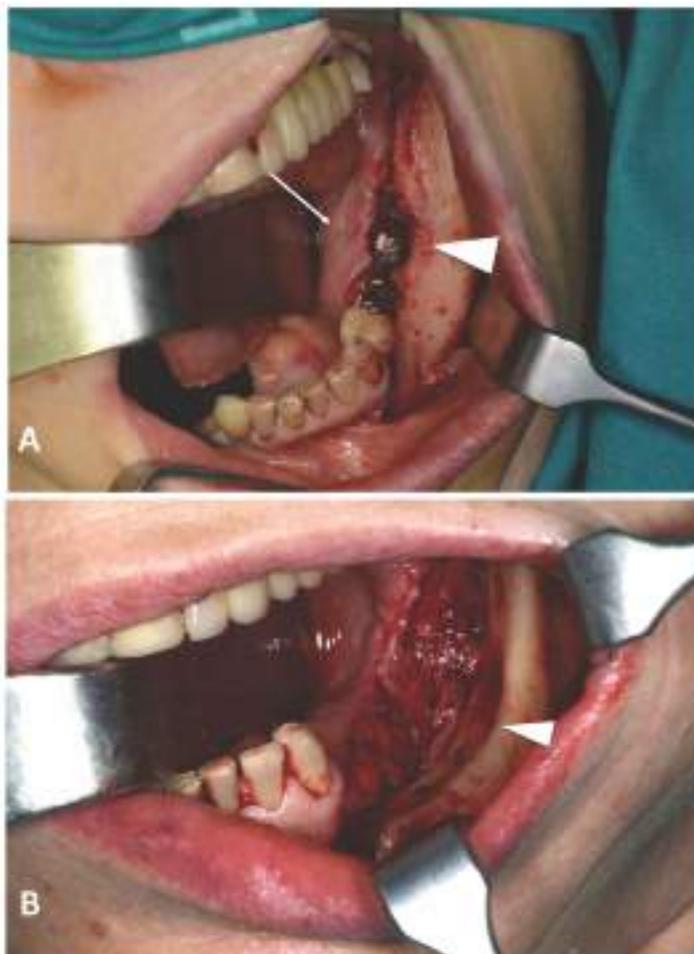
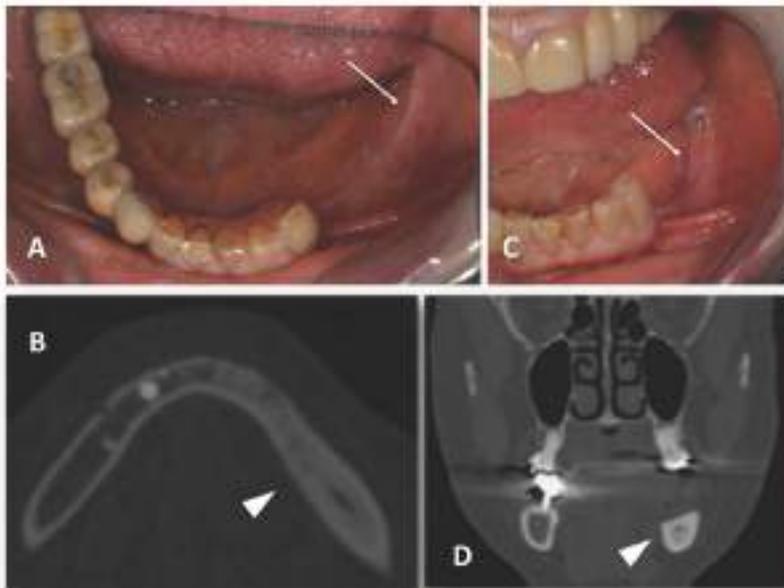


Figura 3.6: controllo clinico-radiologico a 2 anni da intervento, in assenza di dolore (VAS=0). A/B: mucose rosee e trofiche, in assenza di segni di infiammazione/infezione (freccia); C/D: proiezione TC assiale e coronale del sito chirurgico che mostra la sostanziale stabilità dell'addensamento osseo della trama midollare dell'osso basale rispetto al lato non affetto, con completa corticalizzazione del processo dento-alveolare residuo e assenza di reazione periostale (freccia triangolare). La paziente era ancora in sospensione di AR al controllo.



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 mucoperiosteo, 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 mandibolectomia. Essa causa sempre la perdita della simmetria del terzo inferiore del volto e dell'occlusione. Per questo motivo è largamente condiviso il fatto che la creazione di un difetto mandibolare a tutto spessore, ove non specificamente controindicato, consiglia la ricostruzione immediata della

continuità ossea per ripristinare la morfologia del volto, assicurare un recupero funzionale il migliore possibile (e.g. fonazione, deglutizione e masticazione) e favorire un rapido reinserimento sociale. La ricostruzione dell'integrità mandibolare dopo mandibolectomia può essere ottenuta con placca da ricostruzione in titanio in sostituzione dell'osso asportato, con repliche anatomiche mandibolari²²⁴ o, in alternativa, con lembi ossei vascolarizzati. Questi ultimi sono ampiamente descritti in letteratura per il trattamento degli stadi avanzati di BRONJ^{14,203,225-227}. Se da un lato la ricostruzione con sistemi di osteosintesi in titanio ha delle specifiche indicazioni (Figura 3.7, 3.8, 3.9), essendo applicabile solo nel caso di difetti mandibolari laterali che non superino la linea mediana e con il condilo preservato per mantenere una dimensione adeguata, la ricostruzione con protesi in titanio e quella con osso vascolarizzato possono essere impiegate per pressoché qualsiasi difetto mandibolare^{228,229}. E' altresì vero che la durata dell'intervento ed i rischi d'insuccesso legati alla procedura sono diversi, essendo in generale superiori per la ricostruzione con osso vascolarizzato. I tempi di ospedalizzazione, la ripresa dell'alimentazione, e la ripresa delle normali funzioni è certamente più rapida quando la mandibola è ricostruita con placche in titanio o protesi mandibolari, piuttosto che non con lembi ossei vascolarizzati^{72,224}. Il vantaggio principale della ricostruzione mandibolare con osso vascolarizzato è quello di evitare la esteriorizzazione della placca nei mesi successivi l'intervento chirurgico, soprattutto nel settore anteriore. Ulteriore vantaggio consiste nella possibilità di riabilitare protesicamente l'arcata in un secondo momento^{225,230}, al contrario della ricostruzione con placca o protesi customizzata in titanio, che non permette ad oggi alcuna forma di protesizzazione. In realtà, essendo largamente condiviso che l'implantologia osteointegrata è controindicata nei pazienti oncologici esposti al trattamento con farmaci anti-riassorbitivi in genere e in particolare con BP¹, le possibilità di una riabilitazione protesica su osso vascolarizzato nel paziente con ONJ farmaco-relata sono decisamente limitate. In ultima analisi, la decisione sull'intervento ricostruttivo da utilizzare dopo mandibulectomia dovrebbe essere valutata caso per caso e condivisa con il paziente secondo una logica cautelativa, che tenga soprattutto conto del reale vantaggio della tecnica utilizzata e delle condizioni generali del paziente.

Alla luce di queste considerazioni, è parere della presente Commissione che i sistemi di ricostruzione mediante placche/protesi mandibolari siano da preferire ai lembi ossei vascolarizzati in pazienti con

condizioni cliniche scadenti, mentre i secondi rappresentino la scelta più indicata in caso di difetti estesi controlateralmente.

Tra i possibili siti di prelievo di osso vascolarizzato, la fibula, la cresta iliaca e la scapola sono certamente i più usati. La fibula è un sito molto raro di metastasi ossea mentre la cresta iliaca e la scapola, essendo ricche in osso spongioso, sono più frequentemente sede di metastasi²³¹. Ne consegue che nel paziente con ONJ farmaco-relata, solitamente affetto da neoplasie maligne metastatiche alle ossa o mieloma multiplo, la scelta dell'osso vascolarizzato dovrebbe cadere preferenzialmente sulla fibula, non solo in virtù delle sue caratteristiche intrinseche e della lunghezza, ma soprattutto per la sua elevata resistenza all'infiltrazione neoplastica. L'intervento resettivo segmentale per il mascellare superiore è la maxillectomia, che viene solitamente classificata in base all'estensione verticale ed orizzontale del difetto che viene creato per asportare il tessuto patologico²³². Si distinguono maxillectomie parziali e totali, la prima 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.

E' opinione di questa Commissione che la maxillectomia parziale (mono o bilaterale) con conservazione del palato rappresenti l'intervento resettivo più opportuno nel trattamento di ONJ farmaco-relata.

Non sempre la ricostruzione ossea del mascellare superiore dopo maxillectomia parziale è necessaria, soprattutto negli interventi di minore entità. Deve essere sempre e comunque garantita la separazione tra le fosse nasali e i seni mascellari da un lato e la cavità orale dall'altro, utilizzando di preferenza tessuti locali per ottenere una chiusura in doppio strato. A tale scopo, la preservazione della mucosa palatale e di gran parte delle gengive permette di ottenere una chiusura mucosa superficiale molto stabile, quando contestualmente associata alla separazione in profondità delle cavità sino-nasali con un lembo peduncolato di bolla di Bichat²³³⁻²³⁵. La maggior parte dei difetti conseguenti a maxillectomia parziale può essere corretta con questa metodica, senza necessità di utilizzare lembi cutanei o muscolari⁷². Viceversa in caso di demolizioni più estese con necessità di ricostruzione del diaframma palatino, è indicato l'utilizzo di lembo di muscolo temporale omolaterale o di lembi di osso vascolarizzato, seguendo le medesime indicazioni descritte in precedenza per la riabilitazione ossea dopo mandibulectomia.

Figura 3.7: storia di assunzione di BP per Mieloma Multiplo (pamidronato per 30 mesi [90mg/mese] e zoledronato per 3 anni [4mg/mese]). BRONJ di stadio 3 SICMF-SIPMO della mandibola, conseguente a infezione dento-parodontale ed estrazione degli elementi 3.6-3.7, senza mai guarigione. *A/B*: quadro di presentazione clinica all'accesso con fistola mucosa secernente e sondante osso in sede crestale, e iperemia mucosa (freccia); tumefazione dei tessuti molli peri-mandibolari di sinistra con raccolta ascessuale palpabile e fistolizzata (freccia triangolare). Segno di Vincent positivo a sinistra. *C*: la proiezione TC assiale mostra un addensamento osseo midollare a tutto spessore esteso da elemento 3.3 allo Spix, con reazione periostale e sequestrazione ossea all'angolo mandibolare (freccia triangolare). *D*: ricostruzione 3D che mostra la presenza di frattura scomposta dell'angolo mandibolare sinistro nella sede di osteonecrosi.

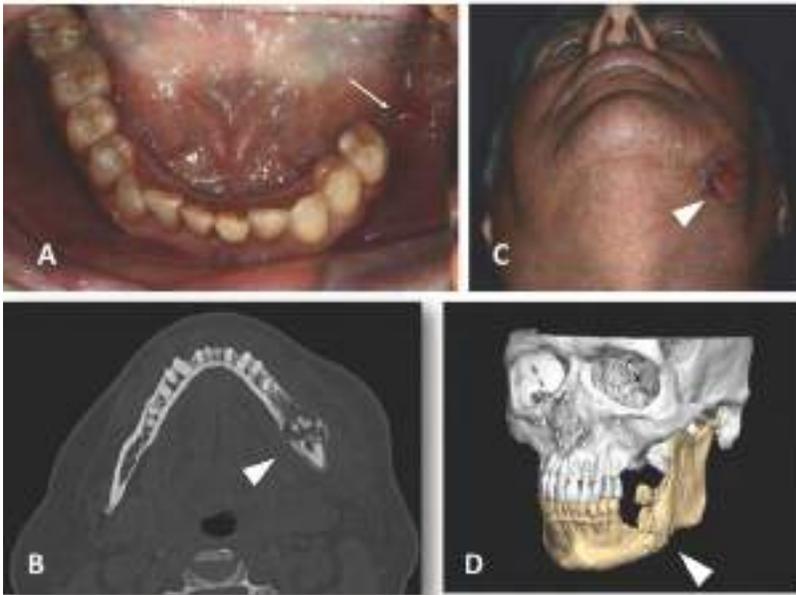


Figura 3.8: Intervento di emi-mandibulectomia sinistra con strumento piezoelettrico. Data la mancanza di spessore osseo sufficiente al ramo mandibolare sinistro per la stabilizzazione di una placca standard da ricostruzione, si è optato per la contestuale disarticolazione condilare e ricostruzione con protesi in titanio personalizzata (tecnologia CAD-CAM). *A*: disegno preoperatorio della cervicotomia e delimitazione della fistolectomia cutanea (freccia). *B*: scheletrizzazione sovra-periosteale della mandibola, posizionamento della dima di taglio customizzata e esecuzione dei fori finali della protesi al mento (freccia). Particolare del focolaio fratturativo con evidenza di importante componente necrotica circostante (freccia triangolare). *C*: pezzo operatorio finale; particolare del passaggio della dissezione da sovra a sottoperiosteale nel tessuto osseo sano, per ridurre il traumatismo ai tessuti molli circostanti (freccia). *D*: ricostruzione della continuità mandibolare con la protesi personalizzata; il condilo viene posizionato nella fossa in cui sono stati appositamente mantenuti il disco articolare e la struttura capsulare.

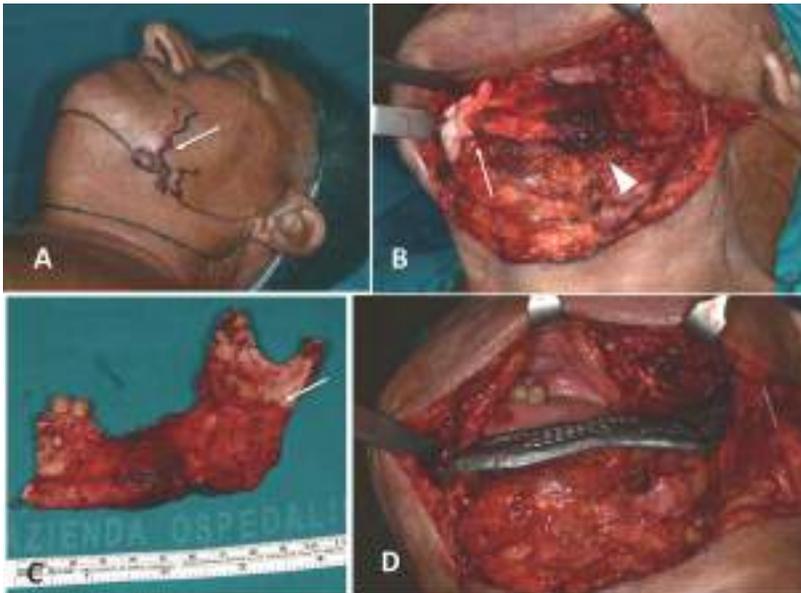


Figura 3.9: controllo clinico-radiologico a 3 anni, in assenza di dolore (VAS=0). *A*: oclusale diretta che mostra l'allineamento inter-incisivo e i contatti occlusali conservati. *B*: Aspetto trofico delle mucose del 3 quadrante, sede di intervento, in assenza di segni infettivi. La protesi è stabilmente coperta da mucosa. *C/D*: proiezione TC assiale e coronale del sito chirurgico che mostra una differenziazione cortico-midollare normale del moncone mandibolare destro in assenza di addensamento osseo e altri segni radiologici sospetti per osteomielite/osteonecrosi (freccia); simmetria dell'arco mandibolare conservata con stabilità della protesi all'interfaccia ossea (freccia triangolare). *E*: proiezione laterale 3D che mostra la struttura protesica e la posizione congrua del condilo all'interno della fossa articolare (freccia triangolare).



Utilizzo di emocomponenti ad uso non trasfusionale nel trattamento di ONJ farmaco-relata

Grazie ai progressi medico-tecnologici, negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi protocolli chirurgici di ONJ in cui era prevista l'applicazione di emocomponenti per uso non trasfusionale (APC) (e.g. PRP, PRGF, L-PRF), in combinazione o meno ad altre terapie, con la finalità di promuovere/accelerare la guarigione tissutale^{236,237,246,247,238-245}.

Gli APC sono componenti del sangue intero che danno origine a prodotti con livelli sopra-fisiologici di fattori di crescita (*growth factors*) derivati dalla presenza di piastrine o di lisato piastrinico²⁴⁸⁻²⁵⁰. I principali fattori di crescita piastrinici sono il *platelet-derived growth factor* (PDGF), il *transforming growth factor-β* (TGF-β), il *vascular endothelial growth factor* (VEGF) e l'*epidermal growth factor* (EGF). La guarigione dei siti chirurgici del cavo orale sarebbe pertanto favorita dal rilascio nei tessuti di queste elevate concentrazioni di fattori di crescita e delle altre molecole, che svolgono un ruolo fisiologico nella guarigione e nella rigenerazione tissutale.

In una prima revisione sistematica della letteratura il tasso di successo in 157 casi di ONJ trattati chirurgicamente con l'aggiunta di APC è stato stimato nell'ordine del 85.98%²⁵¹. In una più recente revisione sistematica, il tasso di successo stimato in 362 pazienti ONJ trattati chirurgicamente con l'aggiunta di APC è stato del 91.6%²⁵².

Va sottolineato che in Italia l'uso degli APC è possibile solo nella terapia di ONJ farmaco-relata in pazienti osteometabolici, poiché, sulla base delle "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti" (vedi DM n°300 del 28/12/2015), sono esclusi i donatori affetti da patologie oncologiche.

E' opinione di questa Commissione che, pur in attesa di una prova definitiva della sua efficacia, l'utilizzo di APC sia possibile come complemento al trattamento chirurgico di ONJ farmaco-relata nei pazienti osteometabolici, quando la tecnologia sia nelle disponibilità del centro che ha in cura il paziente. (vedi Appendice 1 "Protocollo Terapeutico di BRONJ SICMF-SIPMO").

Protocollo di trattamento SICMF-SIPMO delle ONJ farmaco-relate

In letteratura, sono presenti robuste informazioni sulle varie modalità di terapia di BRONJ, pur mancando livelli di evidenza sufficienti per definire il trattamento più idoneo, di contro, non vi sono ancora consistenti dati sui risultati del trattamento delle forme di non-BRONJ. In ragione della diversa cinetica dei farmaci anti-RANK-L (i.e. denosumab) e di quelli biologici associati a sviluppo di ONJ, la cui sospensione comporta la ripresa della normale attività cellulare dei tessuti, questa Commissione ha ritenuto opportuno stabilire protocolli di trattamento diversificati per le forme di BRONJ e di non-BRONJ.

Protocollo di trattamento delle forme di BRONJ

In questo contesto non è semplice stabilire la superiorità di un trattamento chirurgico rispetto ad uno medico o viceversa, anche in considerazione del fatto che gli interventi chirurgici sono in pratica sempre preceduti o seguiti da terapie mediche (e.g. disinfettanti, antibiotici, OTI, ozonoterapia^{141,145}, biostimolazione laser¹⁵⁹, sospensione farmaco) nell'ottica di un trattamento multimodale.

Di nota, si rileva che iniziano a comparire in letteratura segnalazioni sempre più convincenti circa la superiorità della chirurgia rispetto alle terapie mediche conservative, sia negli stadi iniziali sia in quelli più avanzati di malattia^{20,199,200}. Se consideriamo solamente l'ambito chirurgico, si evince una potenziale superiorità delle procedure chirurgiche resettive nel controllo della malattia rispetto alla chirurgia meno invasiva pur essendo la prima tipicamente applicata nello stadi avanzati di BRONJ^{17-19,77,196,253-255}. A tal proposito, si può ipotizzare che l'inferiorità presunta della chirurgia scarsamente invasiva rispetto alla chirurgia resettiva sia primariamente dovuta a un errore di selezione dei pazienti, basato su un'imprecisa definizione degli stadi della malattia⁶¹.

Il fatto che BRONJ continui ancora oggi, da parte di molti studiosi, ad essere classificata in base a criteri quasi esclusivamente clinici^{1,3}, fa sì che pazienti con estensione clinico-radiologica di malattia molto diversa tra loro confluiscono in uno stesso stadio di malattia e ricevano pertanto i medesimi trattamenti, ovviamente con risultati potenzialmente molto diversi tra loro.

E' opinione di questa Commissione che l'erronea assegnazione degli stessi ai pazienti, avvenuta sulla base di una classificazione di stadio basata in larga misura sul dolore e i segni di infezione, sia da considerarsi la principale responsabile del fallimento delle diverse forme di terapia nella BRONJ piuttosto che i trattamenti in sé, quando eseguiti lege artis e secondo le indicazioni di estensione di malattia.

La chirurgia, quindi, dovrebbe permettere, quando applicata secondo un principio di assegnazione progressivo in cui l'entità della procedura dipende dall'effettivo grado di estensione della malattia a livello scheletrico, sul piano teorico, di ottenere risultati sovrapponibili a quelli ottenuti nel trattamento di forme diverse di osteonecrosi/osteomielite.

Da quanto sinora esposto, emerge chiaro il fatto che non esiste un intervento per la cura di BRONJ migliore degli altri in assoluto, ma una serie di terapie mediche e chirurgiche progressivamente più invasive, che devono essere adottate in base ad un preciso stadio di progressione della malattia.

La Commissione SICMF-SIPMO, dopo avere analizzato tutte le possibili terapie mediche e chirurgiche adottabili singolarmente o in combinazione tra loro per il trattamento di BRONJ, propone uno schema terapeutico graduato sull'estensione clinico-radiologica della malattia (vedi Capitolo I, Paragrafo "Stadiazione clinico-radiologica di ONJ farmaco-relata").

Questo protocollo multimodale è basato - ove possibile - sul trattamento chirurgico di BRONJ, da applicare in ogni stadio della malattia in associazione alla terapia medica per favorire la guarigione definitiva. La terapia chirurgica proposta è la più semplice possibile da eseguire, per rendere fruibile il protocollo a tutti i centri che si occupano di diagnosi e trattamento della BRONJ sul territorio nazionale. Gli strumenti a bassa invasività, quali laser e ultrasuoni, sono altamente consigliabili ove disponibili, così come l'utilizzo di APC, ma non rappresentano ad oggi lo standard per il raggiungimento del risultato.

Lo schema proposto (Tabella 3.3) prevede l'assegnazione di un trattamento multimodale chirurgico (i.e. protocollo standard), e di un trattamento medico esclusivo (i.e. trattamento alternativo), nel caso in cui le condizioni cliniche generali del paziente controindicano la scelta chirurgica ovvero non sia applicabile il trattamento standard per qualun-

que altro motivo (vedi Appendice 1 “Protocollo terapeutico di BRONJ SICMF-SIPMO”).

Protocollo di trattamento delle forme di non-BRONJ

In base alle considerazioni esposte in precedenza circa l'assenza di un effetto di accumulo osseo per i farmaci anti-RANK-L (denosumab) e di quelli ad attività anti-angiogenetica, il trattamento delle forme vere di non-BRONJ potrebbe non richiedere interventi chirurgici invasivi, se non per le forme refrattarie.

La ripresa del metabolismo osseo e dell'attività riparativa/immunitaria che avviene a circa 6 mesi dall'ultima somministrazione di denosumab¹⁰⁵, potrebbe favorire la delimitazione del processo e l'espulsione del tessuto necrotico stimolando la riparazione tissutale senza la necessità di interventi chirurgici invasivi¹⁰⁹.

Pertanto la Commissione SICMF-SIPMO, dopo avere analizzato tutti i dati disponibili in letteratura, ritiene opportuno definire un protocollo di trattamento specifico e scarsamente invasivo per tutte le forme di non-BRONJ. Nel caso di ONJ relate a denosumab, se la sua sospensione non possa essere garantita, la Commissione SICMF-SIPMO ritiene opportuno, al momento, fare riferimento ai protocolli di trattamento di BRONJ.

Lo schema proposto (Tabella 3.4) prevede l'assegnazione di un trattamento multimodale che indica come condizione necessaria la sospensione del farmaco per un tempo sufficiente a consentire la ripresa del rimaneggiamento osseo locale, in modo da poter limitare l'invasività della chirurgia in tutti gli stadi di malattia, sfruttando il potenziale riparativo dell'organismo (i.e. protocollo standard). Indicato, ove disponibili, anche l'uso di APC e strumenti a bassa invasività.

Tabella 3.3: trattamenti raccomandati per la cura dell'osteonecrosi dei mascellari associata a bisfosfonati (BRONJ)

	Protocollo standard II	Protocollo alternativo
	TERAPIA MEDICO-CHIRURGICA COMBINATA	TERAPIA MEDICA NON CHIRURGICA
Stadio 1 (BRONJ focale)	<ul style="list-style-type: none"> Chirurgia d'isento-alveolare^{1,4} <ol style="list-style-type: none"> Curettage d'isento-alveolare, con pulizia inquestrecoemia e fistolizzazione Chirurgia resettiva marginale, in caso di recidiva dopo curettage Terapia antibiotica topica Terapia antibiotica sistemica perorale/venosa Sospensione MBP sino a guarigione biologica del tessuto (4-6 settimane) 	<ul style="list-style-type: none"> Terapia antisettica topica Terapia antibiotica sistemica <p>biologo</p> <p>con/servizi:</p> <ul style="list-style-type: none"> Biostimolazione (Chimioterapia, laser) Ossigenoterapia iperbarica Teriparatide (passante osteoporotico)
Stadio 2 (BRONJ diffuso)	<ul style="list-style-type: none"> Chirurgia resettiva^{1,4} <ol style="list-style-type: none"> Margine di conservatività solo per BRONJ in pazienti osteometabolici Soggetti con pazienti oncologici o in stato di recidiva dopo resezione chirurgica Terapia antibiotica sistemica perorale/venosa Terapia antibiotica topica Sospensione MBP sino a guarigione biologica del tessuto (4-6 settimane) 	<p>Finalità:</p> <ol style="list-style-type: none"> controllo della sintomatologia (palliazione); autosequestrazione remissione
Stadio 3 (BRONJ complicata)	<ul style="list-style-type: none"> Chirurgia resettiva aggressiva^{1,4} (con o senza ricostruzione) Terapia antibiotica sistemica perorale/venosa Terapia antibiotica topica Sospensione MBP sino a guarigione biologica del tessuto (4-6 settimane) 	<p>Consigliabile quando controindicato l'utilizzo del protocollo standard o dopo rifiuto della chirurgia da parte del paziente</p>

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

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

Tabella 3.4: trattamenti raccomandati per la cura dell'osteonecrosi dei mascellari associata a denosumab e farmaci a prevalente azione anti-angiogenetica (non-BRONJ)

	Protocollo standard
	TERAPIA MEDICO-CHIRURGICA COMBINATA
Stadio 1 (ONJ focale)	<ul style="list-style-type: none"> • Sospensione del/i farmaci (secondo anamni) • Chirurgia dento-alveolare* 1. Curettage osteo-alveolare, con/ senza sequestrectomia e fistulotomia • Terapia antibiotica topica • Terapia antibiotica sistemica per os per 7-14 giorni • Sospensione farmaci ONJ-relato fino a guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane)
Stadio 2 (ONJ diffusa)	<ul style="list-style-type: none"> • Sospensione del/i farmaci (secondo anamni) • Chirurgia dento-alveolare** 1. Curettage osteo-alveolare, con/ senza sequestrectomia e fistulotomia 2. Chirurgia resettiva maxillofaciale, in zone di recidiva dopo curettage • Terapia antibiotica sistemica per os per 7-14 giorni • Terapia antibiotica topica • Sospensione farmaco ONJ-relato fino a guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane)
Stadio 3 (ONJ complicata)	<ul style="list-style-type: none"> • Sospensione del/i farmaci (secondo anamni) • Chirurgia resettiva** 1. Chirurgia resettiva maxillofaciale 2. Chirurgia resettiva segmentale, in caso di recidiva dopo curettage (con o senza ricostruzione) • Terapia antibiotica sistemica per os per 7-14 giorni • Terapia antibiotica topica • Sospensione farmaco ONJ-relato fino a guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane)

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

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

Appendice 1: Protocollo terapeutico di BRONJ SICM-SIPMO

	TERAPIA
	<p>Protocollo standard: TERAPIA MEDICO-CHIRURGICA COMBINATA</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chirurgia dento-alveolare ▪ Terapia antisettica topica ▪ Terapia antibiotica sistemica perioperatoria ▪ Sospensione perioperatoria NBP <p><i>Dettaglio per chirurgia dento-alveolare:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. curettage osseo, eventualmente associato a sequestrectomia e/o fistolctomia, (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. <p><i>Indicazioni:</i> recidiva di BRONJ dopo curettage osseo</p> <p><i>Consigliabile:</i> impiego di piezochirurgia e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo su osso e mucose orali</p> <p><i>Dettaglio per terapia antisettica:</i></p> <p>stadio 1a (assenza di suppurazione): clorexidina alcoolica 0.2% (2 sciacqui/die) dal giorno dell'operazione fino alla guarigione del sito di intervento</p> <p>stadio 1b (in presenza suppurazione): clorexidina alcoolica 0.2% (2 sciacqui/die) da iniziare 1 settimana prima dell'intervento e continuare fino alla guarigione del sito chirurgico</p> <p><i>Dettaglio per terapia antibiotica sistemica:</i></p> <p>stadio 1a (assenza di suppurazione)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Molecola: amoxicillina + acido clavulanico¹ [1gr x 3/die] o sultamicillina¹ [750mg x 3/die]. Possibile associazione con metronidazolo² [500mgx 3/die]. In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili ertromicina, clindamicina o ciprofloxacina ▪ Via di somministrazione: per os ▪ Durata: dal giorno dell'intervento per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico <p>stadio 1b (presenza di suppurazione)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Molecola: amoxicillina + acido clavulanico¹ [1gr x 3/die] o sultamicillina¹ [750mg x 3/die] associata a metronidazolo² [500mgx 3/die]. In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili ertromicina, clindamicina o ciprofloxacina ▪ Via di somministrazione: per os ▪ Durata: da iniziarsi 1 settimana prima dell'intervento e continuare per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico <p><i>Dettaglio per sospensione NBP:</i> è consigliabile la sospensione dell'NBP dal momento della chirurgia alla guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane), soprattutto nel caso di paziente oncologico in terapia con NBP e.v. mensile, sentito il parere del medico prescrittore</p> <p>Monitoraggio post-operatorio: visita di controllo a 1-3-6-12 mesi. Esame TC di controllo a 6 e 12 mesi. In caso di guarigione il paziente rientra nel follow-up.</p> <p>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 0.12% non alcoolica (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:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ biostimolazione (ozonoterapia, laser) ▪ ossigenoterapia iperbarica ▪ teriparatide (solo in paziente osteoporotico)

	<p>Protocollo standard: TERAPIA MEDICO-CHIRURGICA COMBINATA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chirurgia estetica • Terapia antibiotica topica • Terapia antibiotica sistemica perioperatoria • Sospensione perioperatoria NBP <p>Dettaglio per Chirurgia estetica:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 2. segmentale (anestesia generale): asportazione a tutto spessore dell'osso coinvolto, incluso del periostio, per via intraorale esclusiva (mascellare) o intra extra-orale 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 emi-mandibulectomia; lembo di perone vascolarizzato in caso di mandibulectomia subtotale. Ricostruzione mascellare con lembo di Bichat per separazione delle cavità naso-sinusali; 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. <p><u>Indicazione:</u> per localizzazione mascellare di BRONI , per recidiva BRONI dopo resezione marginale della mandibola.</p> <p><u>Consegnibile:</u> impiego di piezochirurgia e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo</p> <p><u>Dettaglio per Terapia antisettica:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 (in presenza suppurazione): clorexidina alcolica 0.2% (2 sciacqui/die) iniziata 1 settimana prima dell'intervento e fino alla guarigione del sito di intervento <p><u>Dettaglio per terapia antibiotica sistemica:</u></p> <p>stadio 2a (assenza di suppurazione)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Molecola:</u> subactam/ampicillina [1gr x 3/die] o ceftriaxone³ associata a Metronidazolo⁴ [500mgx 3/die]. In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina • <u>Via di somministrazione:</u> sistemica e.v. • <u>Durata:</u> dal giorno dell'intervento per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico <p>stadio 2b (presenza di suppurazione)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Molecola:</u> preoperatorio: amoxicillina + acido clavulanico¹ [1gr x 3/die], o sultamicillina [750mg x 2/die] associata a metronidazolo² [500mgx 3/die] per-i-postoperatorio: sulbactam/ampicillina¹ [1gr x 3/die] o ceftriaxone³ associata a metronidazolo² [500mgx 3/die] • In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina • <u>Via di somministrazione:</u> per os preoperatoria, sistemica post-operatoria • <u>Durata:</u> da iniziarsi 1 settimana prima dell'intervento e continuare per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico <p><u>Dettaglio per sospensione NBP:</u> È consigliabile la sospensione dell'NBP dal momento della chirurgia alla guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane), soprattutto nel caso di un paziente oncologico in terapia con NBP e.v. mensile, sentito il parere del medico prescrittore.</p> <p>Monitoraggio post-operatorio: visita di controllo a 1-3-6-12 mesi. Esame TC di controllo a 6 e 12 mesi. In caso di guarigione il paziente rientra nel follow-up.</p> <p><u>Protocolli alternativi: TERAPIA MEDICA NON CHIRURGICA:</u> 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 0.12% non alcolica (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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • biostimolazione (ozonoterapia, laser) • ossigenoterapia iperbarica • teraporatide (solo in paziente osteoporotico)
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

stadio 2
(ONU diffusa)

<p>Stadio 3 (ONJ complicata)</p>	<p>Protocollo standard: TERAPIA MEDICO-CHIRURGICA COMBINATA</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Chirurgia resettiva ■ Terapia antisettica topica ■ Terapia antibiotica sistemica peroperatoria ■ Sospensione peroperatoria NBP <p><i>Dettaglio per Chirurgia resettiva:</i></p> <p>segmentale (anestesia generale): asportazione a tutto spessore dell'osso coinvolto, incluso del perostio, per via intraorale esclusiva (mascellare) o intra extra-orale 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 emi-mandibulectomia; lembo di perone vascolarizzato in caso di mandibulectomia subtotale. Ricostruzione mascellare con lembo di Richat per separazione delle cavità naso-sinusalri; 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 MRI; esame istologico separato dei margini di resezione.</p> <p><i>Indicazioni:</i> pazienti in NBP per malattie oncologiche, ovvero recidiva BRONJ dopo resezione marginale, in pazienti con malattia di base giudicata stabile dal curante</p> <p><i>Consigliabile:</i> impiego di piezochirurgia e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo</p> <p><i>Dettaglio per Terapia antisettica:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ cloridina alcolica 0.2% (2 sciacqui/die) dal giorno dell'operazione fino alla guarigione del sito di intervento <p><i>Consigliabile: in presenza di importante secrezione purulenta, terapia antisettica preoperatoria come per stadio 2b</i></p> <p><i>Dettaglio per terapia antibiotica sistemica:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Molecola:</i> subbactam/ampicillina¹ [1gr x 3/die] o ceftriaxone² associata a Metronidazolo³ [500mgx 3/die]. In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina ■ <i>Via di somministrazione:</i> sistemica e.v. ■ <i>Durata:</i> dal giorno dell'intervento per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico <p><i>Consigliabile: in presenza di importante secrezione purulenta, terapia antibiotica preoperatoria come per stadio 2b.</i></p> <p><i>Dettaglio per sospensione NBP:</i> è consigliabile la sospensione dell'NBP dal momento della chirurgia alla guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane), soprattutto nel caso di un paziente oncologico in terapia con NBP e.v. mensile, sentito il parere del medico prescrittore</p> <p>Monitoraggio post-operatorio: visita di controllo a 1-3-6-12 mesi. Esame TC di controllo a 6 e 12 mesi. In caso di guarigione il paziente rientra nel follow-up di prevenzione della BRONJ</p> <p>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 cloridina 0.2% non alcolica (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:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>biostimolazione (ozonoterapia, laser)</i> ■ <i>ossigenoterapia iperbarica</i> ■ <i>terrapiride (solo in paziente osteoporotico)</i>
----------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹attivi contro Gram-negativi e Gram-positivi β-lattamasi resistenti

²prevenzione delle infezioni post-operatorie causate da batteri anaerobi, particolarmente Bacteroides e cocchi gram-positivi anaerobi

³attivi contro Gram-negativi o flora mista con presenza di Gram-negativi resistenti ai più comuni antibiotici - utile in pazienti defecati

Bibliografia

1. Ruggiero SL., Dodson TB., Fantasia J., Goodday R., Aghaloo T., Mehrotra B., et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;**72**(10):1938–56. Doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031.
2. Campisi G., Fedele S., Fusco V., Pizzo G., Di Fede O., Bedogni A. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Futur Oncol* 2014;**10**(2):257–75. Doi: 10.2217/fon.13.211.
3. Khan AA., Morrison A., Hanley DA., Felsenberg D., McCauley LK., O’Ryan F., et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015;**30**(1):3–23. Doi: 10.1002/jbmr.2405.
4. Ruggiero SL., Dodson TB., Assael LA., Landesberg R., Marx RE., Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws-2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;**67**(5 SUPPL.):2–12. Doi: 10.1016/j.joms.2009.01.009.
5. Khan AA., Morrison A., Kendler DL., Rizzoli R., Hanley DA., Felsenberg D., et al. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom* 2017;**20**(1):8–24. Doi: 10.1016/j.jocd.2016.09.005.
6. Kühl S., Walter C., Acham S., Pfeffer R., Lambrecht JT. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - A review. *Oral Oncol* 2012:938–47. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.03.028.
7. Rupel K., Ottaviani G., Gobbo M., Contardo L., Tirelli G., Vescovi P., et al. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol* 2014;**50**(11):1049–57. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.08.016.
8. Ristow O., Rückschloß T., Müller M., Berger M., Kargus S., Pautke C., et al. Is the conservative non-surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw an appropriate

- treatment option for early stages? A long-term single-center cohort study. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2019;**47**(3):491–9. Doi: 10.1016/j.jcms.2018.12.014.
9. Lee HK., Seo MH., Pang KM., Song S II., Lee JK. Comparative Study on Surgical and Conservative Management of Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) in Disease Stage 2. *J Korean Assoc Maxillofac Plast Reconstr Surg* 2013;**35**(5):302–9. Doi: 10.14402/jkamprs.2013.35.5.302.
 10. Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;**98**(3):259–60. Doi: 10.1016/j.tripleo.2004.08.001.
 11. Migliorati CA. Bisphosphonate-associated oral osteonecrosis. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* 2005:135. Doi: 10.1016/j.tripleo.2004.10.001.
 12. 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. Doi: 10.1200/JCO.2005.04.2465.
 13. Woo S-B., Hellstein JW., Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;**144**(10):753–61.
 14. Mücke T., Haarmann S., Wolff K-D., Hölzle F. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws treated by surgical resection and immediate osseous microvascular reconstruction. *J Craniomaxillofac Surg* 2009;**37**(5):291–7. Doi: 10.1016/j.jcms.2008.12.004.
 15. Rupel K., Ottaviani G., Gobbo M., Contardo L., Tirelli G., Vescovi P., et al. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRRupel, K., Ottaviani, G., Gobbo, M., Contardo, L., Tirelli, G., Vescovi, P., ... Biasotto, M. (2014). A systematic review of therapeutical approaches in b. *Oral Oncol* 2014;**50**(11):1049–57. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.08.016.
 16. 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**(5 Suppl):85–95. Doi: 10.1016/j.joms.2009.01.006.

17. Stockmann P., Vairaktaris E., Wehrhan F., Seiss M., Schwarz S., Spriewald B., et al. Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. *Support Care Cancer* 2010;**18**(4):449–60. Doi: 10.1007/s00520-009-0688-1.
18. Williamson RA. Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;**39**(3):251–5. Doi: 10.1016/j.ijom.2009.11.014.
19. Wilde F., Heufelder M., Winter K., Hendricks JJ., Frerich B., Schramm A., et al. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* 2011;**111**(2):153–63. Doi: 10.1016/j.tripleo.2010.04.015.
20. 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. Doi: 10.1016/j.joms.2012.05.019.
21. 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. Doi: 10.1089/pho.2010.2955.
22. 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 Craniomaxillofac Surg* 2012;**40**(8):719–25. Doi: 10.1016/j.jcms.2012.01.005.
23. Favia G., Tempesta A., Limongelli L., Crincoli V., Maiorano E. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Surgical or non-surgical treatment? *Oral Dis* 2018;**24**(1–2):238–42. Doi: 10.1111/odi.12764.
24. Japanese Allied Committee On Osteonecrosis Of The Jaw., Yoneda T., Hagino H., Sugimoto T., Ohta H., Takahashi S., et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis

- of the Jaw. *J Bone Miner Metab* 2017;**35**(1):1–14. Doi: 10.1007/s00774-016-0810-7.
25. Matsuda S., Yoshimura H., Sano K. Risk factors and treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: A 10-year single-institution experience. *J Oral Maxillofac Surgery, Med Pathol* 2018;**30**(1):10–6. Doi: 10.1016/j.ajoms.2017.08.004.
 26. Schiodt M., Otto S., Fedele S., Bedogni A., Nicolatou-Galitis O., Guggenberger R., et al. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw—Current challenges. *Oral Diseases*, vol. 25. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 1815–21.
 27. Ministero Della Salute DDSPED. *Raccomandazioni per la promozione della salute orale, la prevenzione delle patologie orali e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattia neoplastica*. 2014.
 28. Aspenberg P. Osteonecrosis: What does it mean? One condition partly caused by bisphosphonates - Or another one, preferably treated with them? *Acta Orthop* 2006:693–4. Doi: 10.1080/17453670610012845.
 29. Hansen T., Kunkel M., Weber A., James Kirkpatrick C. 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. Doi: 10.1111/j.1600-0714.2006.00391.x.
 30. Sedghizadeh PP., Kumar SKS., Gorur A., Schaudinn C., Shuler CF., Costerton JW. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;**66**(4):767–75. Doi: 10.1016/j.joms.2007.11.035.
 31. Kos M., Luczak K. Bisphosphonates promote jaw osteonecrosis through facilitating bacterial colonisation. *Biosci Hypotheses* 2009;**2**(1):34–6. Doi: 10.1016/j.bihy.2008.08.004.
 32. Lesclous P., Abi Najm S., Carrel JP., Baroukh B., Lombardi T., Willi JP., et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A key role of inflammation? *Bone* 2009;**45**(5):843–52. Doi: 10.1016/j.bone.2009.07.011.
 33. Reid IR. *Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why?*. vol. 44. Elsevier; 2009.

34. Sedghizadeh PP., Kumar SKS., Gorur A., Schaudinn C., Shuler CF., Costerton JW. Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc* 2009;**140**(10):1259–65. Doi: 10.14219/jada.archive.2009.0049.
35. Kumar SKS., Gorur A., Schaudinn C., Shuler CF., Costerton JW., Sedghizadeh PP. The role of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy. *Curr Osteoporos Rep* 2010;40–8. Doi: 10.1007/s11914-010-0008-1.
36. Aghaloo TL., Kang B., Sung EC., Shoff M., Ronconi M., Gotcher JE., et al. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *J Bone Miner Res* 2011;**26**(8):1871–82. Doi: 10.1002/jbmr.379.
37. Abtahi J., Agholme F., Sandberg O., Aspenberg P. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a rat model arises first after the bone has become exposed. No primary necrosis in unexposed bone. *J Oral Pathol Med* 2012;**41**(6):494–9. Doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01125.x.
38. Wei X., Pushalkar S., Estilo C., Wong C., Farooki A., Fornier M., et al. Molecular profiling of oral microbiota in jawbone samples of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Dis* 2012;**18**(6):602–12. Doi: 10.1111/j.1601-0825.2012.01916.x.
39. Katsarelis H., Shah NP., Dhariwal DK., Pazianas M. Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res* 2015;**94**(4):534–9. Doi: 10.1177/0022034515572021.
40. Martin TJ. Report on the American Society for Bone and Mineral Research Annual Scientific Meeting, St Louis, MO, USA, 30 September–4 October 1999. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, vol. 11. 2000. p. 72–3.
41. 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. Doi: 10.1016/j.joms.2005.07.010.
42. Migliorati CA., Schubert MM., Peterson DE., Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005;**104**(1):83–93. Doi: 10.1002/cncr.21130.

43. Paper AP. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;**65**(3):369–76. Doi: 10.1016/j.joms.2006.11.003.
44. Silverman SL., Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med* 2009;**122**(2 Suppl):S33-45. Doi: 10.1016/j.amjmed.2008.12.005.
45. Marx RE., Tursun R. Suppurative osteomyelitis, bisphosphonate induced osteonecrosis, osteoradionecrosis: A blinded histopathologic comparison and its implications for the mechanism of each disease. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;**41**(3):283–9. Doi: 10.1016/j.ijom.2011.12.016.
46. Ruggiero SL., Mehrotra B. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Diagnosis, Prevention, and Management. *Annu Rev Med* 2009;**60**(1):85–96. Doi: 10.1146/annurev.med.60.063007.134350.
47. Allen MR., Kubek DJ., Burr DB., Ruggiero SL., Chu T-MG. Compromised osseous healing of dental extraction sites in zoledronic acid-treated dogs. *Osteoporos Int* 2011;**22**(2):693–702. Doi: 10.1007/s00198-010-1268-4.
48. 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. Doi: 10.1016/j.joms.2008.01.026.
49. Kobayashi Y., Hiraga T., Ueda A., Wang L., Matsumoto-Nakano M., Hata K., et al. Zoledronic acid delays wound healing of the tooth extraction socket, inhibits oral epithelial cell migration, and promotes proliferation and adhesion to hydroxyapatite of oral bacteria, without causing osteonecrosis of the jaw, in mice. *J Bone Miner Metab* 2010;**28**(2):165–75. Doi: 10.1007/s00774-009-0128-9.
50. Cornish J., Bava U., Callon KE., Bai J., Naot D., Reid IR. Bone-bound bisphosphonate inhibits growth of adjacent non-bone cells. *Bone* 2011;**49**(4):710–6. Doi: 10.1016/j.bone.2011.07.020.
51. Ravosa MJ., Ning J., Liu Y., Stack MS. Bisphosphonate effects on the behaviour of oral epithelial cells and oral fibroblasts. *Arch Oral Biol* 2011;**56**(5):491–8. Doi: 10.1016/j.archoralbio.2010.11.003.

52. Bedogni A., Blandamura S., Lokmic Z., Palumbo C., Ragozzo M., Ferrari F., et al. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* 2008;**105**(3):358–64. Doi: 10.1016/j.tripleo.2007.08.040.
53. Bedogni A., Bettini G., Bedogni G., Abbasi N., saia giorgia., blandamura stella. Exposure to antiresorptive therapy with bisphosphonates does not induce histological changes in human alveolar jawbone. *Qeios* 2018. Doi: 10.32388/191840.
54. Kalyan S., Chandrasekaran V., Quabius ES., Lindhorst TK., Kabelitz D. Neutrophil uptake of nitrogen-bisphosphonates leads to the suppression of human peripheral blood $\gamma\delta$ T cells. *Cell Mol Life Sci* 2014;**71**(12):2335–46. Doi: 10.1007/s00018-013-1495-x.
55. Kalyan S., Quabius ES., Wiltfang J., Mönig H., Kabelitz D. Can peripheral blood $\gamma\delta$ T cells predict osteonecrosis of the jaw? An immunological perspective on the adverse drug effects of aminobisphosphonate therapy. *J Bone Miner Res* 2013;**28**(4):728–35. Doi: 10.1002/jbmr.1769.
56. Favot CL., Forster C., Glogauer M. The effect of bisphosphonate therapy on neutrophil function: A potential biomarker. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013;**42**(5):619–26. Doi: 10.1016/j.ijom.2012.12.011.
57. Zhang Q., Atsuta I., Liu S., Chen C., Shi S., Shi S., et al. IL-17-mediated M1/M2 macrophage alteration contributes to pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Clin Cancer Res* 2013;**19**(12):3176–88. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0042.
58. Roelofs AJ., Jauhiainen M., Mönkkönen H., Rogers MJ., Mönkkönen J., Thompson K. Peripheral blood monocytes are responsible for $\gamma\delta$ T cell activation induced by zoledronic acid through accumulation of IPP/DMAPP. *Br J Haematol* 2009;**144**(2):245–50. Doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07435.x.
59. Colella G., Campisi G., Fusco V. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper: Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update: The

- Need to Refine the BRONJ Definition. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;**67**(12):2698–9. Doi: 10.1016/j.joms.2009.07.097.
60. Fedele S., Porter SR., D'Aiuto F., Aljohani S., Vescovi P., Manfredi M., et al. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med* 2010;**123**(11):1060–4. Doi: 10.1016/j.amjmed.2010.04.033.
61. 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. Doi: 10.1111/j.1601-0825.2012.01903.x.
62. Bedogni A., Fedele S., Bedogni G., Scoletta M., Favia G., Colella G., et al. Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014;**52**(7):603–8. Doi: 10.1016/j.bjoms.2014.04.009.
63. Hansen T., Kirkpatrick CJ., Walter C., Kunkel M. Increased numbers of osteoclasts expressing cysteine proteinase cathepsin K in patients with infected osteoradionecrosis and bisphosphonate-associated osteonecrosis - A paradoxical observation? *Virchows Arch* 2006;**449**(4):448–54. Doi: 10.1007/s00428-006-0261-y.
64. Karasneh JA., Al-Eryani K., Clark GT., Sedghizadeh PP. Modified protocol including topical minocycline in orabase to manage medication-related osteonecrosis of the jaw cases. *J Oral Pathol Med* 2016;**45**(9):718–20. Doi: 10.1111/jop.12419.
65. Krishnakumar N., Sulfikkarali NK., Manoharan S., Venkatachalam P. Raman spectroscopic investigation of the chemopreventive response of naringenin and its nanoparticles in DMBA-induced oral carcinogenesis. *Spectrochim Acta - Part A Mol Biomol Spectrosc* 2013;**115**:648–53. Doi: 10.1016/j.saa.2013.05.076.
66. Yoneda T., Hagino H., Sugimoto T., Ohta H., Takahashi S., Soen S., et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Position paper from the Allied task force committee of Japanese society for bone and mineral research, Japan osteoporosis society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for

- Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab* 2010;365–83. Doi: 10.1007/s00774-010-0162-7.
67. Khan AA., Sándor GKB., 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.
 68. 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 2007;22(10). Doi: 10.1359/jbmr.0707onj.
 69. Tubiana-Hulin M., Spielmann M., Roux C., Campone M., Zelek L., Gligorov J., et al. Physiopathology and management of osteonecrosis of the jaws related to bisphosphonate therapy for malignant bone lesions. A French expert panel analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;12–21. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.10.009.
 70. de Souza Póvoa RC., Marlière DAA., da Silveira HM., Pires FR. Denosumab-related osteonecrosis of the jaws: successful management with a conservative surgical approach. *Spec Care Dent* 2016;36(4):231–6. Doi: 10.1111/scd.12168.
 71. Bermúdez-Bejarano E-B., Serrera-Figallo M-Á., Gutiérrez-Corrales A., Romero-Ruiz M-M., Castillo-de-Oyagüe R., Gutiérrez-Pérez J-L., et al. Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated with oral and intravenous bisphosphonates. *J Clin Exp Dent* 2017;9(1):e141–9. Doi: 10.4317/jced.53372.
 72. 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. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.02.024.
 73. Ikeda T., Kuraguchi J., Kogashiwa Y., Yokoi H., Satomi T., Kohno N. Successful treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) patients with sitafloxacin: new strategies for the treatment of BRONJ. *Bone* 2015;73:217–22. Doi: 10.1016/j.bone.2014.12.021.

74. Hoefert S., Eufinger H. Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;**69**(2):362–80. Doi: 10.1016/j.joms.2010.06.200.
75. 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. Doi: 10.1016/j.tripleo.2011.07.004.
76. Lew PDP., Waldvogel PFA. Osteomyelitis. *Lancet*, vol. 364. 2004. p. 369–79.
77. 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. Doi: 10.1359/jbmr.080205.
78. Vescovi P., Nammour S. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) therapy. A critical review. *Minerva Stomatol* 2010.
79. Miksad RA., Lai K-C., Dodson TB., Woo S-B., Treister NS., Akinyemi O., et al. Quality of Life Implications of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. *Oncologist* 2011;**16**(1):121–32. Doi: 10.1634/theoncologist.2010-0183.
80. Kyrgidis A., Tzellos T-G., Toulis K., Arora A., Kouvelas D., Triaridis S. An Evidence-Based Review of Risk-Reductive Strategies for Osteonecrosis of the Jaws Among Cancer Patients. *Curr Clin Pharmacol* 2013;**8**(2):124–34. Doi: 10.2174/1574884711308020005.
81. Bouquot JE., McMahon RE. Neuropathic pain in maxillofacial osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;**58**(9):1003–20. Doi: 10.1053/joms.2000.8744.
82. Ruggiero SL., Fantasia J., Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral*

- Pathol Oral Radiol Endod* 2006;**102**(4):433–41. Doi: 10.1016/j.tripleo.2006.06.004.
83. Greenberg M. *Burket's Oral Medicine - 11th Ed.* 2008.
 84. 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. Doi: 10.1016/j.joms.2009.10.026.
 85. Kyrgidis A., Triaridis S., Kontos K., Patrikidou A., Andreadis C., Constantinidis J., et al. Quality of life in breast cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and patients with head and neck cancer: A comparative study using the EORTC QLQ-C30 and QLQ-HN35 questionnaires. *Anticancer Res* 2012;**32**(8):3527–34.
 86. Jackson K., Ashby M., Martin P., Pisasale M., Brumley D., Hayes B. “Burst” ketamine for refractory cancer pain: An open-label audit of 39 patients. *J Pain Symptom Manage* 2001;**22**(4):834–42. Doi: 10.1016/S0885-3924(01)00340-2.
 87. Colapinto G., Volpi R., Forino G., Tricarico V., De Benedittis M., Cortelazzi R., et al. Patients' osteometabolic control improves the management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;**125**(2):147–56. Doi: 10.1016/j.oooo.2017.10.015.
 88. de Molon RS., Shimamoto H., Bezouglaia O., Pirih FQ., Dry SM., Kostenuik P., et al. OPG-Fc but Not Zoledronic Acid Discontinuation Reverses Osteonecrosis of the Jaws (ONJ) in Mice. *J Bone Miner Res* 2015;**30**(9):1627–40. Doi: 10.1002/jbmr.2490.
 89. Reid IR., McClung M., Harris ST., Miller PD., Bauer DC., Davison KS., et al. *Bisphosphonate therapy for osteoporosis: Benefits, risks, and drug holiday.* vol. 126. Elsevier Inc.; 2013.
 90. Magopoulos C., Karakinaris G., Telioudis Z., Vahtsevanos K., Dimitrakopoulos I., Antoniadis K., et al. Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. *Am J Otolaryngol* 2007;**28**(3):158–63. Doi: 10.1016/j.amjoto.2006.08.004.
 91. Cremers S., Farooki A. Biochemical markers of bone turnover in osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis and advanced cancer involving the bone. *Ann N Y Acad Sci* 2011;**1218**(1):80–7. Doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05770.x.

92. Martins AS., Correia JA., Salvado F., Caldas C., Santos N., Capelo A., et al. Relevant factors for treatment outcome and time to healing in medication-related osteonecrosis of the jaws – A retrospective cohort study. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2017;**45**(10):1736–42. Doi: 10.1016/j.jcms.2017.07.014.
93. Terpos E., Sezer O., Croucher PI., García-Sanz R., Boccadoro M., San Miguel J., et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: Recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol* 2009;**20**(8):1303–17. Doi: 10.1093/annonc/mdn796.
94. Adler RA., El-Hajj Fuleihan G., Bauer DC., Camacho PM., Clarke BL., Clines GA., et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2016:16–35. Doi: 10.1002/jbmr.2708.
95. Lee JK., Kim K-W., Choi J-Y., Moon S-Y., Kim S-G., Kim C-H., et al. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw in Korea: a preliminary report. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2013;**39**(1):9. Doi: 10.5125/jkaoms.2013.39.1.9.
96. Kim YH., Lee HK., Song S Il., Lee JK. Drug holiday as a prognostic factor of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2014;**40**(5):206–10. Doi: 10.5125/jkaoms.2014.40.5.206.
97. 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. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.07.008.
98. Marx RE., Cillo JE., Ulloa JJ. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;**65**(12):2397–410. Doi: 10.1016/j.joms.2007.08.003.
99. Ruggiero SL., Woo S-B. Biophosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Dent Clin North Am* 2008;**52**(1):111–28, ix. Doi: 10.1016/j.cden.2007.09.002.
100. 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. Doi: 10.1016/j.joms.2009.07.079.
101. Ebetino FH., Hogan AML., Sun S., Tsoumpra MK., Duan X., Triffitt JT., et al. The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates. *Bone* 2011;20–33. Doi: 10.1016/j.bone.2011.03.774.
102. Migliorati CA., Epstein JB., Abt E., Berenson JR. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in cancer: A narrative review. *Nat Rev Endocrinol* 2011;34–42. Doi: 10.1038/nrendo.2010.195.
103. Rollason V., Laverrière A., Lci M., Walsh T., Nb V. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) (Review). *Cochrane Libr* 2016;(2). Doi: 10.1002/14651858.CD008455.pub2.www.cochranelibrary.com.
104. Brozowski MA., Traina AA., Deboni MCZ., Marques MM., Nacério-Homem M da G. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Rev Bras Reumatol n.d.*;52(2):265–70.
105. Ristow O., Gerngroß C., Schwaiger M., Hohlweg-Majert B., Kehl V., Jansen H., et al. Effect of antiresorptive drugs on bony turnover in the jaw: Denosumab compared with bisphosphonates. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014;**52**(4):308–13. Doi: 10.1016/j.bjoms.2014.01.021.
106. Cummings SR., Ferrari S., Eastell R., Gilchrist N., Jensen JEB., McClung M., et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res* 2018;**33**(2):190–8. Doi: 10.1002/jbmr.3337.
107. Bone HG., Bolognese MA., Yuen CK., Kendler DL., Miller PD., Yang Y-C., et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;**96**(4):972–80. Doi: 10.1210/jc.2010-1502.
108. Lamy O., Stoll D., Aubry-Rozier B., Rodriguez EG. *Stopping Denosumab*. vol. 17. Current Medicine Group LLC 1; 2019.
109. Malan J., Ettinger K., Naumann E., Beirne OR. The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;**114**(6):671–6. Doi: 10.1016/j.oooo.2012.08.439.

110. Anagnostis P., Paschou SA., Mintzioti G., Ceausu I., Depypere H., Lambrinoudaki I., et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. *Maturitas* 2017;**101**:23–30. Doi: 10.1016/j.maturitas.2017.04.008.
111. Hellstein JW., Adler RA., Edwards B., Jacobsen PL., Kalmar JR., Koka S., et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2011;**142**(11):1243–51.
112. Aubry-Rozier B., Gonzalez-Rodriguez E., Stoll D., Lamy O. Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: three case reports. *Osteoporos Int* 2016;**27**(5):1923–5. Doi: 10.1007/s00198-015-3380-y.
113. Popp AW., Zysset PK., Lippuner K. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab-from clinic and biomechanics. *Osteoporos Int* 2016;**27**(5):1917–21. Doi: 10.1007/s00198-015-3458-6.
114. Anastasilakis AD., Makras P. Multiple clinical vertebral fractures following denosumab discontinuation. *Osteoporos Int* 2016:1929–30. Doi: 10.1007/s00198-015-3459-5.
115. Fusco V., Porta C., Saia G., Paglino C., Bettini G., Scoletta M., et al. Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Metastatic Renal Cell Cancer Treated with Bisphosphonates and Targeted Agents: Results of an Italian Multicenter Study and Review of the Literature. *Clin Genitourin Cancer* 2015;**13**(4):287–94. Doi: 10.1016/j.clgc.2014.12.002.
116. Pimolbutr K., Porter S., Fedele S. Osteonecrosis of the Jaw Associated with Antiangiogenics in Antiresorptive-Naïve Patient: A Comprehensive Review of the Literature. *Biomed Res Int* 2018;**2018**:1–14. Doi: 10.1155/2018/8071579.
117. 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.

118. Fusco V., Santini D., Armento G., Tonini G., Campisi G. Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bone-targeted) agents: new horizons in oncology. *Expert Opin Drug Saf* 2016;**15**(7):925–35. Doi: 10.1080/14740338.2016.1177021.
119. Nicolatou-Galitis O., Kouri M., Papadopoulou E., Vardas E., Galiti D., Epstein JB., et al. *Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review*. vol. 27. Springer Verlag; n.d.
120. Abel Mahedi Mohamed H., Nielsen CEN., Schiodt M. Medication related osteonecrosis of the jaws associated with targeted therapy as monotherapy and in combination with antiresorptives. A report of 7 cases from the Copenhagen Cohort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;**125**(2):157–63. Doi: 10.1016/j.oooo.2017.10.010.
121. Neer RM., Arnaud CD., Zanchetta JR., Prince R., Gaich GA., Reginster JY., et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;**344**(19):1434–41. Doi: 10.1056/NEJM200105103441904.
122. Bashutski JD., Eber RM., Kinney JS., Benavides E., Maitra S., Braun TM., et al. Teriparatide and osseous regeneration in the oral cavity. *N Engl J Med* 2010;**363**(25):2396–405. Doi: 10.1056/NEJMoa1005361.
123. Ohbayashi Y., Miyake M., Sawai F., Minami Y., Iwasaki A., Matsui Y. Adjunct teriparatide therapy with monitoring of bone turnover markers and bone scintigraphy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;**115**(4):e31-7. Doi: 10.1016/j.oooo.2012.09.006.
124. Zandi M., Dehghan A., Zandipoor N., Amini P., Doulati S. Effect of different doses and durations of teriparatide therapy on resolution of medication-related osteonecrosis of the jaw: A randomized, controlled preclinical study in rats. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2018;**46**(3):466–72. Doi: 10.1016/j.jcms.2017.12.027.
125. Rowshan HH., Parham MA., Baur DA., McEntee RD., Cauley E., Carriere DT., et al. Effect of intermittent systemic administration of recombinant parathyroid hormone (1-34) on mandibular fracture healing in rats. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;**68**(2):260–7. Doi: 10.1016/j.joms.2009.09.045.

126. Harper RP., Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH(1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;**65**(3):573–80. Doi: 10.1016/j.joms.2006.10.076.
127. Lau AN., Adachi JD. Resolution of osteonecrosis of the jaw after teriparatide [recombinant human PTH-(1-34)] therapy. *J Rheumatol* 2009;**36**(8):1835–7. Doi: 10.3899/jrheum.081176.
128. Cheung A., Seeman E. Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. *N Engl J Med* 2010;**363**(25):2473–4. Doi: 10.1056/NEJMc1002684.
129. Tsai KY., Huang CS., Huang GM., Yu CT. More on the resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2010:675. Doi: 10.3899/jrheum.091022.
130. Kwon Y-D., Lee D-W., Choi B-J., Lee J-W., Kim D-Y. Short-term teriparatide therapy as an adjunctive modality for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int* 2012;**23**(11):2721–5. Doi: 10.1007/s00198-011-1882-9.
131. Narongroeknawin P., Danila MI., Humphreys LG., Barasch A., Curtis JR. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, with healing after teriparatide: a review of the literature and a case report. *Spec Care Dentist* 2010;**30**(2):77–82. Doi: 10.1111/j.1754-4505.2009.00128.x.
132. Kim KM., Park W., Oh SY., Kim HJ., Nam W., Lim SK., et al. Distinctive role of 6-month teriparatide treatment on intractable bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int* 2014;**25**(5):1625–32. Doi: 10.1007/s00198-014-2622-8.
133. Narváez J., Narváez JA., Gómez-Vaquero C., Nolla JM. Lack of response to teriparatide therapy for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int* 2013;**24**(2):731–3. Doi: 10.1007/s00198-012-1918-9.
134. Ohbayashi Y., Iwasaki A., Nakai F., Mashiba T., Miyake M. A comparative effectiveness pilot study of teriparatide for medication-related osteonecrosis of the jaw: daily versus weekly administration. *Osteoporos Int* 2019:1–9. Doi: 10.1007/s00198-019-05199-w.

135. Braun S., Vogl FD., Naume B., Janni W., Osborne MP., Coombes RC., et al. A Pooled Analysis of Bone Marrow Micrometastasis in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005;**353**(8):793–802. Doi: 10.1056/NEJMoa050434.
136. Gralow JR., Biermann JS., Farooki A., Fornier MN., Gagel RF., Kumar R., et al. NCCN task force report: Bone health in cancer care. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw* 2013;**11**(SUP-PL.3):S1-32; quiz S33-5. Doi: 10.6004/jnccn.2009.0076.
137. Grey A. Teriparatide for bone loss in the jaw. *N Engl J Med* 2010;2458–9. Doi: 10.1056/NEJMe1010459.
138. Vahle JL., Sato M., Long GG., Young JK., Francis PC., Engelhardt JA., et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 2002;**30**(3):312–21. Doi: 10.1080/01926230252929882.
139. Andrews EB., Gilsenan AW., Midkiff K., Sherrill B., Wu Y., Mann BH., et al. The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: study design and findings from the first 7 years. *J Bone Miner Res* 2012;**27**(12):2429–37. Doi: 10.1002/jbmr.1768.
140. Subramanian G., Cohen H V., Quek SYP. A model for the pathogenesis of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and teriparatide's potential role in its resolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;**112**(6):744–53. Doi: 10.1016/j.tripleo.2011.04.020.
141. Agrillo A., Filiaci F., Ramieri V., Riccardi E., Quarato D., Rina C., et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;**16**(12):1741–7.
142. Silva LF., Curra C., Munerato MS., Deantoni CC., Matsumoto MA., Cardoso CL., et al. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: literature review. *Oral Maxillofac Surg* 2016:9–17. Doi: 10.1007/s10006-015-0538-x.
143. Agrillo A., Petrucci MT., Tedaldi M., Mustazza MC., Marino SMF., Gallucci C., et al. New therapeutic protocol in the treatment of avascular necrosis of the jaws. *J Craniofac Surg* 2006;**17**(6):1080–3. Doi: 10.1097/01.scs.0000249350.59096.d0.

144. 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. Doi: 10.1097/scs.0b013e31857261f.
145. Ripamonti Cl., 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. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.01.002.
146. Müller P., Guggenheim B., Schmidlin PR. Efficacy of gas-form ozone and photodynamic therapy on a multispecies oral biofilm in vitro. *Eur J Oral Sci* 2007;**115**(1):77–80. Doi: 10.1111/j.1600-0722.2007.00418.x.
147. Dyas A., Boughton BJ., Das BC. Ozone killing action against bacterial and fungal species; microbiological testing of a domestic ozone generator. *J Clin Pathol* 1983;**36**(10):1102–4. Doi: 10.1136/jcp.36.10.1102.
148. Bocci V., Paulesu L. Studies on the biological effects of ozone. 1. Induction of interferon γ on human leucocytes. *Haematologica* 1990;**75**(6):510–5.
149. Bocci V. Ozone as a bioregulator. Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today. *J Biol Regul Homeost Agents* 1996:31–53.
150. Bocci V. Ozone as Janus: This controversial gas can be either toxic or medically useful. *Mediators Inflamm* 2004:3–11. Doi: 10.1080/0962935062000197083.
151. Ripamonti Cl., Maniezzo M., Boldini S., Pessi MA., Mariani L., Cislighi E. Efficacy and tolerability of medical ozone gas insufflations in patients with osteonecrosis of the jaw treated with bisphosphonates-Preliminary data Medical ozone gas insufflation in treating ONJ lesions. *J Bone Oncol* 2012;**1**(3):81–7. Doi: 10.1016/j.jbo.2012.08.001.
152. Mauceri R., Grigoli A Di., Giuliani M., Mascitti M., Gaizo C Del., Fede O Di. Application of Ozone Therapy in the Conser-

- vative Surgical Treatment of Osteonecrosis of the Jaw : Preliminary Results † 2019:20–2. Doi: 10.1016/j.jbo.2012.08.001.2.
153. Fornaini C., Cella L., Oppici A., Parlatore A., Clini F., Fontana M., et al. Laser and Platelet-Rich Plasma to treat Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): a case report. *LASER Ther* 2017;**26**(3):223–7. Doi: 10.5978/islsm.17-CR-04.
 154. Robijns J., Censabella S., Bulens P., Maes A., Mebis J. The use of low-level light therapy in supportive care for patients with breast cancer: review of the literature. *Lasers Med Sci* 2017;**32**(1):229–42. Doi: 10.1007/s10103-016-2056-y.
 155. Weber JBB., Camilotti RS., Ponte ME. Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review. *Lasers Med Sci* 2016;**31**(6):1261–72. Doi: 10.1007/s10103-016-1929-4.
 156. Heggendorf FL., Leite TC., Cunha KSG., Junior AS., Gonçalves LS., Da Costa KBFF., et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Report of a case using conservative protocol. *Spec Care Dent* 2016;**36**(1):43–7. Doi: 10.1111/scd.12143.
 157. Khan A., Morrison A., Cheung A., Hashem W., Compston J. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporos Int* 2016;**27**(3):853–9. Doi: 10.1007/s00198-015-3335-3.
 158. Mergoni G., Vescovi P., Sala R., Merigo E., Passerini P., Maestri R., et al. The effect of laser therapy on the expression of osteocalcin and osteopontin after tooth extraction in rats treated with zoledronate and dexamethasone. *Support Care Cancer* 2016;**24**(2):807–13. Doi: 10.1007/s00520-015-2847-x.
 159. Vescovi P., Merigo E., Meleti M., Manfredi M., Fornaini C., Nammour S., et al. Conservative surgical management of stage i bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Dent* 2014;**2014**:107690. Doi: 10.1155/2014/107690.
 160. Vescovi P., Merigo E., Meleti M., Manfredi M., Fornaini C., Nammour S. Surgical Approach and Laser Applications in BRONJ Osteoporotic and Cancer Patients. *J Osteoporos* 2012;**2012**:585434. Doi: 10.1155/2012/585434.
 161. Angiero F., Sannino C., Borloni R., Crippa R., Benedicenti S., Romanos GE. Osteonecrosis of the jaws caused by bisphos-

- phonates: evaluation of a new therapeutic approach using the Er:YAG laser. *Lasers Med Sci* 2009;**24**(6):849–56. Doi: 10.1007/s10103-009-0654-7.
162. Stübinger S., Dissmann J-P., Pinho NC., Saldamli B., Seitz O., Sader R. A preliminary report about treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw with Er:YAG laser ablation. *Lasers Surg Med* 2009;**41**(1):26–30. Doi: 10.1002/lsm.20730.
163. 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. Doi: 10.1089/pho.2009.2501.
164. Romeo U., Galanakis A., Marias C., Vecchio A Del., Tenore G., Palaia G., et al. Observation of pain control in patients with bisphosphonate-induced osteonecrosis using low level laser therapy: preliminary results. *Photomed Laser Surg* 2011;**29**(7):447–52. Doi: 10.1089/pho.2010.2835.
165. Posten W., Wrone DA., Dover JS., Arndt KA., Silapunt S., Alam M. Low-level laser therapy for wound healing: Mechanism and efficacy. *Dermatologic Surg* 2005;**31**(3):334–40. Doi: 10.1097/00042728-200503000-00016.
166. Guzzardella GA., Fini M., Torricelli P., Giavaresi G., Giardino R. Laser stimulation on bone defect healing: an in vitro study. *Lasers Med Sci* 2002;**17**(3):216–20. Doi: 10.1007/s101030200031.
167. Basso FGG., Turrioni APS., Soares DG., Bagnato VS., Hebling J., de Souza Costa CA. Low-level laser therapy for osteonecrotic lesions: effects on osteoblasts treated with zoledronic acid. *Support Care Cancer* 2014;**22**(10):2741–8. Doi: 10.1007/s00520-014-2267-3.
168. Pansani TN., Basso FG., Turirioni APS., Kurachi C., Hebling J., de Souza Costa CA. Effects of low-level laser therapy on the proliferation and apoptosis of gingival fibroblasts treated with zoledronic acid. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014;**43**(8):1030–4. Doi: 10.1016/j.ijom.2014.02.011.
169. Lee J-Y., Kim I-R., Park B-S., Kim Y-D., Chung I-K., Song J-M., et al. Effect of low-level laser therapy on oral keratinocytes

- exposed to bisphosphonate. *Lasers Med Sci* 2015;**30**(2):635–43. Doi: 10.1007/s10103-013-1382-6.
170. Li FL., Wu CB., Sun HJ., Zhou Q. Effectiveness of laser-assisted treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2020. Doi: 10.1016/j.bjoms.2019.12.001.
171. Vescovi P., Merigo E., Manfredi M., Meleti M., Fornaini C., Bonanini M., et al. Nd:YAG laser biostimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Clinical experience in 28 cases. *Photomed Laser Surg* 2008;**26**(1):37–46. Doi: 10.1089/pho.2007.2181.
172. Beth-Tasdogan NH., Mayer B., Hussein H., Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;**10**:CD012432. Doi: 10.1002/14651858.CD012432.pub2.
173. El-Rabbany M., Sgro A., Lam DK., Shah PS., Azarpazhooh A. Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc* 2017:584-594.e2. Doi: 10.1016/j.adaj.2017.04.002.
174. Hopf HW., Holm J. Hyperoxia and infection. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008;**22**(3):553–69. Doi: 10.1016/j.bpa.2008.06.001.
175. Feldmeier J., Carl U., Hartmann K., Sminia P. Hyperbaric oxygen: Does it promote growth or recurrence of malignancy? *Undersea Hyperb Med* 2003:1–18.
176. Epstein J., Van Der Meij E., McKenzie M., Wong F., Lepawsky M., Stevenson-Moore P. Postradiation osteonecrosis of the mandible: A long-term follow-up study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;**83**(6):657–62. Doi: 10.1016/S1079-2104(97)90314-0.
177. Dimitrakopoulos I., Magopoulos C., Karakasis D. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;**35**(7):588–93. Doi: 10.1016/j.ijom.2006.02.022.
178. Ruggiero SL., Drew SJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. *J Dent Res* 2007;**86**(11):1013–21. Doi: 10.1177/154405910708601101.

179. Freiburger 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. Doi: 10.1016/j.joms.2012.04.001.
180. Kumar SKS., Meru MC., Sedghizadeh PP. Osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy: A case series. *J Contemp Dent Pract* 2008;**9**(1):063–9. Doi: 10.5005/jcdp-9-1-63.
181. Yamazaki Y., Kitagawa Y., Hata H., Abe T., Murai C., Shiga T., et al. Use of FDG PET to evaluate hyperbaric oxygen therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Clin Nucl Med* 2010;**35**(8):590–1. Doi: 10.1097/RLU.0b013e3181e4df11.
182. Souza Tolentino E., Castro TF., Michellon FC., Passoni ACC., Ortega LJA., Iwaki LC V., et al. Adjuvant therapies in the management of medication-related osteonecrosis of the jaws: Systematic review. *Head Neck* 2019;**41**(12):4209–28. Doi: 10.1002/hed.25944.
183. Rollason V., Laverrière A., Macdonald LCl., Walsh T., Tramèr MR., Vogt-Ferrier NB. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD008455. Doi: 10.1002/14651858.CD008455.pub2.
184. Moen I., Stuhr LEB. Hyperbaric oxygen therapy and cancer - A review. *Target Oncol* 2012:233–42. Doi: 10.1007/s11523-012-0233-x.
185. Freiburger JJ. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;**67**(5 Suppl):96–106. Doi: 10.1016/j.joms.2008.12.003.
186. Chiu CT., Chiang WF., Chuang CY., Chang SW. Resolution of Oral Bisphosphonate and Steroid-Related Osteonecrosis of the Jaw-A Serial Case Analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;**68**(5):1055–63. Doi: 10.1016/j.joms.2009.12.030.

187. Marangoni, S., Bettini, G. et al. L'ossigenoterapia iperbarica non modifica l'andamento della BRONJ: risultati di uno studio sperimentale. *Atti del XVII Congresso Nazionale della Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale (SICMF), Como, Italy. Monduzzi Ed.* 2011. p. 447–8.
188. Hayashida S., Soutome S., Yanamoto S., Fujita S., Hasegawa T., Komori T., et al. Evaluation of the Treatment Strategies for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) and the Factors Affecting Treatment Outcome: A Multicenter Retrospective Study with Propensity Score Matching Analysis. *J Bone Miner Res* 2017;**32**(10):2022–9. Doi: 10.1002/jbmr.3191.
189. Giovannacci I., Meleti M., Corradi D., Vescovi P. Clinical Differences in Autofluorescence Between Viable and Nonvital Bone: A Case Report With Histopathologic Evaluation Performed on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2017;**75**(6):1216–22. Doi: 10.1016/j.joms.2016.12.011.
190. Bodem JP., Schaal C., Kargus S., Saure D., Mertens C., Engel M., et al. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw stages II and III. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016;**121**(4):367–72. Doi: 10.1016/j.oooo.2015.10.033.
191. Yazan M., Atil F., Kocyigit ID., Tekin U., Tuz HH., Misirlioglu M. Spontaneous healing of mandibular noncontinuous defect caused by medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniofac Surg* 2016;**27**(4):e390–2. Doi: 10.1097/SCS.0000000000002665.
192. Cheng A., Mavrokokki A., Carter G., Stein B., Fazzalari N., Wilson D., et al. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Aust Dent J* 2005;**50**(s2):S4–S4. Doi: 10.1111/j.1834-7819.2005.tb00384.x.
193. Bertoldo F., Santini D., Lo Cascio V. Bisphosphonates and osteomyelitis of the jaw: a pathogenic puzzle. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;**4**(12):711–21. Doi: 10.1038/ncponc1000.
194. Allen MR. Skeletal accumulation of bisphosphonates: Implications for osteoporosis treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008:1371–8. Doi: 10.1517/17425255.4.11.1371.
195. Ristow O., Otto S., Troeltzsch M., Hohlweg-Majert B., Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis

- of the jaw (MRONJ). *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2015;290–3. Doi: 10.1016/j.jcms.2014.11.014.
196. Carlson ER. Management of antiresorptive osteonecrosis of the jaws with primary surgical resection. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;**72**(4):655–7. Doi: 10.1016/j.joms.2013.12.007.
197. Corraini P., Heide-Jørgensen U., Schiødt M., Nørholt SE., Acquavella J., Sørensen HT., et al. Osteonecrosis of the jaw and survival of patients with cancer: a nationwide cohort study in Denmark. *Cancer Med* 2017;**6**(10):2271–7. Doi: 10.1002/cam4.1173.
198. Badros A., Terpos E., Katodritou E., Goloubeva O., Kastiris E., Verrou E., et al. Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008;**26**(36):5904–9. Doi: 10.1200/JCO.2008.16.9300.
199. Otto S., Pautke C., Van den Wyngaert T., Niepel D., Schiødt M. *Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases*. vol. 69. W.B. Saunders Ltd; 2018.
200. Fliefel R., Tröltzsch M., Kühnisch J., Ehrenfeld M., Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015;**44**(5):568–85. Doi: 10.1016/j.ijom.2015.01.026.
201. Cremers S., Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone* 2011;42–9. Doi: 10.1016/j.bone.2011.01.014.
202. Bisdas S., Chambron Pinho N., Smolarz A., Sader R., Vogl TJ., Mack MG. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. *Clin Radiol* 2008;**63**(1):71–7. Doi: 10.1016/j.crad.2007.04.023.
203. 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. Doi: 10.1016/j.ejso.2008.05.002.
204. Marx RE. Reconstruction of defects caused by bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;**67**(5 Suppl):107–19. Doi: 10.1016/j.joms.2008.12.007.

205. Kos M., Kuebler JF., Luczak K., Engelke W. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A review of 34 cases and evaluation of risk. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2010;**38**(4):255–9. Doi: 10.1016/j.jcms.2009.06.005.
206. Pautke C., Bauer F., Bissinger O., Tischer T., Kreutzer K., Steiner T., et al. Tetracycline Bone Fluorescence: A Valuable Marker for Osteonecrosis Characterization and Therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;**68**(1):125–9. Doi: 10.1016/j.joms.2009.05.442.
207. Pautke C., Bauer F., Otto S., Tischer T., Steiner T., Weitz J., et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: First clinical results of a prospective pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;**69**(1):84–91. Doi: 10.1016/j.joms.2010.07.014.
208. Wehrhan F., Weber M., Neukam FW., Geppert CI., Kesting M., Preidl RHM. Fluorescence-guided bone resection: A histological analysis in medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2019;**47**(10):1600–7. Doi: 10.1016/j.jcms.2019.07.012.
209. Otto S., Ristow O., Pache C., Troeltzsch M., Fliefel R., Ehrenfeld M., et al. Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2016;**44**(8):1073–80. Doi: 10.1016/j.jcms.2016.05.018.
210. Ristow O., Otto S., Gei?? C., Kehl V., Berger M., Troeltzsch M., et al. Comparison of auto-fluorescence and tetracycline fluorescence for guided bone surgery of medication-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled feasibility study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017;**46**(2):157–66. Doi: 10.1016/j.ijom.2016.10.008.
211. Yoshiga D., Sasaguri M., Matsuo K., Kokuryou S., Habu M., Oda M., et al. Intraoperative detection of viable bone with fluorescence imaging using Visually Enhanced Lesion Scope in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical and pathological evaluation. *Osteoporos Int* 2015;**26**(7):1997–2006. Doi: 10.1007/s00198-015-3096-z.
212. Assaf AT., Zrnc TA., Riecke B., Wikner J., Zustin J., Friedrich RE., et al. Intraoperative efficiency of fluorescence imaging by

- Visually Enhanced Lesion Scope (VELscope®) in patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2014;**42**(5):e157–64. Doi: 10.1016/j.jcms.2013.07.014.
213. Furudate K., Satake A., Narita N., Kobayashi W. Methotrexate-Related Lymphoproliferative Disorder in Patients With Osteonecrosis of the Jaw: A 3-Case Report and Literature Review. *J Oral Maxillofac Surg* 2018;**76**(1):97–111. Doi: 10.1016/j.joms.2017.05.027.
214. Bagan J V., Cibrian RM., Lopez J., Leopoldo-Rodado M., Carbonell E., Bagán L., et al. Sclerosis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and its correlation with the clinical stages: Study of 43 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015;**53**(3):257–62. Doi: 10.1016/j.bjoms.2014.12.004.
215. Bagan L., Leopoldo-Rodado M., Poveda-Roda R., Murillo-Cortes J., Diaz-Fernández JM., Bagan J. Grade of sclerosis in the contralateral mandibular area in osteonecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017;**46**(2):167–72. Doi: 10.1016/j.ijom.2016.09.025.
216. Guggenberger R., Fischer DR., Metzler P., Andreisek G., Nanz D., Jacobsen C., et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: Comparison of disease extent on contrast-enhanced MR imaging, [18F] fluoride PET/CT, and conebeam CT imaging. *Am J Neuroradiol* 2013;**34**(6):1242–7. Doi: 10.3174/ajnr.A3355.
217. García-Ferrer L., Bagán J V., Martínez-Sanjuan V., Hernandez-Bazan S., García R., Jiménez-Soriano Y., et al. MRI of mandibular osteonecrosis secondary to bisphosphonates. *Am J Roentgenol* 2008;**190**(4):949–55. Doi: 10.2214/AJR.07.3045.
218. Huber FA., Schumann P., von Spiczak J., Wurnig MC., Klarhöfer M., Finkenstaedt T., et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—Comparison of Bone Imaging Using Ultrasound Echo-Time Magnetic Resonance Imaging and Cone-Beam Computed Tomography. *Invest Radiol* 2019;1. Doi: 10.1097/rli.0000000000000617.

219. Aljohani S., Troeltzsch M., Hafner S., Kaeppler G., Mast G., Otto S. Surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the upper jaw: Case series. *Oral Dis* 2019;**25**(2):497–507. Doi: 10.1111/odi.12992.
220. 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. Doi: 10.1002/hed.21708.
221. 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. Doi: 10.1016/j.bjoms.2011.08.004.
222. Nisi M., La Ferla F., Karapetsa D., Gennai S., Ramaglia L., Graziani F., et al. Conservative surgical management of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a series of 120 patients. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2016;**54**(8):930–5. Doi: 10.1016/j.bjoms.2016.06.015.
223. Assaf AT., Zrnc TA., Remus CC., Adam G., Zustin J., Heiland M., et al. Intraindividual comparison of preoperative 99mTc-MDP SPECT/CT and intraoperative and histopathological findings in patients with bisphosphonate- or denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2015;**43**(8):1461–9. Doi: 10.1016/j.jcms.2015.06.025.
224. Bedogni A., Bettini G., Ferronato G., Fusetti S., Saia G. Replacement of fractured reconstruction plate with customized mandible implant: A novel technique. *Laryngoscope* 2014;**124**(2):401–4. Doi: 10.1002/lary.24230.
225. Caldrony S., Ghazali N., Dyalram D., Lubek JE. Surgical resection and vascularized bone reconstruction in advanced stage medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017;**46**(7):871–6. Doi: 10.1016/j.ijom.2017.01.023.
226. Mücke T., Jung M., Koerdt S., Mitchell DA., Loeffelbein D., Kesting MR. Free flap reconstruction for patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws after mandibulectomy. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2016;**44**(2):142–7. Doi: 10.1016/j.jcms.2015.11.015.

227. Kademani D., Koka S., Lacy MQ., Rajkumar SV. Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc* 2006;**81**(8):1100–3. Doi: 10.4065/81.8.1100.
228. Sacco R., Sacco N., Hamid U., Ali SH., Singh M., Blythe JSJ. Microsurgical Reconstruction of the Jaws Using Vascularised Free Flap Technique in Patients with Medication-Related Osteonecrosis: A Systematic Review. *Biomed Res Int* 2018. Doi: 10.1155/2018/9858921.
229. Bedogni A., Bettini G., Rossi M., Ferronato G., Sandi A., Saia G. 'Boneless' reconstruction of complex mandibular defects with CAD-CAM anatomic replicas: a novel approach. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015;**44**:e36. Doi: 10.1016/j.ijom.2015.08.466.
230. Ferrari S., Bianchi B., Savi A., Poli T., Multinu A., Balestreri A., et al. Fibula free flap with endosseous implants for reconstructing a resected mandible in bisphosphonate osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;**66**(5):999–1003. Doi: 10.1016/j.joms.2007.06.631.
231. Mundy GR. Metastasis to bone: Causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002:584–93. Doi: 10.1038/nrc867.
232. Brown JS., Rogers SN., McNally DN., Boyle M. A modified classification for the maxillectomy defect. *Head Neck* 2000;**22**(1):17–26. Doi: 10.1002/(SICI)1097-0347(200001)22:1<17::AID-HED4>3.0.CO;2-2.
233. Gallego L., Junquera L., Pelaz A., Hernando J., Megías J. The use of pedicled buccal fat pad combined with sequestrectomy in bisphosphonate-related osteonecrosis of the maxilla. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012;**17**(2):236–41. Doi: 10.4317/medoral.17422.
234. Melville JC., Tursun R., Shum JW., Young S., Hanna IA., Marx RE. A technique for the treatment of oral–antral fistulas resulting from medication-related osteonecrosis of the maxilla: the combined buccal fat pad flap and radical sinusotomy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, vol. 122. Mosby Inc.; 2016. p. 287–91.

235. Rotaru H., Kim MK., Kim SG., Park YW. Pedicled buccal fat pad flap as a reliable surgical strategy for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2015;**73**(3):437–42. Doi: 10.1016/j.joms.2014.09.023.
236. Longo F., Guida A., Aversa C., Pavone E., Di Costanzo G., Ramaglia L., et al. Platelet Rich Plasma in the Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw : Personal Experience and Review of the Literature. *Int J Dent* 2014;**2014**:298945. Doi: 10.1155/2014/298945.
237. Mozzati M., Gallesio G., Arata V., Pol R., Scoletta M. Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A report of 32 cases. *Oral Oncol* 2012;**48**(5):469–74. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.12.004.
238. Martins MATMDMAT., Martins MATMDMAT., Lascalea CA., Curi MM., Migliorati CA., Tennis CA., et al. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: A preliminary study. *Oral Oncol* 2012;**48**(1):79–84. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.08.010.
239. Inchingolo F., Cantore S., Dipalma G., Georgakopoulos I., Almasri M., Gheno E., et al. Platelet rich fibrin in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: A clinical and histopathological evaluation. *J Biol Regul Homeost Agents* 2017;**31**(3):811–6.
240. Szentpeteri S., Schmidt L., Restar L., Csaki G., Szabo G., Vaszilko M. The Effect of Platelet-Rich Fibrin Membrane in Surgical Therapy of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2020. Doi: 10.1016/j.joms.2019.12.008.
241. Nørholt SE., Hartlev J. Surgical treatment of osteonecrosis of the jaw with the use of platelet-rich fibrin: a prospective study of 15 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016;**45**(10):1256–60. Doi: 10.1016/j.ijom.2016.04.010.
242. Maluf G., de Pinho MC., da Cunha SR de B., Santos PS da S., Fregnani ER. Surgery combined with lprf in denosumab osteonecrosis of the jaw: Case report. *Braz Dent J* 2016;**27**(3):353–8. Doi: 10.1590/0103-6440201600662.

243. Merigo E., Cella L., Oppici A., Arbasi MC., Clini F., Fontana M., et al. Combined approach to treat medication-related osteonecrosis of the jaws. *J Lasers Med Sci* 2018;**9**(2):92–100. Doi: 10.15171/jlms.2018.19.
244. Giudice A., Barone S., Giudice C., Bennardo F., Fortunato L. Can platelet-rich fibrin improve healing after surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;**126**(5):390–403. Doi: 10.1016/j.oooo.2018.06.007.
245. Fernando de Almeida Barros Mourão C., Calasans-Maia MD., Del Fabbro M., Le Drapper Vieira F., Coutinho de Mello Machado R., Capella R., et al. The use of Platelet-rich Fibrin in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: A case series. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2020;**121**(1):84–9. Doi: 10.1016/j.jormas.2019.02.011.
246. Valente NA., Chatelain S., Alfonsi F., Mortellaro C., Barone A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: The use of leukocyte-platelet-rich fibrin as an adjunct in the treatment. *J Craniofac Surg* 2019;**30**(4):1095–101. Doi: 10.1097/SCS.00000000000005475.
247. Mauceri R., Panzarella V., Maniscalco L., Bedogni A., Licata ME., Albanese A., et al. Conservative Surgical Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw with Er,Cr:YSGG Laser and Platelet-Rich Plasma: A Longitudinal Study. *Biomed Res Int* 2018;**2018**:1–10. Doi: 10.1155/2018/3982540.
248. Albanese A., Licata ME., Polizzi B., Campisi G. Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. *Immun Ageing* 2013;**10**(1):23. Doi: 10.1186/1742-4933-10-23.
249. Passaretti F., Tia M., D'Esposito V., Pascale M De., Corso M Del., Sepulveres R., et al. Growth-promoting action and growth factor release by different platelet derivatives. *Platelets* 2014;**25**(4):252–6. Doi: 10.3109/09537104.2013.809060.
250. Dohan Ehrenfest DM., Rasmusson L., Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma

- (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 2009;**27**(3):158–67. Doi: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009.
251. Lopez-Jornet P., Sanchez Perez A., Amaral Mendes R., Tobias A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Is autologous platelet concentrate application effective for prevention and treatment? A systematic review. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2016;**44**(8):1067–72. Doi: 10.1016/j.jcms.2016.05.004.
252. Del Fabbro M., Gallesio G., Mozzati M. Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. *Eur J Cancer* 2015;**51**(1):62–74. Doi: 10.1016/j.ejca.2014.10.015.
253. ABU-ID MH., WARNKE PH., GOTTSCHALK J., SPRINGER I., WILTFANG J., ACIL Y., et al. “Bis-phossy jaws” - High and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2008;**36**(2):95–103. Doi: 10.1016/j.jcms.2007.06.008.
254. Lazarovici TS., Yahalom R., Taicher S., Elad S., Hardan I., Yarom N. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Single-Center Study of 101 Patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;**67**(4):850–5. Doi: 10.1016/j.joms.2008.11.015.
255. Wutzl A., Biedermann E., Wanschitz F., Seemann R., Klug C., Baumann A., et al. Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck* 2008;**30**(9):1224–30. Doi: 10.1002/hed.20864.