

Titolo: Osteonecrosi dei mascellari indotta da farmaci e protesi mobili: case series

Title: Medication related osteonecrosis of the jaw and denture: a case series from a single center

Autori: Valeria Martini^{1*}, Riccardo Mauro Bonacina¹, Elena M. Varoni², Giorgia Manenti¹, Roberto Curreri¹, Umberto Mariani¹, Giovanni Lodi²

Affiliazioni: ¹ Dentistry Unit, Azienda Socio Sanitaria Territoriale Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy

² Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche ed Odontoiatriche, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy

***Corrispondenza a:** Dott.sa Valeria Martini,

Unità Odontostomatologica

Azienda Socio Sanitaria Territoriale Papa Giovanni XXIII

Piazza OMS 1, 24127 Bergamo

Italia

Telefono: +39 0352673951;

fax: +39 0352674855;

email: vmartini@asst-pg23.it

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Titolo: Osteonecrosi dei mascellari indotta da farmaci e protesi mobili: case series

Title: Medication related osteonecrosis of the jaw and denture: a case series from a single center

Autori: Valeria Martini^{1*}, Riccardo Mauro Bonacina¹, Elena M. Varoni², Giorgia Manenti¹, Roberto Curreri¹, Umberto Mariani¹, Giovanni Lodi²

Affiliazioni: ¹ Dentistry Unit, Azienda Socio Sanitaria Territoriale Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy
² Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche ed Odontoiatriche, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy

***Corrispondenza a:** Dott.sa Valeria Martini,
Unità Odontostomatologica
Azienda Socio Sanitaria Territoriale Papa Giovanni XXIII
Piazza OMS 1, 24127 Bergamo
Italia
Telefono: +39 0352673951;
fax: +39 0352674855;
email: vmartini@asst-pg23.it

Field Code Changed

1
2
3
4
5
6
7
8 **RIASSUNTO**

9 *Obiettivi:* L'obiettivo di questo studio è stato descrivere una serie di casi di pazienti affetti da
10 osteonecrosi dei mascellari indotta da farmaci (MRONJ), nei quali fosse possibile riconoscere come
11 fattore scatenante la presenza di manufatti protesici rimovibili incongrui.

12 *Materiali e metodi:* Da gennaio 2007 a dicembre 2015 presso il Dipartimento di Odontostomatologia
13 dell'Azienda Socio Sanitaria Territoriale Papa Giovanni XXIII di Bergamo è stata posta diagnosi di
14 MRONJ in 136 pazienti. Di ciascuno, sono stati raccolti dati circa le caratteristiche demografiche, la
15 storia clinica, la terapia antiassorbitiva e le caratteristiche cliniche del quadro di MRONJ.

16 *Risultati:* In 21 casi, la presentazione clinica si associava alla compressione di una protesi incongrua
17 sul sito di lesione. Abbiamo descritto nel dettaglio 4 casi come esemplificativi.

18 *Conclusioni:* Il trauma protesico può essere fattore scatenante quadri di MRONJ. Si raccomanda al
19 medico odontoiatra di effettuare controlli periodici sul cavo orale questi pazienti, verificando
20 contestualmente la congruità delle protesi rimovibili.

21 **ABSTRACT**

22
23 *Objective:* The aim of this paper is to report a case series of 21 patients affected by medication-related
24 osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in which trauma from ill-fitting denture was recognized as
25 precipitating factor.

26 *Methods:* From January 2007 to December 2015, 136 patients with MRONJ were referred to the
27 Dentistry Unit at Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy. For each case, we reported
28 demographic characteristics, health history, type of antiresorptive therapy, MRONJ clinical features.

29 *Results:* 21 patients were free from local risk factors but denture trauma and the clinical presentation
30 supported a direct denture compression as precipitating factor. Four cases are here described in
31 details.

32 *Conclusion:* Denture trauma is included among precipitating factors of MRONJ. This case series
33 recommend to all dental practitioners follow-up preventive visits to patient at risk of MRONJ, with
34 particular attention to wearers of prosthetic appliances.

35
36 **Parole chiave:** trauma, protesi dentarie rimovibili, bifosfonati, denosumab, osteonecrosi dei
37 mascellari

38 **Key words:** trauma, denture, bisphosphonates, denosumab, osteonecrosis of the jaw
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

INTRODUZIONE

I bifosfonati (BPS) sono farmaci utilizzati nel trattamento di diverse patologie, tra cui osteoporosi, mieloma multiplo e nel trattamento delle metastasi ossee legate a tumori solidi quali seno, rene, prostata, ecc. Questi medicinali sopprimono l'attività osteoclastica; inoltre sono in grado di inibire la funzione delle cellule endoteliali (proliferazione), sia *in vitro* che *in vivo*. L'osteonecrosi dei mascellari da bifosfonati (BRONJ) si presenta generalmente come un'area di osso necrotico, esposto o non esposto, nella regione maxillofaciale che persiste per più di 8 settimane, in pazienti trattati con BPS e che non hanno mai ricevuto radioterapia nel distretto testa-collo [1,2]. L'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons privilegia la definizione di osteonecrosi dei mascellari associata a farmaci (MRONJ) per il crescente numero di casi di osteonecrosi associata ad altri agenti antiassorbitivi (l'anticorpo monoclonale denosumab) e a terapie antiangiogenetiche [2]. Dopo le prime segnalazioni di BRONJ nel 2003, sono apparsi sempre più numerosi casi in letteratura ed il problema dell'osteonecrosi da farmaci ha catturato sempre più l'attenzione della comunità medica e odontoiatrica. Con il passare del tempo sono stati chiariti diversi aspetti di questa complicanza, tuttavia l'esatto meccanismo eziopatogenetico è ancora sconosciuto. Anche l'esatta denominazione è stata ed è oggetto di continue rivalutazioni e, ad oggi, si predilige MRONJ. La MRONJ si presenta spesso come un'assente o tardiva guarigione dei tessuti duri e molli a seguito di interventi di chirurgia orale. Sebbene l'estrazione dentale risulta essere il fattore più frequentemente associato [3,4,5], il rischio di sviluppare la MRONJ è altrettanto alto in presenza di infezioni dentoalveolari associate o no a estrazioni dentali [6]. Sono stati identificati diversi fattori di rischio [2,3,7,8,9,10]: tipologia di farmaco antiassorbitivo e/o terapia antiangiogenetica, durata della terapia, fattori locali (estrazioni dentali, trauma da protesi, infezioni orali, scarsa igiene orale) e legati a concomitanti terapie (terapia cronica con corticosteroidi, chemioterapia, terapie immunosoppressive, ecc.). I pazienti oncologici sono a maggior rischio dei pazienti affetti da osteoporosi, in virtù anche del diverso farmaco antiassorbitivo assunto; tra i primi, i pazienti affetti da mieloma multiplo presentano il rischio più alto, seguiti pazienti con tumore al seno e alla prostata. Nei pazienti in trattamento antiassorbitivo per problematiche non oncologiche (osteoporosi, artrite reumatoide, ecc.) il rischio di sviluppare un'osteonecrosi dei mascellari è poco frequente. Tuttavia il numero di questi pazienti è di molto superiore al numero di pazienti oncologici; tra il 2010 e il 2014 i pazienti osteometabolici affetti da MRONJ rappresentarono quasi il 40% di tutte le reazioni avverse ai farmaci negli Stati Uniti [11]. Le protesi dentarie rimovibili sono state classificate come un fattore di rischio nello sviluppo dell'osteonecrosi [12,13,14]: esse infatti possono determinare microtraumi a carico della mucosa orale, favorendo la contaminazione batterica verso il tessuto osseo [15,16]. Nei pazienti portatori di protesi rimovibili sono indispensabili regolari controlli del cavo orale e delle protesi mobili verificandone la corretta congruità per ridurre il rischio di procurare traumi ai tessuti molli [1,10,17,18].

Lo scopo di questo articolo è quello di riportare una casistica di 21 pazienti affetti da osteonecrosi dei mascellari dove il fattore scatenante è stato individuato nel trauma da protesi rimovibile.

MATERIALI E METODI

Da gennaio 2007 a dicembre 2015, 136 pazienti affetti da osteonecrosi dei mascellari sono stati inviati al Dipartimento di Odontostomatologia dell'Azienda Socio Sanitaria Territoriale ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo. Tutti questi rispettavano i criteri di definizione della MRONJ pubblicati nel 2014 dall'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons[2]; per ogni paziente è stata eseguita una ortopantomografia e una TC del mascellare coinvolto. Le informazioni riguardanti la storia medica e le cure dei pazienti sono state raccolte in un apposito modulo; particolare attenzione è stata riservata alla storia clinica riguardante il cavo orale, per investigare i fattori precipitanti responsabili dello sviluppo dell'osteonecrosi. Lo studio è stato realizzato in accordo con gli standard etici stabiliti nella Dichiarazione di Helsinki e ha ottenuto l'approvazione del Comitato

Formatted: Not Highlight

Formatted: Not Highlight

Formatted: Not Highlight

Formatted: Not Highlight

Formatted: Not Highlight

1
2
3
4
5
6
7
8 Etico dell'ASST Papa Giovanni XXIII (n. 1574). Un consenso informato scritto è stato consegnato a
9 tutti i partecipanti prima di essere valutati.

10 RISULTATI

11
12 Dall'analisi dei dati clinici dei 136 pazienti affetti da MRONJ è emerso che in 74 pazienti la chirurgia
13 dento-alveolare viene identificata come fattore precipitante, mentre la malattia parodontale e il trauma
14 da protesi incongrua sono stati riconosciuti come fattori scatenanti in rispettivamente 24 e 21 pazienti;
15 infine, nei rimanenti 17 pazienti, non è stato possibile identificare alcun fattore.

16 Nella Tabella I sono riportate le caratteristiche demografiche, la storia clinica e la tipologia di terapia
17 antirassorbitiva dei pazienti con trauma da protesi. Il gruppo di studio comprendeva 12 maschi (57%)
18 e 9 femmine (43%) con età media di 67,5±8,9 anni (range 49-86 anni). Tutti erano pazienti oncologici
19 metastatici: sei affetti da carcinoma prostatico, sei da carcinoma mammario, cinque da mieloma
20 multiplo e quattro da carcinoma renale. Quasi tutti i soggetti (20 pazienti) erano in trattamento con
21 acido zoledronico 4 mg al mese per via endovenosa con una durata media della terapia al momento
22 della diagnosi di MRONJ di 10,3 somministrazioni (range 3-19 somministrazioni). Un paziente era
23 in trattamento con denosumab (120 mg al mese da 19 mesi). Quattro pazienti sono stati sottoposti a
24 trattamento con BPS aggiuntivo: due pazienti erano stati in terapia con ibandronato 50 mg/die per os
25 per quasi un anno, un paziente era stato trattato con pamidronato endovena per un anno e un altro con
26 neridronato intramuscolo per 2 anni prima di iniziare la terapia con zoledronato.

27 Le caratteristiche della MRONJ e la sua gestione terapeutica sono riportate nella Tabella II. Lo staging
28 è stato rivisto secondo il position paper-update 2014 dell'American Association of Oral and
29 Maxillofacial Surgeons [2]. La mandibola risultava coinvolta in 18 pazienti e in 5 vi erano lesioni
30 multifocali. Le aree più colpite erano la cresta edentula posteriore nella mandibola (8 pazienti su 18
31 con MRONJ mandibolare, 44,4%) e l'area vestibolare posteriore nel mascellare superiore (4 pazienti
32 su 7 con siti mascellari, 57,1%).

33 Vengono di seguito riportati quattro casi, descritti nel dettaglio.

34 CASO 1

35 Si tratta di una donna di 63 affetta da carcinoma mammario con secondarismi ossei (n°2, Tabella I).
36 La paziente, affetta da diabete insulino dipendente, era stata trattata, dal 2004 al 2006, con neridronato
37 intramuscolo per l'osteoporosi. Tra il 2006 e il 2007 aveva ricevuto anche un totale di 16 infusioni di
38 zoledronato 4 mg ev. per metastasi da carcinoma mammario. L'esame intraorale mostrava un'area di
39 osso esposto a livello della cresta edentula mandibolare in zona molare sinistra (FIGURA 1); la
40 paziente riferiva di soffrire di tale lesione da circa un anno e di non aver estratto denti dopo aver
41 iniziato la terapia con bifosfonati. La paziente portava da tempo uno scheletrato rimovibile inferiore
42 incongruo. L'ortopantomografia e la TC Cone Beam evidenziavano un sequestro osseo a livello
43 mandibolare sinistro (FIGURA 2). La paziente ha rifiutato qualsiasi intervento chirurgico e non ha
44 più utilizzato la sua protesi rimovibile. Durante i successivi controlli fino al luglio 2009 il quadro
45 clinico è rimasto pressoché invariato.

46 CASO 2

47 Nel 2007 è stato valutato un paziente maschio di 74 anni. Era stato trattato per metastasi ossee da
48 carcinoma prostatico (n°16, Tabella I) con 19 infusioni di zoledronato 4 mg da novembre 2005 ad
49 maggio 2007. All'esame obiettivo presentava un'esposizione di osso necrotico di forma ovale
50 localizzata a livello del versante linguale posteriore della cresta edentula mandibolare destra
51 (FIGURA 3); l'esposizione presentava una superficie piatta e non erano evidenti alveoli post-
52 estrattivi. La RMN con contrasto dell'area testa-collo e la TC cone-beam della mandibola non
53 mostravano segni di anomalie patologiche. Nonostante le modifiche effettuate alla protesi (compresa
54 la ribasatura con materiali morbidi) il paziente si è rifiutato di indossarla nuovamente e ha solo
55 applicato terapia antisettica locale con collutorio a base di clorexidina. Nel gennaio 2008 è stata
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Formatted: Italian (Italy)

1
2
3
4
5
6
7
8 effettuata una nuova ortopantomografia dalla quale si evidenziava la formazione di un sequestro osseo
9 in sede alveolare inferiore destra. Dopo aver terminato la chemioterapia è stata effettuata una TC
10 cone-beam (FIGURA 4). Nel febbraio 2009 il paziente è stato sottoposto ad intervento chirurgico di
11 rimozione del sequestro osseo in copertura antibiotica per os (da 5 giorni prima a 7 giorni post-
12 intervento) e antisettica locale (sciacqui con collutorio a base di clorexidina) (FIGURA 5).
13 L'intervento è stato eseguito in anestesia locale con rimozione dell'osso necrotico mediante strumenti
14 rotanti e piezosurgery, passivazione dei lembi con incisione periosteale e chiusura per prima intenzione
15 con sutura vicryl 5/0. L'esame istologico confermava la necrosi ossea. Il paziente è stato monitorato
16 mensilmente fino a giugno 2009 senza evidenza di recidiva (FIGURA 6).

17 CASO 3

18 Nel novembre 2007 è stata visitata una paziente femmina di 60 anni che lamentava dolore a carico
19 dell'arcata superiore destra. All'anamnesi riferiva di essere affetta da carcinoma mammario con
20 metastasi ossee (n°18, Tabella I). L'anamnesi farmacologica evidenziava un pregresso trattamento
21 con acido zolendronico per un totale di 14 infusioni. All'esame obiettivo veniva rilevata un'area di
22 osso necrotico nel versante vestibolare della cresta edentula mascellare sinistra in prossimità del tuber
23 maxillare. La paziente riferiva di non aver subito estrazioni in questa sede durante e dopo le cure
24 oncologiche. La zona di osso necrotico era in stretta relazione con la sella dello scheletrato superiore
25 incongruo in uso (FIGURA 7). Viene prescritta una terapia antibiotica (amoxicillina+acido
26 clavulanico 1 g ogni 8 ore per 10 giorni) e antisettica locale con parziale miglioramento del dolore;
27 la protesi è stata ribasata. La paziente viene monitorata sino alla data del decesso avvenuta a marzo
28 2008 per le complicanze della malattia oncologica senza che a livello dell'esposizione ossea si siano
29 verificati episodi di osteomielite acuta.

30 CASO 4

31 Nell'aprile 2015 è stato valutato un paziente maschio di 80 anni (n°20, Tabella I). Lamentava dolore
32 a carico del mascellare inferiore destro. All'anamnesi risultava affetto da carcinoma alla prostata con
33 interessamento osseo metastatico. Era stato sottoposto a trattamento antiassorbitivo con denosumab
34 (19 iniezioni sottocutanee con cadenza mensile) da settembre 2013 a marzo 2015. All'esame
35 intraorale appariva ben evidente a livello della cresta edentula, in sede molare, un'area di esposizione
36 ossea di colore bruno (FIGURA 8). Tale esposizione ossea era fissa mentre le mucose circostanti
37 evidenziavano una lieve iperemia. Il paziente utilizzava una protesi parziale rimovibile e la sede di
38 esposizione ossea corrispondeva alla zona d'appoggio della protesi mobile. E' stata prescritta una
39 terapia antibiotica (amoxicillina+acido clavulanico 1g, 1 cpr ogni 8h, associato a metronidazolo
40 250mg, 1 cpr ogni 6h, per 10 giorni) ed è stato consigliato il non utilizzo della protesi rimovibile.
41 Tale trattamento ha permesso di risolvere la sintomatologia algica. Dopo consulto dell'oncologa
42 curante, la somministrazione di denosumab è stata interrotta in virtù della pianificazione
43 dell'intervento chirurgico. Dopo 3 mesi dalla sospensione e in copertura antibiotica è stato asportato
44 l'osso necrotico. L'intervento è stato eseguito in anestesia locale con strumenti rotanti e piezosurgery,
45 passivazione dei lembi con incisione periosteale e chiusura per prima intenzione con sutura vicryl 5/0.
46 L'esame istologico ha confermato la necrosi ossea e i successivi controlli non hanno evidenziato
47 recidive.

48 DISCUSSIONE

49 I casi descritti di MRONJ riguardano pazienti affetti da cancro in terapia con bifosfonati e denosumab,
50 nei quali come unico fattore di rischio era presente il trauma da protesi. La presenza di torus
51 mandibolari in sede miloioidea è stata segnalata come potenziale fattore di rischio [10]; in questa
52 casistica non è stato evidenziato nessun torus nelle aree colpite da MRONJ, ma in 4 casi l'osteonecrosi
53 era localizzata a livello del versante linguale mandibolare, dove la mucosa di rivestimento si presenta
54 generalmente più sottile.
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

4. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353: 99-102.

5. Ruggiero SL, Drew SJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. *J Dent Res* 86: 1013-21. Erratum in: *J Dent Res* 2007; 86(12):1223.

6. Vescovi P, Campisi G, Fusco V, Mergoni G, Manfredi M, Merigo E, Solazzo L, Gabriele M, Gaeta GM, Favia G, Peluso F, Colella G. Surgery-triggered and non surgery-triggered Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): A retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study. *Oral Oncol.* 2011; 47(3):191-4.

7. 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.

8. Fedele S, Kumar N, Davies R, Fiske J, Greening S, Porter S. Dental management of patients at risk of osteonecrosis of the jaws: a critical review. *Oral Dis* 2009; 15: 527-37.

9. Saldanha S, Shenoy VK, Eachampati P, Uppal N. Dental implications of bisphosphonate-related osteonecrosis. *Gerodontology* 2012; 29: 177-187.

10. Campisi G, Fedele S, Fusco V, Pizzo G, Di Fede O, Bedogni A. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw Osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol* 2014; 10(2): 257-275.

11. Zhang X, Hamadeh IS, Song S, Katz J, Moreb JS, Langae TY, Lesko LJ, Gong Y. Osteonecrosis of the Jaw in the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Bone Miner Res.* 2016 Feb;31(2):336-40.

12. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J ClinOncol* 2009; 27: 5356-62.

13. Levin L, Laviv A, Schwartz-Arad D. Denture-related osteonecrosis of the maxilla associated with oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc* 2007; 138: 1218-20.

14. Hasegawa Y, Kawabe M, Kimura H, Kurita K, Fukuta J, Urade M. Influence of dentures in the initial occurrence site on the prognosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 114: 318-324.

15. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, Teleioudis Z et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2008; 26:4634-8.

16. Kos M, Kuebler JF, Luczak K, Engelke W. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of 34 cases and evaluation of risk. *J CraniomaxillofacSurg* 2010; 38: 255-9.

17. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med* 2009; 122: S33-45.

- Field Code Changed
- Field Code Changed
- Formatted: Italian (Italy)
- Formatted: Titolo2, Justified
- Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 12 pt, Font color: Auto
- Formatted: Font color: Auto, English (United States)
- Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 12 pt
- Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 12 pt, Not Bold
- Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 12 pt, Not Bold
- Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 12 pt
- Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 12 pt, Not Bold
- Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 12 pt
- Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 12 pt, Not Bold
- Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 12 pt
- Formatted: Font color: Auto, Kern at 18 pt
- Formatted: Font: Not Bold, Font color: Auto, Kern at 18 pt
- Formatted: Font color: Auto, Kern at 18 pt
- Formatted: Font: Not Bold, Font color: Auto, Kern at 18 pt
- Formatted: Font color: Auto, Kern at 18 pt
- Formatted: Font: Not Bold, Font color: Auto, Kern at 18 pt
- Formatted: Font color: Auto, Kern at 18 pt
- Formatted: Font: Not Bold, Font color: Auto, Kern at 18 pt
- Formatted: Font: Not Bold, English (United States), Kern at 18 pt
- Formatted: Font: Not Bold, Font color: Auto, English (United States), Kern at 18 pt
- Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 12 pt, English (United States), Kern at 18 pt
- Formatted: English (United States), Kern at 18 pt
- Formatted: Font: (Default) Times New Roman, 12 pt, English (United States), Kern at 18 pt
- Formatted: Font: 12 pt

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

18. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Hury JM et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J OncolPract* 2006; 2: 7-14.

19. Donetti E, Gualerzi A, Sardella A, Lodi G, Carrassi A, Sforza C. Alendronate Impairs Epithelial Adhesion, Differentiation, And Proliferation In Human Oral Mucosa. *Oral Dis* 2014; 20(5): 466-72.

20. Pabst AM, Ziebart T, Koch FP, Taylor KY, Al-Nawas B, Walter C. The influence of bisphosphonates on viability, migration and apoptosis of human oral keratinocytes-in vitro study. *Clin Oral Investig* 2012; 16: 87-93.

21. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity?. *Bone* 2007; 41: 318-20.

22. Fusco V, Bedogni A, Addeo A, Campisi G. Definition and estimation of osteonecrosis of jaw (ONJ), and optimal duration of antiresorptive treatment in bone metastatic cancer patients: supplementary data from the denosumab extension study? *Support care Cancer*. 2016 Mar 9.

23. Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009; 20: 117-20.

Formatted: English (United States)
Formatted: English (United States)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Tabella I. Caratteristiche del gruppo di studio

Paziente	Sesso	Età alla diagnosi di MRONJ^a	Patologia^b	Tipo di AM^c	N° somministrazioni* alla diagnosi di MRONJ^a
1	m	68	Prostata	Zoledronato (+Pamidronato)	12
2	f	63	Seno	Zoledronato (+Neridronato)	16
3	m	70	MM	Zoledronato	9
4	m	64	MM	Zoledronato	13
5	f	74	Seno	Zoledronato	14
6	f	60	Seno	Zoledronato (+Ibandronato)	4
7	f	73	Rene	Zoledronato	5
8	m	61	Rene	Zoledronato	8
9	f	79	Seno	Zoledronato (+Ibandronato)	19
10	m	86	Prostata	Zoledronato	8
11	f	71	MM	Zoledronato	8
12	m	67	Prostata	Zoledronato	8
13	m	69	Prostata	Zoledronato	6
14	m	70	MM	Zoledronato	3

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

15	m	54	Rene	Zoledronato	12
16	m	74	Prostata	Zoledronato	19
17	f	57	MM	Zoledronato	12
18	f	60	Seno	Zoledronato	14
19	m	68	Rene	Zoledronato	7
20	m	80	Prostata	Denosumab	19
21	f	49	Seno	Zoledronato	8

^a Osteonecrosi dei mascellari legata a farmaci * nei casi di trattamenti con più farmaci si riferisce al numero di somministrazioni di zoledronato o denosumab
^b Seno=cancro al seno, Rene=cancro al rene, MM=mieloma multiplo, Prostata=cancro alla prostata
^c AM=farmaco antiassorbitivo (antiresorptive medication)

Tabella II. Aspetti dell'osteonecrosi dei mascellari legata a farmaci

Paziente	Sede della MRONJ ^a	Area del processo alveolare edentulo colpito da MRONJ ^a	Stadio della MRONJ ^a	Terapia della MRONJ ^a
1	Mascellare superiore (2 siti)	Area vestibolare anteriore ^b entrambi i siti	I	follow-up
2	Mandibola	Cresta edentula posteriore ^c	II	follow-up
3	Mascellare superiore + mandibola	Mascellare superiore: area vestibolare posteriore ^c Mandibola: cresta posteriore ^c	III	chirurgia+ terapia antibiotica
4	Mandibola	Area vestibolare posteriore ^c	I	follow-up
5	Mandibola	Cresta posteriore ^c	II	follow-up
6	Mandibola	Area vestibolare anteriore ^b	II	follow-up
7	Mandibola	Cresta anteriore ^b	I	follow-up

Formatted: Italian (Italy), Superscript

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

8	Mandibola	Area linguale posteriore ^c	II	follow-up
9	Mandibola	Cresta posteriore ^c	I	Terapia antibiotica
10	Mandibola	Area vestibolare e cresta posteriore ^c	I	Terapia antibiotica
11	Mascellare superiore+ mandibola	Mascellare superiore: area vestibolare anteriore ^b mandibola: cresta posteriore ^c	II	Terapia antibiotica
12	Mandibola	Area linguale posteriore ^c	I	follow-up
13	Mandibola	Area linguale anteriore ^b	I	Terapia antibiotica
14	Mandibola	Area linguale posteriore ^c	II	Terapia antibiotica
15	Mandibola	Area vestibolare e cresta posteriore ^c	II	Terapia antibiotica
16	Mandibola	Area linguale posteriore ^c	III	Chirurgia+ terapia antibiotica
17	Mascellare superiore	Area vestibolare e cresta anteriore ^b	III	Chirurgia + terapia antibiotica
18	Mascellare superiore + mandibola	area vestibolare posteriore ^c entrambi i siti	III	follow-up
19	Mascellare superiore+ mandibola	Mascellare superiore: area vestibolare e palato posteriore ^c Mandibola: area vestibolare e cresta anteriore ^b	I	follow-up
20	Mandibola	cresta posteriore ^c	I	Terapia antibiotica
21	Mascellare superiore	Area vestibolare posteriore ^c	I	Terapia antibiotica

^a osteonecrosi dei mascellari legata a farmaci
^b Anteriore: area incisivi e canini
^c Posteriore: area molare e premolare

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

DIDASCALIE

FIGURA 1. Caso 1: Esposizione ossea

FIGURA 2. Caso 1: Ortopantomografia

FIGURA 3. Caso 2: Esposizione ossea

FIGURA 4. Caso 2: Tomografia computerizzata

FIGURA 5. Caso 2: sequestrectomia

FIGURA 6. Caso 2: Guarigione tissutale dopo chirurgia orale

FIGURA 7. Caso 3: Esposizione ossea

FIGURA 8. Caso 4: Esposizione ossea

Formatted: Italian (Italy)

Formatted: Italian (Italy)

Formatted: Italian (Italy)















