

## PROCEDURA PER LA PREVENZIONE DELLA OSTEONECROSI DELLA MASCELLA IN ONCOLOGIA

|                                 |  |   |   |
|---------------------------------|--|---|---|
| Rev. 01/RM<br>Del<br>16/12/2021 | Approvata da:<br>Comitato Rischio<br>Clinico | Verificato da:<br>Direttore Sanitario<br>Aziendale<br>Dott. Raffaele Elia | Autorizzato alla diffusione<br>da:<br>Direttore Generale<br>Arch. Angelo Aliquò |
| Pag. 1 di 9                     |  | <i>Comitato Rischio Clinico</i>   |   |



## INDICE

|  |   |
|--|---|
| 1. PREMESSA .....  | 3 |
| 2. INTRODUZIONE .....  | 3 |
| 2.1 Stadiazione .....  | 5 |
| 2.2 Trattamento.....   | 6 |
| 3. RIFERIMENTI .....   | 8 |
| 4. TERMINI, DEFINIZIONI ED ABBREVIAZIONI.....  | 8 |
| 5. DESCRIZIONE ATTIVITÀ .....  | 8 |
| 5.1 La prevenzione del rischio di osteonecrosi (o.n.j.) nei pazienti che dovranno essere sottoposti a terapia con bifosfonati per via parenterale..... | 8 |
| 5.2 La prevenzione del rischio di osteonecrosi (o.n.j.) nei pazienti chesono sottoposti a terapia con bifosfonati .....                                | 9 |

## 1. PREMESSA

La presente istruzione operativa è stata predisposta al fine garantire che venga applicata la Raccomandazione Ministeriale n°10 del settembre 2009.

## 2. INTRODUZIONE

I bifosfonati sono un gruppo di farmaci ampiamente raccomandati ed utilizzati come trattamento di elezione per l'ipercalcemia moderata e severa associata a neoplasie e per le lesioni metastatiche ossee associate a numerosi istotipi di tumori solidi ed al mieloma multiplo

Vengono inoltre impiegati per ridurre il rischio di osteoporosi in menopausa ed impiegati anche nella terapia della malattia di Paget, negli ipertiroidismi ed in corso di terapie corticosteroidi prolungate.

Il loro meccanismo d'azione prevede l'inibizione del riassorbimento del tessuto osseo da parte degli osteoclasti aumentando pertanto il volume osseo sia a livello corticale che trabecolare. Essi non vengono metabolizzati e quindi permangono nell'osso a concentrazioni elevate anche per lungo tempo. A livello molecolare è stato ipotizzato che i bifosfonati modulino la funzione osteoclastica interagendo con i recettori cellulari di superficie ed enzimi intracellulari.

Il Denosumab è un anticorpo monoclonale umano prodotto con tecnologia del DNA ricombinante, per uso sottocutaneo, ad azione anti RANKL che inibisce l'attività osteoclastica ed il cui impiego in clinica è autorizzato per la prevenzione degli eventi scheletrici correlati alla presenza di metastasi ossee in tumori solidi, e per la terapia del tumore a cellule giganti dell'osso.

Dal 2003 sono apparse in letteratura numerose segnalazioni su una possibile relazione fra terapia endovenosa con bifosfonati, sia con acido pamidronico che con acido zoledronico e quadri di osteonecrosi avascolari a carico delle ossa mascellari e/o della mandibola, dovuti principalmente a manovre di avulsioni dentarie e traumi accidentali; tuttavia un certo numero di pazienti non riporta alcuna causa scatenante.

Anche l'impiego del Denosumab è risultato associato ad una aumentata incidenza di osteonecrosi, venendo segnalato questo effetto avverso come "comune", cioè convenzionalmente presente tra l'1 ed il 10% dei pazienti trattati.



Non ci sono al momento segnalazioni di altri segmenti ossei coinvolti in fenomeni di osteonecrosi in pazienti che assumono BP. Le ragioni di questa peculiare distribuzione topografica e dei meccanismi biologici alla base di questo fenomeno sono tuttora sconosciuti.

Si può tuttavia ipotizzare che il coinvolgimento esclusivo dell'osso mandibolare e mascellare sia riconducibile alle caratteristiche fisiologiche di queste ossa e alla frequenza di patologie orali e di interventi conseguenti. Il coinvolgimento dei BP e del Denosumab si ritiene invece riconducibile al loro effetto di inibizione del rimodellamento osseo e dell'angiogenesi, con probabile contributo aggravante da parte degli agenti infettivi.

L'ONJ può rimanere asintomatica per settimane o addirittura mesi ed è generalmente identificata unicamente da un punto di vista clinico, in termini di comparsa di osso esposto nel cavo orale. Tali lesioni diventano sintomatiche in presenza di infezioni secondarie o nel caso di trauma ai tessuti molli adiacenti o opposti causate dalla superficie irregolare dell'osso esposto. Segni e sintomi dell'ONJ comprendono gonfiore e infiammazione dei tessuti molli, perdita di denti precedentemente stabili, presenza di sostanza purulenta ed osso esposto nel sito di precedenti interventi di chirurgia orale. Dolore localizzato e difficoltà a nutrirsi e a parlare sono i sintomi più comuni, eventualmente accompagnati da disestesia nel caso siano coinvolti anche dei nervi. La progressione dell'ONJ risulta in esposizioni estese dell'osso, deiscenza, sequestro dell'osso, osteomielite acuta e fratture patologiche

## 2.1 Stadiazione

Sono attualmente in uso due criteri di stadiazione dell' ONJ, uno basato sulla severità dei sintomi e l'altro sulle dimensioni delle lesioni:

| <b>Grado</b> | <b>Severità sintomi</b> |
|--------------|-------------------------|
| 1            | Asintomatico            |
| 2            | Lieve                   |
| 3            | Moderato                |
| 4            | Severo                  |

  

|     | <b>Dimensioni delle lesioni</b>           |
|-----|---|
| 1A  | Singola lesione < 0.5 cm                  |
| 1B  | Lesioni multiple, la maggiore <0.5 cm     |
| 2 A | Singola lesione 0.5-0.99 cm               |
| 2B  | Lesioni multiple, la maggiore 0.5-0.99 cm |
| 3 A | Singola lesione 1-2 cm                    |
| 3B  | Lesioni multiple, la maggiore 1-2 cm      |
| 4 A | Singola lesione >2 cm                     |
| 4B  | Lesioni multiple, la maggiore > 2cm       |

## 2.2 Trattamento

Allo stato attuale non esiste un unico approccio terapeutico che possa definirsi risolutivo per il trattamento dell'ONJ. Pertanto, un consulto tra chirurgo maxillofacciale, oncologo e dentista è fortemente consigliato, poiché la stretta combinazione delle cure dentarie ed oncologiche è critica per ottenere una cura ottimale dell'ONJ e della patologia neoplastica di base.

Al momento in generale si interviene soprattutto con terapie di supporto, volte al controllo del dolore e al contenimento delle infezioni concomitanti e del progredire della malattia, con un approccio il più possibile conservativo. Questo comprende trattamento di supporto con antibiotici (possibilmente dopo isolamento dei patogeni), sciacqui orali, controllo del dolore e curettage meccanico limitato eseguito da odontoiatri professionisti e sotto trattamento antibiotico, riservando interventi chirurgici più aggressivi alla minoranza di pazienti sintomatici con qualità della vita pesantemente compromessa. Per quanto riguarda gli antibiotici la penicillina risulta essere un farmaco molto utilizzato insieme all'azitromicina, da combinarsi eventualmente con il metronidazolo nei pazienti con infezioni refrattarie. Nei pazienti allergici alla penicillina si può ricorrere ad un chinolone come antibiotico di seconda linea. I pazienti devono essere controllati ogni 3 mesi o più di frequente nel caso di peggioramento dei sintomi .

Non sono al momento disponibili dati prospettici che indichino se la sospensione del trattamento con BP al momento della diagnosi di ONJ conclamata sia di beneficio. Infatti, a causa dell'incorporazione dei BP nella matrice ossea, la sospensione dei BP potrebbe non risultare in alcun beneficio. Pertanto, un'attenta valutazione dei potenziali rischi e benefici andrebbe discussa con un approccio multidisciplinare fra oncologi, odontoiatri e chirurghi maxillofacciali e condivisa con il paziente.

Recentemente sono stati presentati i dati riferiti al trattamento con ozono medicale per lesioni osteonecrotiche in pazienti precedentemente trattati con Bisfosfonati. Il trattamento con un gel addizionato all'ozono medicale (per lesioni inferiori a 2.5 cm) o con ozono medicale insufflato (per lesioni dimensionalmente maggiori) ha dimostrato una elevata percentuale di guarigione con espulsione dell'osso necrotico e completa riepitelizzazione. Lo studio pur essendo scientificamente debole (ridotto numero di pazienti) mostra una forte evidenza clinica che necessita di essere supportato con uno studio adeguatamente dimensionato .

La difficoltà nel curare l'ONJ rendono la sua prevenzione un obiettivo primario. Infatti, risultati ottenuti in recenti studi prospettici sottolineano l'importanza di interventi odontoiatrici preventivi



prima di iniziare il trattamento).

L'impatto della prevenzione nel ridurre l'incidenza di ONJ nei pazienti oncologici trattati con BP, è stata recentemente dimostrata in uno studio in cui è stato confrontato il numero di casi di ONJ osservati retrospettivamente in un gruppo di pazienti trattati con BP dal 1999 al 2007 (n=812), per i quali non erano state adottate particolari cure preventive in termini di esame e bonifica del cavo orale, e quelli registrati prospetticamente in un gruppo di pazienti (n=154) arruolati dal 2005 e sottoposti a cure odontoiatriche preventive.

In questo setting, l'incidenza di ONJ osservata nel gruppo che non è stato sottoposto a misure di prevenzione corrisponde a 27/812 casi (3,3%).

Nei pazienti in cui sono state adottate adeguate misure preventive, invece, l'incidenza si è ridotta ad 1/154 (0.6%), il che corrisponde ad una riduzione del rischio di sviluppare ONJ del 75%.

Questi dati hanno dimostrato per la prima volta come sia necessario che i pazienti candidati a terapia con BP, ma anche con denosumab, eseguano una visita odontoiatrica di routine prima di iniziare la terapia.

La presente istruzione operativa descrive le misure che sono intraprese dalla Azienda Sanitaria Provinciale di Ragusa per prevenire l'osteonecrosi nei pazienti che sono o dovranno essere sottoposti a trattamento con bifosfonati o Denosumab.

### 3. RIFERIMENTI

Raccomandazione Ministeriale n°10 del settembre 2009

Linee Guida AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica ) 2015 .

### 4. TERMINI, DEFINIZIONI ED ABBREVIAZIONI

O.N J: osteonecrosi mascellare/mandibolare

### 5. DESCRIZIONE ATTIVITÀ

#### 5.1 La prevenzione del rischio di osteonecrosi (o.n.j.) nei pazienti che dovranno essere sottoposti a terapia con bifosfanati per via parenterale.

#### **Pazienti con patologia orale**

E' necessario che i pazienti candidati a terapia con BP , ma anche con denosumab, eseguano una valutazione odontostomatologica di routine prima di iniziare la terapia.

Qualora l'odontoiatra individui la necessità di effettuare procedure dentoalveolari di vario tipo, è bene che queste vengano intraprese e risolte prima di iniziare il trattamento con BP, provvedendo all'estrazione dei denti malati ritenuti non recuperabili. Nel caso di protesi dentarie, queste vanno esaminate accuratamente per controllarne il potenziale lesivo sui tessuti molli, in modo da ripararle se necessario. Inoltre, è indispensabile una pulizia anche profonda del cavo orale. Tutti questi interventi devono essere accompagnati da terapia antibiotica.

Ai pazienti che devono essere sottoposti ad avulsione dentale, viene somministrata terapia antibiotica 5 giorni prima dell'intervento e fino a 5 giorni dopo.

L'avulsione viene eseguita con resezione del tessuto osseo intralveolare e gengivoplastica.

La terapia con bifosfonati andrà iniziata dopo la completa guarigione della ferita.





### **Pazienti senza patologia orale**

I pazienti senza patologia orale vengono comunque sottoposti ad esame clinico odontostomatologico prima di iniziare il trattamento.

## **5.2 La prevenzione del rischio di osteonecrosi (o.n.j.) nei pazienti che sono sottoposti a terapia con bifosfonati o denosumab**

Oltre alle misure preventive da adottare prima dell'inizio del trattamento con BP o con denosumab è necessario rivalutare la salute orale dei pazienti in trattamento durante il corso della terapia. E' fondamentale che il paziente sia istruito a riportare immediatamente al clinico qualsiasi cambiamento avverta a livello della cavità orale.

### **Pazienti con patologia orale**

#### **Interventi odontoiatrici in corso di terapia con bifosfonati per via endovenosa o denosumab**

Nel caso si rendano necessari interventi curativi e di ripristino dell'igiene orale, si suggerisce di intraprendere interventi conservativi, adottando le più recenti tecniche meno invasive. Laddove siano necessarie estrazioni si suggerisce, se possibile, di sostituirle con terapie endodontiche. Chirurgie elettive della mandibola, compresi gli impianti dentali, andrebbero evitate. In ogni caso, qualsiasi tipo di intervento va accompagnato da terapia antibiotica. Nel caso di interventi non invasivi non è necessario interrompere il trattamento con BP, mentre si consiglia di sospenderlo nel caso di interventi chirurgici fino alla guarigione delle ferite. Tuttavia, data la lunga emivita dei BP, tale raccomandazione non è condivisa dalla totalità degli odontoiatri che si occupano specificamente di prevenzione dell'ONJ. La continuazione della terapia è da considerare anche in questo caso, se il rischio di contrarre eventi scheletrici è molto alto.

Ai pazienti che sono sottoposti a terapia con bifosfonati e che devono subire una avulsione dentale viene somministrata terapia antibiotica mirata per via parenterale previo antibiogramma, 5 giorni prima dell'intervento.

L'avulsione viene eseguita con resezione del tessuto osseo intralveolare e gengivoplastica.

La terapia antibiotica viene somministrata fino a 5 giorni dopo l'intervento.

### **Pazienti senza patologia orale**

I pazienti senza patologia orale vengono sottoposti ad esame clinico mensile ed a sedute di igiene orale.