

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

**Dipartimento di Neuroscienze
Direttore Prof. Edoardo Stellini**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO
IN ODONTOIATRIA E PROTESI DENTARIA
Presidente Prof.ssa C. Mucignat**

TESI DI LAUREA

**Efficacia della resezione marginale chirurgica mediante
strumento piezoelettrico nell'osteonecrosi da bisfosfonati
dei mascellari: studio retrospettivo.**

Relatore: Chiar.mo Prof. Christian Bacci

Correlatore: Dott.ssa Mariagrazia Boccuto

Laureanda: Tessari Martina Lee

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

A mia Madre.

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
1 INTROUZIONE	5
1.1 BRONJ	5
1.2 Cenni storici dispositivo piezoelettrico	6
1.3 Meccanismo di funzionamento piezoelettrico	7
1.4 Chirurgia piezoelettrica	8
2 SCOPO DELLO STUDIO	9
3 MATERIALI E METODI	11
3.1 Disegno dello studio	11
3.2 Setting dello studio	12
3.3 Campione di studio	13
3.4 Fasi di trattamento	14
3.5 Variabili	21
3.6 Definizione outcome di studio	23
3.7 Fonti dei dati	24
3.8 Metodo statistico	24
3.9 Bias	25
4 RISULTATI	27
4.1 Partecipanti	27
4.2 Risultati descrittivi la popolazione di studio	28
4.3 Risultati dello studio	34
5 DISCUSSIONI	37
5.1 Discussioni risultati della ricerca	37
5.2 Limiti	44
6 CONCLUSIONI	46
BIBLIOGRAFIA	47
Ringraziamenti	

RIASSUNTO

Introduzione: l'osteonecrosi dei mascellari indotta da bisfosfonati (BRONJ) è una reazione farmaco-avversa che si manifesta con distruzione e necrosi ossea con o senza esposizione di osso in pazienti non sottoposti a radioterapia. Diagnosi e stadiazione di BRONJ si basano su anamnesi e su criteri clinico-radiografici, nello specifico si identificano 3 stadi di malattia: focale, diffusa e complicata. L'approccio chirurgico, a differenza di quello medico, comporta l'asportazione dell'osso necrotico con margini di resezione verosimilmente sani.

Scopo: Lo studio si propone come scopo di indagare l'efficacia della resezione marginale eseguita tramite dispositivo piezoelettrico in pazienti che presentano segni e sintomi di BRONJ e per i quali non esiste un'alternativa terapeutica rispetto al trattamento chirurgico-invasivo.

Materiali e metodi: è stato condotto uno studio retrospettivo su soggetti afferiti, presso la Clinica Odontoiatrica – Azienda Ospedaliera di Padova, da gennaio 2017 ad aprile 2024. Sono stati inclusi, nella corte di studio, i pazienti che hanno ricevuto diagnosi istologica di BRONJ e che sono stati sottoposti a resezione marginale dei mascellari con strumento piezoelettrico. Pazienti sottoposti a radioterapia di testa e collo, pazienti MRONJ e con tumore primitivo delle ossa mascellari sono stati esclusi. Tutte le chirurgie sono state eseguite in anestesia locale, sedazione cosciente e dallo stesso primo operatore-chirurgo. La resezione marginale con piezoelettrico è stata considerata trattamento efficace al raggiungimento della completa epitelizzazione del sito chirurgico in assenza di sintomi e segni clinico-radiografici di BRONJ.

Risultati: sono stati selezionati 21 pazienti (17 donne e 4 uomini) per un totale di 21 interventi. Sono state eseguite 14 resezioni marginali nel mascellare inferiore (5 a destra e 9 a sinistra) e 7 resezioni nel mascellare superiore (2 a destra e 5 a sinistra). Nel 95% dei pazienti (n = 20), ad 1 anno dalla chirurgia, non sono stati riscontrati segni e sintomi di malattia. Un singolo caso clinico ha presentato recidiva, verificatasi ad 1 anno (2018) e a 2 anni (2019) di distanza dalla prima resezione marginale datata 2017, entrambe le recidive sono state trattate.

Conclusioni: lo studio evidenzia come la resezione marginale con piezoelettrico sia una procedura efficace nel trattamento dell'osteonecrosi farmaco-relata a bisfosfonati, pur rimanendo questa un approccio terapeutico invasivo e demolitivo.

Sono necessarie e auspicabili ulteriori ricerche scientifiche che comprendano un numero maggiore di soggetti al fine di confermare i risultati ottenuti.

ABSTRACT

Background: bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) is an adverse-drug reaction manifested by bone destruction and necrosis with or without bone exposure in patients not undergoing radiation therapy. BRONJ's diagnosis and staging are based on anamnesis and clinical-radiological criteria, specifically identifying 3 stages of disease: focal, diffuse, and complicated. The surgical approach, unlike the medical one, involves the removal of necrotic bone with likely healthy resection margins.

Purpose: the study aims to investigate the effectiveness of marginal resection performed with a piezoelectric device in patients who present signs and symptoms of BRONJ and for whom there is no therapeutic alternative to surgical-invasive treatment.

Materials and methods: a retrospective study was conducted on subjects who arrived, at the Dental Unit - Azienda Ospedaliera in Padua, from January 2017 to April 2024. In the study cohort were included the patients that have received BRONJ's histological diagnosis and that have undergone marginal resection of the jaws with piezoelectric device. Patients subjected to head and neck radiotherapy, MRONJ patients, and with primary cancer in the maxillary bones were excluded. All surgeries were performed under local anesthesia, conscious sedation, and by the same first operator-surgeon. The marginal resection with piezoelectric device was considered an effective treatment to achieve complete epithelialization of the surgical site in the absence of symptoms and clinical-radiographic signs of BRONJ.

Results: selected 21 patients (17 women and 4 men) for a total of 21 surgeries. Performed 14 marginal resections in the lower jaw (5 right-side and 9 left side) and 7 resections in the upper jaw (2 right-side and 5 left-side). In 95% of patients (n = 20), 1 year after surgery, no signs and symptoms of the disease were found. A single clinical case presented recurrence: it occurred first 1 year (2018) and then 2 years (2019) after the first marginal resection dated 2017, both recurrences were treated.

Conclusions: the study shows that the marginal resection with piezoelectric device is an effective procedure in the BRONJ's treatment, however, it remains an invasive and destructive therapeutic approach. Further scientific researches involving more subjects are needed and preferred to confirm the results obtained.

Capitolo 1

INTROUZIONE

1.1 BRONJ

Nel 2020 la definizione di osteonecrosi dei mascellari farmaco-relata a bisfosfonati (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws - BRONJ) viene rivista e ridefinita come una reazione avversa farmaco-correlata, caratterizzata da progressiva distruzione e necrosi dell'osso mandibolare e/o mascellare di soggetti esposti al trattamento con farmaci (bisfosfonati) per cui sia accertato un aumentato rischio di malattia, in assenza di un pregresso trattamento con radioterapia del distretto testa-collo. Oltre a questa nuova definizione, la dicitura di criterio diagnostico maggiore e minore, per la diagnosi di BRONJ, viene eliminata.

La Società Italiana di Patologia e Medicina Orale e la Società Italiana di Chirurgia Maxillo-facciale (SIMPO-SICMF) hanno infatti fornito un elenco dei sintomi e segni clinico-radiografici di presentazione della BRONJ senza più la distinzione tra maggiore e minore. Anche per quanto inerente i trattamenti raccomandati vi sono state delle variazioni: l'approccio chirurgico, prima riservato solo per gli stadi avanzati di malattia, viene ora invece indicato ed esteso anche per gli stadi meno gravi di BRONJ. In questo nuovo contesto si inserisce l'intervento di resezione marginale chirurgica eseguito tramite strumento piezoelettrico in pazienti BRONJ (1).

1.2 Cenni storici dispositivo piezoelettrico

I moderni dispositivi o device piezoelettrici usati in campo medico-odontoiatrico si basano sul cosiddetto effetto piezoelettrico. La scoperta dell'effetto piezoelettrico è risalente al XIX secolo, più precisamente al 1880, ed è attribuita all'intuizione di due fratelli, entrambi medici, Pierre e Jacques Curie. Successivamente alla scoperta dei fratelli Curie il fisico Gabriel Lippmann scopre l'effetto piezoelettrico inverso (foto1).

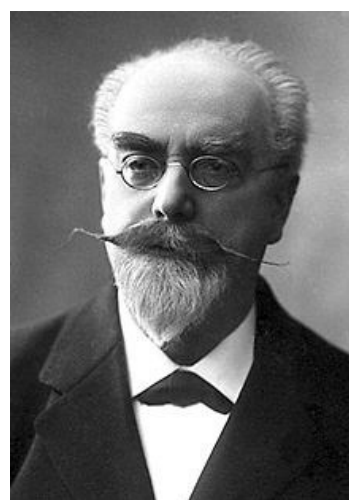


Foto 1. *Fratelli Curie e Gabriel Lippman.*

Le loro scoperte rimasero solo teoriche fino alle Prima Guerra mondiale. Le prime applicazioni dell'effetto piezoelettrico diretto ed inverso avvengono infatti in ambito bellico, successivamente furono utilizzate sempre di più in campo meccanico fino ad arrivare ai giorni odierni dove trovano applicazione nei più svariati campi.

A partire dai primi anni 2000 l'effetto piezoelettrico (inverso) trova applicazione anche in campo biomedico e sanitario con la brevettazione e la diffusione dei primi dispositivi piezoelettrici (2) comunemente oggi usati sia in chirurgia odontoiatrica che nelle altre specialità chirurgiche.

1.3 Meccanismo di funzionamento piezoelettrico

L'effetto piezoelettrico si ottiene applicando una deformazione meccanica a determinati corpi solidi, aventi struttura cristallina; a causa di questa forza si genera poi una carica elettrica o meglio una differenza di potenziale detta "corrente piezoelettrica".

Al contrario, invece, l'effetto piezoelettrico inverso si ottiene applicando un campo elettrico ad un corpo solido cristallino ottenendo la sua conseguente deformazione meccanica. Il corpo quindi, sottoposto a corrente elettrica, si espande e si contrae e questa deformazione, data dalla veloce dilatazione e contrazione della struttura cristallina del materiale, si traduce in una vibrazione del corpo stesso (figura 1).

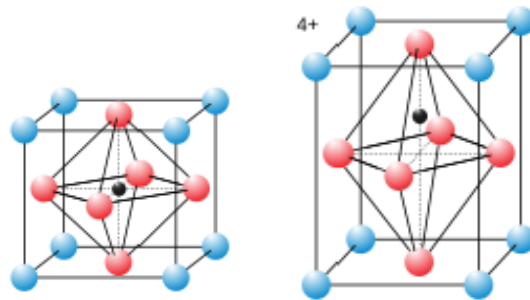


Figura 1. Deformazione della struttura cristallina di un corpo piezoelettrico.

Nei manipoli dei dispositivi piezoelettrici sono presenti infatti dei materiali piezoelettrici, nello specifico ceramiche con struttura cristallina, che se sottoposti a corrente elettrica si deformano; tale deformazione induce in una vibrazione che poi viene trasferita, tramite meccanismi interni, all'inserto lavorante che di volta in volta viene montato sul dispositivo piezoelettrico.

Gli strumenti piezoelettrici e gli inserti, modulando la corrente applicata, lavorano ad una frequenza tra i 24 KHz e i 40 KHz quindi con frequenze superiori ai 20 mila Hz per cui sono anche definiti dispositivi ed inserti ad ultrasuoni.

1.4 Chirurgia piezoelettrica

I dispositivi piezoelettrici ad ultrasuoni sono sempre più usati in ambito chirurgico-odontoiatrico visti i vantaggi che essi offrono rispetto alla chirurgia orale eseguita tramite strumenti rotanti e frese (3). Il vantaggio maggiore dato dalla chirurgia ad ultrasuoni consiste nell'azione di taglio selettiva (4) sui tessuti duri quali l'osso. L'utilizzo di inserti ad ultrasuoni permette di eseguire tagli osteotomici sull'osso riducendo il rischio di ledere (5) e comportare danni iatrogeni, in caso di contatto accidentale (6), con strutture nervose quali il nervo alveolare inferiore o con contatto con tessuti molli quali gengiva e membrana di Schneider. Altra caratteristica del piezosurgery è data dalla possibilità di eseguire linee osteotomiche con tagli precisi e sottili nell'ordine dei micron, questo è reso possibile grazie alla vibrazione microscopica delle oscillazioni eseguite dagli inserti. Tutto ciò senza andare a surriscaldare il tessuto osseo (7), inoltre si è evidenziato come i dispositivi piezoelettrici inducano una più veloce (8) e migliore guarigione in termini di riparazione ossea. Questi aspetti hanno fatto sì che la chirurgia piezoelettrica venisse definita come atraumatica e mini-invasiva. Per quanto riguarda il dolore, riferito dai pazienti nel post-operatorio, questo risulta essere inferiore rispetto alla sintomatologia dolorosa secondaria a chirurgia tradizionale eseguita con strumenti rotanti. Altri vantaggi del piezoelettrico sono dovuti all'effetto di cavitazione: quando l'inserto in vibrazione entra a contatto con la soluzione fisiologica di irrigazione si creano delle micro-bolle, o cavità gassose, contenenti vapore ad alta pressione. Queste bolle hanno effetto emostatico perché implodendo vanno a comprimere i capillari sanguigni riducendo quindi il sanguinamento, questo permette anche una migliore visibilità intra-operatoria per il chirurgo (9). Le microbolle, date dall'effetto di cavitazione, esercitano anche un'azione battericida (10)(11) e rimuovono dalla superficie ossea eventuali frustoli ossei formati.

Capitolo 2

SCOPO DELLO STUDIO

Il presente elaborato si propone di valutare l'efficacia dell'intervento di resezione marginale chirurgica con dispositivo piezoelettrico, rientrante nella chirurgia ad ultrasuoni minimamente invasiva, nel trattamento dell'osteonecrosi delle ossa mascellari farmaco-relata a bisfosfonati (BRONJ).

Nello specifico l'intervento chirurgico, in considerazione degli indici prognostici presenti nelle raccomandazioni clinico-terapeutiche della SIPMO-SICMF, sarà valutato in termini di guarigione e recidiva.

Capitolo 3

MATERIALI E METODI

3.1 Disegno dello studio

Studio osservazionale retrospettivo condotto su una serie di casi clinici.

Lo studio ha coinvolto una serie di casi clinici con diagnosi di BRONJ stadio 1 e stadio 2 sottoposti a resezione marginale chirurgica con strumento piezoelettrico afferiti, all'Unità Operativa Complessa Clinica di Odontostomatologia dell'Azienda Ospedale Università di Padova, nell'arco di 7 anni e 4 mesi, dal 1° gennaio 2017 al 30 aprile 2024.

Gli eventi, già verificatisi nel tempo, sono stati osservati mediante la consultazione delle cartelline ambulatoriali odontoiatriche e dei referti degli esami istologici, presenti nelle stesse cartelline, senza operare alcun tipo di manipolazione (diretta od indiretta) sulle variabili di studio.

Per lo svolgimento della ricerca e per la relativa stesura dell'elaborato ci si è avvalsi delle linee guida Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies.

Lo studio è stato condotto in conformità e nel rispetto dei principi etici, per la ricerca medica che coinvolge soggetti umani, contenuti nella dichiarazione di Helsinki della World Medical Association.

3.2 Setting dello studio

I casi clinici sono stati selezionati tra i pazienti presi in carico dal Gruppo di Medicina e Patologia Orale della Clinica Odontoiatrica di Padova. I soggetti sono stati seguiti, dallo stesso gruppo, sia per le attività medico-ambulatoriali che per l'attività di sala operatoria in regime istituzionale (Sistema Sanitario Nazionale) o in regime di libera professione intramuraria (intramoenia).

Reclutamento dei casi e relativa raccolta dati, mediante analisi delle cartelle cliniche e dei referti istologici, sono stati effettuati in periodi consecutivi, ma distinti (grafico 1); questo per ovviare il problema inerente l'archiviazione della documentazione medico-sanitaria effettuata, nell'unità operativa, ogni 2/3 anni.

- I periodo - anno 2019: reclutamento e raccolta dati per anni 2017 - 2019;
- II periodo - anno 2022: reclutamento e raccolta dati per anni 2020 - 2022;
- III periodo - anno 2024: reclutamento dei pazienti afferiti dal 2023 ad aprile 2024 e raccolta dati fino a settembre 2024.

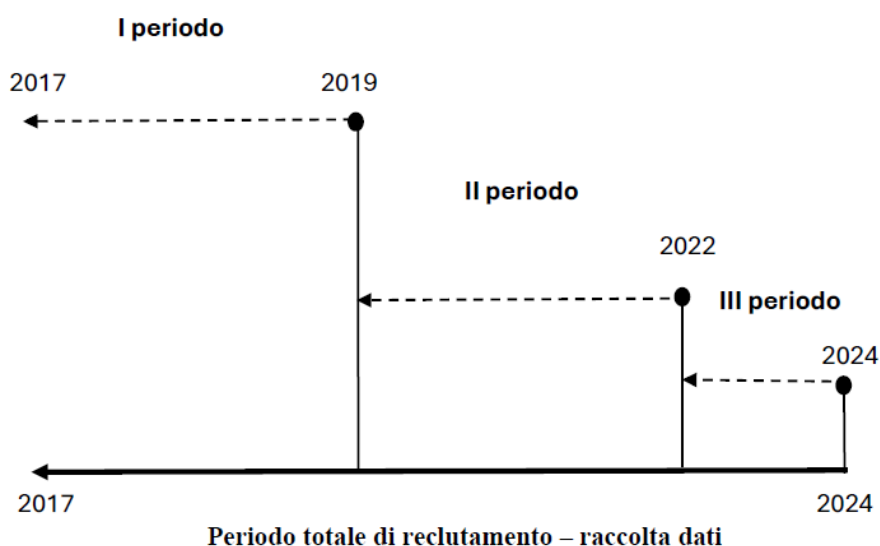


Grafico 1. Time-line di selezione dei casi clinici e relativa raccolta dati.

Per ogni periodo è stato creato un database contenente i dati dei casi selezionati.

3.3 Campione di studio

La popolazione-campione è costituita da pazienti adulti BRONJ sottoposti ad intervento chirurgico di resezione marginale delle ossa mascellari (mandibola o mascellare superiore) eseguito tramite strumento piezoelettrico. Tutti i pazienti dello studio presentano anamnesi farmacologica positiva per bisfosfonati, principi attivi assunti per il trattamento di patologie primarie oncologiche od osteometaboliche. I casi selezionati rientrano nello stadio 1 - malattia focale o stadio 2 - malattia diffusa di BRONJ.

Criteri di inclusione:

- pazienti adulti (età > di 18 anni);
- BRONJ stadio 1 e 2 sottoposti a resezione marginale con piezoelettrico;
- pazienti seguiti nelle visite e nella chirurgia sempre da stesso operatore (con esperienza e qualifica maggiori);
- presenza di documentazione (cartella clinica ed esame istopatologico);
- esecuzione di almeno 3 follow-up entro 1, 6 e 12 mesi dalla chirurgia;
- espressione del consenso per il trattamento dati.

Criteri di esclusione:

- pazienti MRONJ;
- pazienti sottoposti a radioterapia del distretto testa-collo;
- pazienti che abbiano seguito con protocollo di trattamento diverso da quello descritto (vedi a seguito);
- patologia neoplastica primitiva e/o metastasi a carico delle ossa mascellari.

3.4 Fasi di trattamento

Tutti i casi clinici selezionati hanno seguito il medesimo protocollo di trattamento diviso in: fase pre-chirurgica, chirurgica e fase post-chirurgica.

Fase pre-chirurgica

In prima visita odontoiatrica è stato effettuato l'esame obiettivo intra ed extra-orale e sono stati raccolti l'anamnesi fisiologica, patologica, farmacologica ed il motivo di richiesta della visita specialistica odontoiatrica presso l'ambulatorio di Medicina e Patologia Orale. Sempre in prima visita, se paziente già in possesso di esame radiografico di approfondimento di II livello (CBCT) prescritto da altro specialista, o alla visita di rivalutazione odontoiatrica in presenza di esame radiografico CBCT, sono stati registrati per ogni paziente:

- i segni e sintomi clinici di BRONJ;
- i segni radiografici evidenziabili alla CBCT di BRONJ.

Nelle stesse sedi, in valutazione di quanto emerso da anamnesi, esame obiettivo e studio dell'imaging, è stata formulata l'ipotesi diagnostica, mediante i criteri clinico-radiografici SIMPO-SICMF, di osteonecrosi dei mascellari farmaco-relata a bisfosfonati con stadiazione 1 o 2. In concomitanza è stata raccolta anche documentazione fotografica per registrare il quadro clinico a un tempo T0.

Ad ogni paziente, sono stati esposti i rischi e i benefici legati all'atto sanitario proposto e, previa firma del consenso informato, è stato programmato in regime ordinario l'intervento di resezione marginale chirurgica mediante strumento piezoelettrico. Al fine di asportare completamente l'osso interessato dal processo necrotico e al tempo stesso di ottenere dei margini di resezione su tessuto osseo sano, sono state stabilite, tramite studio della CBCT, l'estensione e le dimensioni

(in mm) della lesione da asportare; tutti i casi prevedevano comunque il mantenimento della continuità anatomica del segmento scheletrico.

È stata prescritta doppia terapia antibiotica di profilassi da iniziare i 3 giorni prima della data di intervento con: amoxicillina - acido clavulanico 875 mg/125 mg (2 g /die) e metronidazolo 250 mg (750 mg/die). Per abbattere la carica microbica è stata indicata l'applicazione topica 3 volte/die di clorexidina spray 0,2%. Per la sintomatologia dolorosa, se presente, è stato prescritto paracetamolo 1 g (3 g/die) per massimo di 3 compresse ogni 24h.

Fase chirurgica

L'intervento chirurgico, rientrante nella categoria di interventi pulito-contaminati (classe II), è stato eseguito in sala operatoria in regime di sterilità. L'equipe di lavoro prevedeva: primo operatore-chirurgo (lo stesso per tutti i casi clinici), secondo operatore-assistente, medico anestesista, strumentista ed infermiere di sala operatoria. A tutti i pazienti sono stati somministrati, 1 ora prima dell'intervento, 2 g di amoxicillina e acido clavulanico come terapia antibiotica di profilassi pre-operatoria e mezz'ora prima 30 gocce di delorazepam come terapia di pre-sedazione o di induzione alla sedazione. L'intervento è stato effettuato in sedazione cosciente mediante somministrazione di boli di midazolam per via endovenosa. I parametri vitali sono stati registrati in cartella anestesiologicala ogni 15 min con monitoraggio continuo del tracciato elettrocardiografico. L'anestesia della sede di intervento è stata ottenuta mediante infiltrazione locale paraperiosteale e tronculare di articaina cloridrato 40 mg/ml con adrenalina 5 mcg/ml, articaina cloridrato 40 mg/ml con adrenalina 10 mcg/ml e di bupivacaina cloridrato 5 mg/ml.

Per l'allestimento del lembo chirurgico sono state praticate, a lama fredda, incisioni primarie marginali e/o crestali e minime incisioni di rilascio muco-periostali mesio-disto-vestibolari; nel caso di localizzazione della lesione nel mascellare superiore sono state predisposte anche incisioni di scarico palatali. Si è proceduto con lo scollamento a tutto spessore dei lembi e alla scheletrizzazione dell'osso necrotico sottostante.

Ultimata la preparazione a cielo aperto del campo operatorio, è stato eseguito l'intervento di resezione marginale tramite dispositivo piezoelettrico (PIEZOSURGERY® touch, Mectron, Carasco, Genova, Italia.) (Foto 2) e l'ausilio dei relativi inserti ultrasonici in acciaio inossidabile con rivestimento in nitruro di titanio.

Durante le chirurgie non è mai stato utilizzato alcun strumento rotante.

Nel dispositivo piezoelettrico, a seconda delle esigenze del chirurgo e delle caratteristiche dell'osso, sono state impostate diverse frequenze ultrasoniche di lavoro, che variavano da un valore minimo di 24 KHz ad un valore massimo di 36 KHz. I principali inserti utilizzati, durante gli interventi, sono stati: OT7, OT8L, OT8R, OT12 per le osteotomie e OP1 per l'esecuzione dell'osteoplastica (foto 3).

Intra-operatoriamente i margini di resezione chirurgica sono stati rivalutati e, se necessario, allargati in considerazione della consistenza, del colore e del sanguinamento del tessuto osseo presente.

Al termine di ogni resezione è stata osservata la presenza di una superficie ossea sanguinate indice di irrorazione e di vitalità dell'osso.



Foto 2. Dispositivo piezoelettrico (PIEZOSURGERY® touch, Mectron, Carasco, Genova, Italia).



Foto 3. Inserti in acciaio inossidabili con rivestimento in nitruro di titanio OT7, OTL8, OT8R, OT12 e OP1.

(Fonte immagini: <https://mectron.it>. Ultima consultazione 06.10.2024)

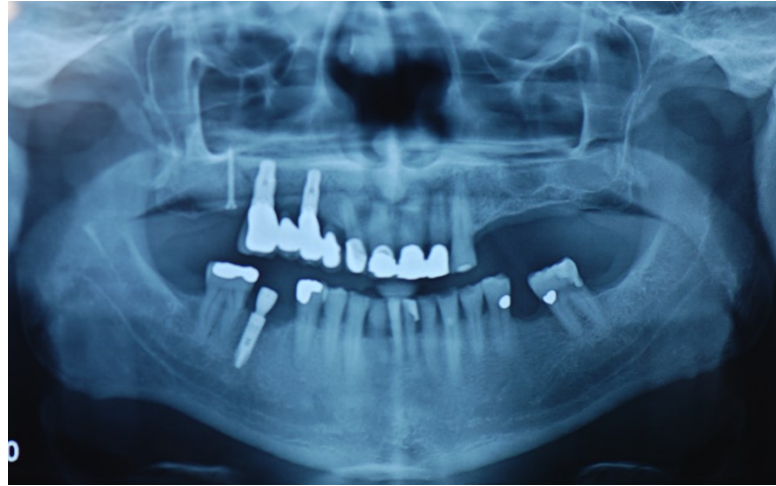


Foto 4.1. Caso di BRONJ stadio 1a – sede BRONJ mandibola destra. OPT pre-operatoria.



Foto 4.2. Quadro clinico intra-orale III quadrante con esposizione ossea.



Foto 4.3. Scollamento lembo.



Foto 4.4. Inizio intervento di resezione marginale con strumento piezoelettrico.



Foto 4.5. Linee osteotomiche completate.

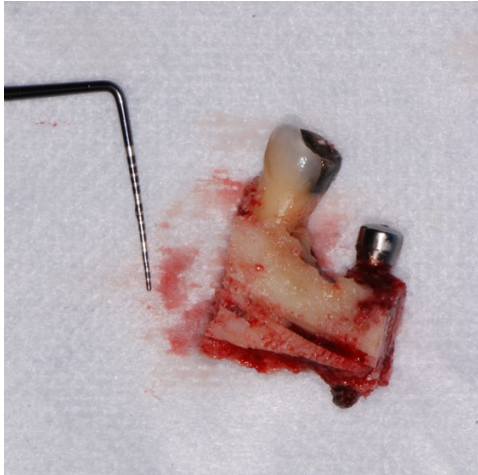


Foto 4.6. Tessuto osseo asportato con in sede elemento 45 ed impianto 46.

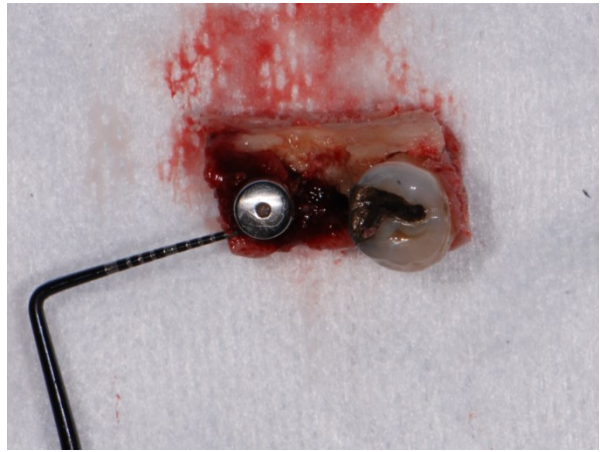


Foto 4.7. Visione occlusale del campione.



Foto 4.8. Quadro clinico nell'immediato post-operatorio.



Foto 4.9. Sutura e chiusura ferita per I intenzione.



Foto 4.10. Quadro clinico ad 6 mesi dalla chirurgia (T2).

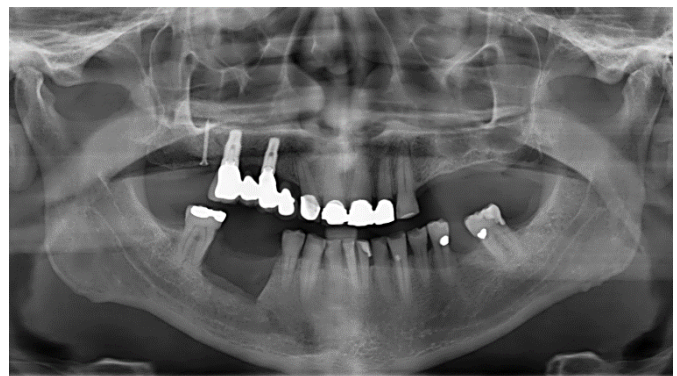


Foto 4.11. OPT di controllo a 6 mesi dalla resezione marginale piezoelettrica.

Sempre con piezoelettrico, le eventuali asperità e spicole ossee create si sono state limate e con soluzione fisiologica è stata eseguita l'irrigazione della sede di intervento. In nessun caso sono state impiegate tecniche di rigenerazione ossea guidata. Dopo esecuzione di minima gengivo-plastica, i lembi mucoperiosteali disepitelizzati sono stati riposizionati e avvicinati, senza tensioni, tramite punti di sutura riassorbibili per guarigione di I intenzione. Il materiale prelevato è stato inviato all'UOC di Anatomia Cardiovascolare dell'Azienda Ospedaliera di Padova per esame di approfondimento isto-cito-patologico.

Fase post-chirurgica

A fine intervento, a tutti i pazienti in presenza dell'accompagnatore/caregiver, sono state spiegate e consegnate in forma scritta le medesime istruzioni post-operatorie per chirurgia orale, in aggiunta è stata data l'indicazione, specifica per tipologia di intervento, di astenersi da terapie riabilitative di tipo protesico-implantari. Per i primi 6 giorni post-operatori è stato adottato un protocollo farmacologico costituito da terapia antibiotica, terapia antalgica e terapia antisettica, comprendente i principi attivi: amoxicillina e acido clavulanico (3 g/die), metronidazolo (750 mg/die), paracetamolo (3 g/die), ibuprofene 600 mg al bisogno per massimo 3 compresse al die e clorexidina spray topica allo 0,2%.

Sono poi stati programmati dei controlli periodici durante i quali sono stati ripetuti: l'esame obiettivo, la rivalutazione radiografica con OPT/CBCT, la documentazione fotografica e sono stati registrati, se presenti, i sintomi e i segni clinico-radiografici di BRONJ. In caso di necessità sono state fissate e condotte ulteriori visite post-operatorie di controllo. Il medico, esaminatore dei casi clinici pre e post chirurgia, è stato lo stesso per tutti i pazienti ed ha coinciso, per tutte le chirurgie, con il primo operatore-chirurgo.

3.5 Variabili

Nello studio le variabili valutate e registrate per ogni caso clinico, si possono dividere in 2 categorie: la prima rappresenta le variabili descrittive dei soggetti inclusi e la seconda identifica le variabili volte a rispondere al quesito di ricerca.

1. Variabili descrittive le caratteristiche del campione di studio sono:

- sesso;
- età dei pazienti al momento della chirurgia;
- presenza/assenza di tabagismo;
- comorbidità (ipertensione, ipercolesterolemia, diabete tipo II);
- fattori trigger intra-oral di BRONJ (parodontopatia, estrazioni dentarie, decubito protesico, posizionamento-presenza impianti);
- motivo della terapia con bisfosfonati (malattia oncologica od osteo-metabolica);
- bisfosfonato assunto (principio attivo);
- sede di BRONJ – resezione marginale;
- esecuzione di altre procedure medico-chirurgiche contestualmente all'intervento di resezione marginale (estrazioni e rimozioni impianti);
- presenza di sovrainfezione nel campione bioptico.

2. Le variabili valutate in quanto associate al quesito dello studio sono:

- rilevazione in T0 (pre-chirurgia) di segni e sintomi clinici di BRONJ, quali:
 - esposizione di osso necrotico in cavo orale;
 - alitosi;
 - dolore;
 - fistola mucosa;
 - mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva;

- mobilità dentale a rapida insorgenza;
 - sintomi neurologici (parestesia/disestesia del distretto oro-facciale);
 - secrezione purulenta;
 - trisma;
 - tumefazione dei tessuti molli;
- rilevazione in T0 (pre-chirurgia) di segni radiografici di BRONJ, quali:
 - ispessimento trabecolare;
 - osteosclerosi midollare focale;
 - reazione periostale;
 - fistola oro-antrale;
 - sinusite;
 - persistenza alveolo post-estrattivo;
 - slargamento spazio parodontale;
 - osteosclerosi diffusa;
 - ispessimento del canale mandibolare;
- stadiazione clinico-radiologica di BRONJ (stadio 1 o stadio 2);
- rilevazione della presenza di sintomi e segni clinico-radiografici di BRONJ (gli stessi valutati in fase pre-operatoria - T0), dopo la chirurgia, durante i follow-up T1, T2 e T3:
 - T1 - 1° follow-up: entro 4 settimane dalla chirurgia;
 - T2- 2° follow-up: entro 6 mesi dalla chirurgia;
 - T3- 3° follow-up: entro 12 mesi dalla chirurgia.

3.6 Definizione outcome di studio

L'intervento chirurgico, di resezione marginale con strumento piezoelettrico in pazienti affetti da BRONJ stadio 1 e stadio 2, è stato definito e considerato efficace qualora fossero raggiunti, entro 1 anno dalla chirurgia, i seguenti criteri:

- assenza di osso esposto in cavo orale;
- epitelizzazione completa del sito chirurgico;
- scomparsa e/o assenza di segni e sintomi clinici di BRONJ;
- scomparsa e/o assenza di segni radiografici di BRONJ.

3.7 Fonti dei dati

I dati raccolti, inerenti quindi anamnesi patologica, farmacologica ed odontoiatrica e l'esito degli esami istologici e strumentali-radiologici, quali OPT/CBCT, sono stati ricavati dall'analisi-consultazione delle cartelline ambulatoriali odontoiatriche presenti presso l'UOC clinica di odontostomatologia o in deposito pre-archiviazione presso la palazzina dell'UOC di Malattie Infettive e Tropicali dell'Azienda ospedaliera di Padova.

I dati sono stati registrati e gestiti mediante software Excel 2021 - 18.0 con la creazione di 3 tabelle-database Excel preliminari:

- database Excel 2019: per dati inerenti anni 2017 - 2019;
- database Excel 2022: per dati inerenti anni 2020 - 2022;
- database Excel 2024: per dati inerenti anni 2023 - 2024.

Al termine si è generata unica tabella Excel definitiva contenete tutti i dati raccolti.

3.8 Metodo statistico

Sui dati raccolti è stata effettuata un'analisi statistica di tipo descrittivo. Le variabili qualitative (o categoriali) sono state riportate in frequenza assoluta ed in frequenza percentuale. Per le variabili quantitative è stato utilizzato l'indice di centralità media. Programma Excel 18.0 - 2021.

3.9 Bias

Per limitare gli errori sistematici, associati alla misura/valutazione delle variabili di studio nel tempo, sono stati utilizzati sia nel pre-operatorio (T0) che nel post-operatorio (T1-T2-T3) gli stessi criteri clinico-radiografici (SIMPO-SICMF) di BRONJ.

Per il bias di selezione invece sono stati adottati dei criteri di reclutamento molto stretti; i pazienti, infatti, sono stati selezionati in modo che fossero il più possibile omogenei e confrontabili tra loro sulle basi delle caratteristiche rilevanti per lo studio.

Onde non imbattersi in bias di informazione, è stata stabilita la presenza della cartella odontoiatrica e del referto dell'esame isto-cito-patologico e si è provveduto a registrare i dati suddividendo il periodo di reclutamento in 3 fasi al fine di non incorrere nell'archiviazione e quindi perdita della documentazione clinica.

Per la perdita dati dovuta alla mancata aderenza ai follow-up e alla mortalità dei pazienti è stata stabilita l'esecuzione di almeno 3 controlli post-operatori.

Ulteriori sforzi sono stati attuati per controllare quei fattori di confondimento che, pur non essendo considerati nello studio, possono averne potenzialmente influenzato i risultati, quali:

- esperienza dell'esaminatore/chirurgo: le chirurgie sono state tutte eseguite dal medesimo operatore, avente grado e qualifica maggiori. Lo stesso inoltre ha valutato i sintomi e segni clinico-radiografici di BRONJ sia nelle visite pre che post-operatorie. Questo allo scopo di eliminare la variabile confondente legata alle abilità dell'operatore;
- protocollo farmacologico peri-operatorio: sono stati inclusi nello studio solo i casi clinici che hanno seguito lo stesso protocollo farmacologico pre e post-operatorio.

In questo modo si è cercato di uniformare l'effetto che i principi attivi possono aver avuto sull'esito della chirurgia.

Altri fattori di confondimento presenti nello studio riguardano la dose, durata, via di somministrazione della terapia anti-riassorbitiva con bisfosfonati. Al fine di eliminare tali variabili si è deciso di non considerare per alcun caso clinico.

Capitolo 4

RISULTATI

4.1 Partecipanti

Nello studio è stata esaminata, complessivamente, la documentazione clinica di 274 pazienti, quali soggetti potenzialmente eleggibili. Nel I periodo di reclutamento sono stati selezionati 8 pazienti, nel II periodo 4 e nell'ultimo periodo 9 pazienti, per un totale di 21 casi clinici BRONJ sottoposti a resezione marginale con piezoelettrico inclusi nella ricerca (grafico 2). Nello specifico, 3 casi clinici sono stati sottoposti a più resezioni marginali (in sedi diverse ed a distanza di anni) motivo per cui, esclusasi l'eventualità di recidiva, sono stati considerati ed inclusi nello studio come nuovi pazienti.

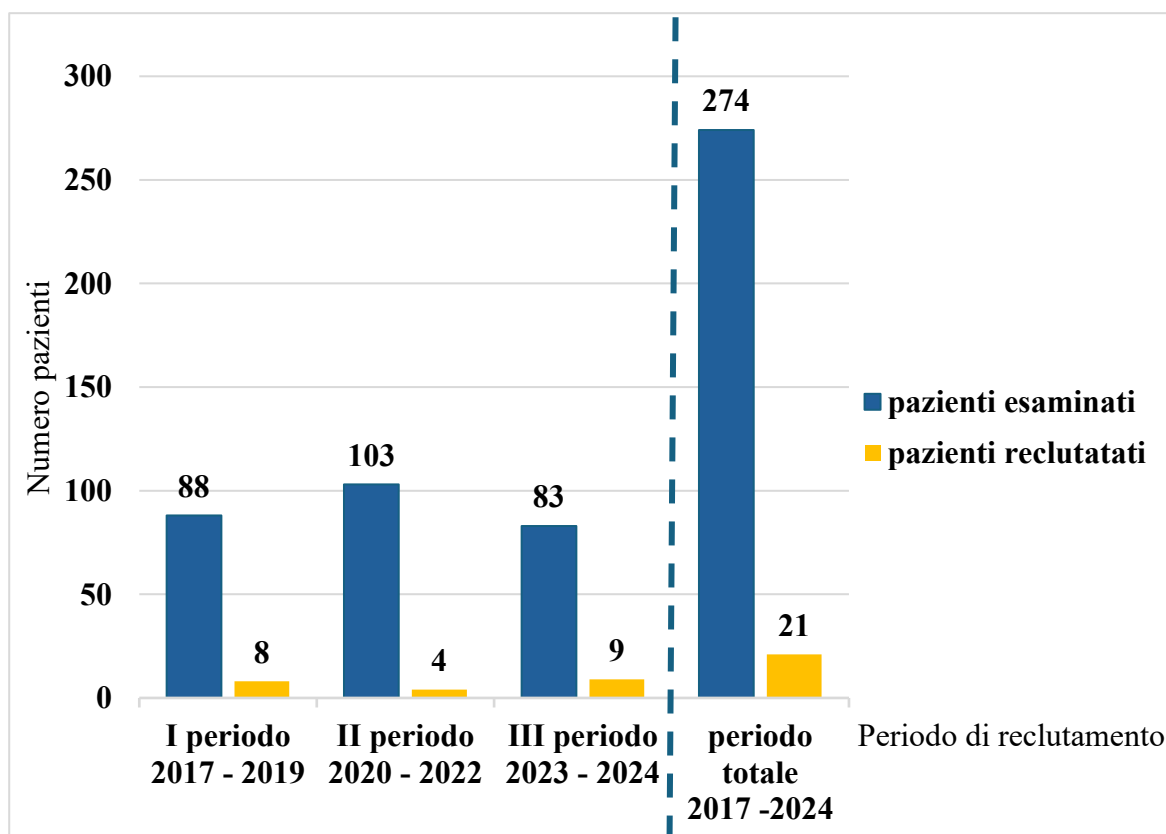


Grafico 2. Numerosità, in frequenza assoluta, dei soggetti reclutati nei 3 periodi.

4.2 Risultati descrittivi la popolazione di studio

La serie di casi clinici, costituente la coorte di studio, è composta da 17 soggetti di sesso femminile e 4 di sesso maschile (grafico 3). Al momento della chirurgia l'età media per le donne è di 75,4 anni, per gli uomini invece 70. L'età media complessiva del campione è di 74,4 anni. Il soggetto più giovane ha 63 anni ed il soggetto più anziano 86.

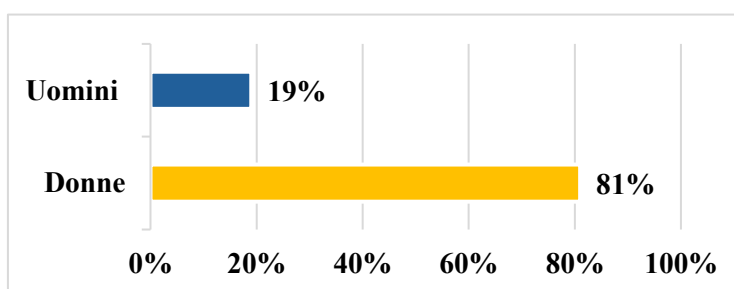


Grafico 3. Percentuale di soggetti maschili e femminili inclusi nello studio.

Il tabagismo, quale fattore di rischio per lo sviluppo di BRONJ, è stato riscontrato in circa il 50% della popolazione di studio. 10 pazienti sono risultati essere fumatori attivi mentre i rimanenti si sono suddivisi in ex fumatori ($n = 3$) e non fumatori ($n = 8$) (tabella I). Nessuno dei pazienti fumatori si è astenuto e/o ha interrotto il tabagismo né alla diagnosi di BRONJ, né nel periodo successivo all'intervento di resezione marginale piezoelettrica.

Tabella I. Frequenza assoluta di fumatori, ex e non fumatori.

	Fumatori	Ex-fumatori	Non fumatori
Uomini	1	0	3
Donne	9	3	5
	10	3	8

Dall'anamnesi patologica non è stato evidenziato alcun tipo di comorbidità in 6 pazienti su 21. Nei restanti casi clinici (71,4%, n = 15), invece, è stata registrata la presenza da 1 a 3 malattie concomitanti. Le patologie più frequenti sono risultate essere l'ipertensione arteriosa nel 57,2% dei casi (n = 12), seguita dall'ipercolesterolemia familiare riscontrata nel 23,8% (n = 5) e il diabete mellito tipo II presente nel 14,3% dei pazienti (n = 3). Altre patologie sono state rilevate con una frequenza di manifestazione inferiore al 10% ovvero in 1 o 2 pazienti su 21. (Tabella II)

Tabella II. *Frequenza percentuale delle comorbidità meno rappresentate.*

Patologia	Frequenza di presentazione
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anemia mediterranea; ▪ ipertrofia prostatica; ▪ insufficienza renale cronica; ▪ polimialgia reumatica; ▪ ipotiroidismo; ▪ BPCO; ▪ Asma; ▪ Fibromialgia; ▪ glomerulonefrite cronica. 	Dal 4,7% al 9,52% della popolazione

I fattori di rischio o trigger intra-orali di BRONJ, identificati nella popolazione di studio, sono stati: la parodontopatia (33,3%), estrazioni dentarie (singole o multiple - 19%), decubito protesico (14,3%) e posizionamento-presenza di impianti (9,5%). Per 5 pazienti (23,8%) il trigger intra-orale, scatenante BRONJ, non è riconducibile ad alcuno dei fattori sopra citati e, per questo, è stato classificato come non noto/sconosciuto (tabella III).

Tabella III. *Frequenza assoluta e percentuale dei trigger intra-orali di BRONJ.*

Trigger intra-orale	N° pazienti
Parodontopatia	7 (33,3%)
Estrazioni	4 (19%)
Decubito protesico	3 (14,3%)
Posizionamento/presenza impianti	2 (9,5%)
Sconosciuto	5 (23,8%)

Sulla base della patologia primaria, la popolazione di studio è stata suddivisa in 2 categorie: soggetti che hanno assunto bisfosfonati per il trattamento di patologie oncologiche (66,7%, n = 14) e soggetti che hanno assunto bisfosfonati per la cura di patologie osteo-metaboliche (33,3%, n = 7).

Pazienti oncologi e osteo-metabolici sono, nel campione, in rapporto di 2:1.

Le patologie oncologiche sono rappresentate in 11 casi (52,4%) da metastasi ossee (MO) secondarie a tumore primitivo con sede in mammella, tiroide o prostata ed in 3 casi (14,3%) da mieloma multiplo; le patologie osteo-metaboliche invece sono rappresentate dall'osteoporosi riscontrata in 7 casi clinici (33,3%).

Le molecole ad attività anti-riassorbitiva, a cui i casi sono stati esposti, rientrano tutte nella classe farmaceutica dei bisfosfonati; nel dettaglio, i principi attivi somministrati risultano essere 3: acido zoledronico o zoledronato (ZOL) in 15 casi, alendronato (ALE) in 4 casi ed ibandronato (IBA) in 2 casi clinici (tabella IV).

Tabella IV. *Frequenze assolute di bisfosfonati somministrati per i casi di patologia.*

Principio attivo	Patologia primaria
ALE (n = 4)	- 3 casi: osteoporosi;
	-1 caso: metastasi ossee (secondario a K mammella).
IBA (n= 2)	- 2 casi: osteoporosi.
ZOL (n = 15)	- 2 casi: osteoporosi;
	- 3 casi: mieloma multiplo;
	-10 casi: metastasi ossee (6 K mammella, 3 K tiroide, 1 K prostata).

In tutti i pazienti, è stata riscontrata una singola sede di sviluppo di BRONJ localizzata in 14 casi nel mascellare inferiore o mandibola (Md - 66,7%) e nei restanti 7 casi nel mascellare superiore (Mx - 33,3%), per un totale di 21 siti di osteonecrosi. Per base ossea è stata poi, ulteriormente, suddivisa la localizzazione della lesione in emi-lato destro (Dx) ed emi-lato sinistro (Sn) (grafico 4).

Ogni sede di BRONJ è stata sottoposta a resezione marginale mediante strumento piezoelettrico per un totale di 21 interventi di resezione.

In tutti i casi clinici è stata mantenuta la continuità anatomica del segmento scheletrico ovvero non vi è stata soluzione di continuità delle basi ossee.

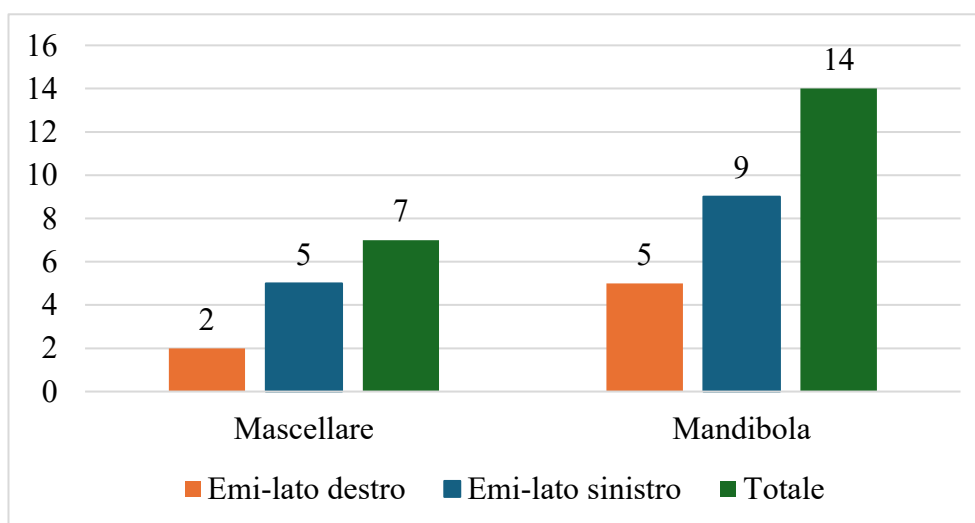


Grafico 4. *In frequenza assoluta, sedi di BRONJ - resezione per emi-mascellare.*

Per caso di resezione, in tabella V a fine del presente paragrafo, saranno riportati il n° identificativo del paziente, il sesso, la patologia primaria motivo della terapia con bisfosfonati, il principio attivo, a cui i casi sono stati esposti, ed infine l'anno e la sede della chirurgia con piezoelettrico.

In correlazione e contestualmente agli interventi di resezione marginale sono state eseguite ulteriori procedure chirurgico-odontoiatriche, quali: estrazioni dentarie singole o multiple (in 7 casi) e rimozioni impianti (in 2 casi) (tabella VI).

Nello specifico, sono stati rimossi gli elementi dentari e gli impianti che risultavano adiacenti e/o inclusi nell'osso necrotico da asportare e perciò non più mantenibili ai fini dell'intervento stesso.

Tabella VI. N° estrazioni ed impianti rimossi nelle resezioni – frequenze assolute.

Casi	N° impianti rimossi	N° estrazioni elementi
1 paziente	1 (sede 46).	1 (elemento 45).
1 paziente	2 (sede 24 e 26).	/
6 pazienti	/	Estratti da 1 a 4 elementi: - 1 (37); - 2 (36 e 38); - 2 (41 e 42); - 3 (31,32 e 36); - 3 (35, 36 e 37); - 4 (33, 34, 36 e 37).

Dai referti isto-cito-patologici è arrivata, per tutti i casi clinici, la conferma istologica di osteonecrosi farmaco-correlata a bisfosfonati, inoltre è stata osservata nel 42,9% dei casi (n = 9) la presenza di actynomices indice di sovrainfezione batterica dell'osso necrotico.

Tabella V. Sesso, patologia primaria, principio attivo, anno e sede resezione marginale per caso clinico.

N° caso clinico	Sesso	Patologia primaria	Bisfosfonato	Anno resezione	Sede resezione
1	M	MO da K tiroide	ZOL	2017	Md – dx
2	F	Osteoporosi	IBA	2018	Md – dx
3	F	Osteoporosi	IBA	2018	Md – sn
4	F	MO da K mammella	ZOL	2019	Md – dx
5	F	MO da K mammella	ZOL	2019	Mx – sn
6	F	Osteoporosi	ALE	2019	Md – sn
7	F	MO da K mammella	ALE	2019	Md – sn
8	F	Mieloma multiplo	ZOL	2019	Mx – sn
9	M	MO da K tiroide	ZOL	2020	Mx – sn
10	M	Mieloma multiplo	ZOL	2021	Md – sn
11	F	MO da K mammella	ZOL	2021	Mx – dx
12	F	Mieloma multiplo	ZOL	2022	Md – dx
13	F	MO da k mammella	ZOL	2023	Md – dx
14	F	MO da K mammella	ZOL	2023	Mx – sn
15	F	Osteoporosi	ALE	2023	Md – sn
16	M	MO da K prostata	ZOL	2023	Md – sn
17	F	Osteoporosi	ZOL	2023	Mx – sn
18	F	Osteoporosi	ALE	2023	Md – sn
19	F	MO da K tiroide	ZOL	2024	Md – sn
20	F	Osteoporosi	ZOL	2024	Md – sn
21	F	MO da K mammella	ZOL	2024	Mx – dx

4.3 Risultati dello studio

In fase pre-operatoria (T0), i segni e sintomi clinici di BRONJ maggiormente riscontrati sono rappresentati dall'osso necrotico esposto in cavo orale rilevato nel 100% dei casi (n = 21), seguito da alitosi nel 52,4% (n = 11) e da mobilità dentale evidenziata nel 33,3% dei casi (n = 7). Segni e sintomi registrati nella popolazione con frequenza minore sono riportati in tabella VII.

Tabella VII. Segni e sintomi clinici di BRONJ a T0 nella serie di casi clinici in frequenza percentuale ed assoluta.

Segni e sintomi clinici BRONJ in T0	N° pazienti
Osso esposto	100%, n = 21
Alitosi	52,4%, n = 11
Mobilità dentale	33,3 %, n = 7
Trisma	23,8%, n = 5
Mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva	19%, n = 4
Tumefazione tessuti molli	14,3%, n = 3
Parestesia/disestesia labbra	14,3%, n = 3
Mobilità impianti	9,5%, n = 2
Suppurazione	9,5%, n =2

La sintomatologia dolorosa pre-chirurgia, misurata tramite scala VAS, è stata riferita da 6 pazienti (28,6%) con valori mai superiori a 7 (tabella VIII).

Tabella VIII. Sintomatologia dolorosa – scala VAS in frequenza assoluta per pazienti.

Dolore - Scala VAS (valori: 1 - 10)	N° casi (tot. 6 pazienti)
3	2 pazienti
4	1 pazienti
5	2 pazienti
7	1 paziente

I segni radiografici, manifestati in T0, più frequentemente registrati sono stati l'osteosclerosi diffusa e midollare focale presenti rispettivamente nel 28,6% (n = 6) e nel 23,8% dei casi (n = 5). Seguono lo slargamento dello spazio parodontale rilevato nel 23,5% (n = 5), la persistenza dell'alveolo post-estrattivo e l'infiammazione della membrana di Schneider, quest'ultimi sono stati riscontrati entrambi nel 19% dei casi (n = 4). Ulteriori segni radiografici di BRONJ evidenziatisi sono riportati in tabella IX.

Tabella IX. Segni radiografici di BRONJ a T0 nella serie di casi clinici in frequenza percentuale ed assoluta.

Segni radiografici (OPT/CBCT) di BRONJ in T0	N° pazienti
Osteosclerosi diffusa	28,6%, n = 6
Osteosclerosi midollare focale	23,8%, n = 5
Slargamento spazio parodontale	23,8%, n = 5
Persistenza alveolo post-estrattivo	19%, n = 4
Sinusite	19%, n = 4
Ispessimento canale alveolare	9,5 %, n = 2
Fistole oro-antrali	9,5%, n = 2
Reazione periostale	9,5%, n = 2

In considerazione dei sintomi e segni clinico-radiografici di BRONJ, riscontrati pre-operatoriamente, e dei criteri di stadiazione SIMPO-SICMF, la serie di casi clinici ha ricevuto stadiazione di malattia focale – BRONJ stadio 1 nel 42,8% dei casi (n = 9) e di malattia diffusa - BRONJ stadio 2 nel 57,1% dei casi (n = 12).

In stadio 1 i casi sintomatici (b) sono stati il 14,3% (n = 3), gli asintomatici (a) il 28,6% (n = 6), per lo stadio 2 invece sintomatici ed asintomatici sono rispettivamente il 23,8% (n = 5) e il 33,3% (n = 7) (tabella X).

Tabella X. Segni e sintomi clinico-radiografici in T0 e relativo stadio BRONJ per caso clinico.

N° caso	Segni e sintomi clinici di BRONJ in T0	Segni radiografici di BRONJ in T0	Stadio BRONJ
1	OE, alitosi, mobilità dentale e mobilità impianti, disestesia labbra e dolore (VAS 5).	Slargamento spazio perimplantare e osteosclerosi MF.	1 b
2	OE esposto, alitosi e tumefazione tessuti molli.	Ispessimento canale mandibolare.	2 a
3	OE, alitosi, mobilità dentale e dolore (VAS 7).	Osteosclerosi diffusa.	2 b
4	Osso esposto (OE), trisma e dolore (VAS 3).	Ispessimento canale mandibolare e osteosclerosi diffusa.	2 b
5	OE, alitosi e suppurazione.	Sinusite e reazione periostale.	2 b
6	OE, alitosi, mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva e tumefazione tessuti molli.	Persistenza alveolo post-estrattivo (PE) e osteosclerosi midollare focale (MD).	1 a
7	OE e mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva.	Persistenza alveolo PE e osteosclerosi MF.	1 a
8	OE e dolore (VAS 5).	Osteosclerosi diffusa.	2 b
9	OE.	Fistola oro-antrale e sinusite.	2 a
10	OE, alitosi, mobilità dentale, disestesia labbra e trisma.	Osteosclerosi diffusa.	2 a
11	OE, mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva e dolore (VAS 3).	Persistenza alveolo PE.	1 b
12	OE, mobilità dentale, trisma e dolore (VAS 4).	Slargamento spazio parodontale.	1 b
13	OE e trisma.	Osteosclerosi diffusa.	2 a
14	OE e alitosi.	Fistola oro-antrale e sinusite.	2 a
15	OE, alitosi e mobilità dentale.	Slargamento spazio parodontale.	1 a
16	OE esposto e mobilità dentale.	Slargamento spazio parodontale.	1 a
17	OE, alitosi e mobilità impianti.	Reazione periostale.	2 a
18	OE, mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva e trisma.	Persistenza alveolo PE e osteosclerosi MF.	1 a
19	OE, alitosi, disestesia labbra e tumefazione t. molli.	Osteosclerosi diffusa.	2 a
20	OE e mobilità dentale.	Slargamento spazio parodontale e osteosclerosi MF.	1 a
21	OE, alitosi e suppurazione.	Sinusite	2 b

Al primo controllo post-resezione marginale (T1), 8 pazienti su 21 (38%) hanno manifestato segni e sintomi clinici di BRONJ; nei rimanenti 13 pazienti (62%), invece, non si è evidenziato alcun tipo di sintomatologia. Al primo follow-up, la persistenza del trisma è stata registrata in 4 pazienti (19%), la disestesia del labbro inferiore in 3 pazienti (14,3%) e la non completa epitelizzazione del sito chirurgico è stata osservata in 5 pazienti (23,8%). In T1 per nessuno dei casi clinici è stata richiesta ed effettuata la valutazione radiografica post-operatoria (si veda tabella XI).

Tabella XI. *Sintomi e segni clinico-radiografici di BRONJ riscontrati per caso clinico in T1.*

N° caso clinico	T1 (1° follow-up)	
	Segni e sintomi clinici di BRONJ	Segni radiografici di BRONJ
1	<ul style="list-style-type: none"> • Non completa epitelizzazione • Disestesia labbra 	Rx (OPT/CBCT) non richiesta per nessun caso clinico
2	-	
3	-	
4	<ul style="list-style-type: none"> • Trisma 	
5	-	
6	-	
7	-	
8	<ul style="list-style-type: none"> • Non completa epitelizzazione 	
9	-	
10	<ul style="list-style-type: none"> • Distesia labbra • Trisma 	
11	-	
12	<ul style="list-style-type: none"> • Trisma 	
13	<ul style="list-style-type: none"> • Non completa epitelizzazione • Trisma 	
14	<ul style="list-style-type: none"> • Non completa epitelizzazione 	
15	-	
16	-	
17	-	
18	-	
19	<ul style="list-style-type: none"> • Non completa epitelizzazione • Distestesia labbra 	
20	-	
21	-	

Al follow-up T2, 3 pazienti su 21 (14,3%) sono risultati ancora clinicamente sintomatici. I segni e sintomi di BRONJ rilevati sono stati la disestesia del labbro inferiore riscontrata in 2 pazienti (caso clinico 1 e 19) ed il trisma presente in 1 paziente (caso clinico 13). La non completa epitelizzazione del sito chirurgico è stata evidenziata in 1 solo paziente (caso 1). In T2, per tutti i pazienti, è stato eseguito un esame radiografico di primo o secondo livello (OPT/CBCT) e dall'imaging sono stati osservati segni radiografici di malattia in 3 pazienti (14,3%): sinusite presente in 2 pazienti (caso 9 e 14) ed ispessimento trabecolare della midollare ossea in 1 caso clinico (caso 1). Un solo paziente (caso 1) ha manifestato sia sintomi e segni clinici che radiografici di BRONJ (**tabella XII**).

Tabella XII. *Sintomi e segni clinico-radiografici di BRONJ riscontrati per caso clinico in T2.*

N° caso clinico	T2 (2° follow-up)	
	Segni e sintomi clinici di BRONJ	Segni radiografici di BRONJ
1	<ul style="list-style-type: none"> • Non completa epitelizzazione • Distesia labbra 	<ul style="list-style-type: none"> • Ispessimento trabecolare
9	-	<ul style="list-style-type: none"> • Sinusite
13	<ul style="list-style-type: none"> • Trisma 	-
14	-	<ul style="list-style-type: none"> • Sinusite
19	<ul style="list-style-type: none"> • Disestesia labbra 	-

In T3, ultimo follow-up considerato nello studio, un singolo caso clinico su 21 della serie ha manifestato sintomi e segni clinico-radiografici di BRONJ. In tale paziente (caso clinico 1), ad un anno dalla resezione, sono stati riscontrati la presenza di osso esposto in cavo orale e di dolore osseo all'emi-mandibola destra (VAS – 4) inoltre

radiograficamente sono stati osservati segni di osteosclerosi midollare focale (tabella XIII).

Tabella XIII. *Sintomi e segni clinico-radiografici di BRONJ riscontrati in T3.*

N° caso clinico	T3 (3° follow-up)	
	Segni e sintomi clinici di BRONJ	Segni radiografici di BRONJ
1	<ul style="list-style-type: none"> • Presenza di osso esposto • Disestesia labbro inferiore. • Dolore VAS 4. 	<ul style="list-style-type: none"> • Osteosclerosi midollare focale.

Il caso clinico 1 è stato ritrattato nel 2018, ad un anno di distanza dalla prima chirurgia datata 2017 (si veda tabella x). È stato eseguito, in emi-mandibola destra, un secondo intervento di resezione marginale mediante piezoelettrico con contestuale estrazione dell'elemento 47.

Il paziente, nel corso del 2018, è stato monitorato ed è stata rilevata una seconda recidiva. Nel 2019 è stato quindi sottoposto ad un'ulteriore resezione marginale con piezoelettrico interessante in questo caso il processo alveolare e il trigono retro-molare destro.

Sono state eseguite in totale 3 chirurgie: I resezione marginale (anno 2017), II resezione marginale per recidiva (anno 2018) e III resezione marginale per seconda recidiva (anno 2019).

Per i 3 anni successivi all'ultimo intervento (2020-2023) il paziente è stato sottoposto a follow-up di controllo semestrali, durante i quali non sono più stati riscontrati sintomi e segni clinico-radiografici di BRONJ.

Capitolo 5

DISCUSSIONI

5.1 Discussioni risultati della ricerca

Nella popolazione di studio, costituita da 21 soggetti, il 66,7% ha presentato come sede di insorgenza di BRONJ la mandibola e il 33,3% il mascellare superiore. La sede maggiormente interessata dal processo osteonecrotico e secondariamente sottoposta a chirurgia piezoelettrica risulta quindi essere la mandibola. Tale dato è confermato da altri studi in letteratura, che evidenziano come la mandibola sia più colpita da BRONJ rispetto al mascellare; uno studio riporta come sede di localizzazione più comune la mandibola nel 70% dei casi e nel 30% invece il mascellare superiore (12). Altri studi invece forniscono percentuali inferiori, mandibola interessata nel 60% dei casi e mascellare superiore nel 34,3%. Nel 5,6% dei casi è riportata una localizzazione di BRONJ in entrambi i mascellari, superiore ed inferiore, contemporaneamente (13). L'ipotesi più accreditata, avanzata da alcuni studiosi, è che la base ossea più colpita sia il mascellare inferiore a causa della sua vascolarizzazione di tipo terminale (14). Al momento della chirurgia l'età media dei soggetti inclusi nello studio è di 74,4 anni, 75,4 anni per le donne e 70 per gli uomini. L'osteonecrosi dei mascellari secondaria a bisfosfonati sembra quindi presentare un picco di manifestazione nella fascia d'età 60-80 anni. Questo dato trova corrispondenza in numerosi altri studi dove l'età media dei pazienti BRONJ va dai 60 anni ai 77 anni (15)(16). Una revisione sistematica riporta come età media di insorgenza $66,5 \pm 4.7$ anni (17) in accordo quindi con i risultati del presente studio. Per quanto l'età dei pazienti riguardi più frequentemente questo

range, molto potrebbe dipendere dall'età di insorgenza della patologia primaria e quindi in secondo luogo dall'età di inizio della terapia con bisfosfonati, vi sono infatti studi che riportano come età media dei pazienti 55,4 anni (18). Dall'osservazione della corte di studio si evidenzia come l'80% dei casi BRONJ sottoposti a chirurgia piezoelettrica sia rappresentato da donne ed il restante 20% (4 pazienti) da uomini. Questo dato rispecchia quanto riportato ed accertato in letteratura ovvero che il sesso femminile sia il genere più colpito nell'osteonecrosi dei mascellari farmaco-indotta da bisfosfonati con un rapporto circa di 3:1 (19). Le cause sono da ricollegare alla maggiore aspettativa di vita nelle donne, al numero crescente di casi di carcinoma alla mammella, solo in Italia 55000 nuovi casi/anno (20), ed alla condizione di menopausa, nella quale si assiste ad un calo degli estrogeni con successiva riduzione della massa ossea. Sulla base della patologia primaria, motivo dell'assunzione di bisfosfonati, i pazienti sono risultati essere nel 67% oncologici e nel 33% osteo-metabolici. Le patologie oncologiche riscontrate sono nel 52,4% rappresentate da metastasi ossee secondarie a tumore primitivo con sede in mammella, tiroide e prostata ed in 3 casi (14,3%) da mieloma multiplo. I casi osteo-metabolici, invece, manifestano tutti osteoporosi. Si può quindi affermare, in accordo con la letteratura internazionale, che i pazienti oncologici risultino sviluppare più frequentemente BRONJ rispetto ai pazienti osteometabolici (19). Importante è sottolineare come la diversa via di somministrazione e la durata della terapia con bisfosfonati incida su questi esiti. Tra i trigger intra-orali, riscontrati nella popolazione di studio, si evidenziano la parodontopatia in più del 30% dei casi, la chirurgia estrattiva ed implantologica rispettivamente in circa il 20% e 10% dei pazienti a cui segue con il 14% il decubito protesico. Il ruolo della parodontopatia, come fattore di rischio per l'insorgenza di BRONJ e più in generale delle condizioni infiammatorio-infettive a livello del cavo orale, è stato ampiamente

trattato in letteratura (21). L'infiammazione, infatti, indurrebbe la necrosi ossea sia tramite il rilascio di mediatori chimici dell'infiammazione, sia attraverso l'azione indiretta dell'edema con conseguente ridotta irrorazione dell'osso e necrosi (22). Altri fattori di rischio per lo sviluppo di BRONJ, già riconosciuti a livello scientifico, sono rappresentati dalla chirurgia estrattiva (23)(24) e dalla terapia implantare (25)(26); entrambe queste chirurgie, oltre a mettere in comunicazione l'osso con la flora batterica del cavo orale, inducono un trauma e un danno iatrogeno in un tessuto già caratterizzato da un metabolismo ed una guarigione alterati. Anche il decubito protesico è un fattore di rischio locale riconosciuto per la BRONJ (27), infatti, protesi mobili non adeguatamente ribasate possono esercitare sulle mucose e sul periostio un'eccessiva pressione con conseguente assottigliamento dei tessuti molli, ulcerazione ed esposizione ossea (28). Per 5 pazienti dello studio, il 23,8% dei casi, il trigger intra-orale scatenante BRONJ, non è stato individuato e ricondotto ad alcuno dei fattori sopra citati. Possibile interpretazione di questo dato è che questi casi siano dovuti a fattori anatomici predisponenti o cautamente, un'altra ipotesi avanzata, è che potrebbero rientrare nelle cosiddette ONJ farmaco-relate "spontanee" (29) correlate alla farmacogenetica del paziente, su cui però non sono ancora presenti sufficienti evidenze scientifiche in letteratura (30). I fattori di rischio sistemici BRONJ, riscontrati nella coorte di studio, sono rappresentati dal tabagismo, rilevato in circa il 50% dei soggetti, e dalle comorbilità. Il fumo, infatti, aumenterebbe il rischio di insorgenza di BRONJ (31) per l'azione di vasocostrizione, esercitata dalla nicotina, sui vasi e capillari sanguigni con conseguente ipoperfusione a livello osseo e necrosi (32); è ormai assodato, inoltre, come il fumo incida anche nella guarigione della ferita chirurgica rallentandone l'intero processo (33). Dal presente studio, tuttavia, si osserva che il vizio del fumo, pur essendo molto presente nella popolazione, non abbia verosimilmente influito

sull'esito della chirurgia piezoelettrica. Questo dato è sovrapponibile a quanto evidenziato in un recente studio che riporta come, sorprendentemente, il fumo in pazienti BRONJ post-chirurgia resettiva non abbia influito sull'esito della stessa (34). Una considerazione in merito potrebbe riguardare l'astensione dal tabagismo e/o la riduzione della quantità di sigarette/die consumate nel periodo post-operatorio. Le patologie concomitanti che più frequentemente si sono manifestate, oltre alla patologia primaria motivo dell'assunzione di bisfosfonati, sono state l'ipertensione arteriosa e il diabete mellito riscontrate rispettivamente nel 57% e nel 14,3% dei soggetti. Un solo paziente ha invece presentato insufficienza renale cronica. Quest'ultima è considerata in letteratura un fattore di rischio sistemico per BRONJ (35) in quanto l'eccessiva escrezione del calcio e il suo mancato riassorbimento a livello renale porterebbe ad un alterato metabolismo dello ione Ca^{2+} con conseguente azione anche a livello delle ossa mascellari. Riguardo all'ipertensione, alcuni studi hanno evidenziato una correlazione con l'aumento del rischio di sviluppare BRONJ anche se il nesso causale non risulta ancora essere chiaro (36). Anche per il diabete, la letteratura scientifica non fornisce ancora, ad oggi, un preciso meccanismo fisio-patogenetico alla base del rapporto causa-effetto con l'insorgenza di BRONJ; alcuni studi però ipotizzano che il danno al microcircolo dato dal diabete si ripercuota anche a livello del tessuto osseo (37)(38). Per ogni chirurgia è stato eseguito l'esame isto-cito-patologico, che ha confermato in tutti i casi clinici la diagnosi di osteonecrosi farmaco-relata a bisfosfonati. Da tale esame di approfondimento diagnostico è stato possibile, inoltre, osservare la presenza di actinomiceti nel 42,9% dei casi; indice questo di sovrainfezione batterica del campione biotico asportato. Il dato emerso è sovrapponibile a quanto riportato in letteratura, i batteri che vengono infatti riscontrati nella BRONJ sono in genere normalmente presenti nel cavo orale o comunque rinvenuti nelle patologie

odontogene e parodontali (39)(40). Il patogeno, dunque, più frequentemente riscontrato nel caso di osteonecrosi da bisfosfonati risulta essere l'Actinomyces (41). I segni e sintomi clinici di BRONJ più frequentemente registrati nei pazienti in T0 (fase pre-operatoria) sono stati l'esposizione di osso necrotico nel 100% dei casi seguito da alitosi nel 52,4% e da mobilità dentale nel 33,3% dei casi. Tra i segni radiografici, invece, quelli maggiormente osservati sono stati l'osteosclerosi diffusa e midollare focale presenti rispettivamente nel 28,6% e nel 23,8% dei casi, seguono lo slargamento dello spazio parodontale 23,5% e la persistenza dell'alveolo post-estrattivo 19%. La manifestazione clinico-radiografica della BRONJ, nei casi selezionati, rispecchia quanto riportato in letteratura (1) riguardo i possibili quadri di presentazione della patologia. Anche i segni radiografici evidenziatesi corrispondono ulteriormente a quanto indicato nelle più recenti evidenze scientifiche, in nessun caso infatti sono stati riscontrati sintomi e/o segni clinico-radiografici diversi da quelli già conosciuti. La sintomatologia dolorosa, componente frequente e riconosciuta dalla letteratura come sintomo invalidante (42)(43) nei pazienti con osteonecrosi dei mascellari farmaco indotta da bisfosfonati, è stata riferita da circa un terzo dei pazienti coinvolti nello studio. Nello studio, in considerazione dei sintomi e segni riscontrati pre-operatoriamente e dei criteri di stadiazione SIMPO-SICMF, un totale di 9 pazienti in stadio BRONJ 1 - malattia focale e 12 pazienti in stadio BRONJ 2 - malattia diffusa sono stati sottoposti a resezione marginale chirurgica con strumento piezoelettrico. Nel post-operatorio sono stati eseguiti controlli di follow-up entro 1 mese (T1), 6 mesi (T2) e a 12 mesi (T3) dalla chirurgia, valutando la presenza, assenza o insorgenza delle stesse variabili analizzate in T0, questo allo scopo di permettere un confronto tra i dati raccolti. A T1, primo controllo post-resezione marginale, in 8 pazienti (il 38%) persistono alcuni dei segni e sintomi clinici registrati in T0, quali: trisma e disestesia del labbro

inferiore. In 5 pazienti si è registrata la non completa epitelizzazione del sito chirurgico. In T2 i soggetti con persistenza di sintomi e segni di malattia risultano essere 5 (circa il 24%); solo in un paziente (caso clinico 1) si osserva la non completa epitelizzazione del sito di resezione. A T3, ultimo follow-up, un singolo caso clinico su 21 (5% della popolazione) presenta oltre al persistere dei sintomi-segni registrati in T2 anche un aggravamento del quadro clinico con comparsa di: dolore, osteosclerosi midollare focale ed esposizione ossea. Dai risultati ottenuti quindi si evidenzia come, ad un anno dalla chirurgia, il 95% dei casi trattati soddisfa i criteri di outcome, stabiliti e considerati dal presente studio, al fine di valutare l'efficacia (o meno) dell'intervento di resezione marginale piezoelettrica in pazienti BRONJ stadio 1 e 2. 20 casi clinici su 21, infatti, presentano all'esame obiettivo assenza di osso esposto in cavo orale, epitelizzazione completa del sito chirurgico ed assenza di sintomi e segni clinico-radiografici di malattia. In letteratura sono presenti studi simili, case series retrospettivi (pubblicati più ed anche meno recentemente 2013 - 2017), che mostrano risultati sovrapponibili a quelli emersi nella presente ricerca. In questi studi, complessivamente, sono state eseguite un totale di 29 resezioni marginali mediante strumento piezoelettrico Ultrasonic Bone Surgery® (Resista, Omegna, Italia) in pazienti BRONJ sia oncologici che osteo-metabolici, valutando la presenza post-chirurgia di sintomi e segni clinico-radiografici di BRONJ. Questi studi concludono suggerendo come la resezione marginale ad ultrasuoni sia effettivamente un approccio chirurgico efficace nel trattamento dell'osteonecrosi dei mascellari indotta da bisfosfonati (44)(45). Un più recente case series (eseguito nel 2023) riporta i dati di 6 siti BRONJ, sottoposti a resezione marginale piezoelettrica, monitorati per un periodo di follow-up di 60 mesi quindi ben oltre i 12 mesi del presente elaborato. Dallo studio del 2023 si evidenzia come, anche nel lungo periodo, inteso come oltre

l'anno, la chirurgia marginale ad ultrasuoni nei pazienti affetti da BRONJ risulti essere efficace, nello studio infatti a 5 anni dalla chirurgia non sono segnalati casi di recidiva (46). Un solo paziente (caso clinico 1), rappresentante il 5% della popolazione, ha mostrato sintomi e segni clinico-radiografici di BRONJ ad 1 anno dalla chirurgia ad ultrasuoni. Il caso clinico è stato ritrattato con altri 2 interventi di resezione marginale piezoelettrica (datati 2018 e 2019) ed a 4 anni (2023) dall'ultima chirurgia non sono più stati riscontrati sintomi e segni di malattia. In letteratura, come nel presente elaborato, sono riportati casi di recidiva in pazienti BRONJ post-resezione marginale con dispositivo piezoelettrico; anche in questi studi i siti recidivanti sono stati ritrattati con un secondo intervento di resezione marginale piezoelettrica che ha portato alla scomparsa (34) dei segni e dei sintomi associati alla malattia.

5.2 Limiti

Un limite della presente ricerca è rappresentato dalla numerosità del campione di studio, infatti, sono stati reclutati un totale di 21 casi clinici. La dimensione della popolazione può essere dunque considerata discreta in relazione al disegno di studio, in quanto case series, ma scarsa rispetto ad altre tipologie di studi che comprendono corti più ampie di soggetti. Il ridotto numero di partecipanti si riflette di conseguenza in una limitata generalizzabilità su larga scala dei risultati ottenuti. Verosimili motivi, giustificanti la dimensione del campione, potrebbero essere dati dalla sempre maggiore prevenzione e dalla diagnosi precoce di BRONJ che permetterebbero di individuare in primis i soggetti a rischio, e quindi di ridurre il rischio d'insorgenza della malattia, e in secondo luogo di intervenire in soggetti con stadio iniziale di BRONJ prima perciò dell'aggravarsi del quadro clinico e della necessità di intervenire chirurgicamente.

Essendo uno studio retrospettivo vi sono dei limiti intrinseci, legati alla tipologia di studio, inerenti la valutazione delle variabili e la raccolta dati. Entrambi questi aspetti influenzerebbero la selezione a posteriori dei pazienti: la diversa misurazione di un parametro e la presenza/assenza in cartella clinica dei dati di interesse della ricerca possono portare all'esclusione di alcuni soggetti e all'inclusione di altri portando così ad una possibile alterata interpretazione dei risultati da parte dell'osservatore.

Lo studio è stato condotto presso un'unica struttura ospedaliera, Clinica Odontoiatrica di Padova, ed i pazienti sono stati selezionati tra coloro che sono stati presi in carico dal gruppo di Medicina e Patologia Orale; questi aspetti possono limitare la rappresentatività del campione di studio, rispetto alla popolazione generale sottoposta a resezione marginale ad ultrasuoni per BRONJ, circoscrivendo di conseguenza la possibilità di poter estendere su ampia scala i risultati della

ricerca. Un altro limite dello studio è rappresentato dal periodo di follow-up post-operatorio della durata 12 mesi, sebbene anche le raccomandazioni clinico-terapeutiche SIMPO-SICMF 2024 indichino come periodo di guarigione l'assenza di sintomi e segni clinico-radiografici di BRONJ ad 1 anno dalla chirurgia. Questo arco temporale potrebbe essere non sufficientemente adeguato per stabilire e per misurare i casi di guarigione e di recidiva che possono verificarsi nel lungo periodo inteso come oltre l'anno.

Capitolo 6

CONCLUSIONI

I bisfosfonati, quali farmaci anti-riassorbitivi, rappresentano delle molecole estremamente efficaci nel trattamento di patologie oncologiche ed osteometaboliche. La loro somministrazione, ad oggi, risulta quindi essere ancora indispensabile per la cura di tali malattie; al tempo stesso però si rende necessaria una sempre maggiore attenzione, visto il numero crescente di soggetti esposti a tali principi attivi, rivolta al monitoraggio delle complicanze e degli effetti collaterali ad essi associati, in primis tra questi l'osteonecrosi delle ossa mascellari (BRONJ). Fondamentale è la figura del medico odontoiatra, primo specialista e sanitario che riscontra e diagnostica tale condizione, altresì importante è il suo ruolo nelle fasi successive di stadiazione, trattamento e follow-up dei pazienti BRONJ.

Il presente studio, infatti, evidenzia come la resezione marginale con dispositivo piezoelettrico, rientrando nella chirurgia odontoiatrica ad ultrasuoni, sia una procedura efficace nel trattamento dell'osteonecrosi farmaco-relata a bisfosfonati, pur rimanendo un approccio terapeutico invasivo e demolitivo per il paziente BRONJ. Sono necessarie ulteriori ricerche scientifiche inerenti l'argomento, che comprendano corti più ampie di pazienti al fine di confermare, su larga scala, i risultati ottenuti da questo studio. Si auspica in futuro, con l'avanzamento della ricerca medica e con l'acquisizione di nuove competenze a livello meccanico-ingegneristico, nella realizzazione di dispositivi piezoelettrici e relativi inserti ad ultrasuoni sempre più performanti e precisi al fine di rendere tale tipologia di chirurgia il "Gold Standard" per l'osteonecrosi farmaco-relata a bisfosfonati e non solo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Bedogni A, Mauceri R, Fusco V, Bertoldo F, Bettini G, Di Fede O, Lo Casto A, Marchetti C, Panzarella V, Saia G, Vescovi P, Campisi G. Italian position paper (SIPMO-SICMF) on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Oral Dis.* 2024 Sep;30(6):3679-3709.
- 2) Vercellotti T. Piezoelectric surgery in implantology: a case report--a new piezoelectric ridge expansion technique. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2000 Aug;20(4):358-65.
- 3) Piersanti L, Dilorenzo M, Monaco G, Marchetti C. Piezosurgery or conventional rotatory instruments for inferior third molar extractions? *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Sep;72(9):1647-52.
- 4) Stübinger S, Landes C, Seitz O, Zeilhofer HF, Sader R. Ultraschallbasiertes Knochenschneiden in der Oralchirurgie: eine Übersicht anhand von 60 Patientenfällen [Ultrasonic bone cutting in oral surgery: a review of 60 cases]. *Ultraschall Med.* 2008 Feb;29(1):66-71.
- 5) Vercellotti T. Technological characteristics and clinical indications of piezoelectric bone surgery. *Minerva Stomatol.* 2004 May;53(5):207-14.
- 6) Otake Y, Nakamura M, Henmi A, Takahashi T, Sasano Y. Experimental Comparison of the Performance of Cutting Bone and Soft Tissue between Piezosurgery and Conventional Rotary Instruments. *Sci Rep.* 2018 Nov 21;8(1):17154.
- 7) Kerawala CJ, Martin IC, Allan W, Williams ED. The effects of operator technique and bur design on temperature during osseous preparation for

- osteosynthesis self-tapping screws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999 Aug;88(2):145-50.
- 8) Vercellotti T, Nevins ML, Kim DM, Nevins M, Wada K, Schenk RK, Fiorellini JP. Osseous response following resective therapy with piezosurgery. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2005 Dec;25(6):543-9.
- 9) Stacchi C, Berton F, Turco G, Franco M, Navarra CO, Andolsek F, Maglione M, Di Lenarda R. Micromorphometric analysis of bone blocks harvested with eight different ultrasonic and sonic devices for osseous surgery. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016 Sep;44(9):1143-51.
- 10) Gazvoda L, Perišić Nanut M, Spreitzer M, Vukomanović M. Antimicrobial activity of piezoelectric polymer: piezoelectricity as the reason for damaging bacterial membrane. *Biomater Sci.* 2022 Aug 24;10(17):4933-4948.
- 11) Thacker J. An approach to the mechanism of killing of cells in suspension by ultrasound. *Biochim Biophys Acta.* 1973 Apr 28;304(2):240-8.
- 12) Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K, Cui J, Adamus A, Gagel RF, Hortobagyi GN. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* 2008 Jun;23(6):826-36.
- 13) Estilo CL, Van Poznak CH, Williams T, Bohle GC, Lwin PT, Zhou Q, Riedel ER, Carlson DL, Schoder H, Farooki A, Fornier M, Halpern JL, Tunick SJ, Huryn JM. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy. *Oncologist.* 2008 Aug;13(8):911-20.

- 14) Eckert AW, Maurer P, Meyer L, Kriwalsky MS, Rohrberg R, Schneider D, Bilkenroth U, Schubert J. Bisphosphonate-related jaw necrosis--severe complication in maxillofacial surgery. *Cancer Treat Rev.* 2007 Feb;33(1):58-63.
- 15) Thumbigere-Math V, Tu L, Huckabay S, Dudek AZ, Lunos S, Basi DL, Hughes PJ, Leach JW, Swenson KK, Gopalakrishnan R. A retrospective study evaluating frequency and risk factors of osteonecrosis of the jaw in 576 cancer patients receiving intravenous bisphosphonates. *Am J Clin Oncol.* 2012 Aug;35(4):386-92.
- 16) O'Ryan FS, Lo JC. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure: clinical course and outcomes. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Aug;70(8):1844-53.
- 17) 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 May;44(5):568-85.
- 18) Atalay B, Yalcin S, Emes Y, Aktas I, Aybar B, Issever H, Mandel NM, Cetin O, Oncu B. Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery? *Lasers Med Sci.* 2011 Nov;26(6):815-23.
- 19) Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, et al. Osteonecrosi dei mascellari e bisfosfonati: terapia e follow-up a lungo termine in 160 pazienti [Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: treatment and long-term follow-up in 160 patients] [in Italian]. *Dent Cadmos.* 2012;80:9-21.

- 20) AIOM. Neoplasie della mammella. Linee guida neoplasie della mammella AIOM 2021: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-neoplasie-della-mammella/>
- 21) Thumbigere-Math V, Michalowicz BS, Hodges JS, Tsai ML, Swenson KK, Rockwell L, Gopalakrishnan R. Periodontal disease as a risk factor for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Periodontol.* 2014 Feb;85(2):226-33.
- 22) Lorenzo-Pouso AI, Pérez-Sayáns M, Chamorro-Petronacci C, Gándara-Vila P, López-Jornet P, Carballo J, García-García A. Association between periodontitis and medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med.* 2020 Mar;49(3):190-200.
- 23) Dioguardi M, Di Cosola M, Copelli C, Cantore S, Quarta C, Nitsch G, Sovereto D, Spirito F, Caloro GA, Cazzolla AP, Aiuto R, Cascardi E, Greco Lucchina A, Lo Muzio L, Ballini A, Mastrangelo F. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis complications in patients undergoing tooth extraction: a systematic review and literature updates. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023 Jul;27(13):6359-6373.
- 24) Nisi M, La Ferla F, Karapetsa D, Gennai S, Miccoli M, Baggiani A, Graziani F, Gabriele M. Risk factors influencing BRONJ staging in patients receiving intravenous bisphosphonates: a multivariate analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015 May;44(5):586-91.
- 25) Bodem JP, Kargus S, Eckstein S, Saure D, Engel M, Hoffmann J, Freudlsperger C. Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in high-risk patients undergoing surgical tooth extraction. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015 May;43(4):510-4.

- 26) Holzinger D, Seemann R, Matoni N, Ewers R, Millesi W, Wutzl A. Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Oct;72(10):1937.e1-8.
- 27) Levin L, Laviv A, Schwartz-Arad D. Denture-related osteonecrosis of the maxilla associated with oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc.* 2007 Sep;138(9):1218-20.
- 28) 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 Sep;114(3):318-24.
- 29) Yang YL, Xiang ZJ, Yang JH, Wang WJ, Xiang RL. The incidence and relative risk of adverse events in patients treated with bisphosphonate therapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol.* 2019 Jun 9;11:1758835919855235.
- 30) Fung PL, Nicoletti P, Shen Y, Porter S, Fedele S. Pharmacogenetics of Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015 Nov;27(4):537-46. doi: 10.1016/j.coms.2015.06.005. Epub 2015 Aug 20.
- 31) Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May;67(5 Suppl):61-70.
- 32) Apatzidou DA. The role of cigarette smoking in periodontal disease and treatment outcomes of dental implant therapy. *Periodontol 2000.* 2022 Oct;90(1):45-61.

- 33) Chamblor D, Blincoe T. Smoking and surgery. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2018 Aug 2;79(8):478.
- 34) Bacci, C., Boccuto, M., Cerrato, A., Grigoletto, A., Zanette, G., Angelini, A., & Sbricoli, L. (2021). Safety and efficacy of sectorial resection with piezoelectric device in ONJ. *Qeios*
- 35) Shannon J, Shannon J, Modelevsky S, Grippo AA. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Dec;59(12):2350-5.
- 36) Paek SJ, Park WJ, Shin HS, Choi MG, Kwon KH, Choi EJ. Diseases having an influence on inhibition of angiogenesis as risk factors of osteonecrosis of the jaw. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2016 Oct;42(5):271-277.
- 37) Molcho S, Peer A, Berg T, Futerman B, Khamaisi M. Diabetes microvascular disease and the risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a single center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov;98(11):E1807-12.
- 38) Jarnbring F, Kashani A, Björk A, Hoffman T, Krawiec K, Ljungman P, Lund B. Role of intravenous dosage regimens of bisphosphonates in relation to other aetiological factors in the development of osteonecrosis of the jaws in patients with myeloma. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Dec;53(10):1007-11.
- 39) Anavi-Lev K, Anavi Y, Chaushu G, Alon DM, Gal G, Kaplan I. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: clinico-pathological investigation and histomorphometric analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013 May;115(5):660-6.

- 40) Tiranathanagul S, Yongchaitrakul T, Pattamapun K, Pavasant P. Actinobacillus actinomycetemcomitans lipopolysaccharide activates matrix metalloproteinase-2 and increases receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand expression in human periodontal ligament cells. *J Periodontol.* 2004 Dec;75(12):1647-54.
- 41) Jelin-Uhlig S, Weigel M, Ott B, Imirzalioglu C, Howaldt HP, Böttger S, Hain T. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw and Oral Microbiome: Clinical Risk Factors, Pathophysiology and Treatment Options. *Int J Mol Sci.* 2024 Jul 24;25(15):8053.
- 42) Miksad RA, Lai KC, Dodson TB, Woo SB, Treister NS, Akinyemi O, Bihrl M, Maytal G, August M, Gazelle GS, Swan JS. Quality of life implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Oncologist.* 2011;16(1):121-32.
- 43) Jian P, Qizhang W, Jiyuan L. [Research progress on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2017 Feb 1;35(1):29-36.
- 44) Blus C, Szmukler-Moncler S, Giannelli G, Denotti G, Orrù G. Use of Ultrasonic Bone Surgery (Piezosurgery) to Surgically Treat Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ). A Case Series Report with at Least 1 Year of Follow-Up. *Open Dent J.* 2013 Aug 23;7:94-101.
- 45) Blus C, Giannelli G, Szmukler-Moncler S, Orru G. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) with ultrasonic piezoelectric bone surgery. A case series of 20 treated sites. *Oral Maxillofac Surg.* 2017 Mar;21(1):41-48.

- 46) Dipalma G, Inchingolo AM, Malcangi G, Ferrara I, Viapiano F, Netti A, Patano A, Isacco CG, Inchingolo AD, Inchingolo F. Sixty-Month Follow Up of Clinical MRONJ Cases Treated with CGF and Piezosurgery. *Bioengineering (Basel)*. 2023 Jul 20;10(7):863.

Ringraziamenti

Grazie alla Dott.ssa Grigoletto per gli insegnamenti e la sala operatoria.

Grazie al personale tecnico-amministrativo Maria, Carmen, Silvia e Marco per la disponibilità nella consultazione delle cartelle cliniche.

Grazie alle amiche, sempre presenti, Anna e Claudia e alla mia famiglia allargata Andrea, Loretta, Vanessa, Flavio e Simone.

Un ringraziamento speciale a mia madre, Maria Teresa, e a mia sorella, Rossella, che hanno reso possibile questo traguardo. Un ultimo grazie a Lucy.

