

**UNIVERSITÀ 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**

**Prevalenza di osteonecrosi dei mascellari farmaco correlata in  
pazienti in trattamento con antiriassorbitivi per prevenire la  
CTIBL: studio longitudinale retrospettivo.**

**Relatore:** Chiar.mo Prof. Christian Bacci

**Correlatrici:** Dott.ssa Mariagrazia Boccuto

Dott.ssa Sara Watutantrige Fernando

**Laureanda:** Francesca Rocuzzo

Anno Accademico 2023/2024



*A tutte le donne malate di cancro.*

*A me stessa.*



# Indice

<b>RIASSUNTO</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>3</b>
<b>1 INTRODUZIONE</b>	<b>5</b>
1.1 Carcinoma della mammella . . . . .	5
1.1.1 Incidenza, mortalità, sopravvivenza e prevalenza . . . . .	5
1.1.2 Prevenzione . . . . .	7
1.1.3 Classificazione . . . . .	11
1.1.4 Terapia . . . . .	14
1.2 Terapia endocrina adiuvante nel carcinoma mammario . . . . .	20
1.2.1 Tamoxifene . . . . .	21
1.2.2 Inibitori delle Aromatasi (AI) . . . . .	23
1.3 Valutazione del metabolismo osseo nell'osteoporosi indotta dalla terapia endocrina adiuvante . . . . .	28
1.3.1 Gestione della CTIBL . . . . .	33
<b>2 FARMACI ASSOCIATI ALLO SVILUPPO DI OSTEONECROSI DEI     MASCELLARI</b>	<b>37</b>
2.1 Bisfosfonati (BP) . . . . .	38
2.1.1 Meccanismo d'azione . . . . .	40
2.1.2 Bisfosfonati e BMD . . . . .	42

2.2	Denosumab (Dmab) . . . . .	44
2.2.1	Denosumab e BMD . . . . .	45
2.2.2	Eventi avversi degli antiriassorbitivi (bisfosfonati e denosumab) . . . . .	46
2.3	Gestione odontoiatrica del paziente oncologico in terapia con AR a basse dosi . . . . .	47
2.3.1	La vacanza terapeutica prima di procedure odontoiatriche invasive . . . . .	50
2.3.2	La vacanza terapeutica dei farmaci AR a basso dosaggio in pazienti con MRONJ diagnosticata . . . . .	52
2.4	Ripresa dei farmaci AR a basso dosaggio in seguito a trattamento/guarigione di MRONJ . . . . .	53
<b>3</b>	<b>OSTEONECROSI DEI MASCELLARI FARMACO CORRELATA (MRONJ)</b>	<b>55</b>
3.1	Incidenza e prevalenza di MRONJ nella popolazione oncologica . . . . .	57
3.2	Fattori di rischio di MRONJ . . . . .	58
3.2.1	Fattori di rischio legati all'uso di farmaci . . . . .	59
3.2.2	Fattori di rischio sistemici . . . . .	61
3.2.3	Fattori di rischio locali . . . . .	64
3.3	Stadiazione di MRONJ . . . . .	67
3.3.1	Criteri clinici di MRONJ . . . . .	68
3.3.2	Criteri radiografici di MRONJ . . . . .	69
3.3.3	Stadiazione clinico-radiologica di MRONJ . . . . .	73
<b>4</b>	<b>SCOPO DELLO STUDIO</b>	<b>77</b>
<b>5</b>	<b>MATERIALI E METODI</b>	<b>79</b>
5.1	Disegno di studio . . . . .	79

5.2	Setting dello studio . . . . .	80
5.3	Popolazione di studio . . . . .	80
5.3.1	Popolazione A . . . . .	80
5.3.2	Popolazione B . . . . .	84
5.4	Protocollo dello studio . . . . .	87
<b>6</b>	<b>RISULTATI</b>	<b>89</b>
6.1	Popolazione A . . . . .	89
6.1.1	Pazienti della popolazione A che hanno sviluppato l'evento avverso MRONJ . . . . .	92
6.2	Popolazione B . . . . .	99
6.2.1	Pazienti della popolazione B che hanno sviluppato l'evento avverso MRONJ . . . . .	102
<b>7</b>	<b>DISCUSSIONE</b>	<b>105</b>
7.1	Outcome primario . . . . .	105
7.2	Outcome secondario . . . . .	106
7.3	Outcome terziario . . . . .	108
<b>8</b>	<b>CONCLUSIONI</b>	<b>117</b>
	<b>APPENDICE</b>	<b>119</b>
	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>131</b>



# RIASSUNTO

**INTRODUZIONE:** I pazienti affetti da tumori ormonoresponsivi (seno e prostata), in corso di terapia endocrina adiuvante, possono sviluppare una condizione benigna chiamata cancer treatment-induced bone loss (CTIBL). Tali pazienti devono essere trattati precocemente con basse dosi di agenti modificatori dell'osso (BMAs), come bisfosfonati e denosumab, anche in un contesto di prevenzione. I BMAs possono causare osteonecrosi dei mascellari farmaco correlata (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, MRONJ). Attualmente, in letteratura, non esiste un dato univoco in merito alla prevalenza di MRONJ nei pazienti della categoria in esame. Al contrario, è nota la prevalenza di MRONJ tra i pazienti metastatici trattati con alte dosi di BMAs la quale si attesta all'unanimità intorno al 20% e tra i pazienti osteoporotici dove è minore uguale all' 1% per la Società Italiana di Chirurgia Maxillo Facciale-Società Italiana di Medicina e Patologia Orale (SICMF-SIPMO) e dello 0,03-0,05% secondo American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS).

**SCOPO DELLO STUDIO:** Scopo primario: stimare la prevalenza di MRONJ nei pazienti oncologici a rischio di CTIBL. Scopo secondario: valutare efficacia della visita odotoiatria preventiva ai farmaci antiriassorbitivi. Scopo terziario: stratificare il rischio di insorgenza della patologia esaminata in base alla valutazione delle variabili secondarie.

**MATERIALE E METODI:** È stata impiegata l'analisi descrittiva trattandosi di uno studio longitudinale retrospettivo di coorte. Sono state individuate due popolazioni: popolazione A e popolazione B.

**Popolazione A.** Pazienti in cura presso l’Azienda Ospedaliera di Padova (UOC di Clinica Odontoiatrica) e l’Istituto Oncologico Veneto (UOSD Tumori Ereditari) che hanno fatto accesso tra gennaio 2023 e maggio 2024, sottoposti a terapia endocrina adiuvante e in trattamento con basse dosi di BMAs per prevenire o trattare la CTI-BL.

**Popolazione B.** Pazienti che su base volontaria, e in forma anonima, hanno compilato un questionario online, generato mediante Google Moduli, intitolato “Osteonecrosi dei mascellari (MRONJ) in pazienti in cura con antiriassorbitivi (Bisfosfonati e Denosumab) per prevenire la diminuzione della densità ossea (CTIBL).”

Sono stati valutati: tipologia di terapia endocrina del paziente, tipologia di terapia antiriassorbitiva, presenza di visita odontoiatrica preventiva all’assunzione di farmaci antiriassorbitivi e sviluppo dell’evento MRONJ. I pazienti della Popolazione A e della Popolazione B sono stati suddivisi in 4 gruppi in base alla sede di svolgimento dalla visita odontoiatrica preventiva all’utilizzo di farmaci antiriassorbitivi.

**RISULTATI:** Nella popolazione A 9/200 pazienti hanno sviluppato MRONJ. La prevalenza risulta essere del 4,5%. La maggior parte dei pazienti che hanno sviluppato MRONJ erano in trattamento con bisfosfonati per via orale ed avevano la caratteristica di aver avuto una doppia storia oncologica. In merito alla popolazione B, più giovane di età, 3/113 (2,6%) pazienti hanno sviluppato MRONJ.

# ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Patients with hormone-responsive tumors (breast and prostate), undergoing adjuvant endocrine therapy, can develop a benign condition called cancer treatment-induced bone loss (CTIBL). Such patients should be treated early with low doses of bone modifying agents (BMAs), such as bisphosphonates and denosumab, even in a preventive context. BMAs can cause drug-related osteonecrosis of the jaws (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, MRONJ). Currently, in the literature, there is no unanimous data regarding the prevalence of MRONJ in patients in this category. On the contrary, the prevalence of MRONJ among metastatic patients treated with high doses of BMAs is unanimously around 20% and among osteoporotic patients where it is less than or equal to 1% for the Italian Society of Maxillofacial Surgery-Italian Society of Oral Medicine and Pathology (SICMF-SIPMO) and 0.03-0.05% according to the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS).

**STUDY PURPOSE:** Primary Objective: To estimate the prevalence of MRONJ in oncological patients at risk of CTIBL. Secondary Objective: To evaluate the effectiveness of preventive dental visits to antiresorptive drugs. Tertiary Objective: To stratify the risk of onset of the examined pathology based on the evaluation of secondary variables.

**MATERIALS AND METHODS:** Descriptive analysis was employed as this is a retrospective longitudinal cohort study. Two populations were identified: Population A and Population B.

**Population A:** Patients treated at the Padova Hospital (UOC of Dental Clinic) and the Veneto Oncological Institute (UOSD Hereditary Tumors) who accessed between January 2023 and May 2024, undergoing adjuvant endocrine therapy and treated with low doses of BMAs to prevent or treat CTIBL.

**Population B:** Patients who voluntarily and anonymously completed an online questionnaire, generated through Google Forms, titled “Osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in patients treated with antiresorptive drugs (Bisphosphonates and Denosumab) to prevent bone density reduction (CTIBL).”

The following were evaluated: type of patient’s endocrine therapy, type of antiresorptive therapy, presence of preventive dental visit before taking antiresorptive drugs, and development of the MRONJ event. Patients from Population A and Population B were divided into 4 groups based on the location of the preventive dental visit prior to the use of antiresorptive drugs.

**RESULTS:** In Population A 9/200 patients developed MRONJ. The prevalence turns out to be 4,5%. Most of the patients who developed MRONJ were undergoing oral bisphosphonate treatment and had the characteristic of having had a double oncological history. Regarding Population B, younger, 3/113 (2,6%) patients developed MRONJ.

# Capitolo 1

## INTRODUZIONE

### 1.1 Carcinoma della mammella

#### 1.1.1 Incidenza, mortalità, sopravvivenza e prevalenza

Il tumore della mammella è la neoplasia di gran lunga più frequentemente diagnosticata nella popolazione femminile, rappresentando circa un terzo delle neoplasie maligne (30%) in Italia. Questo è vero per tutte le fasce d'età, in particolare rappresenta il 41% delle neoplasie maligne insorte prima dei 49 anni d'età, il 35% di quelle insorte tra i 50 e i 69 anni ed il 22% di quelle insorte dopo i 70 anni [1].

I principali fattori di rischio sono rappresentati da: età, fattori riproduttivi, fattori ormonali, fattori dietetici e metabolici, stile di vita, pregressa terapia radiante a livello toracico, precedenti displasie o neoplasie mammarie, familiarità ed ereditarietà [2].

L'incidenza del carcinoma mammario, sulla base degli studi portati avanti a livello globale, non è stata costante nel tempo, ma ha subito un incremento fino agli anni 2000, imputabile ad un insieme di fattori, fra cui l'implementazione dei programmi di screening, l'assunzione di terapie ormonali sostitutive e l'incidenza di obesità [1].

Nei 7 anni successivi, invece, ha subito una flessione generale, come ad esempio quella osservata negli Stati Uniti nel 2003 prevalentemente in donne di età  $\geq 50$  anni

e per tumori ormonoresponsivi, correlata alla ridotta prescrizione di terapia ormonale sostitutiva a fronte dei risultati dello studio Women's Health Initiative (WHI) [3] [4]. Dal 2019, in Italia, il trend di incidenza di tale neoplasia risulta in leggero aumento (+0,3% per anno)[5]. Il carcinoma mammario nel mondo rappresenta la quarta causa di morte cancro-correlata, nel 2022 sono stati stimati 665.684 decessi, di cui 15.500 in Italia [6]. La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di carcinoma mammario è in moderato e costante incremento da decenni, 78% per le donne diagnosticate tra il 1990 e il 1992, 87% per le donne con diagnosi tra il 2005 e il 2007 [1]. Così come il trend della mortalità, anche quello della sopravvivenza risente dell'anticipazione diagnostica e del miglioramento delle terapie [7]. La prevalenza rappresenta il rapporto tra il numero di soggetti affetti da carcinoma mammario in un dato istante o arco temporale, rispetto al numero di individui della popolazione osservata nel medesimo istante o arco temporale [8]. Può essere espressa anche come prodotto dei tassi di incidenza e di sopravvivenza relativi al carcinoma mammario. Se ne deduce che, essendo il trend temporale dell'incidenza costante e quello della sopravvivenza in aumento, la prevalenza del carcinoma mammario è in moderato e continuo aumento. Solo in Italia nel 2022 sono state stimate 55.900 nuove diagnosi e complessivamente in Italia vivono circa 834.200 donne con diagnosi di carcinoma mammario, pari al 43% di tutte le donne che convivono con una pregressa diagnosi di tumore e al 23% di tutti i casi prevalenti, uomini e donne [9]. È importante evidenziare che, nonostante la crescente quantità assoluta di casi di tumore nel corso degli anni, dovuta principalmente all'invecchiamento della popolazione, si osserva un trend opposto nei tassi di incidenza standardizzati per età, documentato in Italia e in molti Paesi a medio-alto reddito [7].

---

<sup>1</sup>”Aumentata incidenza di carcinoma mammario e malattie cardiovascolari a causa dell'uso di terapia ormonale sostitutiva contenete estroprogestinici per il trattamento dei sintomi della menopausa”.

## 1.1.2 Prevenzione

### Prevenzione primaria

La prevenzione primaria è la principale forma di prevenzione. Il suo obiettivo è quello di minimizzare l'esposizione a specifici fattori di rischio così da prevenire l'insorgenza del danno genetico che porta all'iniziazione tumorale.

Trattandosi di prevenzione in individui sani, si cerca di agire sia a livello comportamentale sia psicosociale, eliminando, quando possibile, l'esposizione a fattori di rischio modificabili. Questi possono essere dietetici, come la riduzione del consumo di grassi animali e alcol con aumento del consumo di fibre, antropometrici e metabolici, e cioè la prevenzione dell'obesità e della sindrome metabolica attraverso l'adozione di un corretto stile di vita, e i fattori ambientali [9]. Attualmente, nonostante l'importanza della prevenzione primaria, sono disponibili pochi studi che analizzano l'impatto degli interventi primari sul rischio assoluto di sviluppare carcinoma mammario [10]. Al contrario, esistono diversi studi a supporto della chemio-prevenzione, una strategia terapeutica che tramite l'utilizzo di farmaci, alimenti o sostanze naturali previene e contrasta l'insorgenza e lo sviluppo di tumori. Chemio-prevenzione è un termine ingannevole, rimanda alla chemioterapia pur non avendo connessioni con essa e sarebbe più corretto il termine "terapia preventiva", ad indicare un trattamento farmacologico in persone sane con l'obiettivo di evitare/prevenire lo sviluppo tumorale [11][12]. Si sottolinea come la chemio-prevenzione abbia due obiettivi principali: la prevenzione primaria, somministrazione di farmaci o sostanze naturali a individui sani ma ad alto rischio, con l'obiettivo di prevenire l'insorgenza del cancro, e la prevenzione secondaria, farmaci o sostanze naturali vengono somministrati a persone che hanno già avuto il cancro, con l'intento di prevenire le recidive. Il tamoxifene è la terapia preventiva più utilizzata e il suo impiego è stato inserito nella chemoprevenzione sulla base dell'utilizzo nella prevenzione secondaria del cancro al seno, che, già da molti anni, determina una ridotta

incidenza di tumore della mammella controlaterale in soggetti operati per carcinoma mammario [13].

Il tamoxifene è un modulatore selettivo del recettore degli estrogeni (SERMs)<sup>2</sup> di prima generazione, i SERMs sono un gruppo di molecole con azione in parte anti-estrogenica ed in parte estrogeno-simile. In particolare questo farmaco a livello dell'epitelio mammario è un antagonista del recettore estrogenico, mentre a livello uterino e osseo, sul medesimo recettore, agisce come agonista (preservando la densità minerale ossea, BMD) [14]. In merito alla chemioprevenzione con tamoxifene sono stati condotti diversi studi clinici randomizzati di cui i più importanti sono NSABP P1 [15], Royal Marsden [16], Istituto Tumori di Milano [17]. Il tamoxifene non è il solo SERMs ad essere stato indagato, sono stati condotti studi clinici randomizzati anche sulla molecola del raloxifene, più tollerabile ma meno efficace in termini di chemioprevenzione[18].

Sulla base delle evidenze disponibili, sia la Food and Drug Administration (FDA) che il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) hanno approvato l'uso di tamoxifene e raloxifene per la chemioprevenzione nelle donne ad alto rischio di carcinoma mammario in Inghilterra. Questo include donne con carcinoma lobulare in situ, iperplasia duttale atipica dopo exeresi, o con mutazioni patogene nei geni BRCA1 o BRCA2. In Europa, tuttavia, l'uso dei SERMs per la chemioprevenzione non è autorizzato e viene considerato off-label[11]. L'AIFA, con la determina del 09/11/2017, ha inserito il tamoxifene nell'elenco dei farmaci erogabili a totale carico del SSN per il trattamento preventivo del carcinoma mammario in donne ad alto rischio [19].

Dal momento che il tamoxifene ed il raloxifene vengono mal tollerati da parte delle pazienti per la prevenzione primaria del cancro al seno, come possibili agenti chemopreventivi, sono stati valutati anche gli inibitori dell'aromatasi di terza generazione non steroidei (exemestane, letrozolo, anastrozolo). Essi agiscono inibendo

---

<sup>2</sup>Per l'approfondimento sul tamoxifene si veda paragrafo 1.2.1. Il tamoxifene.

l'enzima aromatasi, molecola che catalizza la conversione di androgeni in estrogeni, e quindi hanno attività antiestrogenica indiretta. Attualmente esistono solo due studi clinici randomizzati di fase 3 a supporto di questa terapia. Il primo, e più recente, è lo studio IBIS-II condotto in doppio cieco su una popolazione di 3864 donne ad alto rischio di sviluppare carcinoma mammario e ha valutato l'efficacia di Anastrozolo<sup>3</sup> rispetto al placebo in chemioprevenzione, riportando risultati statisticamente significativi nella riduzione del rischio nel gruppo dei soggetti trattati [20] [21]. Il secondo è lo studio NCIC CTG MAP.3 che condotto in maniera analoga, ha valutato l'efficacia di Exemestane rispetto al placebo in chemioprevenzione, riscontrato un'incidenza significativamente ridotta dal punto di vista statistico di carcinoma mammario nel gruppo che ha assunto Exemestane (25mg/die per 5 anni). Lo studio non ha riscontrato differenze significative negli eventi avversi gravi, ma ha rilevato un aumento dei sintomi associati all'Exemestane, come vampate di calore, dolori articolari e muscolotendinei, e diarrea. Nonostante tutto, l'incidenza di osteoporosi non è stata valutata in modo sistematico, rendendo complessa la valutazione del rapporto costo-beneficio a causa dell'imaturità dello studio [22]. L'uso degli inibitori dell'aromatasi per la chemioprevenzione non è attualmente approvato in nessun Paese, pertanto il loro impiego è fuori indicazione [11].

### **Prevenzione secondaria o screening nella popolazione generale**

La seconda forma di prevenzione, che riveste un ruolo cruciale, è la prevenzione secondaria mirata ad effettuare diagnosi precoce tramite esami strumentali, in quanto sulla base degli studi è emerso che nelle fasi iniziali sono maggiori le possibilità di guarigione [9]. Le possibili strategie includono la diagnosi precoce mediante autopalpazione/ecografie periodiche/visite senologiche periodiche, che comportano un'attenta osservazione dei sintomi iniziali della malattia a livello individuale, e lo

---

<sup>3</sup>Anastrozolo e Exemestane sono trattati approfonditamente nella sezione: Terapia endocrina adiuvante nel carcinoma mammario.

screening di massa mediante mammografia, un intervento di sanità pubblica rivolto a una popolazione asintomatica specifica, selezionata in base a caratteristiche di rischio, affinché possa trarre beneficio da tale procedura. Il guadagno della diagnosi precoce è quello di offrire trattamenti maggiormente efficaci e meno invasivi con una riduzione della mortalità, un impatto psicologico positivo e l'abbattimento dei costi legati ai trattamenti più aggressivi [19]. I test di screening devono garantire un'elevata sensibilità e specificità, oltre a essere economici e non invasivi [23][24]. Di conseguenza, l'autopalpazione, l'esame clinico della mammella e l'ecografia non sono considerati sufficientemente efficaci per lo screening, mentre la mammografia è attualmente ritenuto il test di screening più efficace. Le ultime Linee guida europee per lo screening mammografico sono state pubblicate nel 2019 e sono state redatte dalla European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC) [25]. Le raccomandazioni per la popolazione generale secondo le Linee guida ECIBC sono:

- Età 40-45 anni: nessuno screening.
- Età 45-49 anni: screening con mammografia ogni 2-3 anni.
- Età 50-69 anni: screening con mammografia ogni 2 anni.
- Età di 70-74 anni: screening con mammografia ogni 3 anni.

Le raccomandazioni per le donne considerate ad alto rischio di sviluppare tumore al seno riportano come i controlli periodici devono essere iniziati all'età di 25 anni o 10 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane [19]. La popolazione di donne considerate ad alto rischio racchiude:

- Mutazione BRCA1 e/o BRCA2.
- Pregressa radioterapia toracica tra i 10 ed i 30 anni.
- Sindrome di Li-Fraumeni, Cowden o Bannayan-Riley-Ruvalcaba.

In queste pazienti viene fatto screening annuale mediante Risonanza Magnetica Mammaria (RM) con Mezzo di Contrasto (MdC). Qualora venga eseguita la RM con MdC, non deve essere eseguita anche la mammografia.

### **1.1.3 Classificazione**

Il carcinoma della mammella può presentare un decorso clinico molto diverso anche in pazienti con tumori apparentemente simili per caratteristiche clinico-patologiche. Dal momento che si tratta di una patologia molto eterogenea, per una migliore definizione della malattia e al fine di eseguire una corretta diagnosi e somministrare una corretta terapia, in Italia, si utilizza una classificazione istologica che indaga le caratteristiche cito-istologiche del campione in associazione ad una classificazione molecolare che considera il profilo di espressione genica delle cellule tumorali. Infine, i dati clinici e strumentali (compreso esame fisico, le analisi del sangue, le analisi ematochimiche, i marcatori tumorali e gli esami strumentali come radiografie, ecografie, scintigrafie, TC e RMN) insieme ai risultati anatomo-patologici vengono utilizzati per determinare l'estensione della malattia utilizzando il sistema TNM [26].

#### **Classificazione istologica**

La vigente classificazione anatomo-patologica dei tumori della mammella, datata 2019 e redatta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), prevede i tipi istologici riportati nella tabella 8.1 visibile in *Appendice* [26]. Tale classificazione consente di distinguere da quale tipo di cellule ha avuto origine il tumore, per esempio dalle cellule galattofore duttali, mucipare o lobulari. In base alla capacità delle cellule tumorali di oltrepassare la membrana basale e invadere altri tessuti rispetto a quello da cui hanno avuto origine, vengono descritti come “non invasivi” o

“invasivi”. Il carcinoma duttale invasivo o infiltrante non di tipo speciale costituisce il 70%-80% di tutte le varianti di carcinoma invasivi della mammella [26].

### **Classificazione molecolare**

Dal momento che il carcinoma della mammella è una malattia eterogenea, per caratterizzare in maniera più accurata possibile ciascuna neoplasia mammaria, sono state introdotte tecniche di analisi di espressione genica mediante metodica di “DNA microarray chip” che hanno consentito di individuare quattro tipologie principali di carcinoma invasivo sulla base dell’espressione genica:

- Luminal A: neoplasie con marcata espressione dei recettori ormonali;
- Luminal B: neoplasie che, pur esprimendo i recettori ormonali, hanno un rischio di recidiva elevato, presentano più elevato indice proliferativo correlato ad alta espressione dei geni di proliferazione;
- HER 2-enriched: caratterizzati dalla presenza di espressione di HER2;
- Basal like: neoplasie caratterizzate dall’assenza di espressione dei recettori ormonali, assenza di HER2 e da un aumentata espressione delle citocheratine basali (ad esempio CK5/6 e CK14) [26].

Le indagini molecolari effettuate sul tumore della mammella hanno consentito di identificare le cosiddette “firme genetiche”, ovvero specifici pattern di espressione genica associati alla prognosi (sopravvivenza senza malattia, siti di recidiva, sopravvivenza globale) e alla risposta ai trattamenti [11]. Similmente, utilizzando come metodica d’indagine la tecnica di immunoistochimica, è stata suggerita dall’ultimo Consenso di St Gallen un’altra classificazione che si basa sull’espressione del recettore per gli estrogeni, del recettore per il progesterone, di HER-2 e di Ki-67 [11] [27][28]. Mediante questa analisi si individuano 3 sottotipi di carcinoma mammario:

1. Sottotipo ER/PgR positivo: corrispondente ai sottotipi Luminal A e Luminal B, che sono potenzialmente sensibili alla terapia ormonale.
2. Sottotipo HER-2 positivo: associato al sottotipo omonimo, potenzialmente reattivo a farmaci specifici come Trastuzumab, Pertuzumab, Lapatinib, e TDM-1.
3. Sottotipo triplo-negativo: identificato con il sottotipo Basal-like, caratterizzato dall'assenza di espressione di ER, PgR, e HER-2, risultando quindi insensibile ai farmaci target-specifici [28].

In questo progetto di tesi ci si concentra principalmente sul sottotipo ER/PgR positivo.

### **Classificazione TNM**

La classificazione internazionale TNM viene impiegata per definire l'estensione della malattia. Il sistema TNM attualmente in uso è stato rivisto nel gennaio 2018 dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC- ottava edizione) e comprende una classificazione anatomica basata sull'estensione anatomica della malattia (T, N e M) ed una classificazione prognostica (Prognostic Stage Group) che aggiunge il grado tumorale, lo stato dei recettori ormonali e lo stato di HER2. La classificazione AJCC 2017 (Ottava edizione) AIOM è visibile nella tabella 8.2 in *Appendice*.

Il sistema TNM classifica il carcinoma in cinque stadi distinti, da 0 a 4, sulla base delle combinazioni dei valori T, N e M. Lo stadio 0 rappresenta un carcinoma in situ. Lo stadio 4 rappresenta un carcinoma metastatico.

Gli stadi del carcinoma vengono ulteriormente suddivisi in base alla loro progressione. Gli stadi 0, I, IIA e IIIA sono considerati stadi iniziali della malattia, in questi stadi, il carcinoma non si estende oltre la mammella o i linfonodi ascellari. Gli stadi IIIB e IIIC rappresentano una malattia localmente avanzata dove il carcinoma

è inizialmente non operabile. Lo stadio IV è considerato una malattia avanzata o metastatica. Vedi tabella 8.3 in *Appendice*.

### **1.1.4 Terapia**

#### **Malattia iniziale (Carcinoma duttale/lobulare in situ DCIS, con o senza microinvasione)**

##### **- Terapia loco regionale**

Il trattamento chirurgico, coadiuvato dal trattamento radiante, rappresenta la terapia locale del carcinoma mammario. Il primo trattamento chirurgico studiato per il carcinoma della mammella si basava sulla mastectomia radicale secondo Halsted, esso prevedeva l'asportazione della mammella, della cute sovrastante, dei muscoli pettorali e dei linfonodi ascellari [29]. Successivamente, è stata introdotta la mastectomia radicale modificata, con le varianti secondo Patey e Madden, che ha ridotto l'invasività preservando il muscolo grande pettorale o entrambi i muscoli pettorali [29]. Migliorando la conoscenza della biologia del carcinoma mammario, recentemente, sono state introdotte tecniche di mastectomia con risparmio della cute sovrastante e del complesso areola-capezzolo. Gli interventi conservativi, come la quadrantectomia associata a ricostruzioni oncoplastiche, sono diventati la prima scelta per la malattia iniziale, combinati con la radioterapia per ridurre le recidive locoregionali [19]. La valutazione dei linfonodi ascellari è essenziale per completare la stadiazione, migliorare il controllo locoregionale e aumentare la sopravvivenza. La biopsia del linfonodo sentinella, standard per i pazienti con carcinoma mammario iniziale (stadio I-II) e linfonodi clinicamente negativi, permette di evitare la dissezione linfonodale ascellare (DLA) se non sono presenti metastasi linfonodali, riducendo le complicanze come il linfedema [30].

La DLA (con asportazione di almeno 10 linfonodi [31]) rimane necessaria in caso di:

- Linfonodi ascellari clinicamente sospetti.
- Linfonodo sentinella positivo con macrometastasi.
- Mancato reperimento del linfonodo sentinella.
- Tumori T4 o carcinoma infiammatorio[30].

La radioterapia postchirurgica è cruciale per eliminare residui tumorali microscopici e ridurre le recidive locali ed è sempre indicata dopo la chirurgia conservativa e deve comprendere l'intera mammella residua. Lo schema standard prevede 50 Gy in 25-28 frazioni, mentre uno schema ipofrazionato di 42,5 Gy in 16 frazioni può essere un'alternativa [19]. L'irradiazione dei linfonodi locoregionali è controversa, ma indicata in presenza di 4 o più linfonodi positivi, o 1-3 linfonodi positivi con fattori di rischio. Dopo mastectomia radicale, la radioterapia è indicata in caso di [32]:

- Tumore primitivo > 5 cm.
- 4 o più metastasi linfonodali ascellari.
- Margini di resezione infiltrati.
- Infiltrazione di cute, muscolo pettorale o parete toracica.

Il trattamento deve iniziare dopo la guarigione della ferita chirurgica, solitamente entro 8-20 settimane dall'intervento, per evitare un aumento del rischio di recidiva locale [32].

#### **- Terapia sistemica adiuvante**

Negli anni, in seguito al trattamento chirurgico, si è consolidato il trattamento sistemico adiuvante ottenuto mediante polichemioterapia (CMF, antracicline, taxani)

[33], con la terapia endocrina adiuvante (tamoxifene, inibitori dell'aromatasi, LHRH analogo) [34] e con la terapia biologica (anti-HER2) [35]. Queste terapie non si escludono a vicenda, ma possono essere combinate in diversi modi. I fattori da valutare per scegliere la/le terapia/e da usare nella singola paziente sono:

- Fattori prognostici influenzanti il rischio di recidiva di malattia (età, dimensioni neoplasia, numero linfonodi metastatici, istologia, grado istologico, invasione vascolare etc.);
- Fattori predittivi di risposta alla terapia;
- Benefici attesi ed effetti collaterali attesi;
- Comorbidità paziente;
- Preferenza paziente [9].

***Terapia endocrina adiuvante:*** nelle pazienti con carcinoma mammario ormonoresponsivo, caratterizzato dall'espressione di ER e/o PgR in almeno l'1% delle cellule tumorali, l'ormonoterapia adiuvante diminuisce il rischio di recidiva e di mortalità. Tale terapia non è indicata nei tumori che non esprimono i recettori ormonali (ER e PgR <1%). La decisione riguardante il tipo e la durata della terapia endocrina da impiegare deve considerare lo stato menopausale della paziente e il suo specifico rischio di recidiva [9].

#### *- Premenopausa*

Secondo le "Linee Guida AIOM 2023" il trattamento è da valutare in base al rischio. Nelle donne a basso rischio di recidiva viene impiegato in via preferenziale il tamoxifene 20 mg al giorno per via orale per 5 anni [34]. Al contrario, nelle donne ritenute ad alto rischio di recidiva è considerato fondamentale il ruolo della soppressione ovarica mediante LHRH analogo in associazione a tamoxifene. E' stata condotta una revisione sistematica Cochrane, dalla quale è emerso che, dalla combinazione

della soppressione ovarica con il tamoxifene, si ha una riduzione del rischio di recidiva e morte [36]. La soppressione ovarica può essere associata anche agli inibitori dell'aromatasi, che, pur presentando maggiori effetti collaterali (osteoporosi, disturbi dell'umore, del sonno etc.), riducono ulteriormente il rischio globale di recidiva ed il rischio di recidiva a distanza. Tale terapia, compatibilmente con le preferenze delle pazienti, è ritenuta la migliore nelle donne a più alto rischio di ricaduta [37] [38]. Dopo i 5 anni di terapia con Tamoxifene si è visto che eseguire ulteriori 5 anni con inibitori dell'aromatasi apporta un beneficio clinicamente e statisticamente significativo in termini di sopravvivenza nelle donne che nel corso del trattamento sono andate in menopausa [39] [40].

#### - *Menopausa*

Il trattamento d'elezione è costituito dagli inibitori dell'aromatasi di terza generazione (exemestane, anastrozolo, letrozolo) sia nel caso di strategia upfront (somministrati per 5 anni) sia nel caso di strategia switch (prima 2-3 anni di tamoxifene e a seguire 2-3 anni di inibitori dell'aromatasi)[41] [42] <sup>4</sup>.

***Chemioterapia:*** regimi polichemioterapici sono da preferire rispetto ai monochemioterapici nelle pazienti con tumore al seno operato e candidate al trattamento chemioterapico adiuvante. Secondo le Linee guida AIOM 2023, la prima scelta è rappresentata da regimi di terza generazione, che includono antracicline e taxani, poiché offrono vantaggi superiori in termini di Sopravvivenza Libera da Malattia e Sopravvivenza Globale rispetto ai regimi di seconda generazione (antracicline senza taxani) e di prima generazione (ciclofosfamide, methotrexate, 5-fluorouracile). Esempi di questi regimi includono:

- TAC: docetaxel, adriamicina, ciclofosfamide.
- TEC: docetaxel, epirubicina, ciclofosfamide.

---

<sup>4</sup>La trattazione è approfondita nel *parafraso 1.2 Terapia endocrina adiuvante nel carcinoma mammario*.

- FEC: fluorouracile, epirubicina, ciclofosfamide, seguito da docetaxel.
- AC: adriamicina, ciclofosfamide, seguito da paclitaxel.
- EC: epirubicina, ciclofosfamide, seguito da paclitaxel [9].

**Terapia a bersaglio molecolare:** nel caso delle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo candidate alla chemioterapia adiuvante, è pratica consolidata considerare come prima opzione terapeutica il trastuzumab, un anticorpo monoclonale diretto contro il dominio extracellulare di HER2, per una durata di un anno [35]. La maggior parte degli studi che hanno utilizzato trastuzumab in fase adiuvante hanno dimostrato un vantaggio significativo in termini di Sopravvivenza Libera da Malattia. Mentre, il vantaggio in termini di Sopravvivenza Globale si ottiene quando il trattamento con trastuzumab viene iniziato in concomitanza con il trattamento a base di antracicline e taxani (es.AC→paclitaxel) e successivamente viene protratto da solo in monoterapia fino al completamento dell'anno. [43]. La terapia anti-HER2 comporta un aumento del rischio di cardiotossicità, tuttavia questo rischio è limitato al periodo di trattamento.

### **Malattia localmente avanzata**

La definizione di malattia localmente avanzata include un insieme eterogeneo di tumori nei quali risulta controindicato procedere in prima istanza con l'intervento chirurgico, in quanto le dimensioni o l'infiltrazione locoregionale del tumore non consentirebbero un'eradicazione chirurgica completa. Tra questi rientrano i tumori in stadio IIIB, IIIC e il carcinoma infiammatorio [41]. In tali situazioni, si adotta una strategia terapeutica integrata che combina terapia sistemica, chirurgia e radioterapia. Inizialmente, si somministra un trattamento sistemico primario, che solitamente utilizza combinazioni di chemioterapici contenenti antracicline e taxani, ossia i regimi di ultima generazione utilizzati con successo anche in terapia adiuvante. Nei casi HER-2 positivi, il trastuzumab deve essere sempre incluso insieme

alla chemioterapia primaria. La terapia endocrina primaria è un'opzione per le pazienti postmenopausali con carcinoma mammario che esprime recettori ormonali, utilizzando inibitori dell'aromatasi come prima linea di trattamento. Tuttavia, non ci sono ancora evidenze sufficienti per l'efficacia di questa terapia nelle pazienti premenopausali [41]. L'impiego della terapia sistemica primaria è raccomandato anche per le pazienti con carcinoma mammario operabile (stadio I, II, IIIA) che sarebbero altrimenti candidate alla mastectomia, con l'obiettivo di rendere possibile un intervento chirurgico conservativo [44].

### **Malattia avanzata**

Al momento della diagnosi, circa il 7% dei tumori della mammella viene diagnosticato in fase oramai avanzata/metastatica. Inoltre, il 20-30% dei casi di carcinoma mammario si ripresenta come recidiva avanzata in pazienti che hanno già ricevuto un trattamento neo/adiuvante. Gli obiettivi principali del trattamento della malattia metastatica sono: prolungare la sopravvivenza, ridurre o ritardare i sintomi e migliorare la qualità della vita. Sebbene il trattamento abbia un intento palliativo, un piccolo numero di pazienti (2-3%) può ottenere una lunga sopravvivenza. La scelta del trattamento dovrebbe essere personalizzata, tenendo conto delle caratteristiche cliniche e biologiche del tumore, oltre che delle condizioni e preferenze della paziente [41]. Le opzioni terapeutiche per il trattamento sistemico includono tre principali categorie: terapia endocrina, chemioterapia e terapia mirata. Nei casi di tumori endocrino-sensibili, la terapia endocrina è preferita come prima linea, poiché può offrire una sopravvivenza paragonabile alla chemioterapia, ma con un impatto minore sulla qualità della vita. La scelta della terapia endocrina dipende dallo stato menopausale della paziente e dalle terapie precedentemente ricevute.

Per i tumori HER-2 positivi, la terapia mirata è la prima scelta. Nei tumori endocrino-sensibili, questa terapia può essere combinata con la terapia endocrina,

specialmente con inibitori dell'aromatasi nelle pazienti in postmenopausa. Mentre, nei tumori che non esprimono recettori ormonali, la terapia mirata può essere associata alla chemioterapia. I farmaci di questa categoria includono trastuzumab, pertuzumab, lapatinib e T-DM1. Inoltre, i farmaci antiangiogenetici come bevacizumab, che è diretto contro il VEGF, possono aumentare l'efficacia dei taxani e sono indicati per la malattia HER-2 negativa.

Nei casi in cui il tumore non esprime né recettori ormonali né HER-2, la chemioterapia rimane l'unica opzione di trattamento, eventualmente in combinazione con farmaci biologici antiangiogenetici come bevacizumab. La scelta del regime chemioterapico deve considerare i farmaci precedentemente utilizzati, i dosaggi e l'intervallo libero da malattia. Se l'intervallo è superiore a 12 mesi, si può considerare l'uso dello stesso farmaco, mentre intervalli inferiori indicano resistenza e richiedendo l'utilizzo di farmaci diversi. La polichemioterapia, quando possibile, è più efficace della monochemioterapia, che è preferibile per pazienti con scarse condizioni di salute o anziane. I farmaci altamente attivi includono antracicline, taxani, alcaloidi della vinca, fluoropirimidine orali e eribulina. I farmaci moderatamente attivi includono ciclofosfamide, fluorouracile, metotrexate, mitoxantrone, mitomicina C, cisplatino, carboplatino, gemcitabina e ifosfamide [19][41].

## **1.2 Terapia endocrina adiuvante nel carcinoma mammario**

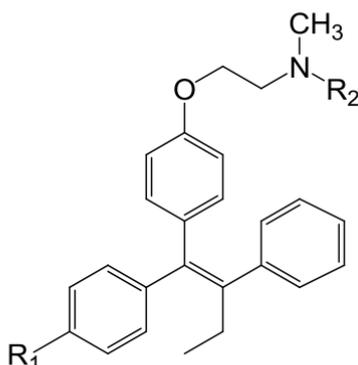
Gli estrogeni circolanti nelle donne in stato premenopausale per la maggior parte sono prodotti a livello delle ovaie. Già dai primi del '900, è noto come l'ovariectomia bilaterale (con conseguente deprivazione estrogenica) riesca a comportare, in donne in premenopausa, la regressione del tumore alla mammella anche in fase avanzata [45]. In seguito all'ingresso nella postmenopausa, le ovaie non sono più funzionanti,

gli estrogeni circolanti non vengono azzerati, ma solo diminuiti, in quanto continuano ad essere prodotti in quantità minime dai tessuti periferici. Come già anticipato, la maggior parte delle terapie endocrine per il cancro al seno prevede l'inibizione di qualche aspetto della biologia degli estrogeni e, attualmente, quelle più utilizzate sono gli inibitori dell'aromatasi (AI) o il tamoxifene ± GnRH agonisti, anche chiamati ormoni di rilascio degli ormoni luteinizzanti (LHRH agonisti) nelle pazienti in premenopausa. Tali terapie vengono protrate per 5 anni (da tenere in considerazione un'estensione della terapia di altri 3-5 anni) o, nelle donne in post-menopausa, monoterapia con Tamoxifene 2-3 anni + AI per altri 2-3 anni [46] [47].

### **1.2.1 Tamoxifene**

Il tamoxifene è una molecola sintetica appartenete alla classe dei trifeniletileni non steroidei facente parte dei cosiddetti SERM (Modulatori Selettivi dei Recettori per gli Estrogeni). È stato il primo farmaco ormonale ad essere utilizzato nel trattamento del carcinoma mammario in fase iniziale e avanzata rappresentando per lungo tempo lo standard di riferimento. Sintetizzato nel 1966 ha ricevuto l'approvazione della FDA nel 1970. Il tamoxifene viene assunto per via orale con posologia di 20 mg una volta al giorno, il suo assorbimento a livello del tratto gastrointestinale è molto veloce con biodisponibilità del 100%. Tale farmaco, ed i suoi metaboliti, si legano al recettore estrogenico competendo con il beta-estradiolo. Così facendo, l'espressione dei geni estrogeno-indotti, viene inibita inclusi i geni coinvolti nel processo di proliferazione e trasformazione maligna delle cellule nei tumori estrogeno-dipendenti [48]. Pertanto, tale molecola effettua un'azione maggiormente citostatica che citotossica, rallentando la proliferazione delle cellule tumorali, inibendo la loro progressione nella fase G1 del ciclo cellulare. [49].

Figura 1.1: *Molecola di tamoxifene*



**(Tamoxifene)  $R_1 = H$ ,  $R_2 = CH_3$**

Il tamoxifene non è un antagonista puro del recettore degli estrogeni. Esso si comporta da antagonista sui recettori del tessuto mammario, agonista sull'osso e parziale agonista sull'endometrio. Il parziale agonismo del tamoxifene, nelle donne in postmenopausa, offre diversi vantaggi quali il miglioramento nel profilo lipidico sierico, con una diminuzione dei livelli di LDL e, a livello dell'osso, aiutando a prevenire una diminuzione della densità minerale ossea (BMD), riducendo così il rischio di fratture e contrastando l'osteoporosi [50]. Al contrario, nelle donne in premenopausa riduce la BMD seppur non aumentando il rischio di fratture [51]. In entrambe le categorie di donne (pre e post menopausa) l'azione agonista del tamoxifene, se l'assunzione viene protratta per lungo tempo, comporta effetti collaterali non trascurabili fra cui l'aumento del rischio di cancro uterino e l'aumentata predisposizione ad eventi tromboembolici e infarto[52]. L'esistenza di gravi effetti collaterali ha limitato l'impiego del tamoxifene, portando l'attenzione sulla durata ottimale del trattamento e sul rapporto rischio-beneficio associato all'uso dei SERMs. Gli studi indicano che la durata ideale della terapia con tamoxifene è di 5 anni: prolungare questo periodo non incrementa i benefici, ma aumenta la probabilità di effetti avversi a lungo termine [41]. Come visto in precedenza <sup>5</sup>, l'utilizzo del tamoxifene

<sup>5</sup>Si veda sezione 1.1.4, Terapia endocrina adiuvante.

può essere associato all'impiego di LHRH analogo in donne in premenopausa per sopprimere la funzione ovarica. Tale farmaco può essere preso in considerazione nella strategia switch (prima 2-3 anni di tamoxifene e a seguire 2-3 anni di inibitori dell'aromatasi) [41].

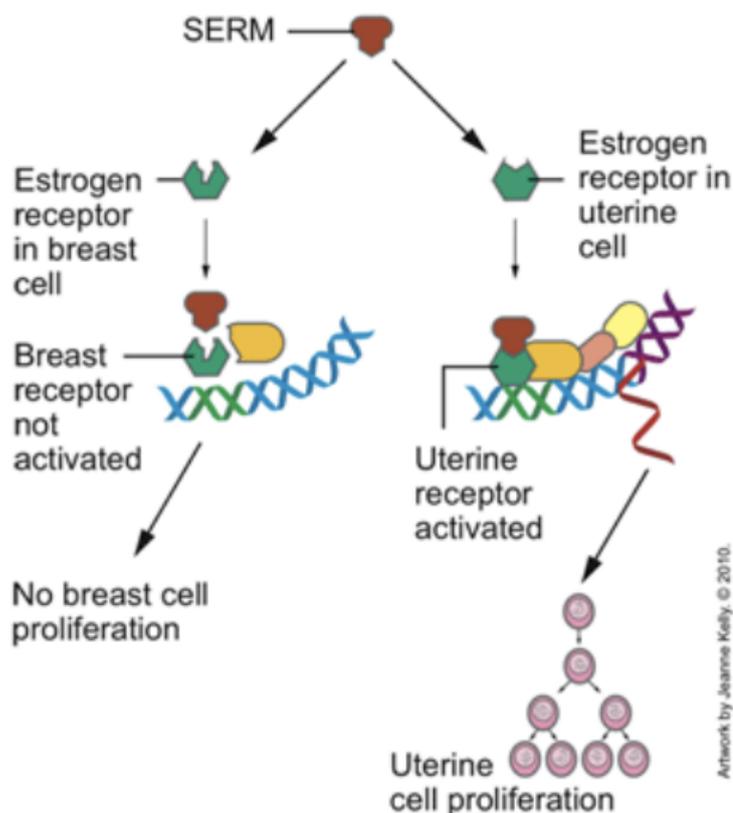


Figura 1.2: Meccanismo d'azione del tamoxifene

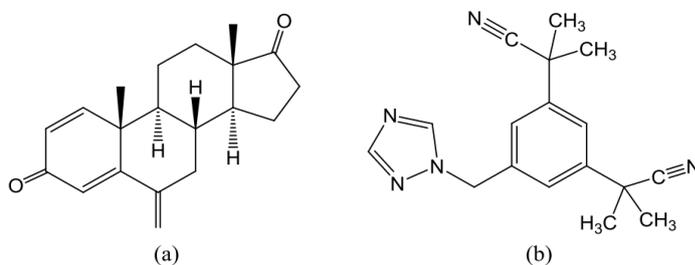
## 1.2.2 Inibitori delle Aromatasi (AI)

Gli AI sono attualmente raccomandati per il trattamento del carcinoma mammario in fase iniziale e avanzata nelle donne in postmenopausa, in particolare in quelle che non tollerano il tamoxifene o che sono a maggior rischio di recidiva [53]. Recentemente è stata posta l'attenzione su una loro possibile applicazione anche a scopo chemiopreventivo<sup>6</sup> [22] [20]. Nelle donne con carcinoma mammario in postmenopausa

<sup>6</sup>Si veda sezione 1.1.2, Prevenzione primaria.

la produzione di estrogeni è quasi completamente svolta dalle aromatasi periferiche (non ovariche), soprattutto quelle presenti nel tessuto adiposo sottocutaneo. In uno studio del 2003 si è visto come i livelli ematici di estrogeni in postmenopausa siano direttamente correlati con il body-mass index (tessuto adiposo)[54]. Il complesso enzimatico dell'aromatasi rientra nella famiglia del citocromo p-450, promuove la creazione di estrogeni dagli androgeni, specificatamente promuove la conversione di androstenedione in estrone (E1) e di testosterone in estradiolo (E2).

Figura 1.3: Molecole di exemestano (a) e anastrozolo (b)



La maggior parte dei carcinomi al seno manifesta un'attività aromatasi all'interno del tumore stesso. Questa attività influenza notevolmente i livelli di estrogeni interni alla neoplasia giustificando una concentrazione di estradiolo nel tessuto tumorale che può essere anche 10 volte superiore ai valori nel plasma [55] [56].

Gli inibitori dell'aromatasi agiscono inibendo in modo competitivo l'enzima aromatasi, portando così a una soppressione totale della sintesi di estrogeni, soprattutto nelle donne in postmenopausa. Tuttavia, nelle donne in premenopausa, si verifica un blocco parziale della sintesi di estrogeni a causa dell'aumento dei livelli di gonadotropine dovuto all'attivazione di un circuito a feedback. Questo circuito, attivato dai bassi livelli di estrogeni circolanti, porta all'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisogonadi che risulta nella stimolazione dell'aromatasi ovarica, superando così il blocco enzimatico indotto farmacologicamente. Questi inibitori possono essere utilizzati in questo contesto per bloccare l'enzima aromatasi intratumorale che non è soggetto al controllo delle gonadotropine ipofisarie.

A differenza del tamoxifene, che ha un'attività agonistica parziale responsabile sia di un effetto protettivo a livello osseo che di un aumentato rischio di tumori uterini e tromboembolie venose, gli inibitori dell'aromatasi non presentano questi effetti grazie al loro diverso meccanismo d'azione [53]. Gli inibitori dell'aromatasi, vengono suddivisi in due gruppi in base alla struttura chimica:

1. Inibitori Steroidei: sono steroidi con struttura simile all'androstenedione. Bloccano in maniera irreversibile l'azione dell'aromatasi in quanto si legano allo stesso sito di legame del substrato enzimatico. Un esempio di questo tipo di inibitori è l'exemestane.
2. Inibitori Non Steroidei: hanno una struttura non steroidea e bloccano in modo reversibile l'azione dell'aromatasi in quanto agiscono legandosi al gruppo eme dell'enzima. In questo caso, il blocco della produzione di estrogeni dipende dalla somministrazione continua del farmaco e quindi dalla sua presenza costante. Esempi di questi inibitori includono anastrozolo e letrozolo.

Un'altra classificazione suddivide gli inibitori dell'aromatasi in tre gruppi: inibitori dell'aromatasi di prima, seconda e terza generazione. Quelli attualmente impiegati sono di terza generazione, essi si contraddistinguono in quanto a differenza dei primi due gruppi possono essere assunti per via orale e non modificano significativamente la steroidogenesi surrenalica (mantengono invariati i livelli basali di cortisolo ed aldosterone) [57]. La posologia degli inibitori delle aromatasi di terza generazione è di 1 compressa da 25 mg al giorno, da assumere a stomaco pieno per tutta la durata del trattamento. Gli inibitori delle aromatasi sono controindicati in caso di: stato premenopausale e recettori ormonali negativi. In letteratura, numerosi trials clinici, hanno confermato la superiorità della terapia endocrina a base di AI rispetto al tamoxifene in termini di Sopravvivenza Libera da Malattia (Disease Free Survival-DFS). La metanalisi Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) [42] ha

arruolato pazienti affette da carcinoma mammario in fase iniziale, in postmenopausa trattate con terapia radicale locoregionale. Tale metanalisi ha confrontato studi clinici randomizzati controllati che comparavano: somministrazione di tamoxifene per 5 anni vs AI per 5 anni con somministrazione per 2-3 anni di tamoxifene vs AI per 5 anni entrambe le terapie seguite da 3-2 anni di AI. Le pazienti che avevano assunto AI per 5 anni, rispetto a quelle sottoposte a terapia con tamoxifene per il medesimo tempo, hanno presentato una riduzione del 15% della mortalità specifica per carcinoma mammario a 10 anni dalla diagnosi [41] [42]. Sono tre le strategie di somministrazione attualmente impiegate per il trattamento adiuvante con AI:

1. Strategia Upfront: somministrazione di AI in monoterapia per 5 anni;
2. Strategia Switch: somministrazione sequenziale di tamoxifene per 2-3 anni seguito da AI per 3-2 anni;
3. Strategia Extended: prevede il prolungamento della terapia endocrina con AI per ulteriori 5 anni dopo i primi 5 anni di terapia con tamoxifene.

Ricapitolando, la terapia di prima scelta prevede l'uso di AI, che può essere somministrato secondo due strategie principali. La prima è la strategia "upfront" e la seconda è la strategia "switch". L'uso del tamoxifene come terapia singola per un periodo di 5 anni nelle donne in postmenopausa è considerato un approccio di seconda scelta. Questo è particolarmente vero se la paziente rifiuta di assumere inibitori dell'aromatasi o se esistono controindicazioni all'uso degli stessi. Per le donne in menopausa che hanno già completato 5 anni di monoterapia con tamoxifene, si potrebbe considerare la strategia "extended". Questa strategia prevede l'uso di AI come monoterapia per un ulteriore periodo di 5 anni [58]. Per le donne in premenopausa, il trattamento con inibitori dell'aromatasi (AI) è considerato un approccio di seconda scelta, dopo il tamoxifene. Se ci sono controindicazioni o effetti tossici associati al tamoxifene, questo può essere sostituito con una monoterapia a base di

analoghi dell'LHRH farmaci che comportano la soppressione ovarica. In alternativa, si può optare per una terapia combinata che include sia analoghi dell'LHRH che AI. In questo caso, l'analogo dell'LHRH dovrebbe essere somministrato per tutto il periodo di trattamento con l'AI. Questo assicura un approccio terapeutico efficace e sicuro per le pazienti in premenopausa [59] [41].

### **Soppressione ovarica (SOFT)**

La soppressione ovarica viene da anni impiegata in corso di chemioterapia allo scopo di preservare la fertilità e da qualche anno impiegata in seguito alla chemioterapia con lo scopo di aumentare l'efficacia delle terapie endocrine adiuvanti. Il trattamento viene condotto mediante un farmaco analogo dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRHa) chiamato LHRH-agonista. L'International Breast Cancer Study Group (IBCSG) nel 2023 ha pubblicato un aggiornamento sugli studi clinici SOFT e TEXT [60]. Questi studi hanno esaminato l'efficacia della terapia endocrina adiuvante nelle donne premenopausali con carcinoma mammario sensibile agli ormoni. Prima dei risultati di questi studi, il tamoxifene era considerato il trattamento standard per le donne premenopausali con tumori sensibili agli ormoni, in seguito le cose sono cambiate. Gli studi SOFT e TEXT sono stati ideati per determinare se l'aggiunta della soppressione ovarica potesse ridurre il rischio di recidiva nelle donne giovani che ricevevano tamoxifene e se i risultati potessero essere ulteriormente migliorati combinando l'inibitore dell'aromatasi, exemestane, con la soppressione ovarica. Nello studio SOFT, si è osservato che l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene ha ridotto del 24% il rischio di recidiva rispetto al solo tamoxifene. Questo beneficio clinico è stato particolarmente notevole nelle donne più giovani, sotto i 35 anni. Un'ulteriore riduzione del rischio di recidiva è stata osservata con l'uso di exemestane in combinazione con la soppressione ovarica. L'uso della soppressione ovarica ha anche mostrato un beneficio in termini di sopravvivenza globa-

le, in particolare nelle donne che sono rimaste in premenopausa dopo aver ricevuto la chemioterapia adiuvante [61]. L'analisi combinata degli studi TEXT e SOFT ha confermato un beneficio clinico con exemestane rispetto al tamoxifene in combinazione con la soppressione ovarica, mostrando un miglioramento nella sopravvivenza libera da malattia e una riduzione del rischio di metastasi [60].

### **1.3 Valutazione del metabolismo osseo nell'osteoporosi indotta dalla terapia endocrina adiuvante**

L'osteoporosi è una patologia sistemica ad andamento cronico che colpisce il sistema scheletrico. Questa malattia si manifesta in due modi: un aspetto quantitativo, che si riferisce alla riduzione della densità minerale ossea (BMD), e un aspetto qualitativo, che riguarda le modifiche alla struttura tissutale sia a livello macro che micro. Le modifiche scheletriche comportano un indebolimento osseo con un incremento del rischio di fratture. L'osteoporosi può essere primaria come conseguenza dell'invecchiamento (osteoporosi senile) o della menopausa (osteoporosi menopausale) e secondaria correlata a diverse cause farmacologiche e/o patologiche. Una delle tante cause di osteoporosi secondaria è rappresentata dalla terapia endocrina adiuvante per il carcinoma mammario ormonoresponsivo a base di inibitori delle aromatasi e di tamoxifene.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ritiene che il gold stand per la diagnosi di osteoporosi sia la densitometria ossea con tecnica dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA). Tale esame misura la BMD intesa come rapporto tra contenuto minerale osseo e superficie ossea esaminata ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) [62]. Come distretti vengono valutati le vertebre lombari (da L1 a L4) ed il collo del femore [63]. Nei pazienti metabolici puri, durante la pratica clinica, il rischio di frattura viene valutato, più che in base al BMD, sulla base di un T-score (numero di deviazioni standard rispetto al

picco di massa ossea) [63]. Secondo le linee guida dell'OMS, l'interpretazione dei risultati della DEXA nelle donne in post-menopausa si basata sui risultati ottenuti a livello del collo del femore ed è la seguente [63]:

- Normale: T-score è compreso tra +2.5 e -1.0;
- Osteopenia: T-score è compreso tra -1.0 e -2.5;
- Osteoporosi: T-score è inferiore a -2.5;
- Osteoporosi severa: T-score è inferiore a -2.5 con presenza di una o più fratture da fragilità.

È importante sottolineare come la diagnosi densitometrica citata precedentemente sia solo uno degli aspetti che portano alla diagnosi complessiva. Questa può essere confermata come diagnosi clinica solo dopo aver effettuato una valutazione completa attraverso una diagnostica differenziale dei segni e sintomi clinici. Inoltre, il cut off di malattia determinato dal T-score non corrisponde necessariamente alla soglia terapeutica. Questo perché ci sono altri fattori, sia scheletrici che extrascheletrici, che influenzano il rischio di frattura per l'individuo e la decisione di avviare o meno un trattamento farmacologico [64]. Il rischio fratturativo dell'osteoporosi va identificato mediante una combinazione di più variabili quali la riduzione della BMD e di variabili indipendenti da essa in maniera parziale o totale quali i traumi a bassa energia (semplici attività quotidiane o cadute involontarie dalla posizione eretta) [64] [65].

Sebbene, l'efficacia delle terapie endocrine adjuvanti nell'aumentare gli anni di sopravvivenza privi di malattia nelle donne con tumore della mammella, sia oramai consolidata da anni, solo di recente si sta ponendo attenzione agli effetti collaterali che queste hanno nei pazienti lungosopravvivenenti. L'evento avverso farmaco correlato all'endocrinoterapia adjuvante più comunemente sperimentato dalle donne in trattamento è la diminuzione della BMD fino ad una condizione di osteoporosi

secondaria. Gli estrogeni svolgono un ruolo chiave nel prevenire il riassorbimento osseo, di conseguenza, qualsiasi trattamento che porta a una riduzione degli estrogeni può causare una diminuzione della densità ossea. Questo fenomeno è noto come “perdita ossea indotta dal trattamento del cancro” (Cancer treatment-induced bone loss - CTIBL), poiché questa perdita di massa ossea è spesso associata alla terapia endocrina utilizzata nel trattamento del cancro alla mammella. Le pazienti che assumono terapia endocrina adiuvante dopo essere guarite dalla patologia oncologica possono essere definite “oncometaboliche” in quanto presentano caratteristiche comuni sia ai pazienti oncologici (chemioterapia, terapia endocrina adiuvante) sia ai pazienti metabolici puri (osteopenia e osteoporosi).

In merito alla tipologia di terapia endocrina impiegata, studi clinici randomizzati controllati hanno dimostrato come il rischio di sviluppare fratture sia più alto in donne trattate con AI rispetto a quelle trattate con tamoxifene. Tale discrepanza è maggiore in corso di trattamento e si riduce al termine dello stesso [51]. Il tamoxifene pur comportando una riduzione della BMD nelle donne in premenopausa, non è associato ad un aumento del rischio di fratture [51]. Al contrario in donne in post menopausa il suo impiego è dimostrato preservi la BMD; nonostante questo beneficio la Food and Drug Administration statunitense non ha approvato il suo impiego per la prevenzione dell’osteoporosi in nessuna popolazione. Le donne che ricevono il trattamento con tamoxifene per il cancro al seno non dovrebbero comunque saltare il test della BMD raccomandato per la loro categoria. Un recente studio ha mostrato come il rischio fratturativo associato agli IA fosse il 17% in più rispetto al gruppo controllo con placebo e del 35% in più rispetto al gruppo controllo in terapia con tamoxifene [51]. Il risultato rispetto al gruppo tamoxifene è coerente con lo studio EBCTCG [42]. Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che un precedente trattamento con tamoxifene può ridurre il rischio di fratture associato all’AI. Ulteriori studi sono necessari per confermare questa ipotesi diagnostica. Un AI steroideo (exemesta-

ne) con proprietà leganti irreversibili può influire sulla salute delle ossa in modo diverso rispetto agli AI non steroidei (letrozolo e anastrozolo) con proprietà leganti reversibili [66]. Tuttavia, studi più attuali non hanno mostrato alcuna differenza tra i sottogruppi di AI steroidei e non steroidei nella valutazione del rischio differenziale di frattura tra gli AI e tra gli AI e il tamoxifene. Questo dato è coerente con i risultati di altri due studi: uno studio giapponese chiamato Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) [67] e il MA.27 [68] che confronta l'anastrozolo non steroideo con l'exemestane steroideo. Dal momento che gli AI costituiscono il trattamento endocrino adiuvante di elezione per le pazienti in postmenopausa affette da carcinoma mammario, si è reso necessario un trattamento protettivo dell'osso a base di antiriassorbitivi (AR) a basso dosaggio [64]. Come visto in precedenza gli AI possono essere utilizzati in associazione a LHRH-agonisti, nelle pazienti in premenopausa, come trattamento sostitutivo quando il tamoxifene non viene tollerato. In questa popolazione, trattandosi di donne giovani, il livello di estrogeni nel sangue è più alto e quindi la riduzione ormonale (ossia la diminuzione del livello plasmatico di estrogeni con la terapia) sarà maggiore, comportando un riassorbimento osseo più significativo [69]. In queste donne la diminuzione di BMD è particolarmente grave, questo viene sottolineato anche dal trial ABCSG-12 [70].

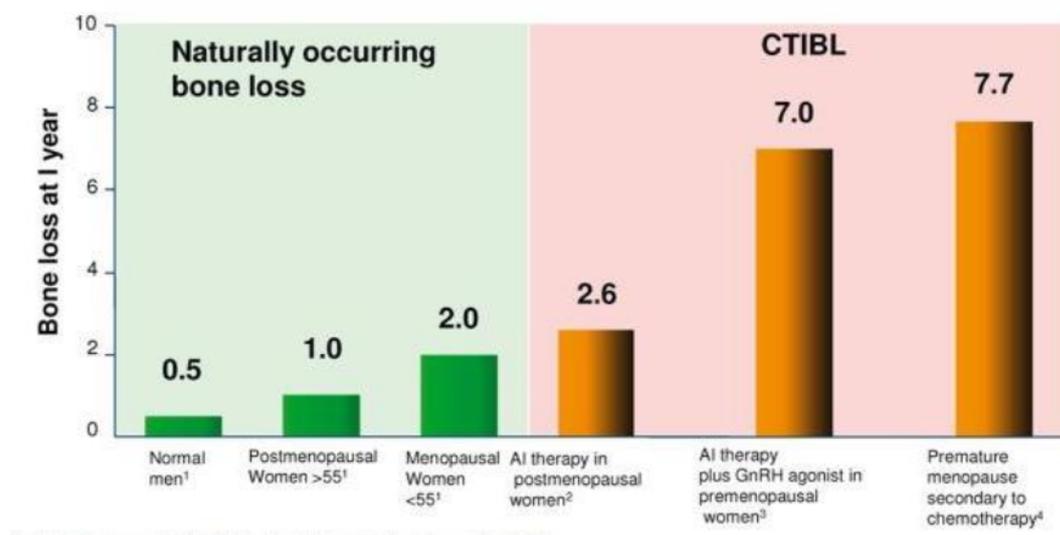
Concludendo, il tumore della mammella e i suoi trattamenti, nello specifico la terapia endocrina adiuvante con AI contribuiscono significativamente alla perdita di massa ossea. Il tumore, anche in assenza di metastasi ossee, può influenzare direttamente il metabolismo dell'osso agendo sugli osteoclasti aumentandone l'attività tramite il rilascio di TGF o PTH-RP da parte delle cellule tumorali [71].

La chemioterapia può indurre da sola soppressione ovarica riducendo i livelli di estrogeni circolanti, o può essere correlata ad un precedente stato postmenopausale. Ne consegue che la diminuzione della BMD nelle pazienti in trattamento per carcinoma mammario è fortemente più rapida e severa rispetto a quella osservata durante

la menopausa fisiologica [72].

Nelle pazienti metaboliche pure la BMD diminuisce del 3% all'anno per i primi due anni e poi si stabilizza intorno all'1% all'anno. Invece, con la terapia AI, la perdita di BMD continua per tutta la durata del trattamento e rimane costante intorno al 2% all'anno [73]. È stimato che oltre il 30% delle pazienti in terapia con AI svilupperanno osteoporosi negli anni successivi all'inizio del trattamento.

Figura 1.4: *Perdita ossea fisiologica versus CTIBL in pazienti femmine in menopausa [74].*



La valutazione del metabolismo osseo indotto dalla terapia endocrina avviene mediante:

- Indagini strumentali: Densitometria Ossea, Tomografia computerizzata quantitativa, Ultrasonografia quantitativa, Diagnosi delle fratture vertebrali sintomatiche e asintomatiche.
- Indagini bioumorali: Marker di formazione ossea, Marker di riassorbimento osseo (si ricorda il Telopectidi C-terminali del collagene di tipo I - CTX).

### 1.3.1 Gestione della CTIBL

La terapia ormonale adiuvante, utilizzata nelle donne affette da carcinoma mammario provoca un marcato ipoestrogenismo a livello tissutale. Questo comporta un'accelerazione significativa del ricambio osseo, che porta rapidamente ad un aumento del rischio di fratture da fragilità. Questo rischio è in gran parte indipendente dalla densità minerale ossea (BMD) [75]. La CTIBL secondaria alla terapia endocrina adiuvante è molto precoce e si manifesta sin dal primo anno di trattamento ormonale adiuvante [76]. In diversi studi clinici controllati randomizzati è emerso come il rischio fratturativo sia più elevato nelle pazienti che utilizzano gli AI rispetto al tamoxifene con tassi di frattura compresi tra il 5 e l'11% [77].

Nei pazienti oncometabolici, il BMD T-score, a differenza di quanto appena detto, non può essere utilizzato per stimare il rischio di frattura per due motivi: il primo perchè il valore T-score  $-2,5$  è validato solo per il rischio di frattura nell'osteoporosi post-menopausale ed il secondo perchè il BMD in CTIBL è spesso normale o moderatamente ridotto anche in presenza di fratture vertebrali [78]. In assenza di dati a riguardo si può dire che in questa categoria di pazienti non è mai stata validata una soglia densitometrica di cut-off per l'inizio della terapia anti-frattura. Di per sé la terapia ormonale adiuvante comporta un rischio sufficiente di frattura tale da giustificare la terapia con antirassorbitivi [78][64]. Non è stato ancora definito un tempo preciso per iniziare il trattamento per prevenire la CTIBL e le fratture correlate anche se ci sono studi che indicano che prima la si inizia minore è la riduzione di BMD e di eventi clinici fratturativi [79]. Le linee guida internazionali raccomandano di utilizzare il livello di massa ossea come punto di riferimento per la terapia. Nel corso del tempo, si è sviluppata una tendenza verso un approccio più conservativo, considerando i livelli di densità minerale ossea molto vicini alla norma (tra  $-1$  e  $-2$  T-score), specialmente quando sono presenti altri fattori di rischio indipendenti per le fratture [80] [64] [81]. Nelle linee guida italiane per la

gestione della CTIBL, come forma di prevenzione primaria nelle donne affetta da carcinoma mammario, la Società Italiana di Oncologia Medica (AIOM) raccomanda l'inclusione degli inibitori del riassorbimento osseo fin dall'inizio della terapia ormonale. La raccomandazione deriva da ricerche che indicano come l'avvio precoce del trattamento antiriassorbitivo per prevenire la CTIBL sia più efficace nel ridurre il rischio di fratture ossee rispetto a un inizio terapeutico ritardato [82] [83]. In tali pazienti viene data di default una supplementazione di vitamina D e calcio che deve essere avviata in anticipo rispetto all'inizio della terapia con gli antiriassorbitivi. La vitamina D svolge un ruolo fondamentale nel metabolismo del calcio, favorisce il riassorbimento del calcio nell'intestino tenue, stimola la sua liberazione dalle ossa e ne limita l'escrezione attraverso i reni. Inoltre, agisce direttamente sugli osteoblasti, le cellule responsabili della formazione del tessuto osseo, inducendoli a produrre osteocalcina e IL-1. Infine, facilita il reclutamento dei precursori degli osteoclasti, le cellule che degradano il tessuto osseo, ai siti di riassorbimento. Concludendo, promuove lo sviluppo delle funzioni degli osteoclasti maturi. Questo processo è fondamentale per il mantenimento dell'equilibrio tra formazione e degradazione del tessuto osseo. Normalmente, i valori adeguati di vitamina D sono compresi tra i 30 e i 100 ng/ml: si considera quindi insufficienza un valore tra 20 e 30, carenza un valore al di sotto di 20 e grave carenza per valori inferiori a 10. Diversi studi sono andati ad analizzare l'efficacia dei bisfosfonati a basso dosaggio nell'aumentare la BMD nei pazienti a rischio di CTIBL, tuttavia, nessuno di essi aveva come scopo la valutazione della riduzione del rischio di frattura, per cui la loro effettiva efficacia non è dimostrata [81] [64] [80]. Unicamente il Denosumab alla dose di 60 mg, somministrato ogni 6 mesi, ha dimostrato efficacia nella riduzione delle fratture nelle donne affette da carcinoma mammario trattate con inibitori dell'aromatasi e negli uomini con carcinoma prostatico sottoposti a blocco androgenico [84]. Non è ancora chiaro quanto tempo dovrebbe durare il trattamento con BP o denosumab nelle

donne affette da tumore mammario. Tuttavia, è ragionevole suggerire che tale terapia dovrebbe essere mantenuta per tutta la durata del trattamento con GnRH e/o AI. Dai risultati dei diversi Trials clinici randomizzati, sembra che l'interruzione della terapia ormonale adiuvante possa ridurre il numero di fratture. Inoltre, sembra che una certa quantità di massa ossea possa essere recuperata dopo l'interruzione del trattamento. Questi risultati necessitano di ulteriori conferme attraverso studi futuri [85] [86].

Di seguito, nella tabella 1.1, è possibile osservare le categorie di pazienti oncologici a rischio di CTIBL e trattati con antiassorbitivi (bisfosfonati e denosumab) a basse dosi.

Tabella 1.1: *Pazienti oncologici a rischio di CTIBL e trattati con AR a basse dosi, modificata da Campisi et al 2024 [87].*

<b>Categorie di pazienti</b>	<b>Trattamento antitumorale</b>	<b>Terapia AR indicata</b>
Pazienti operate con tumore alla mammella con recettori ormonali positivi	AI, tamoxifene, LH-RH-analoghi (eventualmente associati ad altri farmaci)	AR a "basse dosi"*
Pazienti con tumore alla prostata ormonosensibile non metastatico	Androgenodeprivazione (LH-RH agonisti e/o antian-drogeni; LH-RH antagonisti) (eventualmente associati ad altri farmaci ormonali)	AR a "basse dosi"*
Pazienti con tumore alla mammella con recettori or-monali positivi, metastatiche, senza metastasi ossee	AI, tamoxifene, LH-RH-analoghi (eventualmente associati ad altri farmaci)	AR a "basse dosi"*
Pazienti con tumore alla mammella maschile (senza metastasi ossee)	Varie terapie	AR a basse dosi*
Pazienti con tumore alla mammella in pre-menopausa senza recettori ormonali espressi	Chemioterapia inducente amenorrea	AR a "basse dosi"*
Pazienti con tumore alla pro-stata ormonosensibile meta-statico (con e senza metastasi ossee)	Androgenodeprivazione (LH-RH agonisti e/o antian-drogeni; LH-RH antagonisti) (eventualmente associati a chemioterapia e/o altri farmaci ormonali)	AR a "basse dosi"*
Pazienti con CP castration resistant, metastatici, senza metastasi ossee	Androgenodeprivazione associata ad altri farmaci	AR a "basse dosi"*

## Capitolo 2

# FARMACI ASSOCIATI ALLO SVILUPPO DI OSTEONECROSI DEI MASCELLARI

In accordo con la letteratura corrente, nonostante i differenti meccanismi di azione, i farmaci associati a sviluppo di MRONJ si dividono in due categorie[88]:

1. Farmaci con prevalente attività antiassorbitiva: bisfosfonati e denosumab.
2. Farmaci con prevalente attività antiangiogenetica: bevacizumab, sunitinib.

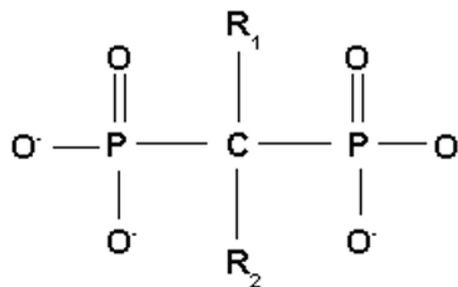
Recentemente sono state individuate ulteriori molecole appartenenti alla classe dei farmaci antineoplastici, a cui sono stati associati casi isolati di MRONJ. Trattandosi di casi sporadici non è possibile affermare una correlazione certa, è necessario attendere ulteriori studi, completi ed approfonditi che possano confermare o escludere tale rapporto con la MRONJ. I farmaci in questione sono: Antiangiogenetici (VEGF mediati: bevacizumab, aflibercept), Inibitori delle tirosin chinasi (TKI: sunitinib, sorafenib, cabozantinib, axitinib) e Inibitori del target della rapamicina (mTORI: temsirolimus, everolimus). Queste molecole trovano impiego in svariate patologie oncologiche quali mammella, polmone, prostata, mieloma multiplo, rene,

tratto gastrointestinale, melanoma [89][90]. Per il trattamento della CTIBL in donne con tumore alla mammella in pre e post menopausa e in uomini affetti da tumore alla prostata vengono impiegati unicamente i farmaci ad azione antirassorbitiva (bisfosfonati e denosumab).

## 2.1 Bisfosfonati (BP)

I bisfosfonati sono una delle classi di farmaci più prescritte al mondo per la cura delle patologie scheletriche e sono stati i primi ad essere approvati per il trattamento dell'osteoporosi, sia primaria che secondaria. Tale classe di farmaci rappresenta la prima scelta nel trattamento di patologie ossee benigne (osteometaboliche) e maligne (oncologiche ed ematologiche). La differenza di trattamento fra le due categorie di malattia consta nel dosaggio impiegato. Alte dosi per il trattamento delle metastasi ossee di alcuni tumori solidi (es. carcinoma mammario, carcinoma prostatico), mieloma multiplo, trattamento dell'iperglicemia maligna. Basse dosi per patologie del metabolismo osseo quali osteoporosi, Morbo di Paget e osteogenesi imperfetta. I BP creano un legame molto forte con l'idrossiapatite, componente minerale dell'osso, fissandosi selettivamente sulle superfici soggette ad elevato rimodellamento dove la sostanza inorganica è maggiormente esposta [91].

Figura 2.1: *Struttura chimica dei Bisfosfonati.*



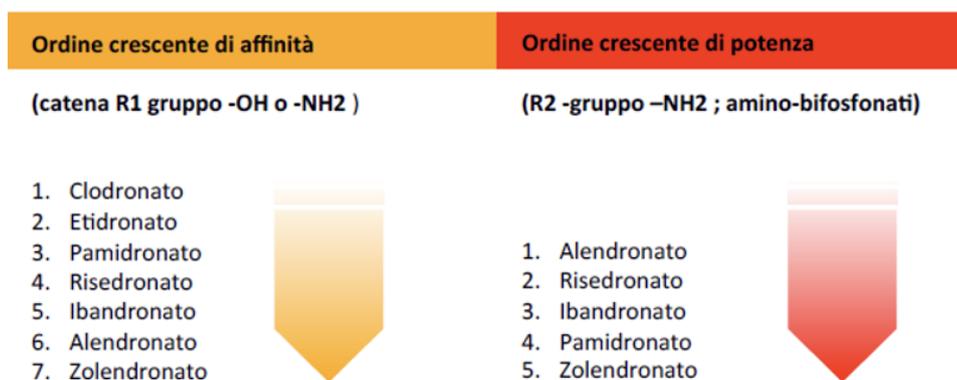
Analoghi sintetici del pirofosfato si compongono di due catene fosforiche unite

da un atomo di carbonio a sua volta legato a due catene laterali R1 e R2. La presenza o meno di un gruppo amminico nella catena laterale R2, distingue i bisfosfonati in due classi farmacologiche:

- non amminobisfosfonati: etidronato, tiludronato, clodronato;
- amminobisfosfonati: neridronato, pamidronato, alendronato, ibandronato, risendronato, zoledronato.

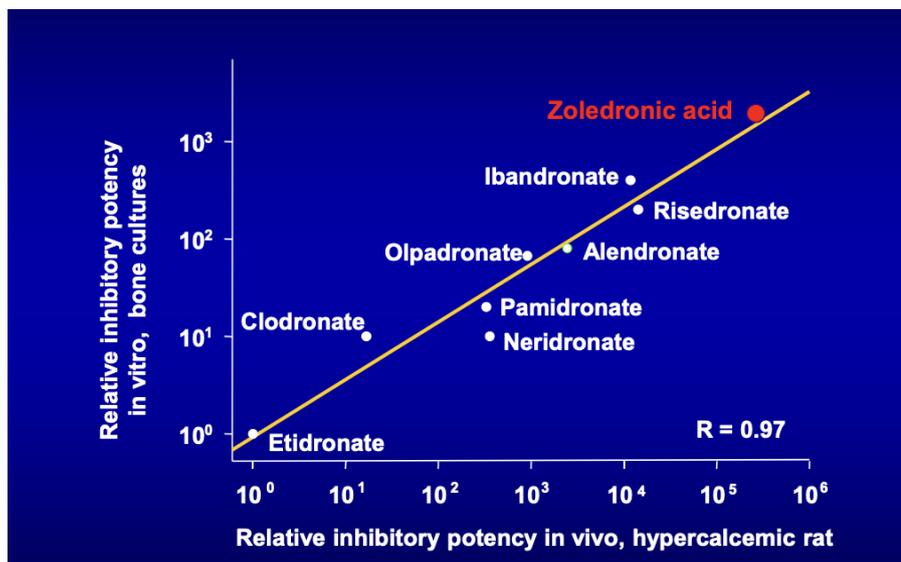
Questa differenza influenza notevolmente l'affinità per l'osso, la biodisponibilità e la potenza antiriassorbitiva. Gli aminobisfosfonati hanno una potenza fino a 10000 volte superiore rispetto ai non aminobisfosfonati e una maggiore affinità con l'osso [91].

Figura 2.2: Ordine crescente di affinità e potenza dei bisfosfonati secondo gli studi di Nancollas et al. 2006 e di Roelofs et al. 2006 [92][93].



Un'altro criterio di differenziazione di questi farmaci è la differente via di somministrazione. In corso di prevenzione/trattamento dell'osteoporosi i BP che vengono impiegati possono essere assunti per via orale (os), come l'alendronato (70 mg una volta alla settimana) e il risedronato (35 mg una volta alla settimana o 75 mg per due giorni consecutivi al mese). Un unico BP, l'ibandronato, può essere assunto sia per via orale alla dose di 150 mg una volta al mese sia per via endovenosa (ev) alla dose di 3 mg ev ogni 3 mesi. L'Acido Zoledronico, fra i trattamenti per l'osteoporosi,

Figura 2.3: Efficacia dei diversi bisfosfonati secondo Green JR, et al.1994.



porosi, è il solo che viene somministrato 5 mg ev una volta all'anno [94]. Nel contesto del trattamento degli eventi maligni correlati allo scheletro (Skeletal-Related Events - SRE), specialmente per le metastasi ossee, la somministrazione di questi medicinali prevede un dosaggio notevolmente superiore rispetto a quella impiegata per l'osteoporosi. In aggiunta, il periodo raccomandato per la loro somministrazione è considerevolmente più corto rispetto a quello adottato per l'osteoporosi. In dettaglio, lo zoledronato da 4 mg ev viene somministrato ogni 3-4 settimane per le metastasi ossee [95]. Tali farmaci non possono essere somministrati a pazienti con clearance della creatinina inferiore a 35 ml/min in quanto, la componente in esubero che non si lega all'osso viene escretata immodificata dai reni [88].

### 2.1.1 Meccanismo d'azione

Ciò che consente ad un bisfosfonato di aumentare la BMD è il suo meccanismo d'azione che si fonda su due proprietà principali: la capacità di legarsi in maniera quasi indissolubile alla componente minerale dell'osso (l'idrossiapatite) e un effetto inibitorio a livello degli osteoclasti maturi [91]. La prima proprietà consente al farmaco di rimanere silente nell'osso fino al momento del suo rimodellamento, quando l'o-

osteoclasta si attiva in fase patologica e si dissolve l'idrossiapatite, a questo punto, si libera il bisfosfonato precedentemente inglobato nella matrice ossea. I bisfosfonati sono in grado di rimanere legati ai sali di calcio dell'osso per lunghissimo tempo (non identificabile con precisione, stimato in più di 10 anni), questo gli consente di avere un effetto terapeutico duraturo anche in seguito alla cessazione della terapia. La seconda proprietà consente ai BP, una volta disciolti dalla matrice, di entrare in relazione con gli osteoclasti e di inibirne l'azione.

I bisfosfonati non aminici subiscono un processo metabolico a livello cellulare, trasformandosi in una sostanza capace di interferire con l'adenosina trifosfato (ATP), molecola fondamentale per i processi energetici cellulari. Questi bisfosfonati imitano la struttura dell'ATP come controparti non idrolizzabili (simili al pirofosfato), provocando un deficit energetico negli osteoclasti e innescando la loro morte cellulare programmata [96].

Gli aminobisfosfonati hanno la capacità di inibire l'enzima noto come farnesilpirofosfato sintasi, un componente chiave del percorso metabolico dell'acido mevalonico. Questa inibizione impedisce la produzione di alcuni metaboliti cruciali (farnesil pirofosfato e geranyl pirofosfato) che sono necessari per la modificazione post-traduzionale, o prenilazione, di certe piccole proteine G, come il proto-oncogene H-Ras e il regolatore del citoscheletro Rho A. Senza la 'coda' prenilica, Ras e proteine simili non possono ancorarsi alla membrana cellulare per attivare le chinasi sensibili ai mitogeni (Mitogen-Activated protein Kinases; MAPKs). Questo interrompe la trasmissione dei segnali cellulari necessari per la proliferazione, causando alterazioni morfologiche che portano alla morte per apoptosi [97].

I bisfosfonati, seppur in maniera quantitativamente inferiore, agiscono anche a livello delle cellule endoteliali andando ad inibire la neoangiogenesi. Tale attività conferisce loro una, seppur ridotta, capacità antineoplastica.

Dal punto di vista clinico, dopo l'interruzione dei bisfosfonati, è possibile monito-

rare la persistenza della capacità di sopprimere il turnover osseo mediante l'analisi dei marcatori del metabolismo fosfo-calcico nel sangue come il telopeptide C-terminale del collagene di tipo I (CTX) [98]. Il CTX è un frammento del collagene di tipo I che costituisce oltre il 90% del tessuto osseo. Durante il rimaneggiamento dell'osso, numerosi frammenti di CTX vengono rilasciati nel flusso sanguigno e, successivamente eliminati. Il dosaggio del CTX viene utilizzato per monitorare le terapie ossee antiriassorbitive e per la diagnosi dell'osteoporosi. Questo esame viene spesso valutato insieme ad altri parametri plasmatici per studiare il metabolismo osseo, soprattutto in caso di menopausa. L'unità di misura impiegata è il pg/ml e il suo livello è generalmente più basso nelle donne in pre-menopausa, con valori compresi tra 100 e 573 pg/ml. Dopo la menopausa, il livello di CTX tende ad aumentare, arrivando fino a 1008 pg/ml. La terapia con bisfosfonati riduce il livello di CTX sierico, riportandolo all'interno del range fisiologico osservato nelle donne in pre-menopausa. D'altra parte, il denosumab, che ha un'attività antiriassorbitiva più potente, determina una soppressione del CTX sierico nella maggior parte dei pazienti [98].

### **2.1.2 Bisfosfonati e BMD**

Una metanalisi ha confrontato l'efficacia dei diversi bisfosfonati nella prevenzione delle fratture vertebrali, dell'anca e altre fratture, dimostrando come il loro utilizzo non sia sovrapponibile. Lo zoledronato ha comportato una riduzione delle fratture vertebrali e dell'anca maggiore rispetto agli altri BP. Il risedronato ha mostrato una maggiore riduzione delle altre tipologie di fratture [99].

In merito al ruolo dei bifosfonati nelle pazienti con tumore alla mammella in postmenopausa trattate con AET, i primi dati in letteratura risalgono agli anni '90. Tali dati risultano oramai anacronistici per cui le conoscenze attuali si basano sui seguenti studi:

- Ibandronato: il trial ARIBONE ha dimostrato l'impatto favorevole dell'ibandronato sulla BMD nelle donne in postmenopausa trattate con anastrozolo, con un guadagno netto a livello della colonna vertebrale lombare e modesto all'anca dopo 2 anni di trattamento [100].
- Risedronato: nel trial SABRE è stata segnalata un'incremento significativo della BMD sia a livello della colonna vertebrale lombare che dell'anca totale aggiungendo risedronato orale all'anastrozolo [101].

Questi risultati sono stati confermati da uno studio simile, il trial IBIS-II [102].

- Alendronato: uno studio ha esaminato l'effetto dell'aggiunta di alendronato orale e calcitriolo al trattamento con anastrozolo o letrozolo in pazienti con Early-BC. I risultati hanno mostrato un miglioramento significativo BMD solo alivello lombare ma, non a livello dell'anca nel gruppo alendronato rispetto al gruppo placebo [103]. Non è il farmaco di elezione per il trattamento della CTIBL.
- Zoledronato: è il farmaco più studiato in questa categoria di pazienti. Lo studio ABCSG-12 ha mostrato come, in donne con BC in premenopausa, la somministrazione di zoledronato 4 mg ev ogni 6 mesi (alto dosaggio), concomitante alla AET (doppio blocco con goserelin più tamoxifene o anastrozolo) ha portato a un aumento della BMD sia a livello della colonna vertebrale lombare che delle anche dopo 60 mesi [86]. Un altro studio ha mostrato come donne con BC in postmenopausa che hanno ricevuto letrozolo più zoledronato sin dalla fase iniziale, rispetto a quelle che lo hanno assunto ritardato, hanno ottenuto un effetto sul rimodellamento osseo rapido e sostenuto nel tempo per almeno 1 anno [79].

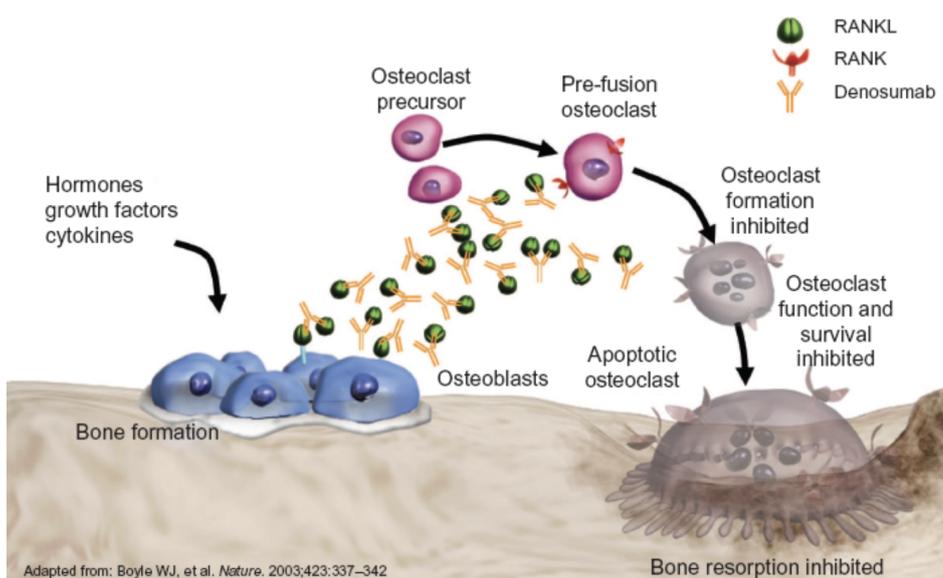
Lo studio clinico controllato randomizzato MA.27B ha evidenziato come la CTIBL possa essere gestita facilmente anche in pazienti con valori molto bassi di BMD

indipendentemente dall'AI utilizzato, con un'occorrenza molto rara di fratture cliniche [104]. Altri studi hanno dimostrato come la strategia immediata (inizio del bisfosfonato al momento dell'inizio dell'AI adiuvante) versus la strategia ritardata (bisfosfonato iniziato in seguito a calo della BMD o in caso di frattura non traumatica) apporti un beneficio significativo alla BMD nel braccio immediato rispetto a quello ritardato, sebbene questo guadagno nel BMD non si sia tradotto in una riduzione del rischio di frattura [79] [105].

## 2.2 Denosumab (Dmab)

Un altro farmaco impiegato nel trattamento contro l'osteoporosi è il Denosumab. Denosumab è un anticorpo monoclonale di tipo umano (IgG2) in grado di legarsi al recettore RANKL (attivatore del recettore del ligando del fattore nucleare kappa-B) con alta affinità e specificità, impedendo così l'interazione tra RANKL e il suo recettore RANK.

Figura 2.4: *Meccanismo di funzionamento della molecola di denosumab.*



Bloccando l'unione RANKL/RANK, si inibisce la formazione, la funzionalità e la sopravvivenza degli osteoclasti, riducendo così il processo di riassorbimento

osseo sia a livello corticale che trabecolare [106]. Nei pazienti osteoporotici viene impiegato con dosaggio di 60 mg sottocute (sc) ogni 6 mesi mentre nei pazienti con metastasi ossee viene prescritto alla dose di 120 mg sc ogni 3/4 settimane [107]. Come anticorpo monoclonale, il Dmab viaggia nel flusso sanguigno, si lega al RANKL presente nel fluido extracellulare e, viene successivamente eliminato dalla circolazione attraverso il sistema reticoloendoteliale, con un'emivita approssimativa di 26 giorni. Non essendo filtrato dai reni, tale farmaco può essere utilizzato anche in pazienti con insufficienza renale grave [107].

### **2.2.1 Denosumab e BMD**

In diversi studi clinici, il denosumab ha dimostrato di essere più efficace nel ridurre il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali (comprese quelle femorali) rispetto agli altri farmaci antiassorbitivi. Gnant et al., nello studio ABSG-18 ha osservato differenze consistenti nell'incidenza delle fratture tra i pazienti trattati con denosumab (5%) rispetto a quelli non trattati (9,6%). Inoltre, è stata osservata una differenza significativa in termini di tempo di sviluppo della prima frattura clinica [108].

A differenza dei bisfosfonati, il denosumab non viene incorporato nella matrice, ossea motivo per cui, la sua sospensione induce cambiamenti repentini nel rimodellamento osseo con una perdita ossea accelerata che non consente di mantenere i benefici ottenuti. Tale fenomeno è chiamato effetto rebound. Dopo 6 mesi dalla sospensione di denosumab, nei pazienti osteoporotici, è stata osservata una riduzione della BMD che sembra essere collegata ad un aumento della probabilità di sviluppare fratture [109]. Le linee guida e le raccomandazioni concordano sul fatto che la perdita ossea dovrebbe essere monitorata e dovrebbe essere considerato un intervento con bisfosfonati post trattamento con denosumab nei pazienti con diminuzione della BMD [110].

## **2.2.2 Eventi avversi degli antiriassorbitivi (bisfosfonati e denosumab)**

L'utilizzo dei farmaci antiriassorbitivi nella prevenzione e nel trattamento della CTIBL è sicuro. Gli eventi avversi farmaco specifici sono noti e gestibili.

La tollerabilità dei bisfosfonati dipende molto dalla via di somministrazione: possono dare nausea e vomito se assunti per via orale come l'alendronato o, necrosi tubulare acuta tossica se assunti per via endovenosa. Per tale motivo si consiglia di ingerire la pastiglia di alendronato a stomaco vuoto un ora prima della colazione o di non somministrare acido zoledronico in pazienti con insufficienza renale cronica [111].

Il denosumab, quando somministrato alla dose tipicamente prescritta per l'osteoporosi, ha dimostrato di essere sicuro. Questo è stato confermato sia dagli studi clinici che dai dati di monitoraggio post-commercializzazione. L'effetto collaterale più comune riscontrato è stato il dolore muscoloscheletrico [112].

L'evento avverso più comune dei farmaci antiriassorbitivi è l'osteonecrosi della mascella correlata all'uso di farmaci. L'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) è un evento avverso raro che può influenzare notevolmente la vita del paziente. Da prima, si pensava fosse dovuta unicamente ai bisfosfonati, in seguito, con l'immissione di nuovi farmaci nel mercato, è stata collegata anche all'utilizzo di antireumatici come il denosumab o farmaci antiangiogenetici. Per questo motivo, la condizione è stata rinominata come "Osteonecrosi della Mascella Correlata ai Farmaci (MRONJ)" [113]. Attualmente, data la mancanza di dati in letteratura, il rischio di sviluppare MRONJ nei pazienti con tumore alla mammella che ricevono basse dosi di farmaci antiriassorbitivi, somministrati per limitare il rischio di fratture ossee conseguenti alla CTIBL e/o per migliorare la prognosi della malattia tumorale è assimilabile a quello dei pazienti osteoporotici [87]. Ovvero è dello 0,03-0,05% secondo l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) e dell'1% secon-

do la Società Italiana di Chirurgia Maxillo Facciale- Società Italiana di Medicina e Patologia Orale (SICMF-SIPMO).

## **2.3 Gestione odontoiatrica del paziente oncologico in terapia con AR a basse dosi**

Per minimizzare il rischio di sviluppare MRONJ, l'approccio più efficace consiste nell'implementare le misure di igiene orale prima, durante e dopo il trattamento con farmaci correlati all'ONJ. Questo include una serie di pratiche odontoiatriche che possono contribuire a mantenere la salute della bocca e delle gengive [114]. Tuttavia, al momento, mancano dati concreti sull'efficacia di tali misure preventive primarie di MRONJ nei pazienti oncologici che sono candidati a terapia con AR a basse dosi. Questo potrebbe essere dovuto alla varietà dei protocolli suggeriti per la gestione della salute dentale e parodontale in questa particolare popolazione di pazienti. Pertanto, è necessaria ulteriore ricerca in questo campo per stabilire linee guida chiare e coerenti. Nell'ultimo joint report SIPMO-SIOMMMS del 2024, la categoria di pazienti oncologici a rischio di CTIBL candidati a terapia con AR a basse dosi, viene considerata sovrapponibile in termini di rischio di MRONJ a quella dei pazienti osteoporotici e così la loro gestione odontoiatrica [87]. Pertanto, è consigliabile che in vista di terapia con AR a basse dosi i pazienti si sottopongano a un controllo odontoiatrico, provvisto di OPT, entro i primi 6 mesi dall'inizio della terapia con anti-rassorbitivi. In questo contesto, dovrebbero essere eseguite tutte le procedure necessarie per ripristinare e/o mantenere la salute orale. Questo approccio proattivo mira ad eliminare foci infettivi presenti e a prevenire potenziali complicazioni future [88]. Nei pazienti oncologici non metastatici che hanno già iniziato la terapia con farmaci AR a basse dosi è fondamentale l'intervento di specialisti della salute orale per tutta la durata della terapia e, nel caso dei bifosfonati, anche dopo la

conclusione del trattamento. Si raccomandano controlli periodici, almeno ogni sei mesi, per mantenere una buona salute orale [88] [115].

La gestione odontoiatrica del paziente include vari trattamenti specialistici:

- procedure fondamentali e/o urgenti per eliminare i fattori scatenanti infettivi, per esempio: pulpite, pericoronite, osteite, ascessi, perimplantite, carie, trauma da protesi incongrue.
- Procedure non fondamentali e/o elettive: queste possono includere interventi di riabilitazione, trattamenti ortodontici, la sostituzione di riempimenti di amalgama per ragioni estetiche, e terapie parodontali o chirurgiche programmate.

Le procedure odontoiatriche possono essere classificate in chirurgiche o non chirurgiche. Sono state identificate due categorie principali: procedure “indicate”, strettamente legate alla prevenzione primaria di MRONJ e alla rimozione dei suoi fattori di rischio, e procedure “possibili”, non necessarie per la prevenzione di MRONJ e legate a finalità elettive, a meno che non ci siano controindicazioni specifiche per questa categoria di pazienti vedi figura 2.6.

Se un dente presenta patologia infettivo-infiammatoria, o se i trattamenti per salvarlo non hanno funzionato, è consigliato rimuoverlo per prevenire il rischio di MRONJ [116]. Per le persone che assumono AR a basse dosi da meno di tre anni e non hanno altri fattori di rischio (R0), potrebbe essere sufficiente rimuovere il dente. Ma, per le persone con un rischio maggiore (Rx), la rimozione del dente deve seguire procedure mediche specifiche. Queste includono la creazione di un lembo di tessuto, la rimozione delicata del dente, la modifica chirurgica delle parti ossee vicine (alveoloplastica) e la sutura del sito per aiutare la guarigione [88]. Spesso si raccomanda anche l'uso di antibiotici durante l'operazione per ridurre il rischio di MRONJ nei pazienti a rischio Rx [117].

Figura 2.5: *Ipotesi di gradiente di rischio per MRONJ in pazienti che ricevono AR a basse dosi.*

<b>R<sub>0</sub></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pazienti candidati (non ancora sottoposti) a trattamenti con farmaci AR</li> <li>- Pazienti già in trattamento con farmaci AR da meno di 3 anni (in corso o terminato) e che non presentano fattori di rischio sistemici aggiuntivi</li> </ul>
<b>R<sub>x</sub></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pazienti con assunzione di farmaci AR da più di 3 anni</li> <li>- Pazienti che assumono farmaci AR da meno di 3 anni in coesistenza con fattori di rischio sistemici aggiuntivi</li> </ul>

Figura 2.6: *Indicazioni per i pazienti in terapia con farmaci AR a basse dosi, modificata da Campisi, Bedogni et al., 2020*

Procedure non chirurgiche	
<b>Conservativa</b>	Indicata
<b>Endodonzia</b>	Indicata
<b>Ortodonzia</b>	Possibile
<b>Parodontologia non chirurgica</b>	Indicata
<b>Protesi</b>	Possibile
Procedure chirurgiche*	
<b>Chirurgia dento-alveolare</b>	Indicata
<b>Chirurgia ossea pre-implantare</b>	Possibile
<b>Implantologia</b>	Possibile**
<b>Parodontologia ed endodonzia chirurgica</b>	Indicata

**Note:**

\* Favorire la guarigione per prima intenzione delle mucose. A eccezione dei pazienti in terapia con Denosumab semestrale. L'assunzione di AR dovrebbe essere ripresa dopo la guarigione della mucosa orale (circa 4-6 settimane dopo le chirurgie).

\*\* Avvisare il paziente di rischio di MRONJ non definibile nel breve e soprattutto nel medio-lungo termine.

L'uso di impianti dentari e le operazioni preparatorie sono tecniche che si possono applicare, ma non sono consigliate, a prescindere dal tipo di medicinale o come viene somministrato. Il pericolo di MRONJ può manifestarsi poco dopo l'operazio-

ne di impianto o molto tempo dopo, quando l'impianto è già stato inserito da anni [118] [119]. Quest'ultimo caso è più comune. È fondamentale ponderare con cura i pro e i contro di queste tecniche e prendere in considerazione tutte le altre opzioni di trattamento. I pazienti devono essere ben informati del possibile rischio di MRONJ e di tutte le alternative per la sostituzione di un dente mancante [118] [119]. Per i pazienti malati di cancro, in terapia con AR a basse dosi, è importante discutere se ci sarà la possibilità di un cambio, da basse dosi a terapia con AR a dosi più alte, a causa dell'apparizione di metastasi ossee.

### **2.3.1 La vacanza terapeutica prima di procedure odontoiatriche invasive**

La "vacanza terapeutica preventiva" (prophylactic drug holiday) si riferisce alla sospensione temporanea o al rinvio dell'assunzione di farmaci antiriassorbitivi, nei pazienti che devono sottoporsi a interventi odontoiatrici, con l'obiettivo di ridurre il rischio di MRONJ [87]. Questa pratica si basa sull'idea che i bisfosfonati si accumulano maggiormente nelle aree ossee con un alto ricambio, come quelle con lesioni recenti. Sospendere temporaneamente il farmaco potrebbe quindi teoricamente limitare la deposizione dei BP nelle ossa coinvolte durante le procedure dentarie.

Tuttavia, ci sono due punti cruciali da considerare:

1. *Differenze tra BP e denosumab*: i BP rimangono nell'osso per un lungo periodo anche dopo la sospensione, continuando a esercitare il loro effetto di inibizione del turnover osseo [91]. D'altra parte, la sospensione del denosumab porta a un rapido aumento del turnover osseo, con conseguente perdita di BMD e aumento del rischio di fratture vertebrali [120].
2. *Controversie e mancanza di evidenze solide*: la sospensione preventiva del

trattamento per prevenire complicanze dentali è un argomento controverso e, non ci sono abbastanza prove scientifiche per formulare raccomandazioni definitive. È fondamentale che la decisione venga presa valutando attentamente il rapporto rischio-beneficio. Gli specialisti devono considerare il rischio di fratture e il dentista deve valutare il rischio di complicazioni dopo l'intervento. È particolarmente importante evitare una sospensione del denosumab per più di 30-40 giorni, data l'elevata possibilità di fratture.

In sostanza, la scelta di interrompere temporaneamente il trattamento deve essere ben ponderata, tenendo in considerazione i potenziali rischi di fratture e complicazioni post-operatorie.

I pazienti con tumore non metastatico trattati con farmaci AR per prevenire la CITBL ricevono dosi di bisfosfonati e denosumab simili a quelle utilizzate per l'osteoporosi. Se questi pazienti sono stati trattati per meno di tre anni e non presentano altri fattori di rischio per MRONJ, sono considerati a basso rischio e non è necessario interrompere la terapia [88] [121].

Nel caso di pazienti che assumono denosumab dopo aver utilizzato bisfosfonati, il rischio di MRONJ deve essere valutato cumulativamente, considerando la durata totale di entrambe le terapie. Una sospensione preventiva del trattamento può essere considerata solo per pazienti con un rischio elevato di MRONJ, come quelli trattati con BP per più di tre anni o con altri fattori di rischio sistemici come l'uso cronico di glucocorticoidi, diabete o artrite reumatoide [88]. La decisione deve essere presa in accordo con il medico, il dentista e il paziente.

Per i BP orali, la terapia può essere interrotta una settimana prima di un intervento odontoiatrico per evitare ritardi nella guarigione della mucosa e ripresa dopo 4-6 settimane. I pazienti trattati con zoledronato per via endovenosa possono posticipare l'infusione di uno o più mesi per permettere la guarigione completa della mucosa. Se è necessaria una procedura dentale urgente, è consigliabile aspettare almeno una

settimana dall'ultima infusione [88].

Per i pazienti in terapia con denosumab, gli interventi dentali devono essere programmati 4-5 mesi dopo l'ultima dose, rispettando i tempi per la successiva iniezione. Nei casi di maggiore rischio di MRONJ, l'intervento deve essere eseguito 5 mesi dopo l'ultima iniezione, con la successiva dose ritardata alla fine del sesto mese o all'inizio del settimo [122]. La modifica terapeutica deve essere discussa con il medico prescrittore [120].

### **2.3.2 La vacanza terapeutica dei farmaci AR a basso dosaggio in pazienti con MRONJ diagnosticata**

La "vacanza terapeutica" (therapeutic drug holiday) indica la sospensione temporanea dei farmaci antirassorbitivi per facilitare la guarigione nella MRONJ [87]. Tuttavia, le decisioni riguardo alla sospensione dei trattamenti AR sono ancora basate su prove limitate, e devono essere prese con attenta valutazione congiunta tra il medico che prescrive i farmaci, il dentista o il chirurgo maxillo-facciale, e il paziente. Esistono pareri contrastanti sull'efficacia della sospensione dei BP nel migliorare la MRONJ. Alcune raccomandazioni supportano la breve sospensione dei BP intorno alla procedura chirurgica per accelerare la guarigione, ma non raccomandano la sospensione a lungo termine a causa dell'effetto persistente di inibizione sul rimodellamento osseo [123] [124].

Il teriparatide (TPD), un trattamento anabolico per l'osteoporosi, è stato suggerito per favorire la guarigione ossea nella MRONJ, in quanto non presenta rischio di causare la condizione e può contribuire al ripristino del normale turnover osseo. Studi indicano che il TPD può migliorare significativamente la risoluzione dell'osteonecrosi ossea, soprattutto se utilizzato insieme ad altre terapie [125]. Tuttavia, l'uso prolungato del TPD nei pazienti con malattie neoplastiche attive richiede cautela ed è sconsigliato in pazienti con precedenti di radioterapia per metastasi ossee. In

Italia, l'uso del TPD per la MRONJ è considerato non conforme alle indicazioni autorizzate, richiedendo un piano terapeutico specifico per l'osteoporosi [87].

La sospensione del denosumab può aumentare il rischio di fratture vertebrali multiple a causa di un possibile effetto di rebound, pertanto non è generalmente raccomandata nei pazienti non metastatici trattati con la dose standard (60 mg ogni 6 mesi) [87].

Un'opzione clinica suggerita è quella di continuare la terapia con AR nei primi stadi della MRONJ (stadio 0 e 1) e considerare la sospensione solo nei casi più gravi (stadio 2 e 3), seguendo le linee guida proposte da Anastasilakis e colleghi [126].

## **2.4 Ripresa dei farmaci AR a basso dosaggio in seguito a trattamento/guarigione di MRONJ**

L'argomento cruciale della ripresa della terapia per prevenire fratture dopo la risoluzione della MRONJ è di grande interesse nella pratica clinica. Nonostante la scarsità di evidenze, la necessità di gestire efficacemente il rischio di fratture, specialmente in condizioni ad alto rischio come la CTIBL, rimane fondamentale una volta superata la complicazione della MRONJ.

Lo studio FREEDOM ha rilevato un'incidenza dello 0,36% di MRONJ tra pazienti trattati con denosumab per l'osteoporosi, che hanno sviluppato MRONJ e, che avevano ripreso la terapia dopo il trattamento della MRONJ. Consensi internazionali indicano la possibilità di riprendere la terapia con denosumab o bisfosfonati dopo la guarigione della MRONJ, sebbene le prove a supporto siano ancora limitate [127] [128]. Considerando le variabili cliniche individuali come il rischio di frattura preesistente, il tipo di terapia per la CTIBL e la presenza di terapie ormonali adiuvanti, si raccomanda di valutare la ripresa della terapia antirassorbitiva presso centri specializzati in patologie osteometaboliche, collaborando strettamente con

centri di medicina e chirurgia orale o maxillo-facciale. Questo approccio mira a ottimizzare la gestione del rischio di frattura e a garantire un'adeguata salute orale nei pazienti affetti da MRONJ, con una valutazione personalizzata basata sulle specifiche condizioni cliniche e terapeutiche di ciascun paziente.

## **Capitolo 3**

# **OSTEONECROSI DEI MASCELLARI FARMACO CORRELATA (MRONJ)**

L'osteonecrosi dei mascellari (ONJ) è una delle patologie oggi più discusse in ambito odontoiatrico. Tale patologia è stata identificata per la prima volta in pazienti sottoposti a terapia con bisfosfonati per via endovenosa da Marx e coll. nel 2003 [88]. Da allora in un breve lasso di tempo, sono stati documentati oltre 2400 casi di ONJ legata ai bisfosfonati, attraverso case-reports e studi clinici retrospettivi. Sono stati sviluppati anche sistemi di classificazione per la malattia, con proposte successive di integrazione e modifica in base alle nuove scoperte scientifiche. Tuttavia, il numero di casi confermati nella pratica clinica sembra essere molto più alto di quanto previsto. Questo potrebbe essere dovuto alla mancanza di una definizione uniforme e di un sistema di segnalazione per la malattia [129].

Nel 2004, diversi studiosi, hanno stabilito un parallelo tra la BRONJ e la malattia nota come “phossy jaw”, molto diffusa nel XIX secolo fra i lavoratori dell'industria dei fiammiferi a causa dell'esposizione prolungata al fosforo bianco [130]. La similitudine clinica tra le due condizioni ha portato Hellstein e Marek a suggerire il

termine “bis-phossy jaw” per descrivere le osteonecrosi causate da questi farmaci [131], seguendo le osservazioni di Marx [132].

La finalità del trattamento con bisfosfonati è di sopprimere l’attività degli osteoclasti, portando così a un consolidamento dell’osso trabecolare [88]. Questi farmaci offrono vantaggi clinici, in particolare nel mitigare il dolore osseo, nell’ipercalcemia e nelle complicazioni legate alle metastasi ossee [133]. Di conseguenza, i bisfosfonati sono ampiamente utilizzati in diverse dosi, metodi di somministrazione e durate<sup>1</sup> [88]. Dal 2008, sono emerse le prime indicazioni di osteonecrosi con sintomi simili alla BRONJ, ma in pazienti che seguivano terapie con farmaci di categorie diverse [88]: il denosumab e gli agenti antiangiogenetici. Studi specifici indicano che l’impiego congiunto di medicinali antiriassorbitivi e antiangiogenetici tenda a manifestare reazioni avverse in un tempo più breve rispetto all’utilizzo di un unico farmaco antiriassorbitivo (come il bifosfonato o il denosumab). Ciò implica che questi farmaci innovativi potrebbero svolgere un ruolo autonomo nell’evoluzione della patologia [88].

Fino al 2013 l’ONJ correlata all’uso di farmaci veniva classificata in due categorie principali:

1. BRONJ (Bisphosphonate-Related OsteoNecrosis of the Jaw): ONJ che si verifica in seguito all’uso di bisfosfonati, noti anche come bifosfonati o difosfonati.
2. Non-BRONJ (non Bisphosphonate-Related OsteoNecrosis of the Jaw): tale gruppo comprende tutte le varianti di ONJ che sono associate all’uso di farmaci diversi dai bisfosfonati.

Dal 2014 in poi, in letteratura, si utilizza un termine più inclusivo (comprensivo di BRONJ e non-BRONJ) e si definisce Medication-Related ONJ (MRONJ) una

---

<sup>1</sup> Si veda Capitolo 2, Farmaci associati allo sviluppo di osteonecrosi dei mascellari.

*“reazione avversa farmaco-correlata caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi dell’osso mandibolare e/o mascellare di soggetti esposti al trattamento con farmaci per cui sia accertato un aumentato rischio di malattia, in assenza di un pregresso trattamento radiante”*

*Bedogni, Mauceri, Fusco et al. [87].*

La caratteristica peculiare della MRONJ è la sua tendenza a manifestarsi quasi esclusivamente a livello delle ossa mascellari. Non si comprende ancora completamente perché questa condizione si localizzi principalmente nelle ossa della mascella e della mandibola, ma sono state avanzate diverse teorie, tra cui:

- Elevato turnover osseo dei mascellari rispetto al restante scheletro [134];
- Vascolarizzazione terminale della mandibola[135];
- Presenza di un esile rivestimento muco-periosteale del tessuto osseo, facilmente soggetto a traumatismo [134];
- Peculiare microflora/biofilm del cavo orale [136];
- Caratteristica interfaccia dento-alveolare che predisporrebbe, in caso di malattia dento-parodontale (ad esempio lesioni e ascessi periapicali, parodontopatia) o chirurgia oro-dentale, all’esposizione del tessuto osseo sottostante [137].

### **3.1 Incidenza e prevalenza di MRONJ nella popolazione oncologica**

Attualmente, non esistono dati epidemiologici solidi riguardanti la MRONJ. L’incidenza effettiva della malattia rimane incerta e, le stime di prevalenza disponibili per le varie popolazioni e sottopopolazioni a rischio, mostrano una notevole variabilità.

Ancora mancano dati prospettici definitivi nella letteratura scientifica [88].

In seguito all'ultimo Joint report della SIPMO-SIOMMMS<sup>2</sup>, datato 2024, sono state delineate due categorie principali di pazienti oncologici che ricevono trattamenti con AR, suddivisi in base a severità della malattia tumorale e al dosaggio degli antiassorbitivi:

1. Pazienti con condizioni neoplastiche avanzate: questi pazienti, che possono avere metastasi o mieloma multiplo, ricevono dosi elevate di AR. Tale gruppo è considerato ad alto rischio di sviluppare MRONJ.
2. Pazienti con carcinoma mammario o carcinoma prostatico non metastatico: questi pazienti ricevono basse dosi di AR. L'obiettivo del trattamento è di ridurre il rischio di fratture ossee osteoporostiche o associate a CTIBL. Tali pazienti sono considerati a basso rischio di MRONJ.

In merito ai numeri, l'incidenza e la prevalenza di MRONJ nella prima categoria citata secondo la SIPMO-SICMF, in accordo con la AAOMS, si aggira fra 1% e >20% [88] [138]. Per quanto riguarda la seconda categoria non esiste un dato di prevalenza, esistono solo studi che ne fanno una stima e paragonano tale popolazione ai pazienti non-oncologici [139]. L'incidenza/prevalenza nella categoria dei pazienti metabolici non oncologici trattati a basse dosi è compresa fra lo 0% e l'1% [88] secondo la SIPMO-SICMF e fra lo 0,03% e lo 0,05% secondo la AAOMS [138].

## **3.2 Fattori di rischio di MRONJ**

Per una malattia multifattoriale come la MRONJ, che è relativamente rara, è fondamentale riconoscere i fattori che permettono di classificare i pazienti in base al rischio elevato, basso o indefinito di sviluppare la malattia. I fattori di ri-

---

<sup>2</sup>”Joint report of SIPMO and SIOMMMS on MRONJ in patients under BMA therapy for CTIBL prevention”.

schio attualmente associati a questa condizione possono essere raggruppati in tre categorie:

1. Fattori di rischio legati all'uso di farmaci;
2. Fattori di rischio sistemici;
3. Fattori di rischio locali.

### **3.2.1 Fattori di rischio legati all'uso di farmaci**

I farmaci che influenzano il metabolismo osseo e possono causare MRONJ, come visto in precedenza<sup>3</sup>, si dividono in due categorie principali: antiassorbitivi e antiangiogenetici. I bifosfonati, in particolare quelli con gruppo aminico (zoledronato e risedronato), hanno un'alta affinità per l'osso e possono aumentare il rischio di MRONJ [88]. Il denosumab, che inibisce il complesso RANKL, ha un'azione antiassorbitiva predominante, ma i suoi effetti sembrano diminuire entro 6 mesi dalla cessazione del trattamento [140]. I farmaci antiangiogenetici, che sopprimono i fattori pro-angiogenetici come il VEGF, possono ridurre il rimodellamento osseo e contribuire all'insorgenza di MRONJ. Questo rischio sembra aumentare nei pazienti che assumono sia farmaci anti-assorbitivi che anti-angiogenetici [141].

La modalità di somministrazione dei farmaci può influenzare il loro effetto. Ad esempio, i farmaci somministrati per via endovenosa raggiungono il flusso sanguigno più rapidamente, aumentando la loro biodisponibilità e potenzialmente il rischio di MRONJ [142]. Nella maggioranza dei casi, l'insorgenza di MRONJ legata all'uso di bisfosfonati somministrati per via endovenosa si verifica entro un periodo di 2 anni. Tuttavia, questo intervallo di tempo sembra estendersi nei pazienti che assumono bisfosfonati per via orale, con l'insorgenza che si verifica tipicamente dopo 3 anni e una media di 4.6 anni [142]. L'eventualità di sviluppare MRONJ potrebbe incrementare, con un'insorgenza più rapida, nel caso in cui si passi da una terapia a base

---

<sup>3</sup>Capitolo 2, Farmaci associati allo sviluppo di osteonecrosi dei mascellari.

di bisfosfonati a una con denosumab [143]. Questi dati sottolineano l'importanza di monitorare attentamente i pazienti in terapia con bisfosfonati, indipendentemente dalla via di somministrazione.

Le opinioni sul denosumab e il suo legame con la MRONJ sono varie. Alcuni ricercatori sostengono che, né la dose cumulativa né la durata del trattamento, influenzano il rischio di sviluppare MRONJ, citando casi in cui la malattia si è manifestata dopo una singola somministrazione del farmaco [140]. D'altra parte, ci sono autori che ritengono che i pazienti che assumono denosumab per periodi prolungati siano più inclini a sviluppare la malattia [113]. Questa discrepanza sottolinea la necessità di ulteriori ricerche in questo campo.

Per concludere l'analisi dei fattori di rischio legati all'uso di farmaci, è fondamentale considerare anche la presenza delle terapie simultanee, che potrebbero contribuire all'insorgenza dell'evento MRONJ. Questi includono: la chemioterapia e l'ormonoterapia antitumorale, i farmaci steroidei e altri farmaci che inducono osteoporosi secondaria, e la talidomide [88].

- Gli agenti chemioterapici inibiscono la crescita delle cellule ad alta attività proliferativa come quelle tumorali ma non solo, comprese cellule degli epitelii di rivestimento del cavo orale, delle gonadi e dell'intestino. L'attività sulle gonadi, riduce la secrezione degli ormoni sessuali con conseguente alterazione del metabolismo osseo, portando a una perdita di densità ossea e un aumento del rischio di fratture. Questo effetto è amplificato nei pazienti con carcinoma mammario o prostatico che ricevono una terapia ormonale che induce CTIBL [88].

- I farmaci corticosteroidi possono causare osteoporosi secondaria attraverso effetti diretti e indiretti sul metabolismo osseo e sull'omeostasi del calcio. Questi farmaci possono promuovere l'apoptosi delle cellule ossee, sopprimere la formazione di nuovi osteoblasti, aumentare la sopravvivenza degli osteoclasti e alterare l'assorbimento e il riassorbimento del calcio. È evidente che un incremento nel livello di

calcio nei reni e nell'intestino può indurre indirettamente un iperparatiroidismo secondario. Questo, a sua volta, porta a una sovrapproduzione del paratormone (PTH) e a un aumento del riassorbimento osseo [88]. Nella ricerca condotta da Saad e colleghi [144], si è riscontrato un uso più frequente di farmaci corticosteroidi tra i pazienti che hanno manifestato MRONJ (73% tra i pazienti affetti dalla malattia e 62.3% tra i pazienti non affetti da MRONJ). Saad e il suo team non hanno trovato una correlazione tra MRONJ e anemia, diabete mellito o l'aver subito chemioterapia. Hanno invece osservato un lieve incremento dei casi di MRONJ tra i pazienti che avevano seguito una terapia con corticosteroidi sistemici. I corticosteroidi, sopprimendo il funzionamento del sistema immunitario, ritardano la guarigione delle ferite, altro motivo per cui potrebbero concorrere a sviluppo di MRONJ.

-Gli inibitori della pompa protonica, come omeprazolo e pantoprazolo, riducono l'acidità gastrica, alterano il riassorbimento intestinale e possono contribuire all'osteoporosi secondaria, aumentando il rischio di fratture scheletriche. Questo potrebbe essere dovuto al malassorbimento di calcio, folati e vitamina B12 o alla loro azione diretta sulle pompe protoniche degli osteoclasti [88].

-Infine, la talidomide, un farmaco usato nel trattamento del mieloma multiplo, può aumentare il rischio di MRONJ, soprattutto a causa della sua attività anti-angiogenetica [88].

### **3.2.2 Fattori di rischio sistemici**

Tra i fattori di rischio sistemici per MRONJ, possiamo distinguere le malattie di base che sono strettamente associate a MRONJ a causa del loro trattamento con farmaci considerati a rischio, e altre comorbidità che potrebbero predisporla.

I pazienti più propensi allo sviluppo di MRONJ sono quelli con malattie oncologiche che sono in terapia con farmaci considerati "a rischio", in particolare i bisfosfonati, e che hanno dosi cumulative elevate. Questi includono pazienti con metastasi

ossee o mieloma multiplo [88]. La suscettibilità all'evento avverso è correlata non solo alle variabili farmacologiche, ma anche alle condizioni di salute generale del paziente. Ad esempio, i pazienti oncologici con tumori ormonosensibili (carcinoma mammario e prostatico) in terapia endocrina adiuvante e in trattamento prolungato con farmaci antiriassorbitivi, sembrano essere a rischio di sviluppare MRONJ [145]. I pazienti che ricevono terapie farmacologiche con un'azione principalmente anti-angiogenetica, come gli inibitori delle tirosin-chinasi, sembrano essere particolarmente esposti al rischio di MRONJ. Questo rischio sembra essere più elevato in particolare nei pazienti affetti da carcinoma renale. Questi pazienti possono essere in monoterapia con inibitori delle tirosin-chinasi o in terapia combinata con bisfosfonati, entrambi i regimi terapeutici sembrano aumentare il rischio di sviluppare MRONJ [88]

I pazienti con disturbi osteometabolici che seguono un trattamento con farmaci che inibiscono il riassorbimento osseo tendono ad avere un rischio inferiore di sviluppare MRONJ rispetto ai pazienti con cancro. Questo è dovuto al fatto che la loro terapia, che è prevalentemente orale, ha caratteristiche farmacocinetiche diverse e comporta una dose cumulativa minore rispetto a quella a cui sono esposti i pazienti oncologici [88]. Tuttavia, con l'aumento dell'età media della popolazione, si è osservato un incremento della prevalenza di osteoporosi, comprese le forme secondarie causate da farmaci (come i glucocorticoidi) o da varie condizioni patologiche che possono indurre direttamente o indirettamente osteopenia. Questo ha portato a un aumento della diffusione dell'osteoporosi nella popolazione generale. Di conseguenza, c'è stata una tendenza crescente alla prescrizione di farmaci antiriassorbitivi, che sono associati al rischio di MRONJ. Questi farmaci vengono spesso prescritti anche nelle fasi preventive della malattia e possono essere somministrati per via iniettiva. Tuttavia, spesso non viene effettuata un'adeguata valutazione del rapporto rischio/beneficio prima della prescrizione [88].

Altre condizioni di salute, sia congenite che acquisite, che influenzano direttamente o indirettamente il metabolismo osseo e/o predispongono a osteopenia o osteoporosi, possono essere considerate come possibili fattori che contribuiscono all'insorgenza di MRONJ. Alcune di queste condizioni sono supportate da dati più solidi nella letteratura scientifica per quanto riguarda il loro legame con il rischio di sviluppare la malattia.

Per quanto riguarda il diabete mellito, la relazione tra questa condizione e la MRONJ non è ancora chiara poiché, l'attuale livello di evidenza scientifica, non permette di stabilire un legame diretto di causa-effetto. Tuttavia, esistono diverse teorie che potrebbero spiegare come questa malattia possa influenzare il metabolismo osseo e, di conseguenza, aumentare la suscettibilità dei pazienti diabetici a sviluppare MRONJ [146].

L'artrite reumatoide è una malattia sistemica, infiammatoria e autoimmune, che provoca una progressiva distruzione delle articolazioni e varie manifestazioni sistemiche. I pazienti con artrite reumatoide sono spesso trattati con farmaci anti-infiammatori (come gli steroidi), immunosoppressori (come il metotrexate) e anti-riassorbitivi. Si ritiene che il rischio aumentato di MRONJ sia legato sia alla malattia stessa, che causa un'inflammazione cronica, sia agli effetti dei farmaci utilizzati nel trattamento, che possono avere effetti anti-riassorbitivi/angiogenetici sul metabolismo osseo e immunosoppressivi [147].

Il ruolo dell'iperparatiroidismo nell'insorgenza di MRONJ non è ancora chiaro, poiché i dati attuali sono insufficienti per formulare ipotesi solide. Anche se l'ipovitaminosi D è stata ampiamente studiata nei pazienti in trattamento con aminobisfosfonati, al momento non ci sono dati che supportino un suo possibile ruolo predisponente [148].

Infine, l'associazione tra insufficienza renale cronica e MRONJ potrebbe essere dovuta a un'alterazione dell'equilibrio del calcio causata da un mancato riassorbimento

a livello renale, che può portare a osteoporosi secondaria [149].

### **3.2.3 Fattori di rischio locali**

Riguardo ai fattori di rischio locali, è importante considerare tutte le condizioni, sia fisiologiche che patologiche, che possono influire negativamente sulla salute orale. In particolare, le problematiche a livello dei denti e del parodonto possono rendere le ossa mascellari più vulnerabili a infezioni o stress meccanici. Questi sono i fattori di rischio più significativi per lo sviluppo di MRONJ, specialmente nei pazienti con un sistema immunitario debole e che ricevono trattamenti iniettivi di lunga durata [88]. Le condizioni infiammatorie che coinvolgono i denti, il parodonto e/o l'area attorno agli impianti, possono incrementare la probabilità di sviluppare MRONJ, particolarmente in individui che assumono certi tipi di farmaci. In presenza di MRONJ conclamata tali patologie possono aggravare la situazione clinica [90].

L'infiammazione è un meccanismo di difesa generale e innato che, nonostante sia progettato per proteggere, può avere effetti dannosi sui tessuti quando diventa cronica. Questo è particolarmente vero per il tessuto osseo, che può essere predisposto alla necrosi a causa del rilascio di mediatori chimici come citochine, prostaglandine e fattori di crescita, o a causa dell'ischemia causata dall'edema e dall'aumento della pressione all'interno del canale midollare [150]. In questo processo, l'infezione svolge un ruolo di supporto. Molti batteri, inclusi quelli Gram-negativi che sono presenti in caso di malattia parodontale, hanno sulla loro membrana un lipopolisaccaride che, oltre ad esercitare un'azione tossica diretta, può stimolare il rilascio di prostaglandine che promuovono il riassorbimento osseo. Determinate specie batteriche, in particolare *Porphyromonas gingivalis*, possono regolare direttamente la produzione di RANK-L e osteoprotegerina nelle cellule del legamento parodontale e nei fibroblasti gengivali, favorendo così la loro stimolazione [88].

L'elevata acidità locale che si viene a creare in seguito ad infezione parodontale

aumenta, come appena visto, il rimodellamento osseo determinando un rilascio di bisfosfonati dalla matrice inorganica e la conseguente soppressione di gran parte delle cellule presenti nel tessuto osseo. Questo fenomeno può amplificare l'effetto antiassorbitivo[151]. In seguito, qualsiasi danno che si genera a livello dell'osso può andare in contro a difficile risoluzione portando così a ONJ [152].

Il profilo di rischio del paziente è notevolmente aumentato in caso di persistenza di una condizione infettivo-infiammatoria dento-parodontale e/o peri-implantare. Questo può essere dovuto sia all'aumentata vulnerabilità legata alla durata prolungata dell'infiammazione (su osso con rimodellamento aumentato), sia alla necessità di interventi chirurgici dentali per risolvere la situazione (come apicectomie o estrazioni dentarie) [88].

In merito alla chirurgia dento-alveolare, l'esecuzione di procedure chirurgiche dento-alveolari, come l'estrazione dentaria, è strettamente correlata alla comparsa di MRONJ. In base a dati clinici ed epidemiologici, l'estrazione dentale e le procedure dento-alveolari sono considerate fattori di rischio inducenti MRONJ [88] [151] [144]. In generale, si osserva che il rischio di sviluppare la malattia varia dal 51% al 61% tra i pazienti che hanno subito un'estrazione dentaria, rispetto a coloro che non hanno mai subito un intervento chirurgico dento-alveolare. Un esempio di ciò è lo studio condotto da Saad e colleghi su pazienti oncologici con metastasi ossee in trattamento con acido zoledronico o denosumab. In questo studio, si è riscontrato che il 61,8% dei pazienti affetti da MRONJ aveva subito un'estrazione dentaria prima dell'insorgenza della malattia. Inoltre, un'analisi sistematica degli eventi segnalati nei trial clinici con denosumab ha rivelato che l'estrazione dentaria era associata al 66% e al 77% dei casi di MRONJ [144] [153] [154]. Le teorie sull'eziopatogenesi della malattia, attribuiscono la causa al trauma subito durante un intervento chirurgico su un osso il cui metabolismo è in stato alterato dall'attività anti-riassorbitiva e/o anti-angiogenetica dei farmaci associati a MRONJ. Questi farmaci, attraverso vari

meccanismi, possono modificare e ritardare i normali processi di guarigione [155]. Un'altra teoria, che può coesistere o essere autonoma alla prima, riguarda le infezioni preesistenti, come ad esempio le malattie infiammatorie croniche dentarie e peri-implantari. In relazione a quest'ultima teoria, molti studi hanno evidenziato segni e sintomi precoci di MRONJ, clinicamente associati a processi infettivi-infiammatori dentari e parodontali cronici, prima dell'esecuzione di estrazioni dentarie [156].

Anche la chirurgia implantare/implantologia osteointegrata è stata ampiamente dibattuta negli ultimi decenni, con risultati discordanti relativamente alla sua correlazione con MRONJ [88]. Recentemente, sono state definite due diverse tipologie di evento avverso correlate alla terapia implanto-protetica: MRONJ associata all'atto chirurgico implantare (Implant Surgery-Triggered Osteonecrosis - ISTO) e MRONJ secondaria alla presenza dell'impianto (Implant Presence-Triggered Osteonecrosis - IPTO) [119]. L'ISTO, è strettamente legata all'intervento chirurgico di posizionamento dell'impianto in un osso con metabolismo alterato da farmaci, con sintomi che compaiono tra il post-operatorio e i 6 mesi successivi. L'IPTO, è associata all'insorgenza di processi infiammatori e infettivi (come la peri-implantite), favoriti dall'assenza di una barriera tipica dell'interfaccia osso-impianto e/o dallo sviluppo di microcracks occlusali causate dal carico masticatorio, con sintomi che compaiono a medio/lungo termine (oltre i 6 mesi dall'intervento chirurgico) [157]. Quest'ultima condizione sembra avere un impatto maggiore, soprattutto nei gruppi di pazienti monitorati per più di 2 anni [118].

I dispositivi protesici rimovibili non congrui sono considerati fattori di rischio locali per lo sviluppo di MRONJ. Il trauma che una protesi non congrua può causare sulla mucosa, determina la creazione di una soluzione di continuo che favorisce l'ingresso dei microrganismi nei tessuti sottostanti [88]. La letteratura riporta l'insorgenza di eventi osteonecrotici associati a questo meccanismo in pazienti a rischio [158].

Alcune peculiarità anatomiche possono costituire potenziali elementi di rischio. Ad

esempio, la presenza di anomalie anatomiche come esostosi, tori o una cresta miloioidea particolarmente prominente, che sono associate a un assottigliamento naturale della mucosa sovrastante, possono costituire un elemento di rischio per l'insorgenza di MRONJ, in particolare nei pazienti che utilizzano protesi totali rimovibili [88]. Si sottolinea inoltre che la letteratura scientifica riporta una prevalenza di MRONJ maggiore associata all'osso mandibolare rispetto all'osso mascellare. Questo potrebbe essere dovuto alle specifiche caratteristiche anatomiche della mandibola, che la rendono più vulnerabile a complicazioni infettive e/o a sollecitazioni meccaniche [116].

Per concludere, è fondamentale sottolineare l'esistenza di casi che vengono classificati come "spontanei". Questi si manifestano in individui che hanno assunto farmaci collegati alla MRONJ, ma che non presentano altri fattori di rischio sia a livello sistemico che locale. In questi casi, la genetica potrebbe avere un ruolo chiave [88]. Al momento, sono in corso ricerche su diverse varianti genetiche legate a questa condizione, ma non abbiamo ancora informazioni definitive. Si prevede che in futuro, la farmacogenetica possa contribuire a risolvere le incertezze riguardanti le cause e l'origine di questa malattia [159].

### **3.3 Stadiazione di MRONJ**

Considerando la complessità della MRONJ, si evidenzia l'urgenza di identificare la diagnosi di questa malattia non solo attraverso l'osservazione diretta di osso necrotico nel cavo orale, ma anche attraverso una serie di criteri clinici e radiologici diversi [41]. La necessità di definire la diagnosi della MRONJ con criteri più ampi risulta evidente quando si considera che molti pazienti in terapia con farmaci legati al rischio di MRONJ mostrano segni e sintomi che vanno oltre la semplice esposizione di osso necrotico, sia nelle fasi iniziali che avanzate della malattia.

### 3.3.1 Criteri clinici di MRONJ

Il segno clinico universalmente noto, in passato definito "maggiore", di MRONJ è l'esposizione di osso in cavo orale. Oltre a questo, esistono altri segni e sintomi, non specifici, una volta considerati erroneamente "minori", a causa della loro bassa frequenza. Questi, sia singolarmente che in combinazione, dovrebbero almeno sollevare il dubbio di malattia o guidare verso una diagnosi differenziale appropriata. Di seguito l'elenco dei segni e dei sintomi non specifici (in ordine alfabetico) per la diagnosi di MRONJ [88]: alitosi; ascesso odontogeno; asimmetria mandibolare; dolore di origine dentale e/o osseo; esposizione di osso necrotico; fistola mucosa; fistola extra-orale; iperemia delle mucose; mancata riparazione della mucosa alveolare post-estrattiva; mobilità dentale a rapida insorgenza; mobilità preternaturale della mandibola, con o senza occlusione conservata; parestesia/disestesia delle labbra, da irritazione/compromissione del nervo alveolare inferiore (e.g. segno di Vincent) o del nervo infraorbitario; fuoriuscita di liquidi dal naso; secrezione purulenta; sequestro spontaneo di frammenti ossei; trisma; tumefazione tessuti molli.

In pazienti che assumono farmaci considerati a rischio, la presenza di certi sintomi o segni clinici, anche se attribuibili a una causa dento-parodontale documentata, dovrebbe sollevare il sospetto di una patologia e spingere il medico a richiedere sia un'indagine anamnestica approfondita che l'avvio di percorsi diagnostici differenziali. Questo è particolarmente importante quando si tratta di fare una diagnosi differenziale con metastasi o carcinoma orale, che potrebbero simulare clinicamente una forma di MRONJ soprattutto in pazienti con un'anamnesi farmacologica e patologica predisponente. In questi casi di forte incertezza diagnostica, l'esame istologico su un campione biotico è essenziale per la conferma diagnostica [88]. Per quanto riguarda l'esposizione di osso necrotico, si ritiene che presenti caratteristiche cliniche uniche, diverse a seconda del farmaco assunto. Rispetto alla MRONJ associata ad anti-riassorbitivi (come bisfosfonati e denosumab), l'osteonecrosi associata

a farmaci con prevalente attività anti-angiogenetica (in particolare bevacizumab) sembrerebbe avere una maggiore tendenza all'auto-risoluzione dopo la sospensione, a causa delle sue caratteristiche farmacologiche [90]. Tuttavia, la scarsità di casi di MRONJ esclusivamente associati ad anti-angiogenetico non permette, al momento, di confermare questa ipotesi su una casistica più ampia [88]. Infine, tra i sintomi che possono essere associati a MRONJ ci sono il dolore e la parestesia/disestesia delle labbra, dovuti all'irritazione o al coinvolgimento del nervo alveolare inferiore (ad esempio, segno di Vincent) o del nervo infraorbitario. Nonostante ciò, in molti pazienti il dolore non sembra essere presente nelle fasi iniziali della malattia [88]. Il dolore, spesso mal gestito e in alcuni casi resistente alla terapia medica, è ritenuto un elemento che può peggiorare la prognosi della malattia. In particolare, in presenza di osso esposto nel cavo orale, il dolore è considerato un indicatore chiave per determinare la progressione a uno stadio più avanzato della malattia, secondo alcune classificazioni come quella dell'AAOMS [138]. Tuttavia, non esistono attualmente prove che dimostrino che la presenza o l'insorgenza di dolore in un individuo con MRONJ sia associata a uno stadio più avanzato della malattia. Pertanto, si ritiene più appropriato utilizzare il dolore come sintomo per distinguere diverse condizioni cliniche all'interno dello stesso stadio della malattia, piuttosto che per definire stadi diversi della malattia (SIPMO-SICMF)[88].

### **3.3.2 Criteri radiografici di MRONJ**

Senza dubbio, l'indagine radiologica è un elemento cruciale per la conferma diagnostica nel caso di sospetta MRONJ, e deve essere considerata un passaggio indispensabile nel processo diagnostico. Nonostante ciò, dato che non sono stati identificati segni radiologici specifici per questa condizione in tutte le tecniche di indagine attualmente conosciute e disponibili, la diagnosi e la determinazione dello stadio della malattia devono necessariamente richiedere l'uso combinato di diverse tecniche ra-

diologiche e devono sempre essere correlate al quadro clinico del paziente [88]. Ci sono diverse tecniche di imaging che possono essere impiegate per diagnosticare la MRONJ. Queste tecniche sono classificate in base a tre criteri: la facilità con cui l'indagine può essere eseguita, la chiarezza con cui il medico può interpretare i risultati radiologici e la disponibilità delle attrezzature necessarie nelle strutture sanitarie locali. Attualmente, le tecniche più frequentemente adottate per la diagnosi includono l'ortopantomografia (OPT) e la radiografia endorale [160], che sono considerate indagini di primo livello, e la tomografia computerizzata (TC)[161], che è un'indagine di secondo livello. Nonostante l'OPT e la radiografia endorale siano strumenti diagnostici fondamentali per esaminare la mandibola e l'osso mascellare, presentano alcune limitazioni. Ad esempio, non riescono a distinguere tra lesioni osteolitiche e possibili metastasi ossee, specialmente se queste ultime sono isolate. Inoltre, l'OPT, essendo una stratigrafia, ovvero una tomografia a strato dove strutture di piani diversi si sovrappongono, causa immagini con possibili artefatti. In questo esame, per la conformazione della mandibola, il settore centrale spesso non è a fuoco, rendendo difficile riconoscere se il tessuto è sano o meno [88]. Un altro limite dell'OPT è la sua bassa risoluzione di contrasto, che richiede una perdita minerale del 30-50% per poter identificare una lesione osteolitica. Nonostante queste sfide, l'OPT rimane uno strumento diagnostico primario per i pazienti con sospetta MRONJ, fornendo anche una panoramica dello stato di salute dento-parodontale [162]. Insieme alla TC, sia convenzionale che CBCT, l'OPT è considerata fondamentale per definire un percorso diagnostico standard in caso di sospetto di MRONJ [88]. Questi esami possono rivelare segni subclinici di osteonecrosi, come l'allargamento dello spazio parodontale, la sclerosi della lamina dura, o alterazioni della trabecolatura ossea che potrebbero indicare un coinvolgimento osteomielitico/osteonecrotico.

La Tomografia Computerizzata (TC), in particolare la versione spirale, e la Tomografia Computerizzata a fascio conico (CBCT) sono strumenti diagnostici chiave

per l'analisi dettagliata dell'osso corticale e trabecolare. Questi strumenti possono rilevare lesioni osteolitiche e osteosclerotiche, fornendo informazioni preziose sull'estensione del processo patologico. La TC, in particolare, ha una risoluzione di contrasto superiore rispetto alla radiografia tradizionale [88] [163].

La CBCT, pur esponendo il paziente a dosi radiogene inferiori rispetto alla TC, fornisce un gran numero di informazioni. Questo strumento, che ha un'elevata risoluzione spaziale, è stato recentemente riconosciuto come un metodo efficace per la diagnosi precoce della MRONJ, superando l'OPT in questo aspetto [88]. Tuttavia, è fondamentale che le apparecchiature CBCT abbiano un campo di vista (FOV) sufficientemente ampio per includere entrambi i mascellari, al fine di fornire informazioni diagnostiche comparabili a quelle della TC tradizionale [163].

Infine, i pattern radiologici più rilevanti per la diagnosi di MRONJ, sia per OPT/rx endorale che per TC/CBCT, sono stati suddivisi in due categorie: precoci e tardivi [88][164][165]. In seguito a tale classificazione è doveroso effettuare alcune precisazioni:

- Non esistono segni radiologici specifici per la MRONJ. Qualsiasi sospetto di malattia e diagnosi finale deve essere sempre correlato a uno o più criteri clinici.
- La persistenza dell'alveolo post-estrattivo e l'ispessimento della lamina dura dopo l'estrazione dentale sono considerati possibili segni precoci di MRONJ. Tuttavia, la persistenza dell'alveolo post-estrattivo non è necessariamente sempre un segno di malattia.
- L'OPT, per come è strutturato l'esame, può non rilevare facilmente i segni di un'iniziale alterazione strutturale dell'osso. La TC è più efficace nell'identificare le alterazioni iniziali della struttura midollare compatibili con MRONJ.

- I segni tardivi di ONJ, come il sequestro osseo, l'osteosclerosi diffusa, la reazione periostale e le fratture patologiche, sono riconoscibili sia all'OPT che alla TC.
- Il grado di addensamento osseo progressivo del segmento scheletrico coinvolto o sospetto per MRONJ può essere identificato confrontando la densità ossea dei segmenti scheletrici limitrofi normali e/o controlaterali.

Figura 3.1: *Criteria radiologici per la diagnosi di ONJ farmaco-relata / OPT e TC [88].*

Segni radiologici non specifici di ONJ farmaco-relata (in ordine alfabetico)	
Precoci	Tardivi
<b>OPT</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ispessimento cresta alveolare e sclerosi lamina dura</li> <li>▪ Persistenza alveolo post-estrattivo</li> <li>▪ Sequestro</li> <li>▪ Slargamento spazio parodontale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Frattura patologica</li> <li>▪ Ispessimento canale del nervo alveolare inferiore</li> <li>▪ <i>Osteosclerosi diffusa</i></li> <li>▪ Radiopacità seno mascellare</li> <li>▪ Reazione periostale</li> </ul>
<b>TC</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erosione corticale</li> <li>▪ Ispessimento cresta alveolare e lamina dura</li> <li>▪ <i>Ispessimento trabecolare</i></li> <li>▪ <i>Osteosclerosi midollare focale*</i></li> <li>▪ Persistenza alveolo post-estrattivo</li> <li>▪ Sequestro</li> <li>▪ Slargamento spazio parodontale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fistola oro-antrale, oro-nasale, mucocutanea</li> <li>▪ Frattura patologica</li> <li>▪ Ispessimento canale del nervo alveolare inferiore</li> <li>▪ Osteolisi estesa al seno mascellare</li> <li>▪ <i>Osteosclerosi diffusa</i></li> <li>▪ Osteosclerosi di zigomo e/o palato duro</li> <li>▪ Reazione periostale</li> <li>▪ Sinusite</li> </ul>

\*Sclerosi midollare focale con disorganizzazione trabecolare e scarsa differenziazione cortico-midollare

In aggiunta a OPT e a TC/CBCT sono disponibili altre indagini radiologiche ma che devono essere tenute in considerazione solo in determinate situazioni/necessità di diagnosi di MRONJ [88].

La Risonanza Magnetica (RM) è un metodo diagnostico fondamentale per esaminare l'ampiezza del processo osteonecrotico. L'osso visibile nel cavo orale è solo la parte più evidente di una condizione patologica che si estende sotto la mucosa integra. La RM è considerata da molti esperti come lo strumento di scelta, al pari della

TC, per l'analisi preoperatoria dei casi più resistenti al trattamento. Questo perché consente di rilevare sia l'entità dell'interessamento osseo che delle strutture molli circostanti, come ascessi, flemmoni e fistole muco-cutanee. Con l'uso di un mezzo di contrasto, la RM può valutare l'edema del midollo osseo e le aree di ischemia, che corrispondono rispettivamente alle zone di osteomielite e osteonecrosi. Queste due condizioni, spesso presenti contemporaneamente, rappresentano le manifestazioni più comuni della malattia [88] [166].

### **3.3.3 Stadiazione clinico-radiologica di MRONJ**

La stadiazione AAOMS, introdotta nel 2019, è stata riconosciuta nelle linee guida cliniche rilasciate da un team di lavoro di MASCC-ISOO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer - International Society of Oral Oncology) e ASCO (American Society of Clinical Oncology) [88]. Tuttavia, molte ricerche scientifiche hanno evidenziato che i pazienti classificati come stadio "0" secondo la classificazione AAOMS hanno una forte tendenza a progredire verso l'esposizione ossea. Inoltre, è stato osservato che i pazienti con sintomi clinici simili allo stadio "0" mostrano alterazioni radiologiche evidenti, spesso indicative di malattia avanzata, paragonabili a quelle dei pazienti con esposizione ossea [167]. Queste continue problematiche hanno portato la comunità scientifica internazionale a ritenere che il sistema di classificazione americano, attualmente il più utilizzato a livello internazionale, sottovaluti effettivamente la patologia a causa di criteri di classificazione troppo restrittivi ed esclusivi per una malattia con caratteristiche estremamente eterogenee e aspecifiche [165]. Pertanto, la Commissione SICMF-SIPMO adotta uno schema di classificazione di MRONJ, in cui i pazienti sono suddivisi in 3 stadi in base a specifici criteri clinici e radiologici [88].

Figura 3.2: *Stadiazione clinico-radiologica di MRONJ (SICMF-SIPMO) [88].*

---

<b>Stadiazione clinico-radiologica di ONJ</b>	
<b>Stadio 1</b>	<p><b>ONJ FOCAL:</b> in presenza di almeno 1 segno clinico minore e con un <i>addensamento osseo alla TC limitato al solo processo dento-alveolare*</i> della mandibola o del mascellare, con o senza altri segni radiologici precoci.</p> <p><b>Segni clinici minori:</b> alitosi, ascesso odontogeno, asimmetria mandibolare, esposizione ossea, fistola mucosa, iperemia mucosa, mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva, mobilità dentale a rapida insorgenza, parestesia/disestesia delle labbra, secrezione purulenta, sequestro spontaneo di frammenti ossei, trisma, tumefazione dei tessuti molli.</p> <p><b>Segni TC:</b> <i>ispessimento trabecolare, osteosclerosi midollare focale</i>, con o senza ispessimento cresta alveolare e lamina dura, persistenza alveolo post-estrattivo, slargamento spazio parodontale.</p> <p><b>a. asintomatica</b> <b>b. sintomatica</b> (presenza di dolore e/o suppurazione)</p>
<b>Stadio 2</b>	<p><b>ONJ DIFFUSA:</b> in presenza di almeno 1 segno clinico minore e con un <i>addensamento osseo alla TC esteso anche al processo basale</i> della mandibola o del mascellare, con o senza segni radiologici tardivi.</p> <p><b>Segni clinici minori:</b> come per stadio 1.</p> <p><b>Segni TC:</b> <i>osteosclerosi diffusa</i>, con o senza fistola oro-antrale e oro-nasale, ispessimento del canale alveolare, reazione periostale, sequestro, sinusite.</p> <p><b>a. asintomatica</b> <b>b. sintomatica</b> (presenza di dolore e/o suppurazione)</p>
<b>Stadio 3</b>	<p><b>ONJ COMPLICATA:</b> come in stadio 2, in presenza di uno o più dei seguenti:</p> <p><b>Segni clinici minori:</b> fistola extra-orale, fuoriuscita di liquidi dal naso, mobilità preternaturale della mandibola con o senza occlusione conservata.</p> <p><b>Segni TC:</b> fistola muco-cutanea, frattura patologica, osteolisi estesa al seno mascellare, osteosclerosi di zigomo e/o palato duro</p> <p><b>a. asintomatica</b> <b>b. sintomatica</b> (presenza di dolore e/o suppurazione)</p>

---

\* si intende per regione dento-alveolare quella struttura ossea anatomica che costituisce il supporto scheletrico agli elementi dentari. Per definizione, il processo dento-alveolare termina in senso cranio-caudale subito al di sotto della radice degli elementi dentari

Tabella 3.1: *Stadiazione clinica di MRONJ modificata da AAOMS 2014.*

<b>STADIO</b>	<b>PRESENTAZIONE CLINICA</b>
<b>Categoria a rischio</b>	No evidenza clinica di osso necrotico esposto nel cavo orale, in pazienti trattati con BP per bocca o endovena.
<b>Stadio 0</b>	No evidenza clinica di osso necrotico esposto nel cavo orale, ma presenza di segni clinici o radiografici aspecifici.
<b>Stadio 1</b>	Presenza di osso necrotico esposto nel cavo orale o presenza di fistola con sondaggio osseo in pazienti asintomatici in assenza di segni di infezione; possono presentare segni radiografici come allo stadio 0, localizzati alla regione ossea alveolare.
<b>Stadio 2</b>	Presenza di osso necrotico esposto nel cavo orale o presenza di fistola con sondaggio osseo in pazienti sintomatici con segni di infezione; possono presentare segni radiografici come allo stadio 0, localizzati alla regione ossea alveolare.
<b>Stadio 3</b>	Presenza di osso necrotico esposto nel cavo orale o presenza di fistola con sondaggio osseo in pazienti sintomatici con segni di infezione e almeno uno dei seguenti: osso necrotico esposto che si estende oltre la regione ossea alveolare (es. margine inferiore e ramo mandibolare, seno mascellare, osso zigomatico); frattura patologica; fistola extraorale; comunicazione oro-antrale o oro-nasale; osteolisi estesa al margine inferiore della mandibola o pavimento del seno mascellare.



## Capitolo 4

### SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo principale di questo studio longitudinale retrospettivo consiste nell'individuare la prevalenza dei casi di osteonecrosi dei mascellari farmaco-indotte, nella coorte di pazienti di sesso femminile affette da tumore ormonoresponsivo della mammella, in trattamento con terapia endocrina adiuvante e farmaci antiassorbitivi a rischio di CTIBL.

Lo scopo secondario è quello di valutare se la prevenzione odontoiatrica prima dell'inizio e durante il trattamento, con controlli periodici (follow-up), ha un impatto positivo sul rischio di sviluppare osteonecrosi dei mascellari.

Lo scopo terziario dello studio è quello di stratificare il campione in base ai fattori di rischio:

- Malattie: diabete, artrite reumatoide, osteoporosi pregressa;
- Terapie: utilizzo cronico di cortisone, chemioterapia.

Gli obiettivi sono stati valutati in due sottopopolazioni distinte, A e B, che verranno approfondite di seguito nel Capitolo 5, Materiali e Metodi.



# Capitolo 5

## MATERIALI E METODI

### 5.1 Disegno di studio

*Studio longitudinale retrospettivo di coorte.*

Sono stati inclusi nello studio 200 pazienti i cui dati anamnestici e clinico-radiologici sono stati ricavati dalle cartelle clinico-ambulatoriali cartacee e dalle cartelle dematerializzate presenti nel sistema informatico E-Health dell’Azienda Ospedaliera di Padova e della sua espansione Oncosys. Questo è stato reso possibile grazie alla collaborazione con l’UOSD Tumori Ereditari dell’Istituto Oncologico Veneto di Padova (IOV) e all’osservazione dei pazienti sottoposti a visita odontoiatrica (prima visita e visite di follow up) presso l’UOC di medicina e patologia orale della Clinica Odontoiatrica di Padova, dipartimento di Neuroscienze. Parallelamente è stato erogato in forma online un questionario, simile al database creato per la raccolta dati ambulatoriale, ma semplificato, rivolto alla compilazione da parte del paziente, questo ha consentito la raccolta dei dati di 113 pazienti.

Lo studio si è svolto nel rispetto dei principi etici enunciati nella dichiarazione di Helsinki della World Medical Association e tutti i pazienti arruolati hanno fornito il loro consenso spontaneo alla partecipazione.

## 5.2 Setting dello studio

Sulla base delle differenti metodologie di raccolta dei dati dei pazienti, si sono venute a creare due macro popolazioni:

1. Popolazione A. Pazienti afferenti presso l'UOSD Tumori Ereditari dello IOV e l'UOC di Medicina e Patologia Orale della Clinica Odontoiatrica di Padova, dipartimento di Neuroscienze, nel periodo compreso fra gennaio 2023 e maggio 2024.
2. Popolazione B. Pazienti che, su base volontaria, hanno compilato il questionario anonimo erogato online.

## 5.3 Popolazione di studio

### 5.3.1 Popolazione A

Sono stati inseriti nello studio pazienti affetti da tumori ormono-sensibili della mammella con malattia iniziale o localmente avanzata, che fanno o hanno fatto terapia endocrina adiuvante per la cura e la prevenzione del cancro e in cura presso L'UOSD Tumori Ereditari dello IOV per terapia osteo-protettiva, preventiva o terapeutica, a base di farmaci antiriassorbitivi (bisfosfonati o denosumab)<sup>1</sup>.

Criteri di inclusione dei pazienti nella Popolazione A:

- pazienti maggiorenni;
- pazienti con tumore ormono-responsivo alla mammella non metastatico in terapia endocrina adiuvante, attuale o pregressa;
- pazienti in terapia con farmaci antiriassorbitivi (bisfosfonati o denosumab) a basso dosaggio, attuale o pregressa;

---

<sup>1</sup>Si veda Capitolo 3 Osteonecrosi dei mascellari farmaco correlata (MRONJ).

- pazienti i cui dati sono presenti ed accessibili nei cartellini cartacei o nel sistema informatico dell'Azienda Ospedaliera di Padova e dell'Istituto Oncologico Veneto;
- pazienti che hanno fornito il consenso al trattamento dei dati sanitari.

Criteria di esclusione dei pazienti nella Popolazione A:

- pazienti sottoposti a terapia radiante della testa e del collo;
- pazienti con storia di terapia antiriassorbitiva ad alto dosaggio per il trattamento delle metastasi ossee;
- pazienti con sospetta o confermata diagnosi di cancro dei mascellari primario e secondario;
- pazienti che fanno uso concomitante di agenti antiangiogenetici o di altri farmaci a rischio di insorgenza di MRONJ;

### **Raccolta dei dati anamnestici Popolazione A**

I pazienti sono stati reclutati nel contesto dell'ambulatorio dedicato all'osteometabolismo dell'UOSD Tumori Ereditari IOV e dell'ambulatorio di Medicina e Patologia Orale della Clinica Odontoiatrica di Padova. I dati sono stati inseriti in un database Excel. Per ogni paziente incluso nello studio sono stati valutati i seguenti parametri:

- età;
- età di insorgenza del carcinoma della mammella;
- altre patologie oncologiche secondarie sviluppate precedentemente o in seguito al carcinoma mammario;
- terapia endocrina (attuale o pregressa), valutando:

- principio attivo;
- posologia;
- durata;
- terapia antiriassorbitiva (attuale o pregressa) valutando:
  - principio attivo;
  - posologia;
  - durata;
  - via di somministrazione;
- frequenza e numero di follow up eseguiti presso il reparto di UOSD Tumori Ereditari;
- valori di S-CTX, S-Vitamina D e PTH ad ogni follow-up eseguito presso l'UOSD Tumori ereditari;
- precedenti trattamenti antiriassorbitivi per motivi non oncologici;
- stato di menopausa, valutando se fisiologica o indotta dalla terapia endocrina adiuvante;
- chemioterapia (anche più di una nei casi in cui la paziente ha avuto neoplasie multiple);
- abitudini di tabagismo;
- altre comorbidità:
  - diabete;
  - artrite reumatoide;
  - ipercolesterolemia;

- assunzione di cortisone cronico;
- depressione;

### **Raccolta dei dati clinici e radiografici Popolazione A:**

Nei pazienti in cui è stata diagnosticata MRONJ sono stati valutati i seguenti dati clinici:

- presenza di visita odontoiatrica preventiva all'utilizzo di farmaci antirassorbitivi;
- segni clinici: esposizione di osso necrotico in cavo orale, alitosi, mobilità dentale, fistola mucosa, secrezione purulenta, sequestro spontaneo di osso;
- presenza di dolore riferito;
- valutazione di OPT al momento della diagnosi;
- valutazione di TC al momento della diagnosi;
- fattori di rischio intra-orali quali:
  - estrazioni dentarie;
  - decubito protesico;
  - posizionamento di impianti dentari;
- presenza di prelievo bioptico di osso nei pazienti con sospetta MRONJ per conferma istologica della diagnosi clinica;
- tipologia di trattamento della MRONJ.

Ed i seguenti dati radiografici:

- slargamento spazio parodontale;

- osteosclerosi midollare focale;
- fistola oro-antrale;
- presenza di alveolo post estrattivo;
- sequestrazione ossea.

### **5.3.2 Popolazione B**

I dati sono stati raccolti mediante un questionario elaborato dalla Clinica Odontoiatrica di Padova con il fine di raccogliere informazioni relative all'evento MRONJ. Il questionario è stato generato mediante Google Moduli con risposta breve o a crocette. E' stato diffuso in gruppi Whatsapp e pubblicizzato per mezzo della piattaforma Instagram, sul profilo di due influencer impegnate nella divulgazione in ambito della salute, attraverso un link collegato a Google moduli. Per quanto concerne i dati raccolti mediante questo metodo, è noto che siano stati forniti direttamente dal paziente in assenza di supervisione medica.

Criteri di inclusione Popolazione B:

- presenza di terapia endocrina adiuvante;
- presenza di terapia antiassorbitiva a basse dosi (bisfosfonati o denosumab);
- adesione volontaria alla compilazione del questionario online.

Criteri di esclusione popolazione B:

- presenza di terapia antiassorbitiva ad alte dosi (bisfosfonati o denosumab).

Figura 5.1: *Questionario “Osteonecrosi dei mascellari (MRONJ) in pazienti in cura con antiirassorbitivi (Bisfosfonati e Denosumab) per prevenire la diminuzione della densità ossea (CTIBL)” erogato online.*

## Osteonecrosi dei mascellari (MRONJ) in pazienti in cura con antiirassorbitivi per prevenire la diminuzione della densità ossea (CTIBL)

Piacere!

• Sono una studentessa di Odontoiatria e protesi dentaria dell'università di Padova e in collaborazione con l'Istituto oncologico Veneto (IOV) ho creato questo semplice questionario.

Io ed il mio professore, stiamo studiando l'**osteonecrosi dei mascellari**, uno spiacevole e raro effetto collaterale delle terapie antiirassorbitive (Bisfosfonati e Denosumab) nei pazienti oncologici, con tumori ormonosensibili (**seno e prostata**), non metastatici, che nel loro percorso di cure si sono trovati ad assumere **terapia endocrina adiuvante**.

La prevalenza di osteonecrosi dei mascellari in questo gruppo specifico di pazienti non è ancora nota in letteratura, attualmente il rischio viene assimilato a quello dei pazienti osteoporotici non oncologici ovvero meno dell'1%. Tuttavia, i dati fino ad ora raccolti sembrano in disaccordo. I pazienti oncologici per le comorbidità che hanno (chemioterapia, utilizzo cronico di cortisone etc.) sembrano essere più soggetti allo sviluppo di osteonecrosi dei mascellari rispetto alla popolazione non oncologica.

✍ Con questo questionario vorremmo avere uno spaccato di popolazione da cui osservare il dato di prevalenza di osteonecrosi in questo gruppo di pazienti oncologici per capire se può essere utile una speciale gestione odontoiatrica del paziente prima, durante e dopo le terapie con antiirassorbitivi.

potenzialmente sviluppare osteonecrosi e devono essere indirizzati ai dentisti prima di iniziare le terapie antiirassorbitive.

1. Regione italiana dove è stata seguita per le cure oncologiche

\_\_\_\_\_

2. Anno nascita (in numero es. 1970)

\_\_\_\_\_

3. Sesso

Contrassegna solo un ovale.

- Maschio  
 Femmina

4. Localizzazione del tumore

Seleziona tutte le voci applicabili.

- Seno  
 Prostata

5. Anno di insorgenza del tumore

\_\_\_\_\_

6. Presenza di metastasi

Contrassegna solo un ovale.

- Sì  
 No

• Il questionario è del tutto anonimo e non viene salvato l'indirizzo e-mail.

Viene chiesto solo l'anno di nascita per creare dei gruppi stratificati in base all'età.

Conto sul vostro supporto e vi ringrazio con tutto il cuore!

Buona serata e buona vita a tutti! ❤

PER CHI NE VOLESSE SAPERE DI PIÙ.....

Il carcinoma mammario può essere "ormonoresponsivo". Il carcinoma prostatico è definito per principio come "ormonosensibile".

Tutte

le pazienti con carcinoma mammario ormonoresponsivo NON metastatico e molti pazienti con carcinoma prostatico ricevono nel loro percorso clinico delle **terapie endocrine** di durata variabile (Tamoxifene, Enantone, Exemestane etc.).

Le terapie endocrine possono indurre una condizione di diminuzione della densità ossea fino ad una situazione di osteoporosi. Tali pazienti devono essere trattati precocemente con farmaci antiirassorbitivi a basse dosi (**Bisfosfonati** o **Denosumab**) in via preventiva o terapeutica. I farmaci antiirassorbitivi possono raramente causare osteonecrosi dei mascellari (**MRONJ**).

In letteratura la prevalenza di osteonecrosi dei mascellari è nota solo nel gruppo dei pazienti metastatici (quasi 20%) e dei pazienti osteoporotici non oncologici (quasi 1%). Lo scopo dello studio è quello di valutare la prevalenza dell'osteonecrosi dei mascellari nel gruppo dei **pazienti oncologici senza metastasi ossee sottoposti a basse dosi di antiirassorbitivi per ridurre il rischio di fratture legato alla terapia endocrina adiuvante**. Considerando anche i fattori di rischio locali e sistemici (come i trattamenti odontoiatrici), tutti i pazienti oncologici potrebbero

7. Altri tumori primitivi (es tiroide, utero etc...)

\_\_\_\_\_

8. Terapia endocrina adiuvante

Seleziona tutte le voci applicabili.

- Exemestane  
 Letrozolo  
 Tamoxifene  
 Anastrozolo  
 Degarelix (FIRMAGON)  
 Triptorelina (DECAPEPTYL)  
 Leuprorelina acetato (ENANTONE)  
 Fulvestrant (FASLODEX)  
 Altro

9. Menopausa

Contrassegna solo un ovale.

- Sì fisiologica  
 Sì indotta  
 No

10. Osteoporosi

Contrassegna solo un ovale.

- Sì  
 No  
 Osteopenia

11. T-score totale della prima MOC (facoltativo) (es. T=-1)

\_\_\_\_\_

12. Radioterapia

Seleziona tutte le voci applicabili.

- Si seno  
 Si testa e collo  
 No

13. Chemioterapia

Contrassegna solo un ovale.

- Si  
 No

14. Farmaci assunti

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

15. Utilizzo cronico di cortisone

Contrassegna solo un ovale.

- Si  
 No

16. Patologie sistemiche (es. ipertensione, diabete, tiroidite, ipercolesterolemia etc...)

\_\_\_\_\_

21. Se sì, dove ha fatto la visita odontoiatrica?

Contrassegna solo un ovale.

- Dentista privato  
 Dentista ospedaliero  
 Chirurgo maxillo facciale  
 Oncologo

22. Ha sviluppato osteonecrosi dei mascellari (MRONJ)?

Contrassegna solo un ovale.

- Si  
 No

23. Se ha sviluppato osteonecrosi è stata esposta ad uno dei seguenti fattori di rischio?

Contrassegna solo un ovale.

- estrazione dentaria  
 posizionamento di impianto dentario  
 traumatismo da protesi mobile

24. Sito di osteonecrosi

Seleziona tutte le voci applicabili.

- Mascella  
 Mandibola

17. Fumo

Contrassegna solo un ovale.

- Si  
 No

18. Antirassorbitivi (Bisfosfonati o Denosumab)

Seleziona tutte le voci applicabili.

- Denosumab 60 mg (Prolia), 1 iniezione ogni sei mesi  
 Acido Zoledronico 5 mg (Aclasta), 1 infusione all'anno  
 Alendronato 70 mg (es. Binosto o Bonasol), 1 compressa/flacone alla settimana  
 Ibandronato 150 mg 1 compressa al mese  
 Risedronato 75 mg 2 compresse al mese  
 Acido Zoledronico 4 mg (ZOMETA) 1 infusione al mese/tre mesi  
 Denosumab 120 mg (Xgeva) 1 iniezione al mese  
 Risedronato 35 mg 1 compressa alla settimana  
 Altro

19. Ha assunto terapia con antirassorbitivi anche prima di sviluppare il tumore?

Contrassegna solo un ovale.

- Si  
 No

20. Si è sottoposto/a a visita odontoiatrica prima di iniziare la terapia con i farmaci antirassorbitivi (Bisfosfonati o Denosumab)?

Contrassegna solo un ovale.

- Si  
 No

25. Ha avuto dolore in sede di osteonecrosi?

Contrassegna solo un ovale.

- Si  
 No

26. Si sottopone a visite periodiche del dentista?

Contrassegna solo un ovale.

- Si  
 No

27. Ha eseguito biopsia ossea in sede di Osteonecrosi dei mascellari?

Contrassegna solo un ovale.

- Si  
 No

28. A quale terapia per il trattamento dell'osteonecrosi si è sottoposto/a?

Seleziona tutte le voci applicabili.

- Ozono terapia  
 Resezione mandibolare  
 Terapia antibiotica  
 Laser  
 Altro  
 Rimozione spicola ossea

Questi contenuti non sono creati né avallati da Google.

Google Moduli

## 5.4 Protocollo dello studio

Sia per la Popolazione A che per la Popolazione B è stato condotto uno studio valutando la tipologia di: cancro primitivo, terapia endocrina adiuvante, terapia anti-riassorbitiva e sviluppo di MRONJ.

**Cancro primitivo.** Sono stati selezionati pazienti di sesso femminile che hanno sviluppato neoplasia della mammella ormonoresponsiva.

**Terapia endocrina adiuvante.** Le tipologie di terapia endocrina adiuvante prese in esame prevedono le seguenti classi di farmaci:

- Modulatore selettivo dei recettori estrogenici (SERMs): unicamente il tamoxifene;
- Inibitori dell'aromatasi: anastrozolo, letrozolo, exemestane;
- LHRH analoghi agonisti: triptorelina embonato, leuprorelina acetato;

**Terapia anti-riassorbitiva.** I farmaci anti-riassorbitivi presi in esame si dividono in Bisfosfonati e Anticorpi monoclonali. I bisfosfonati analizzati sono:

- Acido Zoledronico 5 mg, un'infusione endovenosa all'anno;
- Alendronato 70 mg, una compressa/flacone alla settimana;
- Ibandronato 150 mg, una compressa al mese;
- Ibandronato 35 mg, una compressa alla settimana;
- Risedronato 75 mg, due compresse al mese.

L'unico anticorpo monoclonale analizzato è:

- Denosumab 60 mg, un'iniezione sottocutanea una volta ogni sei mesi.

In accordo con l'Istituto Oncologico Veneto, si è andati a monitorare la frequenza con cui i pazienti osteometabolici sono stati visitati in base alla tipologia di farmaco

antiriassorbitivo ed il numero di accessi effettuati presso l'ambulatorio osteometabolico dell'UOSD Tumori ereditari. Viene sottolineato come ad ogni visita i colleghi dell'UOSD Tumori Ereditari segnalino la presenza/assenza di problematiche odontoiatriche riferite da parte del paziente o, quando necessario, riferite mediante lettera scritta da parte dell'odontoiatra curante del paziente. Si è andati a valutare la distanza temporale fra l'inizio della terapia endocrina con l'inizio della terapia antiriassorbitiva e con lo sviluppo del fenomeno MRONJ. Sono stati monitorati, ad ogni visita, quando possibile, i valori di CTX, Vitamina-D e PTH, per monitorarne l'andamento in corso e al termine della terapia antiriassorbitiva (anche a distanza di tempo dall'ultima somministrazione).

I pazienti della popolazione A sono stati suddivisi in ulteriori 4 gruppi:

- Gruppo 1: pazienti che non hanno ricevuto una visita odontoiatrica preventiva;
- Gruppo 2: pazienti che hanno ricevuto una visita odontoiatrica preventiva da parte della Clinica Odontoiatrica di Padova;
- Gruppo 3: pazienti che hanno ricevuto una visita odontoiatrica preventiva da parte dell'Unità di Chirurgia Maxillo-Facciale di Padova;
- Gruppo 4: pazienti che hanno ricevuto una visita odontoiatrica preventiva dal proprio odontoiatra curante.

Nella Popolazione A, nei pazienti con MRONJ conclamata è stata effettuata un'analisi delle immagini radiografiche Ortopanoramica delle arcate dentarie (OPT) e Tomografia computerizzata (TC)/Tac CONE-Beam (CBCT) al momento della diagnosi (T0), per stadiazione della patologia secondo le classificazioni della SIPMO-SICMF e della AAOMS<sup>2</sup>. Inoltre, quando presente, è stata valutata la presenza di un prelievo bioptico di osso del paziente.

---

<sup>2</sup>Si veda Capitolo 3, Osteonecrosi dei mascellari farmaco correlata (MRONJ).

# Capitolo 6

## RISULTATI

### 6.1 Popolazione A

L'evento avverso MRONJ si è verificato in 9/200 (4,5%) dei soggetti in esame.

Le donne arruolate avevano un'età mediana pari a 63 anni (26/92). Nel campione il 36/200 (18%) ha presentato una storia oncologica multipla alla mammella e 11/200 (5,5%) una seconda neoplasia. La comorbidità più frequente è risultata essere l'osteoporosi con 93/199 (47%), seguita da ipertensione arteriosa 84/200 (42%), da tireopatie 61/200 (30,5%) e da ipercolesterolemia 34/200 (17%).

Focalizzando sui fattori di rischio la terapia cortisonica cronica era in uso da 22/200 (11%) pazienti e l'attitudine al fumo da 10/200 (5%) pazienti.

In merito al trattamento della neoplasia alla mammella, 86/200 (43%) delle pazienti sono state sottoposte a un ciclo di chemioterapia e 7/200 (8%) a due o più cicli di chemioterapia negli anni.

Nel complesso tutte le pazienti sono state sottoposte a terapia endocrina adiuvante secondo gli schemi riportati nella tabella 6.1<sup>1</sup>. Lo schema di AET prevalente è risultato essere il letrozolo in monoterapia per 5 anni (48,5%), seguito dalla terapia con

---

<sup>1</sup>In merito agli schemi terapeutici di AET si rimanda al Capitolo 1 sezione Terapia endocrina adiuvante nel carcinoma mammario.

AI + Soppressione della funzione ovarica (SOF) per 5 anni (20,5%) e da AI di terza generazione, exemestane e anastrozolo, rispettivamente 19/200 (9,5%) pazienti ciascuno. Nella popolazione in esame, il 5/200 (2,5%) pazienti hanno presentato una storia multipla di terapia ormonale a distanza media di 10 anni.

In circa 159/200 (79,5%) delle pazienti è stata riscontrata una menopausa fisiologica mentre in 41/200 (20,5%) pazienti menopausa indotta.

Tabella 6.1: *Schemi di AET seguiti dalle pazienti nella popolazione A in esame in numero assoluto e percentuale.*

<b>Type of Adjuvant Endocrine Therapy (AET)</b>	
Tamoxifene per 5 anni:	8; (4%)
Strategia upfront:	135; (67,5%)
di cui	
- letrozolo	97; (48,5%)
- exemestane	19; (9,5%)
- anastrozolo	19; (9,5%)
Terapia con Tamoxifene + SOF per 5 anni:	4; (2%)
Terapia con AI + SOF per 5 anni:	41; (20,5%)
Strategia switch (monoterapia con Tamoxifene 2-3 anni + AI per altri 2-3 anni):	12; (6%)
<b>Total</b>	<b>200</b>

La terapia a base di antiassorbitivi maggiormente prescritta è emerso essere l'Acido Zoledronico 100/200 (50%), seguita da bisfosfonati orali 64/200 (32%) e denosumab 36/200 (18%). I risultati sono riassunti nella tabella 6.2. La terapia con antiassorbitivi in 181/200 (90,5%) casi è stata iniziata a seguito alla somministrazione della terapia endocrina adiuvante per la prevenzione o il trattamento della CTIBL, in una minoranza, 19/200 (9,5%) è stata intrapresa precedentemente alla AET. La terapia antiassorbitiva per prevenire la CTIBL in media è stata iniziata a

2 anni dall'inizio della terapia endocrina. La durata mediana del follow-up è stata di 35 mesi (24/53).

Tabella 6.2: *Terapia con antiriassorbitivi nella popolazione A in numero assoluto e percentuale.*

<b>Type of Antiresorptive Therapy</b>	
Antiriassorbitivi per via orale:	64; (32%)
di cui	
- Alendronato	42; (21%)
- Ibandronato	18; (9%)
- Risendronato	4; (2%)
Denosumab per via sottocutanea:	36; (18%)
Acido zoledronico per via endovenosa:	100; (50%)
<b>Total</b>	<b>200</b>

Dove è stato possibile effettuare la valutazione, si è andati ad analizzare i valori del Telo peptide C-terminale Del Collagene Di Tipo I (CTX), il quantitativo di Vitamina D e il Paratormone (PTH) mediani all'inizio del trattamento e in data di ultimo follow-up, tabella 6.3.

Nel campione in esame il 67,5% de pazienti si è sottoposto preventivamente a visita odontoiatrica in vista del trattamento con farmaci antiriassorbitivi. I dati sono stati divisi in 5 gruppi a secononda del luogo di svolgimento, tabella 6.4.

Tabella 6.3: *Esami laboratoristici del metabolismo osseo nella popolazione A in esame in numero assoluto e percentuale.*

<b>Laboratory examinations</b>	<b>Start of therapy</b>	<b>Last follow-up</b>
CTX mediano (pg/ml)	600 (32/1649)	187 (32/603)
Vitamina D mediana (ng/ml)	76,5 (18/210)	81(21/248)
PTH mediano (pg/ml)	36 (13/123)	47 (18/103)

Tabella 6.4: *Visita odontoiatrica preventiva nella popolazione A in esame in numero assoluto e percentuale.*

<b>Preventive dental examination</b>	<b>Value</b>
Gruppo 1	52; (26%)
Gruppo 2	14; (7%)
Gruppo 3	/
Gruppo 4	129; (64,5%)
Assenza di documentazione	5; (2,5%)

**Legenda:**

- Gruppo 1: No visita odontoiatrica preventiva.
- Gruppo 2: Visita da odontoiatra ospedaliero.
- Gruppo 3: Visita da chirurgo maxillo-facciale.
- Gruppo 4: Visita da odontoiatra privato.

### **6.1.1 Pazienti della popolazione A che hanno sviluppato l'evento avverso MRONJ**

I dati anagrafici e clinici riferiti alla popolazione selezionata che ha sviluppato MRONJ, 9/200 (4,5%) pazienti, sono riassunti nelle tabelle che seguono.

Le pazienti in esame hanno presentato età mediana pari a 63 anni (26/92). Nello specifico 5/9 (55,5%) pazienti hanno presentato una doppia storia oncologica di neoplasia della mammella non metastatica ad una distanza temporale mediana di 10 (1/16) anni, tabella 6.5. In merito al trattamento con terapia endocrina adiuvante la maggior parte delle pazienti ha eseguito terapia con inibitori delle aromatasi di terza generazione (56%), rispettivamente letrozolo (44,5%) e anastrozolo (11,5%), seguono terapia con modulatori selettivi del recettore degli estrogeni, tamoxifene (22,5%), e doppio blocco ormonale (22,5%), tabella 6.6.

Tabella 6.5: *Storia oncologica nella popolazione A con MRONJ.*

Paziente	Neoplasia al seno 1	Neoplasia al seno 2	Altro
Paziente 1	2021		
Paziente 2	2006	2016	
Paziente 3	2001	2017	L. basocellulare cute 2017
Paziente 4	2005	2020	
Paziente 5	2017		
Paziente 6	2010	2019	
Paziente 7	2018		Tumore a cellule di Merkel 2021
Paziente 8	2020	2021	
Paziente 9	2003		

Tabella 6.6: *Schemi di AET seguiti dalle pazienti nella popolazione A con MRONJ in numero assoluto e percentuale.*

Type of Adjuvant Endocrine Therapy (AET)	
Tamoxifene per 5 anni:	2; (22%)
Strategia upfront:	
- letrozolo	4; (44,5%)
- exemestane	/
- anastrozolo	1; (11,5%)
Terapia con Tamoxifene + SOF per 5 anni:	/
Terapia con AI + SOF per 5 anni:	2; (22%)
Strategia switch:	/
<b>Total</b>	<b>9</b>

L'osteoporosi ha rappresentato la comorbidità più frequente manifestandosi in 8/9 (88,5%) pazienti, seguita da ipertensione arteriosa 5/9 (55,5%) e da depressione 3/9 (33%). Tra i fattori di rischio, 2/9 (22%) pazienti hanno presentato storia clinica di cortisone cronico per bocca, 3/9 (33%) abitudine al fumo e 8/9 (88%) trattamento

con farmaco chemioterapico. Solo una delle pazienti in questione ha eseguito più di un trattamento chemioterapico nel suo percorso terapeutico (Tabelle 6.7 6.8).

Tabella 6.7: *Comorbidità popolazione A con MRONJ in numero assoluto e percentuale.*

<b>Comorbidity</b>	<b>Yes</b>	<b>No</b>
Osteoporosi	8; (88,5%)	1; (11,5%)
Ipertensione arteriosa	5; (55,5%)	4; (44,5%)
Depressione	3; (33,5%)	6; (66,5%)

Tabella 6.8: *Fattori di Rischio popolazione A con MRONJ in numero assoluto e percentuale.*

<b>Risk Factors</b>	<b>Yes</b>	<b>No</b>
Cortisone cronico	2; (22,5%)	7; (77,5%)
Chemioterapia	8; (88,5%)	1; (11,5%)
Fumo	3; (33,5%)	6; (66,5%)

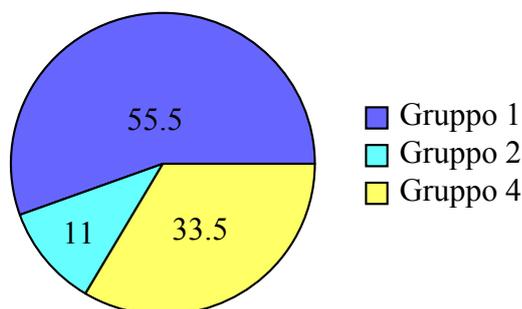
In corso di follow-up sono stati valutati i parametri del rimodellamento osseo quali: CTX, Vitamina D e PTH mediani all'inizio del trattamento e in data di ultimo follow-up. I dati sono riportati nella tabella 6.9.

Tabella 6.9: *Esami laboratoristici del metabolismo osseo nella popolazione A con MRONJ.*

<b>Laboratory examinations</b>	<b>Start of therapy</b>	<b>Last follow-up</b>
CTX mediano (pg/ml)	637 (366/1280)	197 (32/200)
Vitamina D mediana (ng/ml)	55,5 (27/94)	80 (65/104)
PTH mediano (pg/ml)	46,5 (24/53)	95 (55/142)

La visita odontoiatrica preventiva è stata svolta dal 44,5% delle pazienti rispettivamente 11% in ambito ospedaliero e 33,5% in ambito privato, vedi figura 6.1

Figura 6.1: *Visita odontoiatrica preventiva nella popolazione A con MRONJ.*



In merito alla relazione temporale che intercorre fra l'inizio della terapia endocrina adiuvante, la terapia con antiriassorbitivi, la MRONJ e la ripresa della terapia con antiriassorbitivi i dati sono riportati nella tabella 6.10.

Abbiamo osservato che la terapia a base di antiriassorbitivi è stata iniziata ad una distanza mediana di 3 anni (-7/3) dall'inizio della AET. Due pazienti hanno presentato una storia con antiriassorbitivi protratta e precedente alla AET in esame (rispettivamente -7 e -4 anni). I farmaci somministrati sono: denosumab, acido zoledronico, alendronato, ibandronato. E' possibile apprezzare che 3/9 (33,5%) pazienti hanno eseguito terapia sequenziale a base di antiriassorbitivi nel loro percorso di cura.

L'evento avverso MRONJ è stato sviluppato ad una distanza mediana di 2 anni (0/12) dall'inizio della terapia con antiriassorbitivi. Nella paziente 6 si riporta che sono passati rispettivamente 12 e 2 anni dall'inizio della prima e della seconda terapia con antiriassorbitivi allo sviluppo dell'evento MRONJ con contestuale cambio di molecola.

In 6/9 (66,5%) pazienti hanno manifestato il fenomeno a livello della mandibola, 2/9 (22,5%) a livello della mascella e solo 1/9 (11%) in entrambe i siti, mandibola e mascella.

Tabella 6.10: Relazioni temporali fra le diverse terapie e lo sviluppo del fenomeno MRONJ nella popolazione A con MRONJ.

Patient	Start AET	Start antiresorptive therapy	MRO-NJ diagnosis date	Cumulative dose at MRO-NJ development (mg)	Date of reinitiation of antiresorptive therapy
Paziente 1	2021	05/01/23 Dmab	21/03/23	60	05/09/23 Dmab
Paziente 2	2016	06/12/18 Al	22/02/24	17360	
Paziente 3	2017	05/11/2017 Al	14/09/21	12880	
Paziente 4	2020	2016 Al	07/06/22	6720	17/02/23 Ib
Paziente 5	2016	26/03/19 Ac. Zol.	16/04/20	10	
Paziente 6	2019	2012- 2021 Al - 01/08/22 Ac. Zol.	11/01/24	26880 Al + 10 Ac. Zol.	
Paziente 7	2018	10/11/21 Dmab	18/07/23	300	
Paziente 8	2020	10/08/21 Al	13/12/23	7840	14/02/24 Al
Paziente 9	2003	01/04/23 Dmab - X Ac Zol.	11/10/23	60 Dmab + X Ac. Zol.	10/01/24 Dmab

**Legenda:**

- **Dmab:** Denosumab 60 mg/ml 1v/sei mesi.
- **Al:** Alendronato 70 mg 1 v/sett.
- **Ac. Zol.:** Acido Zoledronico 5 mg 1v/anno.
- **Ib:** Ibandronato 150 mg 1cpr/mese.

Tra i fattori di rischio intraorali più comuni in ordine troviamo: placca e tartaro, presenza di residui radicolari, parodontopatia grave, decubito protesico, impianti dentari e estrazioni dentarie in corso di terapia con antiriassorbitivi. Vedi tabella 6.11. Sono stati valutati segni clinici definiti "maggiori" e "minori" come quelli riportati nella tabella 6.12.

Tabella 6.11: *Fattori di rischio intraorali popolazione A con MRONJ in numero assoluto e percentuale.*

<b>Intraoral Risk Factors</b>	<b>Yes</b>	<b>No</b>
Placca e tartaro	8; (88,5%)	; 1 (11,5%)
Residui radicolari	4; (44,5%)	5; (55,5%)
Parodontopatia grave	2; (22,5%)	7; (77,5%)
Decubito protesico	2; (22,5%)	7; (77,5%)
Presenza di impianti dentari	1; (11,5%)	8; (88,5%)
Estrazioni dentarie	2/9; (22,5%)	7/9; (77,5%)

Tabella 6.12: *Segni clinici "maggiori" e "minori" nella popolazione A con MRONJ in numero assoluto e percentuale.*

<b>Clinical signs</b>	<b>Values</b>
Esposizione ossea	5; (55,5%)
Alitosi	4; (44,5%)
Mobilità dentale	2; (22,5%)
Fistola mucosa	3; (33,5%)
Secrezione purulenta	4; (44,5%)
Sequestro spontaneo di frammenti ossei	2; (22,5%)

Nel campione 9/9 (100%) volte è stato possibile effettuare una valutazione radiografica mediante OPT, in 5/9 (55,5%) dei casi, data la gravità è stata prescritta ed analizzata anche una CBCT e in 9/9 (100%) casi la diagnosi clinica è stata confermata da quella istologica.

Tabella 6.13: Segni TC nella popolazione A con MRONJ in possesso di TC in numero assoluto e percentuale.

TC signs	Values
Presenza alveolo post estrattivo	1; (11,5%)
Slargamento spazio parodontale	5; (55,5%)
Fistola oro-antrale	2; (22,5%)
Osteosclerosi midollare focale	4; (44,5%)
Sequestrazione ossea	2; (22,5%)

La stadiazione clinica e radiografica della MRONJ è stata eseguita secondo i criteri SICMF-SIPMO e AAOMS ed ha ottenuto i risultati riportati in tabella 6.14. In merito alla stadiazione SICMF-SIPMO 6/9 (66,5%) pazienti sono risultate in Stadio 1 e 3/9 (33,5%) in Stadio 2. Nel complesso 7/9 (77,5%) delle pazienti che hanno sviluppato MRONJ sono risultate B ovvero sintomatiche. In merito alla stadiazione AAOMS 2/9 (22%) pazienti sono Stadio 0, 1/9 (11,5%) Stadio 1, 4/9 (44,5%) Stadio 2 e 2/9 (22%) Stadio 3.

Tabella 6.14: Terapia antiriassorbitiva nella popolazione A con MRONJ.

Patient	SICMF-SIPM	AAOMS
Paziente 1	stazio 1A	Stadio 0
Paziente 2	Stadio 1B	Stadio 2
Paziente 3	Stadio 2B	Stadio 2
Paziente 4	Stadio 1B	Stadio 2
Paziente 5	Stasio 1A	Stadio 0
Paziente 6	Stadio 1B	Stadio 1
Paziente 7	Stadio 2B	Stadio 3
Paziente 8	Stadio 1B	Stadio 2
Paziente 9	Stadio 2B	Stadio 3

I trattamenti eseguiti, da soli o in combinazione, sono stati i seguenti: estrazione

di dente/residuo radicolare, applicazioni di gel all'ozono, resezione marginale di osso e chiusura della comunicazione orosinusale.

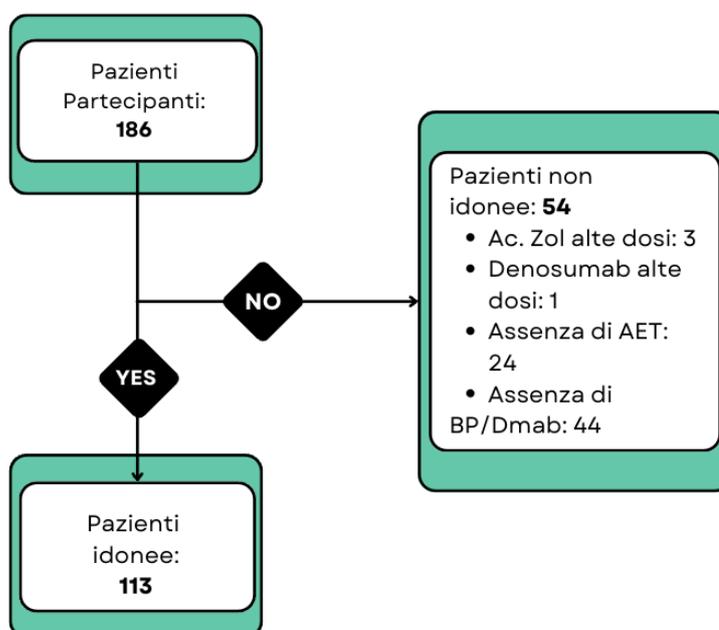
Tabella 6.15: *Trattamento MRONJ nella A con MRONJ in numero assoluto e percentuale.*

Treatment	Values
Estrazione dentaria	4; (44,5%)
Applicazioni di gel all'ozono	3; (33,5%)
Resezione marginale di osso	3; (33,5%)
Chiusura comunicazione oro-sinusale	2; (22,5%)

## 6.2 Popolazione B

In merito ai dati ottenuti dal questionario online, hanno partecipato 185 pazienti di cui 72 non hanno rispettato i criteri di inclusione<sup>2</sup>, come da diagramma 6.2.

Figura 6.2: *Rappresentazione criteri di esclusione popolazione B.*



<sup>2</sup>Si veda Capitolo 5, Popolazione B.

Delle 113 pazienti risultate idonee allo studio, 3/113 (2,6%) hanno dichiarato di aver sperimentato il fenomeno MRONJ. L'età mediana del campione analizzato è risultata essere di 53 anni (27/81), in 5/113 pazienti non è stato possibile ricavare il dato in quanto la sezione non è stata compilata. In 5/113 (4,4%) pazienti hanno riportato di avere una storia oncologica multipla alla mammella e 9/113 (8%) hanno presentato una neoplasia diversa (tiroide, ipofisi, utero, ovaio). In 17/113 (15%) hanno riportato di avere metastasi non ossee e, per questo motivo, non trattate con alte dosi di BMAs.

L'osteoporosi è risultata essere la comorbidità sistemica più frequente 35/113 (31%), seguita da ipertensione arteriosa 21/113 (18,6%) e ipercolesterolemia 12/113 (10,6%).

Dei fattori di rischio, la terapia cronica con cortisone è stata portata avanti da 8/113 (7%) pazienti e il fumo osservato in 10/113 (8,8%) pazienti.

Solo in 2/113 (1,8%) delle partecipanti hanno dichiarato di aver intrapreso la terapia con antiriassorbitivi prima dell'inizio della terapia endocrina per motivi metabolici puri.

In merito alla AET, al primo posto troviamo la terapia con AI + Soppressione della funzione ovarica (SOF) per 5 anni 46/113 (40,7%), al secondo posto la terapia con AI di terza generazione per 5 anni 45/113 (39,8%) e al terzo posto la terapia con tamoxifene + SOF per 5 anni 11/113 (9,7%), tabella 6.11.

In 36/113 (31,9%) pazienti è stata riscontrata una condizione di menopausa fisiologica, in 73/113 (64,6%) di menopausa indotta e 4/113 (3,5%) assenza di menopausa. In media 87/113 (77%) pazienti si sono sottoposte a trattamenti chemioterapici. Per quanto riguarda i dati inerenti alla terapia con antiriassorbitivi in 69/113 (61%) pazienti è stata somministrata terapia con denosumab e in 32/113 (28,4%) terapia con antiriassorbitivi per via orale, tabella 6.17.

Tabella 6.16: *Schemi di AET nella popolazione B in numero assoluto e percentuale.*

<b>Type of Adjuvant Endocrine Therapy (AET)</b>	
Tamoxifene per 5 anni:	8; (7%)
Strategia upfront:	45 (39,8%)
di cui	
- letrozolo	31; (27,4%)
- exemestane	7; (6,2%)
- anastrozolo	7; (6,2%)
Terapia con Tamoxifene + SOF per 5 anni:	11; (9,8%)
Terapia con AI + SOF per 5 anni:	46; (40,7%)
Strategia switch:	3; (2,8%)
<b>Total</b>	<b>113</b>

Tabella 6.17: *Terapia con antirassorbitivi nella popolazione B in numero assoluto e percentuale.*

<b>Type of Antiresorptive Therapy</b>	
Antirassorbitivi per via orale:	32; (28,4%)
di cui	
- Alendronato	23; (20,3%)
- Ibandronato	2; (1,8%)
- Risendronato	7; (6,3%)
Denosumab per via sottocutanea:	69; (61%)
Acido zoledronico per via endovenosa:	12; (10,6%)
<b>Total</b>	<b>113</b>

In questa popolazione 80/113 (70,8%) pazienti sono stati sottoposti a visita odontoiatrica prima dell'inizio del trattamento con farmaci antirassorbitivi.

Tabella 6.18: *Visita odontoiatrica preventiva nella popolazione B in numero assoluto e percentuale.*

<b>Preventive dental examination</b>	<b>Value</b>
Gruppo 1	33; (29,2%)
Gruppo 2	7; (6,2%)
Gruppo 3	2; (1,8%)
Gruppo 4	71; (62,8%)
Dato assente	5; (2,5%)

### **6.2.1 Pazienti della popolazione B che hanno sviluppato l'evento avverso MRONJ**

Nella popolazione B in esame 3/113 pazienti hanno sviluppato l'evento avverso MRONJ. L'età mediana della popolazione selezionata in esame è risultata essere di 61 anni (46/68). Una sola paziente ha presentato storia oncologica multipla in una sede diversa da quella della mammella.

In merito alla AET le pazienti sono state sottoposte a tre diversi protocolli: Strategia switch, tamoxifene + SOF e tamoxifene in monoterapia. Nel campione, in 2/3 (67%) delle pazienti, la terapia antiriassorbitiva maggiormente impiegata è risultata essere l'acido zoledronico per via endovenosa, seguita dalla terapia con denosumab sottocute.

Nessuna delle pazienti affetta da MRONJ ha dichiarato di essere una fumatrice o di aver intrapreso una terapia cronica con cortisone. Due pazienti su tre sono state sottoposte a chemioterapia. La maggior parte delle pazienti non ha presentato patologie sistemiche correlate e una sola paziente ha presentato i fattori di rischio in esame quali diabete e depressione. Una sola paziente su tre ha presentato una condizione di osteoporosi conclamata.

In merito alla componente prettamente odontoiatrica, tutte e tre le pazienti in esame

sono state sottoposte a visita preventiva da uno specialista del settore, nello specifico, due pazienti sono state sottoposte a visita dall'odontoiatra privato e una dal chirurgo maxillo-facciale. Le due pazienti in cura presso il proprio odontoiatra curante hanno dichiarato di eseguire follow-up odontoiatrici periodici, al contrario la paziente che ha ricevuto il nulla osta dal chirurgo-maxillo facciale ha dichiarato di non essere inserita in un percorso di mantenimento.

Nella totalità dei casi l'osteonecrosi è stata sviluppata a livello della mandibola e in due casi su tre la manifestazione è risultata sintomatica.

In merito al trattamento della MRONJ, 2/3 (67%) pazienti hanno dichiarato di essere state sottoposte unicamente a terapia antibiotica, non è dato sapere quale, e 1/3 (33%) delle pazienti, ad estrazione dentaria. Non sono disponibili ulteriori dati in quanto le pazienti non hanno risposto alle domande brevi: regione italiana dove è stata seguita per le cure oncologiche e T-score totale della prima MOC. I dati sono riassunti nelle tabelle 6.19 6.20.

Tabella 6.19: *Variabili analizzate nei pazienti della popolazione B con MRONJ.*

	<b>Paziente 1</b>	<b>Paziente 2</b>	<b>Paziente 3</b>
Età in anni	68	46	61
Patologia oncologica	K mammella 2004	K mammella 2014	K mammella 2007
Altre patologie oncologiche	No	No	Utero
Terapia antiassorbitiva	Ac. Zol.	Denosumab	Ac. Zol.
AET	Strategia switch	Tamoxifene + SOF	Tamoxifene
Menopausa	Si fisiologica	Si indotta	No
Cortisone cronico	No	No	No
Chemioterapia	Si	Si	No
Patologie sistemiche	/	/	Diabete, depressione
Osteoporosi	No	No	Si

Tabella 6.20: *Variabili cliniche riportate nella popolazione B con MRONJ.*

	<b>Paziente 1</b>	<b>Paziente 2</b>	<b>Paziente 3</b>
Visita odontoiatrica preventiva	Dentista privato	Dentista privato	Chirurgo maxillo facciale
Si sottopone a follow-up periodici dal dentista	Si	Si	No
Sito di osteonecrosi	Mandibola	Mandibola	Mandibola
Dolore	Si	No	Si
Terapia antibiotica	Si	Si	No
Trattamento	/	/	Estrazione dentaria

Non è stato possibile identificare la data di sviluppo di MRONJ, motivo per cui non si ha la correlazione temporale in anni della durata intercorsa tra l'inizio della terapia endocrina, la terapia antirassorbitiva e lo sviluppo di MRONJ.

# Capitolo 7

## DISCUSSIONE

### 7.1 Outcome primario

L'osteonecrosi della mandibola farmaco-correlata (MRONJ) è un evento avverso che notoriamente si sviluppa in pazienti che ricevono alte dosi di antiriassorbitivi (Aclasta 4 mg 1v mese e denosumab 120 mg 1v mese) per il trattamento del cancro metastatico. In questa popolazione la prevalenza di MRONJ può raggiungere fino a circa il 20%. Tale evento è stato descritto anche in pazienti esposti a basso dosaggio di antiriassorbitivi, anche chiamati agenti modificatori dell'osso (BMAs), per il trattamento dell'osteoporosi. In questa popolazione i numeri riportati in letteratura non sono concordi, infatti, la prevalenza si attesta intorno all'1% per la SICMF-SIPMO e allo 0,03-0,05% secondo l'AAOMS.

In seguito a recenti studi [139] [87] è stata posta l'attenzione sul numero crescente di osservazioni di casi di MRONJ in pazienti che hanno sviluppato un tumore solido, senza metastasi ossee, e che sono stati esposti a bassi dosaggi di antiriassorbitivi per il trattamento della perdita ossea indotta dalle terapie del cancro (CTIBL). In questo contesto, tali pazienti sono considerati una categoria emergente a rischio di sviluppare MRONJ, condividendo alcune caratteristiche comuni sia ai pazienti oncologici che ai pazienti osteometabolici puri, per questo motivo vengono chiamati "onco-

metabolici". Fino ad oggi solo uno studio case-series di Mauceri et al. [139], ha caratterizzato la popolazione in esame senza tuttavia fornire un dato di prevalenza di MRONJ. In seguito a quanto esaminato, questo progetto di tesi esibisce il primo, seppur contenuto, studio sulla prevalenza di MRONJ nei pazienti oncometabolici a rischio di CTIBL attestando la prevalenza intorno al 4,5%, dato ricavato dallo studio della popolazione oncologica in terapia con farmaci antiriassorbitivi afferente all'istituto Oncologico Veneto e alla Clinica Odontoiatrica di Padova. I risultati ottenuti suggeriscono che i pazienti oncometabolici presentano un rischio di MRONJ maggiore agli osteometabolici puri e quindi non sovrapponibile. Tale parere è in disaccordo con quanto comunicato nell'ultimo report di Bedogni et al. 2024 [87].

## **7.2 Outcome secondario**

Nella popolazione A che ha sviluppato l'evento avverso MRONJ, solo il 44,5% delle pazienti sono state sottoposte a visita odontoiatrica preventiva in vista del trattamento antiriassorbitivo, al contrario della popolazione sana in cui la quasi totalità delle pazienti, il 95,5%), ha assunto un atteggiamento cautelare sottoponendosi alla visita. Tale dato appare in linea con la letteratura corrente, aumentando la convinzione che la visita preventiva possa essere non solo funzionale all'inizio della terapia antiriassorbitiva, ma anche protettiva rispetto a complicanze future [168][169]. Nella popolazione A che ha presentato MRONJ il 25% delle pazienti ha svolto la visita in ambito ospedaliero e il 75% in ambito privato. Si è potuto osservare come tutte le pazienti che hanno svolto la visita odontoiatrica abbiano identificato la MRONJ in uno stadio precoce rispetto alle pazienti che non l'hanno eseguita. La paziente visitata in ambito ospedaliero ha presentato la situazione più favorevole con stadio 1A (asintomatico) SICMF-SIPMO e Stadio 0 AAOMS. Le pazienti sottoposte a visita privata hanno presentato tutte e tre Stadio 1B (sintomatico) SICMF-SIPMO e rispettivamente 1/3 delle pazienti Stadio 1, mentre i 2/3 Stadio 2 AAOMS. Sebbene

la numerosità campionaria non consenta analisi statistiche, il dato è in accordo con quanto riportato dallo studio Bacci et al. del 2022, in cui si evidenzia come la visita odontoiatrica, pur non escludendo completamente la possibilità del verificarsi dell'evento avverso, ne consente una riduzione della gravità al momento della sua manifestazione e consente, a seconda del luogo di svolgimento, una maggiore protezione. Essere seguiti in ambito odontoiatrico ospedaliero consente di intercettare la MRONJ più facilmente e in uno stadio meno grave rispetto all'essere seguiti in ambito privato [170]. Nello studio di Bedogni et al. del 2024, essendo la popolazione a rischio di CTIBL sovrapposta a quella osteometabolica pura, si raccomanda di eseguire la visita odontoiatrica, correlata di OPT delle arcate dentarie, entro i primi 6 mesi dall'inizio della terapia con antiriassorbitivi a basse dosi. I dati raccolti dimostrano che l'evento MRONJ può verificarsi anche dopo una singola somministrazione di farmaci antiriassorbitivi, come nel caso della paziente 1 in terapia con denosumab e della paziente 5 in terapia con acido zoledronico. Ci sembra pertanto più prudente e consigliabile eseguire la visita odontoiatrica prima dell'inizio della terapia con antiriassorbitivi in un arco temporale che consenta all'odontoiatra di avere un margine di azione per intervenire nell'eliminazione dei possibili foci infettivi. Il caso della Paziente 1, in termini di tempo, è peculiare in quanto, sebbene la paziente abbia svolto la visita odontoiatrica preventiva alla terapia antiriassorbitiva in ambito ospedaliero, a distanza di due mesi e mezzo dalla prima somministrazione di denosumab, ha sviluppato comunque MRONJ. Si può ipotizzare che l'intervento di estrazione degli ottavi eseguito circa un mese prima di intraprendere la terapia antiriassorbitiva, e quindi tre mesi e mezzo prima dell'evento MRONJ, abbia generato, come complicanza tardiva, l'esposizione ossea in cavo orale e che questa abbia faticato a guarire a causa della concomitante assunzione di denosumab e AET (strategia a doppio blocco ormonale).

Nella popolazione B il 70,8% delle pazienti sono state sottoposte a visita odonto-

iatrica preventiva ai farmaci antiriassorbitivi, un risultato eccellente per l'ambito odontoiatrico, con lo sviluppo di MRONJ nel 2,6% delle pazienti. Le pazienti della popolazione B che hanno sviluppato MRONJ hanno tutte svolto l'indagine odontoiatrica preventiva, 2/3 da un privato e 1/3 da un chirurgo maxillo-facciale. Come già riportato, la visita odontoiatrica preventiva non esclude completamente lo sviluppo di MRONJ, ma lo riduce notevolmente. Rispetto alla popolazione A, nella popolazione B un numero maggiore di pazienti ha riportato di aver eseguito la visita preventiva e questa differenza dipende dalle differenti età anagrafiche delle pazienti della popolazione A e B. Nella popolazione B le pazienti sono più giovani di una decade rispetto alle pazienti della popolazione A e questo comporta una maggiore attenzione sia da parte dell'oncologo che prescrive la terapia antiriassorbitiva sia da parte delle pazienti stesse, più informate e interessate al proprio benessere orale. Dal momento che la popolazione A rappresenta unicamente pazienti curate a Padova, mentre la popolazione B pazienti delocalizzate in tutta Italia, la differenza percentuale riguardo alla visita preventiva può essere verosimilmente attribuibile anche ai differenti "protocolli" preventivi utilizzati su suolo nazionale per le pazienti oncologiche a rischio di CTIBL. Lo sviluppo di MRONJ risulta minore nella popolazione B, cioè solo nel 2.6%, mentre nella popolazione A raggiunge il 4.5%, in relazione alla maggiore attenzione rivolta alla visita odontoiatrica. Si ricorda che i dati della popolazione B sono stati raccolti mediante questionario online e che tali ipotesi devono essere confermate attraverso una raccolta con supporto medico al fine di fare confronti adeguati fra le due popolazioni.

### **7.3 Outcome terziario**

La terapia endocrina adiuvante rappresenta lo standard di cura nelle pazienti con tumore mammario positivo ai recettori ormonali, che sono circa il 75-80% di tutte le diagnosi di tumore alla mammella, in quanto è stato dimostrato che riduce si-

gnificativamente il rischio di recidiva e la mortalità correlata al cancro [26]. La maggioranza delle pazienti della popolazione A, il 67.5%, ha intrapreso la strategia upfront a base di AI, seguita dal 20,5% in doppio blocco ormonale con AI e dal 6% in doppio blocco ormonale con tamoxifene. Nello specifico, 9 pazienti parte della popolazione A su 200 totali (4.5%) hanno sviluppato MRONJ, e di queste 9, cinque (55.5%) sono state sottoposte a strategia upfront, mentre 2 (22.5%) a doppio blocco ormonale (AI+SOF) per 5 anni. Nel complesso le pazienti che hanno intrapreso la terapia con AI (con e senza doppio blocco) sono 7/9 (78%). Solo 2/9 (22%) delle pazienti ha eseguito mono-terapia con tamoxifene per 5 anni. I dati sono concordi con la letteratura nel suggerire che la strategia più efficace, nonché la più aggressiva per l'osso, risulti essere quella a base di doppio blocco oromale con AI seguita da quella con AI in monoterapia. L'impiego degli AI secondo la letteratura comporta un aumento del rimodellamento osseo con conseguente rischio fratturativo, che rispetto al gruppo controllo con tamoxifene è del 35% in più [51]. Confrontando la popolazione A con la popolazione B emerge come, seppur per pochi punti percentuali, in questa seconda popolazione la terapia con doppio blocco ormonale sia stata quella maggiormente intrapresa con 46 pazienti su 113 (40.7%) e passa al secondo posto la strategia upfront con 39 su 113 (39.8%). I dati sono discrepanti fra le due popolazioni, ma in linea con la discrepanza anagrafica delle stesse: la popolazione A ha una mediana d'età intorno ai 63 anni (26/92) rispetto alla popolazione B 53 (27/81) anni. Sebbene non risulti possibile dichiarare con certezza che l'aumento del turnover osseo indotto dagli AI concausi MRONJ, si consiglia di porre maggiore attenzione ai bisogni odontoiatrici delle pazienti in cura con essi in quanto tali pazienti verranno sottoposte a un trattamento antiriassorbitivo maggiormente aggressivo rispetto a quelle in cura con solo tamoxifene o senza AET.

Confrontando l'età delle pazienti che hanno sviluppato MRONJ nella popolazione A, la mediana è risultata essere di 63 anni (26/92) e nella popolazione B di 61 anni

(46/68). Questo dato, nonostante in media la popolazione B sia più giovane della popolazione A, mette in luce come l'età di insorgenza della MRONJ sia concorde fra le due popolazioni. Verosimilmente è più facile sviluppare MRONJ in seguito ai 60 anni e questo si ricollega alle comorbidità sistemiche che vengono sviluppate preferenzialmente nelle pazienti più anziane.

In merito alle comorbidità sistemiche, nella popolazione A in esame le più frequenti sono risultate essere l'osteoporosi (47%), seguita da ipertensione arteriosa (42%), da tireopatie (30,5%) e da ipercolesterolemia (17%). I dati sono parzialmente concordi con quelli identificati nel campione di popolazione A che ha sviluppato MRONJ, in quanto al primo posto si conferma la presenza di osteoporosi (88%), al secondo posto dell'ipertensione arteriosa (55%) e al terzo posto da depressione (33%). La comorbidità osteoporosi, in quanto richiede interventi più aggressivi con antirassorbitivi rispetto ai pazienti con metabolismo fosfo-calcico basale meno compromesso, va attenzionata come fattore di rischio concorrenziale allo sviluppo di MRONJ. In merito all'ipertensione, lo studio di Yapijakis et. al. 2019 suggerisce che la predisposizione genetica all'ipertensione potrebbe aumentare il rischio di MRONJ. Pertanto, potrebbe essere opportuno identificare i pazienti a rischio o stabilizzare la terapia dell'ipertensione nei pazienti che già ne soffrono prima dell'assunzione di determinati farmaci correlati all'osteonecrosi [171].

Focalizzando sui fattori di rischio la terapia cortisonica cronica, nella popolazione A, era in uso nell'11% delle pazienti e l'attitudine al fumo da dal 5%. La popolazione A con MRONJ, pur non rispecchiando in pieno i risultati della popolazione totale, afferma che il 22,5% erano in cura con terapia cortisonica cronica e il 33% fumatrici. In letteratura è noto che la nicotina presente nel fumo può causare vasocostrizione nelle ossa, portando a stati ischemici che potrebbero sottostare alla patofisiologia della MRONJ [172] e che i cortisonici hanno effetti diretti sugli osteoblasti ostacolando la replicazione e la funzione e inducendoli in apoptosi e effetti indiretti come

la riduzione della densità minerale dell'osso trabecolare [144] [173]. La ridotta numerosità dei dati non ci consente di correlare in maniera statisticamente significativa l'uso di cortisonici, fumo e MRONJ ma tuttavia, alla luce di quanto detto riguardo a queste pazienti, è consigliato un follow-up odontoiatrico ravvicinato.

In merito al trattamento della neoplasia alla mammella, sono state sottoposte a chemioterapia l'88,5% delle pazienti della popolazione A con MRONJ ed il 66% delle pazienti della popolazione B affetta da MRONJ. Nello specifico, l'11,5% delle pazienti della popolazione A con MRONJ, ha eseguito due trattamenti chemioterapici. La chemioterapia, da sola, può indurre soppressione della funzione ovarica (menopausa indotta) riducendo i livelli di estrogeni circolanti con diminuzione della BMD sottolineando come l'indebolimento osseo sia più rapido e severo rispetto a quello osservato durante la menopausa fisiologica [72]. Inoltre, porta in apoptosi diverse cellule fra cui gli osteoblasti e gli osteoclasti delle ossa mascellari rendendo difficile il rimodellamento osseo e la guarigione in conseguenza a traumi del cavo orale [72]. Anche se non risulta possibile stabilirlo con certezza, sembra che la chemioterapia, in presenza di ulteriori fattori di rischio, influisca notevolmente sull'organismo predisponendolo ad una condizione di MRONJ, ma ulteriori studi devono essere condotti per confermare il sospetto clinico.

La terapia a base di antiriassorbitivi non ha seguito un protocollo standard. Non è stato possibile identificare dei pattern in anni della durata della terapia con antiriassorbitivi e non è emersa una tipologia preferenziale di terapia antiriassorbitiva. I dati della popolazione A totale e della popolazione A con MRONJ sono stati riportati rispettivamente nelle tabelle 6.2 6.10. Nella popolazione A con MRONJ il 33% delle pazienti hanno assunto denosumab, il 33% acido zoledronico ed il 55% bisfosfonati per os (nello specifico alendronato e ibandronato). Due pazienti hanno presentato una terapia sequenziale a base di molecole differenti (acido zoledronico-alendronato e denosumab-acido zoledronico). Se analizziamo i dati in letteratura,

possiamo prendere in considerazione e fare un confronto solo con i risultati dei pazienti osteo-metabolici sottoposti a basse dosi di BMAs.

I risultati possono essere interpretati andando a considerare durata temporale e via di somministrazione. Nel 55% dei casi la MRONJ è stata sviluppata in pazienti che hanno assunto bisfosfonati per bocca in un arco temporale medio di 61 mesi e mediano di 72 mesi (24/96). Si aggiunge che spesso alendronato e ibandronato non vengono considerati come potenzialmente pericolosi per lo sviluppo di MRONJ, motivo per cui i pazienti non vengono sottoposti a visita odontoiatrica preventiva in vista dell'inizio della terapia anti-riassorbitiva. In merito a denosumab e acido zoledronico, essi sono considerati farmaci anti-riassorbitivi più potenti ed efficaci e per questi farmaci lo sviluppo di MRONJ può verificarsi anche dopo la prima somministrazione. La terapia a base di anti-riassorbitivi è stata iniziata ad una distanza mediana di 3 anni dall'inizio della AET. In letteratura, non c'è unanimità sul momento opportuno di iniziare la terapia protettiva dell'osso. La Società Italiana di Oncologia Medica (AIOM) raccomanda l'inclusione degli inibitori del riassorbimento osseo fin dall'inizio della terapia ormonale. Come riportato nel *Capitolo 1 paragrafo Gestione della CTIBL*, alcuni studi recenti affermano che l'avvio precoce del trattamento anti-riassorbitivo per prevenire la CTIBL sia più efficace nel ridurre il rischio di fratture ossee rispetto a un inizio terapeutico ritardato [79] [80] [64].

Gli esami di laboratorio sul metabolismo fosfo-calcico che sono stati presi in considerazione sono CTX, PTH e Vitamina D. Ad inizio trattamento, nella popolazione A con MRONJ, i valori mediani dei tre indicatori sono risultati rispettivamente: CTX molto mosso intorno al 637 (366/1280), vitamina D regolare 55,5 (27/94) e PTH regolare 46,5 (24/53). In seguito a terapia con anti-riassorbitivi i valori sono cambiati e all'ultimo follow-up i valori mediani dei tre indicatori risultavano essere: CTX 197 (32/200), notevolmente ridotto anche se non soppresso completamente, vitamina D 80 (65/104), migliorato per consentire la propedeutica funzione della terapia con

antiriassorbitivi in relazione alla supplementazione per via orale che viene sempre consigliata alle pazienti e PTH 95 (55/142). In questo ultimo caso il PTH risulta alto, ragionevolmente in relazione allo stato menopausale delle pazienti e come conseguenza della soppressione del turnover osseo.

Nella popolazione A l'evento avverso MRONJ si è manifestato in 9 su 200 (4,5%) pazienti ed è stato sviluppato ad una distanza mediana di 2 anni (0/12) dall'inizio della terapia con antiriassorbitivi. Nella popolazione B l'evento avverso si è verificato in 3 su 113 (2,6%) pazienti. Come già riportato la differenza verosimilmente risiede nella differente età delle due popolazioni e dal fatto che la popolazione B si è sottoposta maggiormente a visita odontoiatrica preventiva. Nella popolazione A che ha sviluppato l'evento avverso, la mandibola è risultata essere la sede preferenziale della manifestazione (66,5%), seguita da mascella (22,5%) e solo in un caso (11%) sia in mandibola che in mascella. Il dato è conforme con quello ottenuto dalla popolazione B in cui la totalità delle pazienti che hanno sviluppato MRONJ ha manifestato il fenomeno a livello della mandibola. I dati concordano con la letteratura la quale riporta che la mandibola, a livello dei molari, viene coinvolta nel 70% dei casi mentre la mascella, nella sua regione posteriore nel 30% dei casi [116] [169]. Sebbene in generale l'evento avverso MRONJ si sia verificato più raramente a livello della mascella (pazienti 7 e 9), i casi evidenziati hanno presentato una stadiazione più grave e questo dato potrebbe essere da correlare con la vicinanza anatomica fra il processo alveolare degli elementi dentari superiori con il seno mascellare. Nelle pazienti 7 e 9 la stadiazione è risultata essere in entrambi i casi stadio 2B SICMF-SIPMO e stadio 3 AAOMS. In TC è stata evidenziata la presenza di una comunicazione oroantrale e sinusite odontogena.

I fattori di rischio intraorali per sviluppo di MRONJ, in ordine, sono risultati essere: placca e tartaro (88,5%), presenza di residui radicolari (44,5%), parodontopatia grave (22,5%), decubito protesico (22,5%), estrazioni dentarie (22,5%) e presenza

di impianti dentari (11%).

La parodontopatia, specialmente in pazienti con un sistema immunitario debole, ha come conseguenza l'instaurarsi di un'infezione e un aumento dell'efficacia dei bisfosfonati. Nei siti soggetti ad infezione parodontale, l'elevata acidità locale che si viene a creare, come conseguenza dell'infezione, causa l'incremento del rimodellamento osseo determinando un rilascio dalla matrice inorganica di bisfosfonati e la conseguente soppressione di gran parte delle cellule presenti nel tessuto osseo [151]. Questo fenomeno può amplificare l'effetto antiassorbitivo dei bisfosfonati.

Il dato mette in risalto l'importanza che l'igiene orale svolge nella prevenzione della MRONJ. Pertanto, un adeguato standard di igiene orale e un idoneo protocollo di igiene orale (professionale e domiciliare) rappresentano il prerequisito necessario in vista di trattamento con bisfosfonati [88][174][175]. In questi pazienti, come consigliato da Bedogni et al. nel 2020, il follow-up stretto per igiene e salute orale dovrebbe essere posto ogni 4 mesi o comunque personalizzato sul paziente con una frequenza periodica che non dovrebbe mai essere inferiore a quella normalmente usata nei programmi di prevenzione orale e mantenimento parodontale [88]. Le pazienti che hanno sviluppato MRONJ e risultate portatrici di protesi mobile hanno presentato più fattori di rischio contemporaneamente. La paziente 4 presentava protesi parziale inferiore, con ganci su elementi 42 e 43, che andava a coprire completamente il residuo radicolare 46. Il traumatismo legato alla masticazione e all'inserzione/disinserzione della protesi, correlato alla terapia con AET e antiassorbitivi orali, può aver rappresentato i fattori predisponenti l'evento avverso MRONJ. In merito alla paziente 7, sono state eseguite delle estrazioni in corso di terapia con antiassorbitivi per bonificare l'arcata mandibolare, in seguito le è stata consegnata dal dentista una protesi totale inferiore provvisoria. Il rimodellamento osseo conseguente alle estrazioni ed il traumatismo della protesi verosimilmente hanno concorso allo sviluppo di MRONJ.

Solo una paziente ha manifestato MRONJ in concomitanza di impianti dentari e non è stato possibile stabilire quanto tempo prima dell'inizio della terapia antirassorbitiva la paziente abbia posizionato gli stessi. Anche in questo caso, data la presenza abbondante di placca e tartaro, si ritiene che la scarsa igiene e le difficoltà di igiene legate ai manufatti protesici implantari abbiano concorso allo sviluppo di MRONJ. In letteratura è noto che gli impianti dentari, rispetto ai denti, necessitano di maggiori cure sia da parte dell'odontoiatra che del paziente in quanto il sigillo connettivale è differente. Negli impianti la patologia infiammatoria ha un andamento progressivo più veloce e di difficile trattamento rispetto agli elementi dentari [176].

In merito ai dati clinici come segno clinico "maggiore" troviamo l'esposizione ossea (55,5%), seguono in ordine di frequenza i segni clinici "minori" quali: alitosi (44,5%), secrezione purulenta (44,5%), fistola mucosa (33,5%), mobilità dentale (22,5%) e sequestro spontaneo di frammenti ossei (22,5%). Ad oggi, l'esposizione di osso necrotico in cavo orale rimane l'indicatore più sicuro di ONJ [88], ma non per questo si deve rinunciare alla ricerca di altri segni e sintomi di per sé specifici. L'assenza di esposizione ossea non deve escludere il fenomeno MRONJ e pertanto l'accertamento radiologico è fondamentale per la conferma diagnostica di ONJ farmacorelata [88]. Il 100% del campione della popolazione A con MRONJ ha mostrato una OPT al momento della diagnosi, ma solo 5 pazienti su 9 (55,5%) hanno presentato anche TC. E' ben noto come l'OPT non consenta di fare diagnosi differenziale fra lesioni di natura osteolitica e lesioni maligne, soprattutto se isolate [177]. Tuttavia, nei casi meno gravi e in cui la stadiazione era certa, è stata ritenuta migliore la scelta di non prescrivere una dose non necessaria di radiazioni, in linea con il principio "as low as reasonably practicable" (ALARA) e in quanto la situazione è stata risolta senza complicazioni. I segni TC più frequentemente evidenziati sono: in 5 pazienti su 9 (55,5%) lo slargamento dello spazio parodontale e in 4 su 9 (44,5%) l'osteosclerosi midollare focale.

In merito all'esame istologico è stato svolto nel 100% dei casi nelle pazienti della popolazione A con MRONJ per conferma istologica della diagnosi clinica e per effettuare diagnosi differenziale con ulteriori lesioni litiche delosso. L'osteonecrosi da farmaci bisfosfonati viene differenziata dall'osteoradionecrosi per una chiara differenza istologica: nella prima vi è una certa povertà di lacune di Howship, rispetto alla seconda dove queste sono molto frequenti [178].

Il trattamento è stato svolto ad hoc in base al criterio della minor invasività possibile sufficientemente compatibile con la ripresa della terapia antiriassorbitiva e la restituzione ad una situazione di normalità. Della popolazione A con MRONJ il 77,5% delle pazienti è stata sottoposta ad intervento chirurgico previa terapia antibiotica a base di Amoxicillina + Ac. Clavulanico (1000 mg + 250 mg) da tre giorni prima a sette giorni dopo l'intervento. Le pazienti sottoposte ad intervento chirurgico, nel 44,5% dei casi hanno eseguito estrazione dentaria, nel 33,5% dei casi chirurgia resettiva marginale e nel 22,5% dei casi è stata chiusa una comunicazione oro-sinusale. Nella totalità degli interventi eseguiti è stato elevato un lembo muco-periosteo a spessore totale, è stato fatto l'intervento necessario seguito da rimodellamento chirurgico dei margini ossei (alveoloplastica) ed è stato suturato il sito di intervento al fine di favorire la guarigione per prima intenzione. Le manovre chirurgiche hanno seguito le raccomandazioni racchiuse nel "Joint report SIPMO-SIOMMMS sulla MRONJ in pazienti in cura con antiriassorbitivi per prevenire la CTIBL" 2024 di Campisi [87]. Circa il 33,5% delle pazienti hanno eseguito applicazioni di gel all'ozono o sull'esposizione ossea o intaoperatoriamente sull'osso necrotico prima della chiusura del lembo mucoperiosteo. In letteratura l'ozono ha dato risultati statisticamente significativi, se usato preventivamente o come trattamento di MRONJ, portando alla formazione di tessuto osseo di guarigione [179].

## Capitolo 8

### CONCLUSIONI

Il presente studio si inserisce nel contesto di un nuovo percorso assistenziale, con approccio multispecialistico, recentemente attivato presso l'Azienda Ospedaliera di Padova e in collaborazione con l'Istituto Oncologico Veneto e ha lo scopo di identificare le pazienti a maggiore rischio di MRONJ nella popolazione affetta da tumore della mammella a rischio di CTIBL. I dati ottenuti hanno confermato la sensazione clinica che, nelle pazienti a rischio di CTIBL, la prevalenza di MRONJ è di gran lunga sottostimata in letteratura e mostrano come la categoria in esame non risulti sovrapponibile a quella dei pazienti metabolici puri.

Un'altra importante ipotesi che questo studio ha permesso di formulare è la mancanza di un protocollo universale di presa a carico del paziente a rischio di CTIBL dal punto di vista odontoiatrico. Per tali pazienti l'attenzione preventiva e il follow-up odontoiatrico, sia in corso sia al termine del trattamento con antiriassorbitivi, sono strumenti essenziali per ridurre la possibilità di sviluppare osteonecrosi causata da farmaci, anche se non completamente azzerare. Non sembra esserci una specifica fascia temporale di rischio indicativa allo sviluppo di MRONJ e l'evento avverso può verificarsi sin dal primo anno dall'inizio della terapia. Tali premure devono essere rivolte principalmente a pazienti che al momento dell'inizio del trattamento con farmaci antiriassorbitivi hanno già manifestato, soprattutto se in associazione, una

delle seguenti condizioni: osteoporosi, ipertensione, chemioterapia e terapia AET con farmaci AI (specialmente se in doppio blocco ormonale).

Nonostante l'indagine sia preliminare, può già rappresentare il primo dato concreto di prevalenza di MRONJ basato su uno studio rigidamente condotto.

In conclusione, a fronte di questo 4,5%, ancora da rafforzare dal punto di vista statistico, il consiglio è quello di effettuare una valutazione odontoiatrica preliminare in vista dell'inizio della terapia con antiriassorbitivi a basso dosaggio, che sia scrupolosa ed attenta, esattamente come viene fatto per i pazienti che assumono antiriassorbitivi ad alto dosaggio per il trattamento delle metastasi ossee.

# APPENDICE

Tabella 8.1: *Sintesi della classificazione istologica del tumore della mammella secondo WHO 2019. AIOM. Linee Guida NEOPLASIE DELLA MAMMELLA.*

## **TUMORI EPITELIALI**

### **Invasive breast carcinoma**

#### TUMORI EPITELIALI DELLA MAMMELLA

Carcinoma lobulare

Carcinoma tubulare

Carcinoma cribriforma

carcinoma mucinoso

Cistoadenocarcinoma mucinoso

Carcinoma infiltrante micropapillare

Adenocarcinoma apocrino

Carcinoma metaplasico

*Tumori rari del tipo ghiandole salivari*

Carcinoma a cellule aciniche

Carcinoma adenoideo cistico

Carcinoma secretorio

Carcinoma mucoepidermoide

Adenocarcinoma polimorfo

Carcinoma a cellule alte con polarità invertita

*Neoplasie neuroendocrine*

Tumore neuroendocrino

Carcinoma neuroendocrino I

**Proliferazioni epiteliali benigne e precursori**

Iperplasia duttale usuale

Lesioni a cellule colonnari

Iperplasia duttale atipica

### **Adenosi e lesioni sclerosanti benigne**

Adenosi sclerosante

Adenoma apocrino

Adenosi microghiandolare

Cicatrice radiale/lesione sclerosante complessa

### **Adenomi**

Adenoma tubulare NAS

Adenoma lattazionale

Adenoma duttale NAS

### **Tumori epiteliali-mioepiteliali**

Adenoma pleomorfo

Adenomioepitelioma NAS

Adenomioepitelioma con carcinoma

Carcinoma epiteliale-mioepiteliale

### **Neoplasie papillari**

Papilloma intraduttale

Carcinoma duttale in situ

Carcinoma papillare incapsulato

Carcinoma papillare incapsulato con invasione

Carcinoma solido-papillare in situ

carcinoma solido papillare con invasione

Adenocarcinoma intraduttale papillare con invasione

### **Neoplasia lobulare non invasiva**

Iperplasia lobulare atipica

Carcinoma lobulare in situ NAS

Carcinoma lobulare in situ classico

Carcinoma lobulare in situ florido

Carcinoma lobulare in situ pleomorfo

### **carcinoma duttale in situ (CDIS)**

Carcinoma intraduttale, non-infiltrante, NAS, CDIS di basso grado

CDIS di grado nucleare intermedio

CDIS di alto grado nucleare

## TUMORI FIBROEPITELIALI E AMARTOMI DELLA MAMMELLA

Amartoma

Fibroadenoma

Tumore filloide

## TUMORI DEL CAPEZZOLO Adenoma del capezzolo

Tumore siringomatoso

Malattia di Paget del capezzolo

## TUMORI MESENCHIMALI DELLA MAMMELLA

Tumori vascolari

Tumori fibroblastici e miofibroblastici

Tumori dei nervi periferici

Tumori del muscolo liscio

Tumori del tessuto adiposo

Altri tumori mesenchimali e condizioni simil-tumorali

<p>TUMORI EMOLINFOPOIETICI DELLA MAMMELLA</p> <p>Linfomi</p> <p>TUMORI DELLA MAMMELLA MASCHILE</p> <p>Carcinoma invasivo</p> <p>Carcinoma in situ</p> <p>TUMORI METASTATICI</p> <p>SINDROMI GENETICHE TUMORALI</p>
---

Tabella 8.2: *Classificazione AJCC 2017 (Ottava edizione). AIOM. Linee Guida NEOPLASIE DELLA MAMMELLA.*

<p><b>Classificazione Clinica</b></p>
<p><b>Tumore primitivo (T):</b></p> <p>Tx: tumore primitivo non definibile</p> <p>T0: non evidenza del tumore primitivo</p>

Tis: carcinoma in situ

Tis (DCIS) Carcinoma duttale in situ

Tis (Paget) Malattia di Paget del capezzolo non associata con carcinoma invasivo e/o in situ nel parenchima mammario sottostante

T1: tumore della dimensione massima fino a 2,0 cm

T1mi: microinvasione della dimensione massima di 0,1 cm

T1a: tumore dalla dimensione compresa tra 0,1 cm e 0,5 cm

T1b: tumore dalla dimensione compresa tra 0,6 cm e 1,0 cm

T1c: tumore dalla dimensione compresa tra 1,1 cm e 2,0 cm

T2: tumore superiore a 2,0 cm ma non superiore a 5,0 cm nella dimensione massima

T3: tumore superiore a 5,0 cm nella dimensione massima

T4: tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica e/o alla cute

T4a: estensione alla parete toracica (esclusa la sola aderenza/invasione del muscolo pettorale)

T4b: Ulcerazione della cute e/o noduli cutanei satelliti ipsilaterali e/o edema della cute (inclusa cute a buccia d'arancia) che non presenta i criteri per definire il carcinoma infiammatorio

T4c: presenza contemporanea delle caratteristiche di T4a e T4b

T4d: carcinoma infiammatorio

**Linfonodi regionali (N):** Nx: linfonodi regionali non valutabili (ad esempio, se precedentemente asportati)

N0: linfonodi regionali liberi da metastasi

N1: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali mobili (livello I-II)

N2: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) che sono clinicamente fissi o fissi tra di loro; o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari

N2a: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) fissi tra di loro o ad altre strutture

N2b: metastasi solamente nei linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili e in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari (livello I-II)

N3: metastasi in uno o più linfonodi sottoclaveari omolaterali (livello III ascellare) con o senza coinvolgimento di linfonodi ascellari del livello I, II; o nei linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in presenza di metastasi nei linfonodi ascellari livello I-II clinicamente evidenti; o metastasi in uno o più linfonodi sovraclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni

N3a: metastasi nei linfonodi sottoclaveari omolaterali

N3b: metastasi nei linfonodi mammari interni e ascellari

N3c: metastasi nei linfonodi sovraclaveari

**Metastasi a distanza (M):** Mx: metastasi a distanza non accertabili

M0: non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza cM0(i+): non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza, ma depositi di cellule tumorali evidenziati mediante biologia molecolare o microscopicamente nel sangue, midollo osseo o in altri tessuti diversi dai linfonodi regionali, di dimensioni fino a 0,2 mm in una paziente senza segni o sintomi di metastasi

M1: metastasi a distanza evidenziate mediante esami clinico e radiologico e/o istologicamente dimostrate di dimensioni superiori a 0,2 mm.

### **Classificazione Patologica**

#### **pT: Tumore primitivo**

La classificazione patologica del tumore primitivo corrisponde a quella clinica.

#### **pN: Linfonodi regionali**

pNx: i linfonodi regionali non possono essere definiti (ad esempio: non sono stati prelevati o sono stati rimossi in precedenza)

pN0: non metastasi nei linfonodi regionali identificate istologicamente o presenza di sole cellule tumorali isolate (ITC)

pN0 (i-): non metastasi nei linfonodi regionali all'istologia (con colorazione standard ematossilina eosina), negativo il metodo immunoistochimico

pN0 (i+): presenza di cellule maligne (ITC) nei linfonodi regionali non superiori a 0,2 mm (evidenziate con ematossilina –eosina o con l'immunoistochimica)

pN0 (mol-): non metastasi nei linfonodi regionali istologicamente accertate, RT-PCR (real time- polymerase chain reaction) negativa

pN0 (mol+): RT-PCR positiva ma non metastasi nei linfonodi regionali all'istologia o all'immunoistochimica

pN1: micrometastasi; o metastasi in 1-3 linfonodi ascellari omolaterali; e/o metastasi nei linfonodi mammari interni omolaterali rilevate con biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili

pN1mi: micrometastasi (di dimensioni superiori a 0,2 mm e/o più di 200 cellule, ma non più grandi di 2 mm)

pN1a: metastasi in 1-3 linfonodi ascellari, includendo almeno una metastasi delle dimensioni massime superiori a 2 mm

pN1b: metastasi nei linfonodi mammari interni, ITC escluse

pN1c: combinazione di pN1a e pN1b

pN2: metastasi in 4-9 linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari

pN2a: metastasi in 4-9 linfonodi ascellari, includendo almeno una localizzazione tumorale delle dimensioni massime superiori a 2 mm

pN2b: metastasi clinicamente rilevabili nei linfonodi mammari interni in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari

pN3: metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi sottoclavicolari (livello III ascellare) omolaterali; o metastasi clinicamente rilevabili nei linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari positivi livello I-II; o metastasi in più di 3 linfonodi ascellari e nei linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche o macroscopiche evidenziate con biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili; o metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali

pN3a: metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali (almeno uno delle dimensioni massime superiori a 2 mm); o metastasi nei linfonodi sottoclavicolari (linfonodi ascellari III livello)

pN3b: pN1a o pN2a in presenza di cN2b, o pN2a in presenza di pN1b

pN3c: metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali

Tabella 8.3: *Classificazione in stadi del carcinoma mammario-AJCC 2017 (Ottava edizione).*

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio IA	T1	N0	M0
Stadio IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	
	T2	N0	
Stadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	
	T2	N0	
Stadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	
Stadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	
	T2	N2	
	T3	N1	
	T3	N2	
Stadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	
	T4	N2	
Stadio IIIC	Ogni T	N3	M0
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1

# BIBLIOGRAFIA

- [1] J. F. ME, R. L. Siegel, M. Isabelle Soerjomataram e D. Ahmedin Jemal, «Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries,» 2024.
- [2] P. Screening e P. E. Board, «Cancer Prevention Overview (PDQ®): Health Professional Version,» *PDQ Cancer Information Summaries [Internet]*, 2002.
- [3] P. M. Ravdin, K. A. Cronin, N. Howlader et al., «The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States,» *New England Journal of Medicine*, vol. 356, n. 16, pp. 1670–1674, 2007.
- [4] J. E. Rossouw, «Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators, Risk and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women-Principal Results From the Women’s Health Initiative Randomized Controlled Trial,» *Jama*, vol. 288, pp. 321–333, 2002.
- [5] A. I. R. Tumori, «I numeri del cancro in italia 2021,» *Intermedia Editore*, 2021.
- [6] F. Bray, M. Laversanne, H. Sung et al., «Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries,» *CA: a cancer journal for clinicians*, vol. 74, n. 3, pp. 229–263, 2024.

- [7] D Puliti, G Miccinesi, N Collina et al., «Effectiveness of service screening: a case-control study to assess breast cancer mortality reduction,» *British journal of cancer*, vol. 99, n. 3, pp. 423–427, 2008.
- [8] S Gori, G Altavilla, P Ascierio et al., «I numeri del cancro in Italia,» *Intermedia Editore*, pp. 64–66, 2018.
- [9] F. M. Stefania Gori, «Linee guida AIOM Carcinoma Mammario in Stadio Precoce. Edizione 2023,» *Intermedia Editore*, 2023.
- [10] E. Petracci, A. Decarli, C. Schairer et al., «Risk factor modification and projections of absolute breast cancer risk,» *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 103, n. 13, pp. 1037–1048, 2011.
- [11] A. Linee Guida, «Neoplasie della mammella,» *Disponibile sul sito: www.aiom.it*, 2017.
- [12] P. H. Brown, *Chemoprevention clinical trials: it is time to turn success into progress*, 2007.
- [13] B. Abderrahman e V. C. Jordan, «Long-term adjuvant tamoxifen therapy and decreases in contralateral breast cancer,» *JAMA oncology*, vol. 3, n. 2, pp. 163–164, 2017.
- [14] K. Dahlman-Wright, V. Cavailles, S. A. Fuqua et al., «International union of pharmacology. LXIV. Estrogen receptors,» *Pharmacological reviews*, vol. 58, n. 4, pp. 773–781, 2006.
- [15] M.-C. King, S. Wieand, K. Hale et al., «Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial,» *Jama*, vol. 286, n. 18, pp. 2251–2256, 2001.
- [16] T. J. Powles, J. R. Hardy, S. E. Ashley et al., «Chemoprevention of breast cancer,» *Breast cancer research and treatment*, vol. 14, pp. 23–31, 1989.

- [17] A. Veronesi, M. A. Pizzichetta, M. A. Ferlante et al., «Tamoxifen as adjuvant after surgery for breast cancer and tamoxifen or placebo as chemoprevention in healthy women: different compliance with treatment,» *Tumori Journal*, vol. 84, n. 3, pp. 372–375, 1998.
- [18] S. Mirkin e J. H. Pickar, «Selective estrogen receptor modulators (SERMs): a review of clinical data,» *Maturitas*, vol. 80, n. 1, pp. 52–57, 2015.
- [19] A. I. O. Medica, «Linee Guida Neoplasie Della Mammella,» *Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) dell’Istituto Superiore di Sanità: Rome, Italy*, pp. 1–742, 2021.
- [20] J. Cuzick, I. Sestak, J. F. Forbes et al., «Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial,» *The Lancet*, vol. 383, n. 9922, pp. 1041–1048, 2014.
- [21] J. Cuzick, «Aromatase inhibitors for breast cancer prevention,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 23, n. 8, pp. 1636–1643, 2005.
- [22] P. E. Goss, J. N. Ingle, J. E. Alés-Martínez et al., «Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women,» *New England Journal of Medicine*, vol. 364, n. 25, pp. 2381–2391, 2011.
- [23] D. A. Berry, K. A. Cronin, S. K. Plevritis et al., «Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer,» *New England Journal of Medicine*, vol. 353, n. 17, pp. 1784–1792, 2005.
- [24] P. C. Gøtzsche e K. J. Jørgensen, «Screening for breast cancer with mammography,» *Cochrane database of systematic reviews*, n. 6, 2013.
- [25] F. Sardanelli, E. M. Fallenberg, P. Clauser et al., «Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women,» *Insights into imaging*, vol. 8, pp. 11–18, 2017.

- [26] P. H. Tan, I. Ellis, K. Allison et al., «The 2019 WHO classification of tumours of the breast,» *Histopathology*, vol. 77, n. 2, 2020.
- [27] J. A. Sparano, S. Paik et al., «Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 26, n. 5, pp. 721–728, 2008.
- [28] C. I. dei Senologi – linee guida 2017, «TERAPIA MEDICA ADIUVANTE NEL CARCINOMA MAMMARIO,»
- [29] B. Fisher, J.-H. Jeong, S. Anderson, J. Bryant, E. R. Fisher e N. Wolmark, «Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation,» *New England Journal of Medicine*, vol. 347, n. 8, pp. 567–575, 2002.
- [30] G. H. Lyman, M. R. Somerfield, L. D. Bosserman, C. L. Perkins, D. L. Weaver, A. E. Giuliano et al., «Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update,» *J Clin Oncol*, vol. 35, n. 5, pp. 561–564, 2017.
- [31] C. I. Kiricuta e J. Tausch, «A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma,» *Cancer*, vol. 69, n. 10, pp. 2496–2501, 1992.
- [32] A. Recht, E. A. Comen, R. E. Fine et al., «Postmastectomy radiotherapy: an American society of clinical oncology, American society for radiation oncology, and society of surgical oncology focused guideline update,» *Practical radiation oncology*, vol. 6, n. 6, e219–e234, 2016.
- [33] E. B. C. T. C. Group et al., «Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials,» *The Lancet*, vol. 379, n. 9814, pp. 432–444, 2012.

- [34] E. B. C. T. C. Group et al., «Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials,» *The lancet*, vol. 378, n. 9793, pp. 771–784, 2011.
- [35] L. Moja, L. Tagliabue, S. Balduzzi et al., «Trastuzumab containing regimens for early breast cancer,» *Cochrane database of systematic reviews*, n. 4, 2012.
- [36] K. T. Bui, M. L. Willson, S. Goel, J. Beith, A. Goodwin e C. B. C. Group, «Ovarian suppression for adjuvant treatment of hormone receptor-positive early breast cancer,» *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2020, n. 3, 1996.
- [37] J. Bernhard, W. Luo, K. Ribic et al., «Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase 3 randomised trials,» *The Lancet Oncology*, vol. 16, n. 7, pp. 848–858, 2015.
- [38] P. A. Francis, O. Pagani, G. F. Fleming et al., «Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer,» *New England Journal of Medicine*, vol. 379, n. 2, pp. 122–137, 2018.
- [39] P. E. Goss, J. N. Ingle, S. Martino et al., «Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA. 17,» *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 97, n. 17, pp. 1262–1271, 2005.
- [40] L. K. Krekow, B. A. Hellerstedt, R. P. Collea et al., «Incidence and predictive factors for recovery of ovarian function in amenorrheic women in their

- 40s treated with letrozole,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 34, n. 14, pp. 1594–1600, 2016.
- [41] A. I. O. Medica, «Linee guida CARCINOMA MAMMARIO IN STADIO PRECOCE,» *Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) dell’Istituto Superiore di Sanità: Rome, Italy*, pp. 1–742, 2023.
- [42] E. B. C. T. C. Group et al., «Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials,» *The Lancet*, vol. 386, n. 10001, pp. 1341–1352, 2015.
- [43] E. A. Perez, V. J. Suman, N. E. Davidson et al., «Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 29, n. 34, p. 4491, 2011.
- [44] D. Mauri, N. Pavlidis e J. P. Ioannidis, «Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis,» *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 97, n. 3, pp. 188–194, 2005.
- [45] G. Beatson, «On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases,» *Cancer journal (Villejuif)*, vol. 2, n. 10, pp. 347–350, 1989.
- [46] W. J. Gradishar, M. S. Moran, J. Abraham et al., «NCCN guidelines® insights: Breast cancer, version 4.2021: Featured updates to the NCCN guidelines,» *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, vol. 19, n. 5, pp. 484–493, 2021.
- [47] M. Dowsett, J. Cuzick, J. Ingle et al., «Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, n. 3, pp. 509–518, 2010.

- [48] M. Obrero, V. Y. David e D. J. Shapiro, «Estrogen receptor-dependent and estrogen receptor-independent pathways for tamoxifen and 4-hydroxytamoxifen-induced programmed cell death,» *Journal of Biological Chemistry*, vol. 277, n. 47, pp. 45 695–45 703, 2002.
- [49] P. P. CARBONE, *Antiestrogens and breast cancer treatment*, 1975.
- [50] B. L. Riggs e L. C. Hartmann, «Selective estrogen-receptor modulators—mechanisms of action and application to clinical practice,» *New England Journal of Medicine*, vol. 348, n. 7, pp. 618–629, 2003.
- [51] O. L. Tseng, J. J. Spinelli, C. C. Gotay, W. Y. Ho, M. L. McBride e M. G. Dawes, «Aromatase inhibitors are associated with a higher fracture risk than tamoxifen: a systematic review and meta-analysis,» *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, vol. 10, n. 4, pp. 71–90, 2018.
- [52] J. Cuzick, I. Sestak, B. Bonanni et al., «Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data,» *The Lancet*, vol. 381, n. 9880, pp. 1827–1834, 2013.
- [53] A. J. Begam, S Jubie e M. Nanjan, «Estrogen receptor agonists/antagonists in breast cancer therapy: A critical review,» *Bioorganic chemistry*, vol. 71, pp. 257–274, 2017.
- [54] I. E. Smith e M. Dowsett, «Aromatase inhibitors in breast cancer,» *New England Journal of Medicine*, vol. 348, n. 24, pp. 2431–2442, 2003.
- [55] P. E. Goss e K. Strasser, «Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 19, n. 3, pp. 881–894, 2001.
- [56] C. Osborne, «Aromatase inhibitors in relation to other forms of endocrine therapy for breast cancer.,» *Endocrine-related cancer*, vol. 6, n. 2, pp. 271–276, 1999.

- [57] U. Dutta e K. Pant, «Aromatase inhibitors: past, present and future in breast cancer therapy,» *Medical Oncology*, vol. 25, pp. 113–124, 2008.
- [58] E. P. Mamounas, J.-H. Jeong, D. L. Wickerham et al., «Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 26, n. 12, pp. 1965–1971, 2008.
- [59] S. Goel, R. Sharma, A. Hamilton e J. Beith, «LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women,» *Cochrane database of systematic reviews*, n. 4, 2009.
- [60] O. Pagani, B. A. Walley, G. F. Fleming et al., «Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer: long-term follow-up of the combined TEXT and SOFT trials,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 41, n. 7, pp. 1376–1382, 2023.
- [61] M. Bellet, K. P. Gray, P. A. Francis et al., «Twelve-month estrogen levels in premenopausal women with hormone receptor–positive breast cancer receiving adjuvant triptorelin plus exemestane or tamoxifen in the Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT): The SOFT-EST substudy,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 34, n. 14, p. 1584, 2016.
- [62] W. H. Organization et al., *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]*. World Health Organization, 1994.
- [63] J. A. Shepherd, J. T. Schousboe, S. B. Broy, K. Engelke e W. D. Leslie, «Executive summary of the 2015 ISCD position development conference on

- advanced measures from DXA and QCT: fracture prediction beyond BMD,» *Journal of Clinical Densitometry*, vol. 18, n. 3, pp. 274–286, 2015.
- [64] M. Rossini, S. Adami, F. Bertoldo et al., «Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis,» *Reumatismo*, vol. 68, n. 1, pp. 1–39, 2016.
- [65] E. Hernlund, A Svedbom, M Ivergård et al., «Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA),» *Archives of osteoporosis*, vol. 8, pp. 1–115, 2013.
- [66] E. V. McCloskey, «Aromatase inhibitors and bone health,» *IBMS BoneKEy*, vol. 3, p. 5, 2006.
- [67] T Aihara, K Suemasu, H Takei et al., «Effects of exemestane, anastrozole and tamoxifen on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal early breast cancer patients: results of N-SAS BC 04, the TEAM Japan substudy,» *Oncology*, vol. 79, n. 5-6, pp. 376–381, 2011.
- [68] P. E. Goss, J. N. Ingle, K. I. Pritchard et al., «Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA. 27—a randomized controlled phase III trial,» *Journal of clinical oncology*, vol. 31, n. 11, p. 1398, 2013.
- [69] J.-J. Body, «Aromatase inhibitors-induced bone loss in early breast cancer,» *BoneKEy reports*, vol. 1, 2012.
- [70] M. F. Gnant, B. Mlineritsch, G. Luschin-Ebengreuth et al., «Zoledronic acid prevents cancer treatment–induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer:

- a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 25, n. 7, pp. 820–828, 2007.
- [71] Z. Chen, M. Maricic, T. L. Bassford et al., «Fracture risk among breast cancer survivors: results from the Women’s Health Initiative Observational Study,» *Archives of Internal Medicine*, vol. 165, n. 5, pp. 552–558, 2005.
- [72] J.-J. Body, «Increased fracture rate in women with breast cancer: a review of the hidden risk,» *BMC cancer*, vol. 11, pp. 1–9, 2011.
- [73] P. Hadji, «Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis,» *Critical reviews in oncology/hematology*, vol. 69, n. 1, pp. 73–82, 2009.
- [74] A. Ring e J. Head, *25th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA, 10–14 December 2002 Update on clinical research*, 2003.
- [75] P. Hadji, M. Gnant, J.-J. Body et al., «Cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women: a need for therapeutic intervention?» *Cancer treatment reviews*, vol. 38, n. 6, pp. 798–806, 2012.
- [76] Y.-H. Shao, D. F. Moore, W. Shih, Y. Lin, T. L. Jang e G. L. Lu-Yao, «Fracture after androgen deprivation therapy among men with a high baseline risk of skeletal complications,» *BJU international*, vol. 111, n. 5, pp. 745–752, 2013.
- [77] A. Howell, J. Cuzick, M. Baum et al., «Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years’ adjuvant treatment for breast cancer,» *Lancet*, vol. 365, n. 9453, pp. 60–62, 2005.

- [78] R. Pedersini, S. Monteverdi, G. Mazziotti et al., «Morphometric vertebral fractures in breast cancer patients treated with adjuvant aromatase inhibitor therapy: a cross-sectional study,» *Bone*, vol. 97, pp. 147–152, 2017.
- [79] A. Brufsky, W. G. Harker, J. T. Beck et al., «Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 25, n. 7, pp. 829–836, 2007.
- [80] R Coleman, J.-J. Body, M Aapro, P Hadji, J Herrstedt, E. G. W. Group et al., «Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines,» *Annals of oncology*, vol. 25, pp. iii124–iii137, 2014.
- [81] L. Cianferotti, F. Bertoldo, M. Carini et al., «The prevention of fragility fractures in patients with non-metastatic prostate cancer: a position statement by the international osteoporosis foundation,» *Oncotarget*, vol. 8, n. 43, p. 75 646, 2017.
- [82] C. Shapiro, S Halabi, V Hars et al., «Zoledronic acid preserves bone mineral density in premenopausal women who develop ovarian failure due to adjuvant chemotherapy: final results from CALGB trial 79809,» *European journal of cancer*, vol. 47, n. 5, pp. 683–689, 2011.
- [83] A. Valachis, N. P. Polyzos, R. E. Coleman et al., «Adjuvant therapy with zoledronic acid in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis,» *The oncologist*, vol. 18, n. 4, pp. 353–361, 2013.
- [84] A. de Sire, L. Lippi, K. Venetis et al., «Efficacy of antiresorptive drugs on bone mineral density in post-menopausal women with early breast cancer receiving adjuvant aromatase inhibitors: a systematic review of randomized controlled trials,» *Frontiers in Oncology*, vol. 11, p. 829 875, 2022.

- [85] T. Arimidex et al., «Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial,» *The lancet oncology*, vol. 9, n. 1, pp. 45–53, 2008.
- [86] M. Gnant, B. Mlineritsch, G. Luschin-Ebengreuth et al., «Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy,» *The lancet oncology*, vol. 9, n. 9, pp. 840–849, 2008.
- [87] A. Bedogni, R. Mauceri, V. Fusco et al., «Italian position paper (SIPMO-SICMF) on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ),» *Oral Diseases*, 2024.
- [88] G. Campisi, A. Bedogni e V. Fusco, *Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione*. New Digital Press Palermo, Italy, 2020.
- [89] R. King, N. Tanna e V. Patel, «Medication-related osteonecrosis of the jaw unrelated to bisphosphonates and denosumab—a review,» *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, vol. 127, n. 4, pp. 289–299, 2019.
- [90] O. Nicolatou-Galitis, M. Kouri, E. Papadopoulou et al., «Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review,» *Supportive Care in Cancer*, vol. 27, pp. 383–394, 2019.
- [91] S. Cremers, F. H. Ebetino e R. Phipps, «On the pharmacological evaluation of bisphosphonates in humans,» *Bone*, vol. 139, p. 115 501, 2020.
- [92] G. Nancollas, R Tang, R. Phipps et al., «Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite,» *Bone*, vol. 38, n. 5, pp. 617–627, 2006.

- [93] A. J. Roelofs, K. Thompson, S. Gordon e M. J. Rogers, «Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status,» *Clinical Cancer Research*, vol. 12, n. 20, 6222s–6230s, 2006.
- [94] D. M. Black, P. D. Delmas, R. Eastell et al., «Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis,» *New England Journal of Medicine*, vol. 356, n. 18, pp. 1809–1822, 2007.
- [95] J.-P. Lorange, J. R. G. Luna, F. Grou-Boileau, D. Rosenzweig, M. H. Weber e E. Akoury, «Management of bone metastasis with zoledronic acid: A systematic review and Bayesian network meta-analysis,» *Journal of Bone Oncology*, vol. 39, p. 100470, 2023.
- [96] K. S. Selander, J. Mönkkönen, E.-K. Karhukorpi, P. Härkönen, R. Hannuniemi e H. Väänänen, «Characteristics of clodronate-induced apoptosis in osteoclasts and macrophages.,» *Molecular pharmacology*, vol. 50, n. 5, pp. 1127–1138, 1996.
- [97] J. E. Dunford, K. Thompson, F. P. Coxon et al., «Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates,» *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 296, n. 2, pp. 235–242, 2001.
- [98] F. Pagani, C. Francucci e L. Moro, «Markers of bone turnover: biochemical and clinical perspectives.,» *Journal of endocrinological investigation*, vol. 28, n. 10 Suppl, pp. 8–13, 2005.
- [99] J. P. Jansen, G. J. Bergman, J. Huels e M. Olson, «The efficacy of bisphosphonates in the prevention of vertebral, hip, and nonvertebral-nonhip fractures in osteoporosis: a network meta-analysis,» in *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, Elsevier, vol. 40, 2011, pp. 275–284.

- [100] J. Lester, D Dodwell, J. Brown et al., «Prevention of anastrozole induced bone loss with monthly oral ibandronate: final 5 year results from the ARIBON trial,» *Journal of bone oncology*, vol. 1, n. 2, pp. 57–62, 2012.
- [101] C. Van Poznak, R. A. Hannon, J. R. Mackey et al., «Prevention of aromatase inhibitor–induced bone loss using risedronate: the SABRE trial,» *Journal of clinical oncology*, vol. 28, n. 6, pp. 967–975, 2010.
- [102] I. Sestak, S. Singh, J. Cuzick et al., «Changes in bone mineral density at 3 years in postmenopausal women receiving anastrozole and risedronate in the IBIS-II bone substudy: an international, double-blind, randomised, placebo-controlled trial,» *The Lancet Oncology*, vol. 15, n. 13, pp. 1460–1468, 2014.
- [103] Y. Rhee, K. Song, S. Park, H. S. Park, S.-K. Lim e B. W. Park, «Efficacy of a combined alendronate and calcitriol agent (Maxmarvil®) in Korean postmenopausal women with early breast cancer receiving aromatase inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study,» *Endocrine journal*, vol. 60, n. 2, pp. 167–172, 2013.
- [104] P. E. Goss, D. L. Hershman, A. M. Cheung et al., «Effects of adjuvant exemestane versus anastrozole on bone mineral density for women with early breast cancer (MA. 27B): a companion analysis of a randomised controlled trial,» *The Lancet Oncology*, vol. 15, n. 4, pp. 474–482, 2014.
- [105] A. Llombart, A. Frassoldati, O. Pajja et al., «Immediate administration of zoledronic acid reduces aromatase inhibitor–associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer: 12-month analysis of the E-ZO-FAST trial,» *Clinical breast cancer*, vol. 12, n. 1, pp. 40–48, 2012.
- [106] A. E. Kearns, S. Khosla e P. J. Kostenuik, «Receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease,» *Endocrine reviews*, vol. 29, n. 2, pp. 155–192, 2008.

- [107] W. Sohn, M. A. Simiens, K. Jaeger, S. Hutton e G. Jang, «The pharmacokinetics and pharmacodynamics of denosumab in patients with advanced solid tumours and bone metastases: a systematic review,» *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 78, n. 3, pp. 477–487, 2014.
- [108] M. Gnant, G. Pfeiler, P. C. Dubsy et al., «Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial,» *The Lancet*, vol. 386, n. 9992, pp. 433–443, 2015.
- [109] E. Tsourdi e M. C. Zillikens, «Certainties and uncertainties about denosumab discontinuation,» *Calcified Tissue International*, vol. 103, pp. 1–4, 2018.
- [110] P. Hadji, M. S. Aapro, J.-J. Body et al., «Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO, IMS, and SIOG,» *Journal of bone oncology*, vol. 7, pp. 1–12, 2017.
- [111] P. D. Papapetrou, «Bisphosphonate-associated adverse events,» *Hormones*, vol. 8, n. 2, pp. 96–110, 2009.
- [112] E. M. Lewiecki, «Safety and tolerability of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis,» *Drug, Healthcare and Patient Safety*, pp. 79–91, 2011.
- [113] S. L. Ruggiero, T. B. Dodson, J. Fantasia et al., «American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update,» *Journal of oral and maxillofacial surgery*, vol. 72, n. 10, pp. 1938–1956, 2014.
- [114] A. A. Owosho, S. T. Y. Liang, A. Z. Sax et al., «Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update on the memorial sloan kettering cancer center

- experience and the role of premedication dental evaluation in prevention,» *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, vol. 125, n. 5, pp. 440–445, 2018.
- [115] R. Mauceri, R. Coniglio, A. Abbinante et al., «The preventive care of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a position paper by Italian experts for dental hygienists,» *Supportive Care in Cancer*, vol. 30, n. 8, pp. 6429–6440, 2022.
- [116] M. Schiodt, S. Otto, S. Fedele et al., «Workshop of European Task Force on Medication Related Osteonecrosis of the Jaw. Current challenges,» *Oral diseases*, 2019.
- [117] M. Cabras, A. Gambino, R. Broccoletti, S. Sciascia e P. G. Arduino, «Lack of evidence in reducing risk of MRONJ after teeth extractions with systemic antibiotics,» *Journal of oral science*, vol. 63, n. 3, pp. 217–226, 2021.
- [118] M. Escobedo, J. Cobo, S Junquera, J Milla, S Olay e L. Junquera, «Medication-related osteonecrosis of the jaw. Implant presence-triggered osteonecrosis: Case series and literature review,» *Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery*, vol. 121, n. 1, pp. 40–48, 2020.
- [119] I. Giovannacci, M. Meleti, M. Manfredi et al., «Medication-related osteonecrosis of the jaw around dental implants: implant surgery-triggered or implant presence-triggered osteonecrosis?» *Journal of Craniofacial Surgery*, vol. 27, n. 3, pp. 697–701, 2016.
- [120] E. Tsourdi, M. C. Zillikens, C. Meier et al., «Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS,» *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 106, n. 1, pp. 264–281, 2021.

- [121] T Hasegawa, A Kawakita, N Ueda et al., «A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ?» *Osteoporosis International*, vol. 28, pp. 2465–2473, 2017.
- [122] G. Campisi, R. Mauceri, F. Bertoldo, V. Fusco e A. Bedogni, «A pragmatic window of opportunity to minimise the risk of MRONJ development in individuals with osteoporosis on Denosumab therapy: a hypothesis,» *Head & Face Medicine*, vol. 17, pp. 1–4, 2021.
- [123] J.-W. Kim, M. K. Kwak, J. J. Han et al., «Medication related osteonecrosis of the jaw: 2021 position statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons,» *Journal of bone metabolism*, vol. 28, n. 4, p. 279, 2021.
- [124] A. S. Martins, J. A. Correia, F. Salvado et al., «Relevant factors for treatment outcome and time to healing in medication-related osteonecrosis of the jaws—A retrospective cohort study,» *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, vol. 45, n. 10, pp. 1736–1742, 2017.
- [125] K. Kim, W Park, S. Oh et al., «Distinctive role of 6-month teriparatide treatment on intractable bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw,» *Osteoporosis International*, vol. 25, pp. 1625–1632, 2014.
- [126] A. D. Anastasilakis, J. Pepe, N. Napoli et al., «Osteonecrosis of the jaw and antiresorptive agents in benign and malignant diseases: a critical review organized by the ECTS,» *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 107, n. 5, pp. 1441–1460, 2022.
- [127] N. B. Watts, J. T. Grbic, N. Binkley et al., «Invasive oral procedures and events in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab

- for up to 10 years,» *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 104, n. 6, pp. 2443–2452, 2019.
- [128] A. A. Khan, A. Morrison, D. L. Kendler et al., «Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the international recommendations for management from the international task force on ONJ,» *Journal of clinical densitometry*, vol. 20, n. 1, pp. 8–24, 2017.
- [129] E. M. MEDICA, «PATOLOGIA CHIRURGICA MAXILLO-FACCIALE,»
- [130] A. M. Donoghue, «Bisphosphonates and osteonecrosis: analogy to phossy jaw,» *Medical Journal of Australia*, vol. 183, n. 3, pp. 163–164, 2005.
- [131] J. W. Hellstein e C. L. Marek, «Bis-phossy jaw, phossy jaw, and the 21st century: bisphosphonate-associated complications of the jaws,» *Journal of oral and maxillofacial surgery*, vol. 62, n. 12, pp. 1563–1565, 2004.
- [132] R. E. Marx, «Uncovering the cause of “phossy jaw” circa 1858 to 1906: Oral and maxillofacial surgery closed case files—Case closed,» *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 66, n. 11, pp. 2356–2363, 2008.
- [133] G. Ficarra, *Manuale di patologia e medicina orale*. McGraw-Hill, 2007.
- [134] R. E. Marx, «Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic,» *Journal of oral and maxillofacial surgery*, vol. 61, n. 9, pp. 1115–1117, 2003.
- [135] J. Bagan, J Murillo, Y Jimenez et al., «Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases,» *Journal of oral pathology & medicine*, vol. 34, n. 2, pp. 120–123, 2005.
- [136] A. Eckert, P Maurer, L Meyer et al., «Bisphosphonate-related jaw necrosis—severe complication in maxillofacial surgery,» *Cancer treatment reviews*, vol. 33, n. 1, pp. 58–63, 2007.

- [137] M. Baltensperger e G. Eyrich, *Osteomyelitis of the Jaws*. gen. 2009, pp. 1–315, isbn: 978-3-540-28764-3. doi: 10.1007/978-3-540-28766-7.
- [138] S. L. Ruggiero, T. B. Dodson, T. Aghaloo, E. R. Carlson, B. B. Ward e D. Kademani, «American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws—2022 update,» *Journal of oral and maxillofacial surgery*, vol. 80, n. 5, pp. 920–943, 2022.
- [139] R. Mauceri, M. Coppini, M. Attanasio et al., «MRONJ in breast cancer patients under bone modifying agents for cancer treatment-induced bone loss (CTIBL): a multi-hospital-based case series,» *BMC Oral Health*, vol. 23, n. 1, p. 71, 2023.
- [140] C.-C. de Oliveira, F.-B. de Sousa et al., «Osteonecrosis of the jaw induced by receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (Denosumab)-Review,» *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, vol. 21, n. 4, e431, 2016.
- [141] V. Fusco, D. Santini, G. Armento, G. Tonini e G. Campisi, «Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bone-targeted) agents: new horizons in oncology,» *Expert Opinion on Drug Safety*, vol. 15, n. 7, pp. 925–935, 2016.
- [142] P. Fung, G. Bedogni, A. Bedogni et al., «Time to onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a multicentre retrospective cohort study,» *Oral Diseases*, vol. 23, n. 4, pp. 477–483, 2017.
- [143] N. Yarom, T. S. Lazarovici, S. Whitefield, T. Weissman, O. Wasserzug e R. Yahalom, «Rapid onset of osteonecrosis of the jaw in patients switching from bisphosphonates to denosumab,» *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, vol. 125, n. 1, pp. 27–30, 2018.
- [144] F. Saad, J. Brown, C. Van Poznak et al., «Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded

- active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases,» *Annals of oncology*, vol. 23, n. 5, pp. 1341–1347, 2012.
- [145] M. Schiodt, S. Vadhan-Raj, M. S. Chambers et al., «A multicenter case registry study on medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with advanced cancer,» *Supportive Care in Cancer*, vol. 26, pp. 1905–1915, 2018.
- [146] A Peer e M Khamaisi, «Diabetes as a risk factor for medication-related osteonecrosis of the jaw,» *Journal of dental research*, vol. 94, n. 2, pp. 252–260, 2015.
- [147] O. Di Fede, A. Bedogni, F. Giancola et al., «BRONJ in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter case series,» *Oral Diseases*, vol. 22, n. 6, pp. 543–548, 2016.
- [148] A. Bedogni, G. Saia, G. Bettini et al., «Osteomalacia: the missing link in the pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws?» *The oncologist*, vol. 17, n. 8, pp. 1114–1119, 2012.
- [149] F Jadu, L Lee, M Pharoah, D Reece e L Wang, «A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients,» *Annals of Oncology*, vol. 18, n. 12, pp. 2015–2019, 2007.
- [150] P. P. Sedghizadeh, S. K. Kumar, A. Gorur, C. Schaudinn, C. F. Shuler e J. W. Costerton, «Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy,» *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 66, n. 4, pp. 767–775, 2008.
- [151] S. Aljohani, R. Gaudin, J. Weiser et al., «Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab: A multicenter case series,» *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, vol. 46, n. 9, pp. 1515–1525, 2018.

- [152] S. Otto, M. Tröltzsch, V. Jambrovic et al., «Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: a trigger for BRONJ development?» *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, vol. 43, n. 6, pp. 847–854, 2015.
- [153] A. A. Khan, A. Morrison, D. A. Hanley et al., «Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus,» *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 30, n. 1, pp. 3–23, 2015.
- [154] O. Nicolatou-Galitis, M. Schiødt, R. A. Mendes et al., «Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment,» *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, vol. 127, n. 2, pp. 117–135, 2019.
- [155] E. Gaudin, L. Seidel, M. Bacevic, E. Rompen e F. Lambert, «Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a systematic review and meta-analysis,» *Journal of Clinical Periodontology*, vol. 42, n. 10, pp. 922–932, 2015.
- [156] H.-G. Jeong, J. J. Hwang, J.-H. Lee, Y. H. Kim, J. Y. Na e S.-S. Han, «Risk factors of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in osteoporotic patients on oral bisphosphonates,» *Imaging science in dentistry*, vol. 47, n. 1, p. 45, 2017.
- [157] T. S. Lazarovici, R. Yahalom, S. Taicher, D. Schwartz-Arad, O. Peleg e N. Yarom, «Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants,» *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 68, n. 4, pp. 790–796, 2010.

- [158] V. Martini, R. M. Bonacina, E. M. Varoni et al., «Osteonecrosi dei mascellari indotta da farmaci e protesi mobili: Casi clinici,» *DENTAL CADMOS*, vol. 86, n. 1, pp. 51–60, 2018.
- [159] G. Yang, S. Singh, Y. Chen et al., «Pharmacogenomics of osteonecrosis of the jaw,» *Bone*, vol. 124, pp. 75–82, 2019.
- [160] H. Mawardi, N. Treister, P. Richardson et al., «Sinus tracts—an early sign of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws?» *Journal of oral and maxillofacial surgery*, vol. 67, n. 3, pp. 593–601, 2009.
- [161] S. M. Mallya e S. Tetradis, «Imaging of radiation-and medication-related osteonecrosis,» *Radiologic Clinics of North America*, vol. 56, n. 1, p. 77, 2018.
- [162] S. Chiandussi, M. Biasotto, F. Dore, F. Cavalli, M. A. Cova e R. Di Lenarda, «Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws,» *Dentomaxillofacial Radiology*, vol. 35, n. 4, pp. 236–243, 2006.
- [163] A. F. Leite, F. d. S. Ogata, N. S. d. Melo e P. T. d. S. Figueiredo, «Imaging findings of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A critical review of the quantitative studies,» *International journal of dentistry*, vol. 2014, n. 1, p. 784–348, 2014.
- [164] N Krishnakumar, N. Sulfikkarali, S Manoharan e P Venkatachalam, «Raman spectroscopic investigation of the chemopreventive response of naringenin and its nanoparticles in DMBA-induced oral carcinogenesis,» *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 115, pp. 648–653, 2013.
- [165] S. D. Bianchi, M. Scoletta, F. B. Cassione, G. Migliaretti e M. Mozzati, «Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteo-

- necrosis of the jaw in patients with cancer,» *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, vol. 104, n. 2, pp. 249–258, 2007.
- [166] A. Bedogni, S. Blandamura, Z. Lokmic et al., «Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology,» *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, vol. 105, n. 3, pp. 358–364, 2008.
- [167] A. Bedogni, G. Saia, G. Bettini et al., «Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis,» *Oral oncology*, vol. 47, n. 5, pp. 420–424, 2011.
- [168] M. Dimopoulos, E. Kastiris, C. Bamia et al., «Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid,» *Annals of Oncology*, vol. 20, n. 1, pp. 117–120, 2009.
- [169] R. E. Marx, Y. Sawatari, M. Fortin e V. Broumand, «Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment,» *Journal of oral and maxillofacial surgery*, vol. 63, n. 11, pp. 1567–1575, 2005.
- [170] C. Bacci, A. Cerrato, E. Bardhi, A. C. Frigo, S. A. Djaballah e S. Sivolella, «A retrospective study on the incidence of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) associated with different preventive dental care modalities,» *Supportive Care in Cancer*, pp. 1–7, 2022.
- [171] C. Yapijakis, V. Papakosta e S. Vassiliou, «ACE gene variant causing high blood pressure may be associated with medication-related jaw osteonecrosis,» *in vivo*, vol. 33, n. 2, pp. 559–562, 2019.

- [172] J. H. Wessel, T. B. Dodson e A. I. Zavras, «Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study,» *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 66, n. 4, pp. 625–631, 2008.
- [173] R. Sacco, N. Sacco, U. Hamid, S. H. Ali, M. Singh e J. S. J. Blythe, «Microsurgical reconstruction of the jaws using vascularised free flap technique in patients with medication-related osteonecrosis: a systematic review,» *BioMed Research International*, vol. 2018, n. 1, p. 9 858 921, 2018.
- [174] S. Fedele, S. R. Porter, F. D’Aiuto et al., «Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series,» *The American journal of medicine*, vol. 123, n. 11, pp. 1060–1064, 2010.
- [175] G. Colella, G. Campisi e V. Fusco, «American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper: bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update: the need to refine the BRONJ definition,» *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 67, n. 12, pp. 2698–2699, 2009.
- [176] M. Esposito, M. G. Grusovin e H. V. Worthington, «Interventions for replacing missing teeth: treatment of peri-implantitis,» *Cochrane database of systematic reviews*, n. 1, 2012.
- [177] M. R. Allen, «Skeletal accumulation of bisphosphonates: implications for osteoporosis treatment,» *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, vol. 4, n. 11, pp. 1371–1378, 2008.
- [178] R. Gutta e P. J. Louis, «Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale,» *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, vol. 104, n. 2, pp. 186–193, 2007.
- [179] M. Pereira-Silva, H. Hadad, L. K. de Jesus et al., «Ozone therapy effect in medication-related osteonecrosis of the jaw as prevention or treat-

ment: microtomographic, confocal laser microscopy and histomorphometric analysis,» *Clinical Oral Investigations*, vol. 28, n. 2, p. 151, 2024.