

Relazione del Gruppo di Studio Osteonecrosi dei Mascellari (ONJ) 2015

Il panorama relativo alla Osteonecrosi dei Mascellari (Osteonecrosis of Jaw, ONJ) indotta da farmaci si è radicalmente modificato negli ultimi 24 mesi, sia a livello italiano che internazionale, con una importante partecipazione dell'attività del nostro gruppo e della Rete Oncologica di Piemonte e Valle d'Aosta.

1. Aumentata l'esperienza internazionale critica nei confronti della definizione "americana" di ONJ (AAOMS e ASBMR)(1-2), che risulta troppo restrittiva, essendo solo clinica e basata su un segno maggiore (esposizione ossea di durata di almeno 8 settimane), seppure lievemente ampliata nell'ultima versione del 2014 (Ruggiero, *JOMS 2014*)(3). Ciò induce – a detta di autori italiani e non - a diagnosi in molti casi tardive e ad una sottostima quantitativa del fenomeno. In Italia è stata proposta una diversa definizione da parte di una commissione di SIPMO (Società di Patologia e Medicina Orale) e SICMF (Chirurgia Maxillo Facciale), avvalorata da altre Società scientifiche : vedi Raccomandazioni SIPMO-SICMF 2013 (4) e allegato a Documento del Ministero della Salute 2014 (5). Può essere utile leggere la presa di posizione critica di molti esperti, europei e non (Otto, *letter to JBMR 2015*)(6) ed i lavori che evidenziano la necessità di studio clinico e radiologico (TC) per una diagnosi più corretta e tempestiva (Bedogni, *BJOMS 2014 e Fedele, 2015*)(7-8).
2. Aumentata l'evidenza di capacità di indurre ONJ da parte di denosumab, almeno pari a quella di Zoledronato, sia nel trattamento delle metastasi ossee (Xgeva) sia nel trattamento / prevenzione dell'osteoporosi (Prolia).
3. Dettate nuove indicazioni di EMA ed AIFA sulle informazioni da dare ai pazienti trattati con Aclasta (zoledronato 5 mg ev annuale), Prolia (denosumab 60 mg ogni 6 mesi) ("Further measures to minimize risk of osteonecrosis of jaw ..." (link : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/03/news_detail_002294.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)).
4. Aumentata evidenza della capacità di indurre ONJ da parte di farmaci biologici ("target"), se usati da soli, o di aumentarne il rischio, se usati con antiriassorbitivi (bifosfonati, denosumab)(Hamadeh *Cancer Treat Rev 2015 Fusco Clin Genit Cancer 2015*)(9-10). Tale capacità è più evidente per tre categorie di farmaci:
 - A) farmaci antiangiogenetici agenti sul sistema VEGF (bevacizumab, aflibercept);
 - B) inibitori della tirosin-chinasi (TKI): sunitinib, sorafenib, cabozantinib, ecc;
 - C) inibitori di mTor: everolimus, temsirolimus;Tuttavia sono apparse altre segnalazioni, incluso il primo caso di ONJ in paziente trattato con solo ipilimumab (Onosho, *Oral Cancer 2015*)(11) , per cui deve essere mostrata grande attenzione ai problemi del cavo orale di tutti i pazienti in trattamento con farmaci biologici ("target") ed è raccomandata la segnalazione all'AIFA di eventuali casi (anche sospetti).

1. Definizione AAOMS 2009 in : Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(suppl 1):2-12
2. Definizione ASBMR 2007 in : Khosla, S., et al., Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*, 2007. 22(10): p. 1479-91
3. Definizione AAOMS 2014 in : Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons . American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Oct;72(10):1938-56. doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031. Epub 2014 May 5.

4. Bedogni A, Campisi G, Fusco V, Agrillo A. “Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull’osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione” SICMF-SIPMO , Cleup Editore – Padova, 2013 (reperibile alla pagina : <http://www.sipmo.it/wp-content/uploads/2014/07/RaccomandazioniPrevenzCuraOsteonecrosiMascellari.pdf>)
5. Allegato (“Prevenzione odontoiatrica e sicurezza dei trattamenti odontoiatrici nei pazienti con malattia neoplastica trattati con bisfosfonati , denosumab e/o anti-angiogenetici”) a documento del Ministero della Salute ”Raccomandazioni cliniche per la promozione della salute orale, la prevenzione delle patologie orali e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattia neoplastica“ (2014) (reperibile alla pagina: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2139_allegato.pdf)
6. Otto, S., Marx, R. E., Tröltzsch, M., Ristow, O., Ziebart, T., Al-Nawas, B., Groetz, K. A., Ehrenfeld, M., Mercadante, V., Porter, S., Bedogni, A., Campisi, G., Fusco, V., Dayisoylu, E., Fliefel, R., Herlofson, B. B., Pautke, C., Kwon, T.-G. and Fedele, S. (2015), Comments on “Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus”. J Bone Miner Res, 30: 1113–1115. doi: 10.1002/jbmr.2525
7. Bedogni A, Fedele S, Bedogni G, et al. Staging of jaw osteonecrosis requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. Br J Maxillofac Surg 2014;**52**:603–8.
8. Fedele S, Bedogni G, Scoletta M, et al. Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. Br J Oral Maxillofac Surg. 2015;**53**(1):13–7.
9. Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. Cancer Treat Rev. 2015 May;**41**(5):455-64. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.04.007. Epub 2015 Apr 21.
10. Fusco V, Porta C, Saia G, et al . Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer Treated With Bisphosphonates and Targeted Agents: Results of an Italian Multicenter Study and Review of the Literature. Clin Genitourin Cancer. 2015 Aug;**13**(4):287-94. doi: 10.1016/j.clgc.2014.12.002. Epub 2014 Dec
11. Owosho A. et al. Osteonecrosis of the jaw a new complication related to Ipilimumab. Oral Oncology 2015

Si rinvia ai seguenti link per l’approfondimento:

- Materiali (programma, abstract, slides) del Congresso di Alessandria 2014: <http://www.reteoncologica.it/area-operatori/osteonecrosi-dei-mascellari-onj/185-documenti-e-slide> ;
- Numero monografico di Annali di Stomatologia con Abstracts del Congresso di Alessandria 2014: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4252873> ;
- Documento del Ministero della Salute “Raccomandazione per la prevenzione dell’osteonecrosi della mascella / mandibola da bifosfonati “ (settembre 2009) : http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_1077_allegato.pdf
- Raccomandazioni SIPMO-SICMF 2013: <http://www.sipmo.it/wp-content/uploads/2014/07/RaccomandazioniPrevenzCuraOsteonecrosiMascellari.pdf>
- Documento del Ministero della Salute “Raccomandazioni cliniche per la promozione della salute orale, la prevenzione delle patologie orali e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattia neoplastica” (2014) : http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2139_allegato.pdf (vedi allegato)
- Abstract del Collegio Nazionale Docenti Odontoiatri, Milano 2015 (numero monografico di Minerva Stomatologica): <http://www.minervamedica.it/it/riviste/minerva-stomatologica/articolo.php?cod=R18Y2015S01A0001> ;

- Abstract del Congresso Nazionale SIPMO, Bologna 2015 (numero monografico di Annali di Stomatologia): http://www.sipmo.it/in-primo-piano/proceedings-congresso-di-bologna-2015/attachment/suppl-annali-1_2015 .

Attività del Gruppo ONJ della Rete Oncologica

- Presentazione di numerosi lavori scientifici da parte dei componenti del Gruppo al Congresso di Alessandria 2014 (abstract su Annali di Stomatologia: <http://www.annalidistomatologia.com/common/php/portiere.php?ID=0690c3055ac3a23565b13c79bad334a2>) ed ad altri Congressi (SIPMO, SICMF, Collegio Docenti Odontoiatria, ISO-Società Italiana di Osteoncologia, ecc).
- Riunione del 24 giugno 2015 ad Alessandria: dopo mail di invito che chiedeva la data preferita tra varie opzioni, è stato fissato un incontro pomeridiano per il 24 giugno ad Alessandria. Vi è stata una buona partecipazione (nonostante la festività a Torino): 25 presenti, tra cui specialisti odontoiatri e chirurghi maxillofacciali di Torino, Novara, Orbassano, Alessandria, Asti. Purtroppo assenti oncologi ed ematologi (eccetto Alessandria), il che evidenzia la necessità di ri-allertare i prescrittori dei farmaci e coinvolgerli sul tema. Vittorio Fusco ha presentato alcune slides riassuntive (vedi allegato) e vi è stato l'intervento di vari specialisti che hanno sottolineato l'importanza della massima multidisciplinarietà possibile, a maggior ragione a fronte dell'emergenza di ONJ da farmaci diversi da bifosfonati e denosumab.
- Partecipazione, con slides con il logo della rete e con la presentazione dei dati del gruppo, a numerosi congressi e convegni, tra cui (nel solo 2015): Milano (Collegio dei Docenti, aprile 2015), Brescia (Congresso Nazionale ISO, maggio 2015); Bologna (Congresso Nazionale SIPMO, ottobre 2015), Palermo (Convegno CAO, ottobre 2015), Bologna (Congresso SIRMN, ottobre 2015), Alessandria (Seminario sul carcinoma ovarico, dicembre 2015), Monza (Convegno CAO, dicembre 2015);
- Raccolta osservazionale : con i fondi residui della precedente raccolta dati, è stata bandita una borsa di studio per un odontoiatra che proceda alla raccolta dei casi di ONJ osservati nei centri della Rete negli ultimi anni (avevamo pubblicato i dati raccolti fino al 2009). Si raccomandano tutti i centri della Rete di segnalare i casi a vfusco@ospedale.al.it o a osteonecrosi@ospedale.al.it . La maggior parte saranno contattati telefonicamente da Marco Cabras o da Alessio Gambino.
- Partecipazione di Vittorio Fusco alla commissione SIPMO-SICMF di revisione delle Raccomandazioni sulla Osteonecrosi dei Mascellari (2015-2016).
- Collaborazione all'attività del Gruppo di Studio Osteoncologia della Rete Oncologica, inclusa la diffusione di una web-survey (tuttora in corso).