

Joint report SIPMO-SIOMMMS sulla MRONJ in pazienti in cura con antiriassorbitivi per prevenire la CTIBL

A joint report of SIPMO and SIOMMMS on MRONJ in patients under BMA therapy for CTIBL prevention

Ricevuto il 30 novembre 2023
Accettato il 15 gennaio 2024

***Autore di riferimento**
Giuseppina Campisi
campisi@odonto.unipa.it,
giuseppina.campisi@policlinico.pa.it

Giuseppina Campisi*
**Other authors follow

Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche,
Università degli Studi di Palermo - U.O.S.D. Medicina Orale con
Odontoiatria per Pazienti Fragili, AOUP P. Giaccone, Palermo -
Coordinatore del gruppo di esperti della Società Italiana di Patologia
Orale e Medicina (SIPMO)

RIASSUNTO

OBIETTIVI

Questo joint report della SIPMO e della SIOMMMS mira a definire la gestione odontoiatrica dei pazienti con cancro al seno o alla prostata in terapia con farmaci antiriassorbitivi (AR) a basse dosi, al fine di ridurre il loro rischio di sviluppare l'osteonecrosi delle ossa mascellari da farmaci (*Medication Related Osteonecrosis of the Jaw*, MRONJ). Si ritiene che ad oggi non vi sia chiarezza nella prevenzione/trattamento della MRONJ all'interno di questi gruppi di pazienti oncologici, in particolare per quanto riguarda la terapia con AR a basse dosi

per la prevenzione della *Cancer Treatment Induced Bone Loss* (CTIBL) e le diverse terapie con AR assunte nelle differenti fasi del percorso di cura del cancro. Al meglio della conoscenza degli autori, non vi sono in letteratura joint report, consensus o position paper su tale specifica tematica.

MATERIALI E METODI

Un gruppo multidisciplinare di esperti italiani, basandosi su dati disponibili in letteratura, ha elaborato queste raccomandazioni per una gestione odontoiatrica ottimale dei pazienti affetti da

carcinoma mammario (CM) o carcinoma prostatico (CP) sia candidati sia in terapia con AR a basse dosi per la prevenzione della CTIBL, la perdita ossea indotta da trattamenti antitumorali.

RISULTATI

Il gruppo di esperti ha affrontato principalmente i seguenti temi: note di epidemiologia di MRONJ in pazienti oncologici trattati con AR a basso dosaggio; la gestione di CTIBL; la farmacologia e farmacodinamica dei farmaci AR; la prevenzione di MRONJ e la terapia di MRONJ. Queste ultime due sono state organizzate

in cinque sezioni: 1) Gestione odontoiatrica del paziente oncologico candidato o già in terapia con AR a basse dosi; 2) Sospensione della terapia farmacologica ONJ-relata prima di procedere invasive odontoiatriche; 3) Trattamento della MRONJ; 4) Sospensione terapeutica di farmaci AR ONJ-relati a basso dosaggio in pazienti affetti da MRONJ; 5) Ripresa di farmaci AR ONJ-relati a basso dosaggio dopo guarigione di MRONJ. Infine, sono state elaborate 10 domande chiave con risposta (tabella V). Gli autori forniscono, per la prima

volta nella letteratura, una guida pratica per la gestione clinica delle misure di prevenzione della MRONJ per gli specialisti delle patologie ossee, gli endocrinologi, gli oncologi e i professionisti della salute orale al fine di favorire una logica di team multidisciplinare per il beneficio dei pazienti affetti da CM o CP in questa fase del loro percorso di cura del cancro.

CONCLUSIONI

Sulla base della letteratura disponibile e dell'esperienza del gruppo multidisciplinare è stato possibile stabilire delle strategie specifiche per la prevenzione della MRONJ in questa categoria di pazienti oncologici. Queste misure di prevenzione seguono le più recenti raccomandazioni italiane delle Società Scientifiche di Patologia e Medicina Orale (SIPMO) e

di Chirurgia Maxillo-Facciale (SICMF) concentrandosi e implementando le indicazioni per pazienti affetti da CM o CP, in terapia con AR a basse dosi.

SIGNIFICATO CLINICO

Il panel ha riconosciuto la necessità di personalizzare gli approcci preventivi, meno stringenti per i pazienti affetti da CM o CP quando iniziano le terapie con AR a

basse dosi per prevenire la CTIBL, e di definire misure specifiche solo quando questi pazienti passano a terapie con AR ad alte dosi.

PAROLE CHIAVE

- Osteonecrosi delle ossa mascellari
- MRONJ
- CTIBL
- Antirassorbitivi
- Joint report

ABSTRACT

OBJECTIVES

This joint report from the Italian Society of Oral Pathology and Medicine (SIPMO) and Osteoporosis, Mineral Metabolism and Skeletal Diseases (SIOMMMS) aims to define the dental management of breast and prostate cancer patients under low-dose bone modifying agents (LD-BMAs), to reduce their risk to develop Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). The group believes that there is no clarity to date in the prevention/treatment of MRONJ within breast and prostate cancer patient groups, particularly regarding LD-BMA therapy to prevent Cancer Treatment Induced Bone Loss (CTIBL) and the different BMA therapies employed at different stages of the cancer treatment path. To the best of the knowledge of the authors, there are no joint reports, consensus papers or position papers on this specific topic in the literature.

MATERIALS AND METHODS

An interdisciplinary expert Italian panel, using the data available of the literature, developed these recommendations for optimal dental management for breast and prostate cancer patients undergoing LD-BMA therapy to prevent CTIBL.

RESULTS

The expert panel addressed the main topics: epidemiology notes of MRONJ in cancer patients treated with LD-BMAs, CTIBL management, pharmacology and pharmacodynamics of BMA drugs, MRONJ prevention and treatment.

These last two topics were organized into five sections: 1) Dental management of the cancer patient who is a candidate for or already on LD-BMA therapy; 2) Suspension of BMA drug therapy before invasive dental procedures; 3) Treatment of MRONJ; 4)

Therapeutic suspension of low-dose BMA drugs in patients with MRONJ; 5) Resumption of LD-BMAs after healing of MRONJ.

Finally, 10 key questions with answers were processed, placed in table V.

The authors provide practical guidance for the clinical management of MRONJ prevention measures for bone disease specialists, endocrinologists, and oral health professionals to encourage a multidisciplinary team rationale for the benefit of breast and prostate cancer patients at this stage of their cancer care.

CONCLUSIONS

Based on the available literature and expert consensus, it was possible to establish specific strategies for MRONJ prevention in these categories of cancer patients on LD-BMA therapy. These prevention measures follow the latest Italian recommendations

of the Scientific Societies of Pathology and Oral Medicine (SIPMO) and Maxillofacial Surgery (SICMF), focusing and implementing the indications for patients suffering from breast or prostate cancer, in therapy with LD-BMAs.

CLINICAL SIGNIFICANCE

The panel recognized the need to tailor MRONJ preventive approaches, less stringent for patients with breast or prostate cancer when starting low-dose AR therapies to prevent CTIBL, and to define specific more stringent measures, only when these patients switch to high-dose BMA therapies.

KEY WORDS

- Osteonecrosis of the jaw
- MRONJ
- CTIBL
- Anti-resorptive drugs
- Joint report

1. INTRODUZIONE

Il carcinoma mammario (CM, 55.700 nuovi casi in Italia nel 2022)^[1] può essere “ormonoresponsivo” (suscettibile alle terapie ormonali, come trattamento adiuvante della neoplasia operabile o come trattamento della malattia avanzata o metastatica) od “ormonoresistente” (suscettibile ad altre terapie mediche, quali chemioterapia e agenti biologici)^[2].

Il carcinoma prostatico (CP, 40.500 nuovi casi in Italia nel 2022)^[1] è definito per principio come “ormonosensibile” (generalmente sottoposto a varie manipolazioni endocrinologiche) fino a che non diventa “ormonoresistente” (*castration resistant*)^[3]. Tutte le pazienti con CM ormonosensibili, molti pazienti con CM maschile e la maggior parte dei pazienti con CP (con l’eccezione dei casi operabili o sottoposti a sorveglianza attiva) ricevono nel loro percorso clinico terapie endocrine di durata variabile, spesso prolungata negli anni: per esempio, ormonoterapia adiuvante

per cinque anni (o più) nelle donne sottoposte a chirurgia o deprivazione androgenica, praticamente “a vita” nei pazienti con CP avanzati (associata o meno a farmaci di più recente introduzione).

Tutti questi pazienti sono suscettibili di modificazioni del metabolismo osseo racchiuse nel termine anglosassone *Cancer Treatment Induced Bone Loss* (CTIBL), letteralmente “perdita ossea indotta dal trattamento antitumorale”; tale termine viene utilizzato – oltre che per i sopracitati pazienti sottoposti a ormonoterapia – anche per le pazienti con CM pre-menopausale che presentano amenorrea indotta da chemioterapia^[4].

Poiché la CTIBL comporta un rischio fratturativo a insorgenza precoce e indipendente dalla massa ossea (BMD), tutti questi pazienti presentano indicazione a ricevere trattamenti con farmaci antiassorbitivi (AR), bisfosfonati (BP) o denosumab (Dmab) a dosi basse e/o dosi refratte (**tab. Ia**)^[4].

Queste dosi – è da sottolineare – sono ben diverse da quelle comunemente utilizzate per i pazienti con metastasi ossee (per esempio, pazienti con CM metastatico allo scheletro e pazienti con metastasi ossee da CP *castration resistant*) (**tabb. Ia, b**)^[4].

L’osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) da farmaci è un evento avverso farmaco-correlato che può influenzare in larga misura la qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti; essa è stata inizialmente riportata solo in pazienti trattati con BP. Successivamente, in seguito alle segnalazioni legate a nuovi farmaci AR introdotti in commercio (per esempio, Dmab) e a casi osservati dopo altri tipi di farmaci (per esempio, antiangiogenetici) la malattia è stata definita con il termine *Medication Related Osteonecrosis of the Jaw* (MRONJ)^[5].

Il gruppo di pazienti oncologici a rischio di MRONJ si compone almeno di due categorie diverse per severità di patologia neoplastica e dosaggio di AR:

Tab. Ia Pazienti oncologici a rischio di CTIBL e trattati con AR a basse dosi (oggetto del presente joint report)

Categorie di pazienti	Trattamento antitumorale	Terapia AR indicata
Pazienti operate con CM con recettori ormonali positivi	Inibitori dell’aromatasi, tamoxifene, LH-RH-analoghi (eventualmente associati ad altri farmaci)	AR a “basse dosi”**
Pazienti con CP ormonosensibile non metastatico	Androgenodeprivazione (LH-RH agonisti e/o antiandrogeni; LH-RH antagonisti) (eventualmente associati ad altri farmaci ormonali di nuova generazione, sulla base delle indicazioni eventualmente rimborsate)	AR a “basse dosi”**
Pazienti con CM con recettori ormonali positivi, metastatiche, senza metastasi ossee	Inibitori dell’aromatasi, tamoxifene, LH-RH-analoghi (eventualmente associati ad altri farmaci)	AR a “basse dosi”**
Pazienti con CM maschile (senza metastasi ossee)	Varie terapie	AR a “basse dosi”**
Pazienti con CM in pre-menopausa senza recettori ormonali espressi	Chemioterapia inducente amenorrea	AR a “basse dosi”**
Pazienti con CP ormonosensibile metastatico (con e senza metastasi ossee)	Androgenodeprivazione (LH-RH agonisti e/o antiandrogeni; LH-RH antagonisti) (eventualmente associati a chemioterapia e/o altri farmaci ormonali di nuova generazione, sulla base delle indicazioni eventualmente rimborsate)	AR a “basse dosi”**
Pazienti con CP <i>castration resistant</i> , metastatici, senza metastasi ossee	Androgenodeprivazione associata ad altri farmaci (abiraterone, enzalutamide, apalutamide, darolutamide, chemioterapia, PARP inibitori ecc.)	AR a “basse dosi”**

Tab. Ib Pazienti oncologici trattati con AR ad alte dosi (non oggetto del presente joint report)

Categorie di pazienti	Trattamento antitumorale	Terapia AR indicata
Pazienti con CP <i>castration resistant</i> , metastatici, con metastasi ossee	Androgenodeprivazione associata ad altri farmaci (abiraterone, enzalutamide, apalutamide, darolutamide, chemioterapia, PARP inibitori ecc.)	AR ad "alte dosi" ^{***}
Pazienti con CM con recettori ormonali positivi o negativi, metastatiche, con metastasi ossee	Varie terapie oncologiche	AR ad "alte dosi" ^{***}
Pazienti con tumori diversi da CM e CP (per es., polmonare, renale ecc.), con metastasi ossee	Varie terapie oncologiche	AR ad "alte dosi" ^{***}

AR: farmaci AR (BP, Dmab)

*BP orali utilizzati per osteoporosi primaria; zoledronato 5 mg ev annuale; ibandronato 3 mg ev ogni 3 mesi o 150 mg/mese os; Dmab 60 mg sc ogni 6 mesi

**Zoledronato 4 mg ev ogni 4 o 12 settimane; pamidronato ev; ibandronato 6 mg ev ogni 4 settimane o 50 mg/die os; Dmab 120 mg sc ogni 4 settimane

LH-RH: Luteinising Hormone-Releasing Hormone

PARP: Poli ADP-ribosio polimerasi

- pazienti neoplastici con metastasi o con mieloma multiplo che ricevono AR ad alte dosi (pazienti ad alto rischio di MRONJ);
- pazienti con CM o CP che ricevono AR a basse dosi, per ridurre il rischio di fratture ossee non metastatiche e legate alla CTIBL (pazienti a basso rischio di MRONJ)^[6].

Si ricorda a tutti gli operatori sanitari che è loro compito segnalare alle Autorità di Farmacovigilanza (<https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/>) ogni caso di evento avverso a farmaci, come la MRONJ.

Il gruppo di esperti della Società Italiana di Patologia Orale e Medicina (SIPMO) e della Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) presenta in questo documento le informazioni discusse al fine di fornire in un documento congiunto gli ultimi aggiornamenti sull'insorgenza di MRONJ in pazienti affetti da cancro che ricevono AR a basse dosi per la prevenzione della CTIBL.

Categorie di rischio per MRONJ e note di epidemiologia di MRONJ in pazienti oncologici a basso dosaggio di AR

Al momento vi sono quattro categorie principali di pazienti riconosciute come a rischio di MRONJ: vediamole.

- Pazienti oncologici ed ematologici con metastasi ossee o mieloma, in genere trattati con alte dosi di farmaci AR, in combinazione o meno con altri farmaci (chemioterapia, ormonoterapia, immunoterapia, antiangiogenetici o altri farmaci cosiddetti "biologici") o, raramente, con soli farmaci antiangiogenetici; questi pazienti oncologici sono da considerarsi ad alto rischio di MRONJ, l'incidenza/prevalenza di MRONJ in questi soggetti oscilla tra l'1% e il 20% o più (con rischio elevato fino al 30% tra i pazienti lungo-sopravvivenenti)^[7,8].
- Pazienti con tumori dell'osso a cellule giganti (*Giant Cell Tumor of Bone*), comunemente trattati per anni con alte dosi mensili di Dmab (120 mg), a rischio moderato/elevato di MRONJ^[9].

- Pazienti affetti da osteoporosi (primaria o secondaria) e altre malattie dell'osso non oncologiche, trattati con basse dosi di farmaci AR; questi pazienti devono essere considerati a basso rischio di MRONJ^[10]; infatti il rischio di MRONJ tra i pazienti con osteoporosi è largamente sotto l'1%, con qualche eccezione (per esempio, pazienti con malattie autoimmuni o reumatologiche)^[11].
- Pazienti affetti da CM o CP che ricevono basse dosi di farmaci AR, somministrati per limitare il rischio di fratture ossee conseguenti alla CTIBL e/o per migliorare la prognosi della malattia tumorale (per un possibile impatto dei farmaci AR sul rischio di progressione tumorale); questa popolazione di pazienti oncologici va considerata assimilabile a quella dei pazienti osteoporotici (pertanto a basso rischio di MRONJ) ed è la categoria oggetto di questo documento^[12].

Per quanto riguarda i dati estratti dagli studi clinici, abbiamo dati limitati a nostra disposizione per quantificare il rischio dei pazienti di quest'ultima categoria, oggetto del presente joint report.

Nelle pazienti oncologiche con CM operato e arruolate negli studi di valutazione della prevenzione della CTIBL non sono stati riportati casi di MRONJ riconosciuta in alcuni trial con zoledronato 4 mg ogni 6 mesi^[13,14] o Dmab 60 mg ogni 6 mesi^[15], ma alcuni casi di MRONJ sono stati segnalati dopo osservazione prolungata o attenta rivalutazione odontoiatrica nel tempo^[16,17].

Più numerosi casi di MRONJ furono riportati in studi con farmaci AR nel setting “adiuvante”, con valori tra lo 0,3% e il 5%, ma con schedule diverse e dosi più alte di quelle utilizzate nei pazienti trattati per CTIBL^[18-25].

CTIBL e suo management

Il profondo ipoestrogenismo tissutale indotto dalla terapia ormonale adiuvante nelle donne con CM e nei maschi con CP induce una significativa accelerazione del turnover osseo con un rapido aumento del rischio di frattura da fragilità in buona parte indipendente dal BMD^[26-29].

Il rischio di frattura, come avviene nell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi, è molto precoce, già dal primo anno di trattamento ormonale adiuvante^[29]. La soglia di rischio di frattura (e quindi la soglia di intervento) non può essere stimata con il BMD T-score come avviene di solito nell'osteoporosi post-menopausale. In primo luogo perché il valore T-score -2,5 è validato solo per il rischio di frattura nell'osteoporosi post-menopausale. Inoltre, il BMD in CTIBL è spesso normale o moderatamente ridotto anche in presenza di fratture vertebrali^[29,30].

A livello internazionale, sulla base del consenso o dell'opinione di esperti, sono stati riportati livelli di intervento terapeutico con valori di BMD T-score tra -1 e -2 ds^[31,32], ma in realtà una “soglia” densitometrica non è mai stata validata in que-

sto setting di pazienti. In pratica, la terapia ormonale adiuvante è di per sé un rischio sufficiente di frattura per giustificare la terapia anti-frattura^[29,33].

Il momento di iniziare il trattamento per prevenire la CTIBL e le fratture correlate non è definito con precisione. Si raccomanda nelle *consensus* internazionali di utilizzare il livello di massa ossea come soglia terapeutica. Nel tempo ha guadagnato un livello sempre più conservativo di BMD, fino a considerare livelli molto vicini alla norma (tra -1 e -2 T-score), soprattutto se ci sono altri fattori di rischio indipendenti per la frattura^[31,32,34,35]. La somministrazione di zoledronato in “upfront” a confronto con un inizio legato a bassa BMD, perdita di BMD o presenza di una frattura ha dimostrato di avere qualche vantaggio in termini di BMD nel “braccio upfront” alla colonna lombare (+5,2%) e all'anca (+3,5%) rispetto al gruppo in cui si è atteso un qualche segnale e un numero significativamente minore di soggetti è andato in osteopenia od osteoporosi^[16,36], indicando come un uso in prevenzione possa avere risultati migliori rispetto a quando si è già instaurato un qualsiasi danno scheletrico.

I maschi con CP in deprivazione androgenica adiuvante sono stati randomizzati per ricevere alendronato 70 mg/settimana per 24 mesi o placebo per 12 mesi e poi alendronato. L'aumento della BMD è stato significativamente maggiore per i pazienti che hanno iniziato immediatamente la terapia con alendronato rispetto a quelli che l'hanno iniziata dopo un anno^[37].

In una recente network metanalisi con l'obiettivo di confrontare l'effetto di Dmab versus zoledronato dato in anticipo o ritardato nella prevenzione delle fratture nelle donne che assumono inibitori dell'aromatasi, il rischio di fratture è risul-

tato ridotto per il Dmab se somministrato in prevenzione primaria rispetto al trattamento ritardato e quest'effetto è significativamente più importante rispetto allo zoledronato^[38]. Pertanto, in considerazione a) della rapidità della comparsa delle fratture all'inizio della terapia^[29,39-41], b) della mancanza di una soglia densitometrica convalidata in questo setting di pazienti, c) della prova che un trattamento per la prevenzione CTIBL effettuato in “upfront” è più efficiente di uno iniziato più tardi^[16,36-38,42], la Società Italiana di Oncologia Medica (AIOM) raccomanda, nelle linee guida italiane per la gestione di CTIBL sia nel CM che nel CP, che gli inibitori del riassorbimento osseo siano presi in considerazione fin dall'inizio della terapia ormonale stessa (prevenzione primaria di CTIBL). In queste condizioni la terapia con AR è rimborsabile con nota 79 AIFA^[4,43]. L'integrazione con vitamina D e calcio dovrebbe essere considerata non come una terapia o una prevenzione sufficiente per la CTIBL (vi sono prove che non sono adeguati), ma come prerequisito per ottenere il risultato previsto utilizzando farmaci anti-fratturativi^[44].

Va anche tenuto presente che la supplementazione con calcio e vitamina D deve essere avviata prima dell'inizio della terapia con AR, soprattutto se si sceglie di utilizzare zoledronato o Dmab. Non ci sono dati diretti in RCT di efficacia anti-fratturativa per tutti gli ammino-bisfosfonati (NBP) in queste popolazioni di pazienti. In generale, l'uso di NBP in questi pazienti si basa sul *bridging* di efficacia con i dati sulle fratture nell'osteoporosi post-menopausale. I BP orali, l'alendronato, il risedronato e l'ibandronato vengono utilizzati nelle donne in post-menopausa con CM e maschi con CP alle stesse dosi usate nell'osteoporosi post-menopausale per ridurre il rischio di frattura.

Questi farmaci rispetto ai controlli hanno dimostrato di prevenire la perdita ossea con un modesto aumento della BMD (generalmente 1-2%) a livello della colonna vertebrale e un modesto aumento transitorio (circa l'1% in media) della BMD al femore. La durata di questi studi non supera i 2 anni^[31,32]. Gli studi più significativi, sia in termini di durata (almeno 5 anni) che di dimensioni del campione, sono quelli ottenuti con lo zoledronato, che è stato utilizzato a una dose media doppia (4 mg/6 mesi) di quella per la prevenzione delle fratture nell'osteoporosi post-menopausale (5 mg/anno)^[16,42]. Nessuno di questi studi sia nel maschio che nella femmina ha come *end point* la riduzione del rischio di frattura, per cui la loro reale efficacia non è dimostrata^[16,32,42].

Solo il Dmab 60 mg/ogni 6 mesi ha dati di efficacia sulla riduzione delle fratture nelle donne con CM trattate con inibitori dell'aromatasi e negli uomini con CP in blocco androgenico^[45,46]. In una network metanalisi su un campione di 5545 pazienti inclusi in 5 RCT di fase III (2 con Dmab e 3 con zoledronato), in cui sono stati inclusi solo studi che hanno riportato dati sull'incidenza di fratture da fragilità, è stato dimostrato che a 12 mesi il rischio di fratture non è diverso se il trattamento con Dmab è stato fatto in prevenzione primaria o successivamente. D'altra parte, al cut-off di 36 mesi il rischio di fratture appare ridotto se Dmab viene utilizzato in "upfront" rispetto al trattamento ritardato. Nel maschio con CP in deprivazione androgenica (ADT), il Dmab 60 mg/ogni 6 mesi oltre a un significativo aumento della BMD alla colonna vertebrale e all'anca ha ridotto significativamente l'incidenza di nuove fratture vertebrali già nel primo anno di terapia e l'effetto è stato mantenuto per i 3 anni di follow-up^[40].

In una metanalisi su undici RCT è stata valutata l'efficacia di diversi trattamenti (BP, Dmab, toremifene e raloxifene) su BMD e rischio di frattura in pazienti con CP non metastatico in terapia antiandrogenica adiuvante. Sulla riduzione del rischio di frattura, Dmab era superiore a

si è notato che quando l'interruzione dell'inibitore di aromatasi è avvenuta entro sei mesi dell'ultima dose di Dmab si è avuto un rebound del rischio di frattura, mentre se la sospensione degli inibitori dell'aromatasi è stata effettuata prima di 6 mesi dall'ultima dose di Dmab non si

L'INTERRUZIONE DELLA TERAPIA AR ALLA FINE DEL TRATTAMENTO ORMONALE ADIUVANTE DOVREBBE ESSERE SEMPRE DECISA SULLA SCORTA DI UNA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI FRATTURA

toremifene. I risultati dell'effetto sulla BMD e sul rischio di frattura dei BP e del Dmab sono stati comparati in altre due metanalisi che hanno analizzato 15 studi: solo il Dmab ha ridotto il rischio di frattura vertebrale^[47-49].

La durata ottimale del trattamento con BP o Dmab nelle donne con CM o in maschi con CP non è ben definita. Si può ragionevolmente raccomandare che il trattamento dovrebbe essere continuato almeno per tutta la durata del trattamento con GnRH e/o AI e blocco dell'androgeno. Negli RCT l'interruzione della terapia ormonale adiuvante riduce apparentemente il numero di fratture e almeno una parte della massa ossea sembra essere recuperata^[41,50]. Va inoltre osservato che, mentre il trattamento con BP ha una persistenza di effetto dopo la sospensione^[51], in particolare per l'alendronato e lo zoledronato, dopo la sospensione del Dmab per un "rebound del turnover osseo" la perdita di BMD è piuttosto rapida con un aumento del rischio di frattura vertebrale. Nello studio ABCSG-18, dove le donne con il CM sono state trattate con Dmab,

sono verificate nuove fratture^[52].

In un studio retrospettivo su 335 donne e un uomo con CM non metastatico, che hanno ricevuto tra 2 e 13 dosi di Dmab, si è registrato un solo caso di fratture vertebrali spontanee dopo sospensione del Dmab. La durata media della sospensione era di 18,5 mesi^[53]. Tuttavia, va segnalato che l'interruzione della terapia AR alla fine della terapia ormonale adiuvante non è un automatismo, ma dovrebbe essere sempre decisa sulla scorta di una valutazione del rischio di frattura che eventualmente residua alla fine della terapia ormonale.

Farmacologia e farmacodinamica degli AR

I primi farmaci AR approvati per l'osteoporosi sono stati i BP, analoghi sintetici del pirofosfato in grado di fissarsi selettivamente sulle superfici ossee soggette a rimodellamento. Questi farmaci bloccano l'attività degli osteoclasti e riducono il turnover osseo, riducendo così le fratture da fragilità ossea grazie all'incremento del BMD^[54].

Nonostante possiedano strutture biochimiche centrali identiche, i BP differiscono ampiamente nella loro affinità per l'osso, nella potenza antirassorbitiva e nella biodisponibilità^[55].

Queste differenze sono dovute a variazioni nella loro struttura e nella modalità di somministrazione. I BP orali sono 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). L'ibandronato è l'unico BP che può essere somministrato sia per via orale alla dose di 150 mg una volta al mese sia per via endovenosa alla dose di 3 mg ev ogni 3 mesi. L'unico BP che può essere somministrato una volta all'anno per il trattamento dell'osteoporosi è lo zoledronato (5 mg/iv/anno).

I BP si legano al tessuto scheletrico mentre il rimanente viene eliminato immodificato dai reni. Non possono essere somministrati a pazienti con clearance della creatinina inferiore a 35 ml/min.

Una caratteristica unica dei BP è la loro farmacocinetica correlata al loro legame prolungato con la matrice minerale^[55].

Anche se sospesi i BP si concentrano nello scheletro per un lungo periodo, a seconda dell'affinità con l'osso, della durata della somministrazione e del grado di turnover scheletrico. Lo zoledronato sembra avere la più alta affinità per il tessuto scheletrico, seguito da alendronato, ibandronato e risedronato. Clinicamente, la loro capacità residua di sopprimere il turnover osseo, una volta interrotti, può essere monitorata attraverso la misurazione dei marcatori del turnover osseo nel sangue.

Il secondo farmaco antirassorbitivo approvato per il trattamento dell'osteoporosi è stato il Dmab, un anticorpo monoclonale IgG2 diretto contro RANKL (attivatore del recettore del ligando del fattore nu-

clear kappa-B). A questo scopo, al dosaggio di 60 mg somministrato per via sottocutanea ogni 6 mesi è in grado di sopprimere il turnover osseo, aumentare la densità minerale ossea e ridurre le fratture ossee inibendo la formazione, l'attività e la sopravvivenza degli osteoclasti. La clearance del Dmab è simile a quella di altri anticorpi, essendo eliminato attraverso il sistema reticoloendoteliale, con un'emivita di circa 26 giorni; quindi il Dmab può essere prescritto a pazienti con clearance della creatinina inferiore a 35 ml/min^[56].

A causa della diversa farmacodinamica e farmacocinetica rispetto ai BP, la sospensione del Dmab è seguita da un brusco aumento del turnover osseo e da una rapida perdita di densità minerale ossea. È stato osservato un aumento del rischio di frattura nei pazienti osteoporotici che hanno interrotto Dmab. La terapia con BP può potenzialmente diminuire la perdita della BMD guadagnata con Dmab ed è per tale motivo suggerita dopo la sospensione del Dmab^[57].

È importante notare che sia il Dmab che lo zoledronato, tra i BP, sono approvati anche per il CTIBL con lo stesso dosaggio utilizzato per il trattamento dell'osteoporosi. Mentre per il trattamento degli Skeletal-Related Events (SRE), in particolare delle metastasi ossee, il dosaggio di questi farmaci è molto più elevato rispetto a quello utilizzato per il trattamento dell'osteoporosi. Inoltre, i tempi suggeriti per la loro somministrazione sono significativamente più brevi rispetto a quelli utilizzati per il trattamento dell'osteoporosi. In particolare, lo zoledronato 4 mg ev viene somministrato ogni 3-4 settimane per le metastasi ossee^[58], mentre il Dmab viene prescritto alla dose di 120 mg s.c. ogni 4 settimane^[56].

Definizione e diagnosi di MRONJ

Il panel di esperti riconosce la definizione di MRONJ delle Società Italiane SIPMO-SICMF (avvalorata da altre Società Scientifiche italiane, inclusa la SIOMMMS) come "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"^[6,59].

I pazienti devono essere considerati affetti da MRONJ se vengono soddisfatti i seguenti criteri^[6,60]:

- trattamento in corso o pregresso con farmaci antirassorbitivi (AR) e/o farmaci antiangiogenetici;
- diagnosi clinica e radiologica di progressiva distruzione e necrosi ossea;
- assenza di pregresso trattamento radiante coinvolgente le ossa mascellari e assenza di tumore del cavo orale o metastasi ossea nella regione interessata.

Nonostante l'esposizione di osso necrotico nel cavo orale e la presenza di una fistola sondante l'osso siano i segni più frequenti, vi sono altri segni e sintomi associati alla MRONJ (**tab. II**)^[6,6]. Tra i sintomi più frequentemente riportati sono il dolore (spesso assente all'esordio in molti pazienti) e le parestesie (per esempio, segno di Vincent)^[61-64].

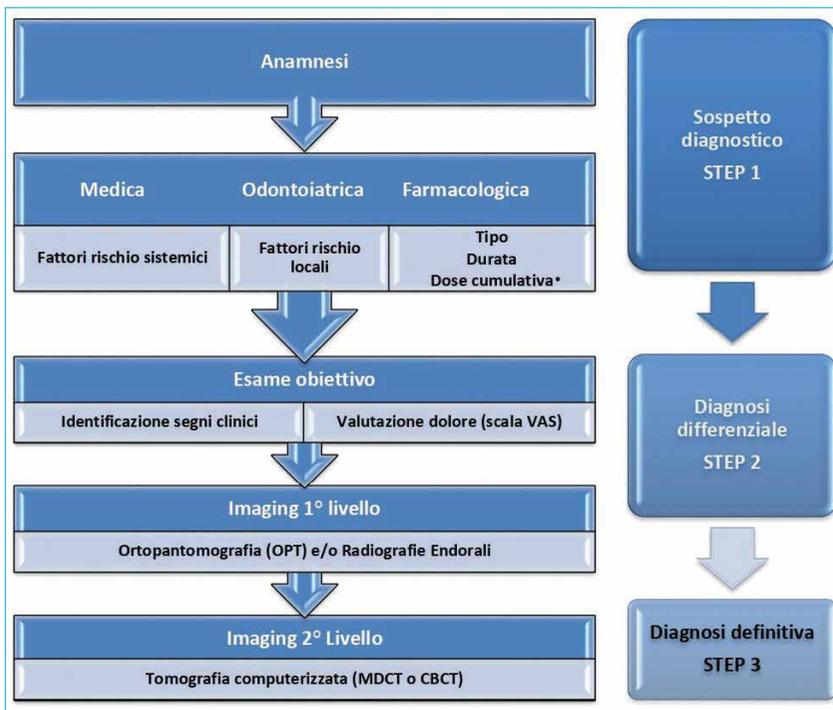
Il panel di esperti conferma l'efficienza del work-up diagnostico per giungere alla diagnosi di MRONJ proposto da SIPMO-SICMF, basato sulle caratteristiche cliniche e di imaging della malattia (**fig. 1**)^[65]. Le indagini radiologiche (rx dentali e ortopantomografia panoramica) sono le indagini standard nella pratica

Tab. II Criteri clinici e sintomi non specifici (in ordine alfabetico) per la diagnosi di MRONJ (modificata da Campisi, Bedogni et al., 2020)

Alitosi	Mobilità dentale o implantare a rapida insorgenza
Ascesso odontogeno	Mobilità preternaturale della mandibola, con o senza occlusione conservata
Asimmetria mandibolare	Parestesia/disestesia delle labbra (per es., segno di Vincent)*
Dolore di origine dentale e/o osseo	Fuoriuscita di liquidi dal naso
Esposizione di osso necrotico	Secrezione purulenta
Fistola mucosa	Sequestro spontaneo di frammenti ossei
Fistola extra-orale	Trisma
Iperemia delle mucose	Tumefazione tessuti molli
Mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva	

*Da irritazione del nervo alveolare inferiore/nervo infraorbitario

Fig. 1 Work-up diagnostico di MRONJ (modificata da Campisi, Bedogni et al., 2020)



MDCT: multi-detector computed tomography

CBCT: cone-beam computed tomography

*valido solo per i bisfosfonati (BP)

odontoiatrica di routine e possono aiutare il clinico a valutare modificazioni dell'osso suggestive per MRONJ^[66,67]. Tuttavia, le immagini acquisite con la to-

mografia computerizzata (TC), quali la cone-beam e la tomografia computerizzata con multidetettore, sono molto più accurate, specie nei casi di possibili stadi

iniziali di MRONJ e sono essenziali nel definire lo stadio di malattia e le possibili opzioni terapeutiche dei casi accertati di MRONJ (**tab. III**)^[68-70].

Il sistema di stadiazione SIPMO-SICMF della MRONJ è basato su una classificazione clinico-radiologica delle lesioni, incentrata sulla presenza di addensamento osseo e altri segni rilevabili alla valutazione con la tomografia computerizzata, in aggiunta alla valutazione clinica del paziente (**tab. IV**)^[6].

In dettaglio:

- Stadio 1, malattia "focale", con addensamento osseo limitato all'osso alveolare;
- Stadio 2, malattia "diffusa", con addensamento osseo diffuso all'osso basale;
- Stadio 3, malattia "complicata" dalla presenza di addensamento osseo diffuso e segni clinici di malattia avanzata.

2. METODOLOGIA

Il SIPMO-SIOMMMS expert panel è stato istituito nel 2023 dalle due Società Scientifiche; esso è composto da un gruppo multidisciplinare di medici e ricercatori con un particolare interesse e riconosciuta competenza sulla CTBIL e sulla MRONJ.

Le Società Scientifiche hanno chiesto loro di:

- esaminare le evidenze scientifiche e i dati disponibili sul rischio di sviluppare la MRONJ nei pazienti affetti da CM o CP in terapia con AR a basse dosi per la prevenzione della CTIBL;
- proporre protocolli di prevenzione primaria della MRONJ e di gestione delle cure odontoiatriche in queste categorie di pazienti.

Le informazioni e le raccomandazioni per il medico e i professionisti della salute

Tab. III Criteri radiologici non specifici per la diagnosi di MRONJ (modificata da Campisi, Bedogni et al., 2020)

Segni radiologici di MRONJ (ordine alfabetico)	Imaging 1° livello	Imaging 2° livello
Erosione corticale	X	✓
Fenomeni osteolitici	X	✓
Fratture patologiche	✓	✓
Ispessimento del canale del nervo alveolare inferiore	✓	✓
Ispessimento della cresta alveolare	✓	✓
Ispessimento/sclerosi della lamina dura	✓	✓
Ispessimento trabecolare	X	✓
Osteolisi estesa al seno mascellare	X	✓
Osteosclerosi di zigomo e/o palato duro	X	✓
Osteosclerosi midollare focale*	X	✓
Osteosclerosi midollare diffusa*	✓	✓
Persistenza dell'alveolo post-estrattivo	✓	✓
Radiopacità del seno mascellare	✓	✓
Reazione periostale	✓	✓
Sequestro osseo	✓	✓
Slargamento dello spazio parodontale	✓	✓
Tragitto fistoloso**	X	✓

*Sclerosi: disorganizzazione trabecolare e scarsa differenziazione cortico-midollare

**Fistola oro-antrale, oro-nasale, muco-cutanea da distruzione ossea

✓: rilevabili, specialmente in casi di MRONJ avanzati; X: non rilevabili

orale sono di taglio essenzialmente clinico e sono presentate in diverse sezioni:

1. gestione odontoiatrica del paziente oncologico candidato o già in terapia con AR a basse dosi;
2. sospensione della terapia con AR prima di procedure invasive odontoiatriche (*prophylactic drug holiday*);
3. terapia di MRONJ;
4. sospensione terapeutica di farmaci AR a basso dosaggio in pazienti affetti da MRONJ (*therapeutic drug holiday*);
5. ripresa di farmaci AR a basso dosaggio dopo guarigione di MRONJ.

Queste sessioni sono infine riassunte in 10 domande chiave e relative risposte nella **tab. V**.

Tab. IV Stadiazione clinico-radiologica di MRONJ (SICMF-SIPMO) (modificata da Campisi, Bedogni et al., 2020)

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

Tab. V Domande chiave sulla MRONJ

<p>Q1</p>	<p>Nei pazienti trattati con farmaci AR (BP; Dmab 60 mg ogni 6 mesi) per prevenzione della CTIBL, il rischio di (MRONJ) è sovrapponibile a quello dei pazienti trattati con farmaci AR (BP; Dmab 120 mg) alle dosi utilizzate per la prevenzione delle complicanze da metastasi ossee da tumori solidi e del mieloma?</p> <p>NO. I pazienti che ricevono farmaci AR per CTIBL hanno rischio basso (seppure non nullo) di MRONJ (<1%), equiparabile a quello dei pazienti osteoporotici trattati con gli stessi farmaci e alle stesse dosi, e comunque nettamente inferiore rispetto al rischio di pazienti trattati con farmaci AR ad “alte dosi” per metastasi ossee o mieloma (fino al 20% o più, in relazione alla durata del trattamento e all’osservazione nel tempo)</p>
<p>Q2</p>	<p>Nei pazienti da trattare con farmaci AR (BP; Dmab 60 mg) per prevenzione della CTIBL, quali procedure dovrebbero essere eseguite per ridurre il rischio di MRONJ?</p> <p>Nei pazienti da trattare con farmaci AR (BP, Dmab) per prevenzione della CTIBL la valutazione dello stato di salute oro-dentale (con esame dentale, parodontale, perimplantare – ove siano presenti impianti dentari – e una radiografia panoramica) dovrebbe essere effettuata prima di iniziare la terapia o al massimo entro il sesto mese di terapia con AR. Le eventuali cure odontoiatriche devono essere coordinate tra l’odontoiatra e lo specialista prescrittore degli AR per garantire che esse siano intraprese il prima possibile</p>
<p>Q3</p>	<p>Nei pazienti trattati con farmaci AR (BP; Dmab 60 mg ogni 6 mesi) per prevenzione della CTIBL, bisogna prevedere un follow-up odontoiatrico diverso da quello per i pazienti oncologici metastatici trattati con farmaci AR ad alto dosaggio?</p> <p>Sì. Nei pazienti trattati con farmaci AR (BP, Dmab) per prevenzione della CTIBL il follow-up odontoiatrico deve essere programmato ogni sei mesi, almeno per tutta la durata del trattamento, e quindi meno frequentemente rispetto ai pazienti oncologici metastatici trattati con gli stessi AR ma con dosaggi superiori e schedule frequenti. In tutti i pazienti particolare attenzione deve essere posta alla presenza di malattie parodontali e perimplantari: esse devono essere risolte e monitorate attivamente (anche mensilmente, se necessario)</p>
<p>Q4</p>	<p>Nei pazienti trattati con bisfosfonati (BP) per prevenzione della CTIBL, questi farmaci dovrebbero essere sospesi temporaneamente prima di una procedura odontoiatrica invasiva?</p> <p>Nei pazienti trattati con BP per meno di 3 anni non è indicata una sospensione prima della procedura odontoiatrica. Nei pazienti trattati con BP orali per più di 3 anni la terapia può essere sospesa 1 settimana prima della procedura e ripresa dopo la guarigione completa della mucosa (4-6 settimane dopo la procedura). Nei pazienti trattati con zoledronato 5 mg per via e.v., in considerazione dell’elevata affinità per l’osso di questo farmaco, è possibile posticipare l’infusione, normalmente eseguita ogni 12 mesi, di 1 o pochi mesi. Quindi, se un paziente deve essere sottoposto a una procedura odontoiatrica elettiva quest’ultima può essere programmata a circa 12 mesi dall’infusione precedente, posticipando l’infusione successiva dopo l’avvenuta guarigione della mucosa (4-6 settimane dopo la procedura). In caso di procedure odontoiatriche invasive non procrastinabili, se il paziente è stato appena sottoposto a infusione di zoledronato una strategia potrebbe essere quella di attendere almeno 1 settimana dopo l’infusione</p>
<p>Q5</p>	<p>Nei pazienti trattati con denosumab (Dmab, 60 mg ogni sei mesi) per prevenzione della CTIBL, questo farmaco dovrebbe essere sospeso temporaneamente prima di una procedura odontoiatrica invasiva?</p> <p>NO. La sospensione di Dmab è seguita da un rapido e marcato incremento del turnover scheletrico, definito come “effetto rebound”, associato a una perdita di massa ossea e a un incremento del rischio di fratture vertebrali. Per tale motivo, la sospensione profilattica di Dmab è sempre controindicata, così come ritardi superiori a 1 mese nell’esecuzione dell’iniezione sono controindicati (per es., oltre l’inizio del 7° mese rispetto all’ultima iniezione). Nei pazienti trattati per più di 3 anni con Dmab (o con BP e successivamente Dmab), o che presentino altri fattori di rischio sistemici o locali (per es., uso di glucocorticoidi, diabete mellito, artrite reumatoide), è possibile identificare una “finestra di sicurezza”. Questa finestra dura circa 2 mesi: essa inizia idealmente 5 mesi dopo l’ultima dose di Dmab e finisce all’inizio del 7° mese dopo l’ultima iniezione, ritardando di fatto di un mese l’esecuzione dell’iniezione successiva di Dmab. Si ricorda tuttavia l’importanza di condividere con il <i>bone specialist</i> di riferimento la possibilità di seguire questo schema (eseguire l’iniezione all’inizio del 7° mese dall’ultima iniezione di Dmab)</p>
<p>Q6</p>	<p>Quando dovrebbero essere ripresi i farmaci per prevenzione della CTIBL (BP; Dmab 60 mg ogni 6 mesi) in caso siano stati sospesi prima di una procedura odontoiatrica?</p> <p>In caso di una sospensione profilattica di Dmab o BP per la prevenzione di MRONJ, nel caso di interventi odontoiatrici invasivi, la terapia antiassorbitiva può essere ripresa alla guarigione della mucosa orale o della gengiva, nella maggior parte dei casi dopo 4-6 settimane dalla procedura odontoiatrica. Non ci sono prove che una sospensione più lunga possa avere alcun ulteriore beneficio</p>
<p>Q7</p>	<p>Nei pazienti trattati con farmaci AR (BP; Dmab 60 mg ogni 6 mesi) per prevenzione della CTIBL, qualora gli stessi sviluppassero metastasi ossee e passassero quindi a terapia con AR “ad alte dosi” per la prevenzione degli eventi scheletrici avversi, le strategie di prevenzione di MRONJ cambierebbero?</p> <p>Sì. In questi casi si deve programmare una nuova visita odontoiatrica con rx arcate dentarie per ottenere il nullaosta alle cure prima dell’assunzione di AR ad alte dosi. Bisogna pianificare visite di controllo odontoiatrico ogni 4 mesi in assenza di malattie dento-parodontali (o altrimenti controlli più ravvicinati con relative cure)</p>

Q8	<p>Nei pazienti trattati con farmaci AR (BP; Dmab 60 mg ogni 6 mesi) per prevenzione della CTIBL, in caso di diagnosi accertata di MRONJ è raccomandata la segnalazione di reazione avversa a farmaci ad AIFA? Chi è tenuto a darne segnalazione?</p> <p>Tutti gli operatori sanitari (medici prescrittori dei farmaci, odontoiatri, chirurghi maxillo-facciali) hanno il dovere di segnalare alle Autorità di Farmacovigilanza (https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/) ogni caso di evento avverso a farmaci, inclusa la MRONJ</p>
Q9	<p>Nei pazienti in terapia con AR (BP; Dmab 60 mg ogni 6 mesi) per prevenzione di CTIBL in caso di MRONJ è possibile ipotizzare una terapia alternativa per la prevenzione del rischio di frattura, nel periodo di cura della MRONJ?</p> <p>Il teriparatide (TPD), un analogo ricombinante del paratormone, è una terapia anabolica per lo scheletro ad alta efficacia antifratturativa e non è associato ad alcun rischio di MRONJ. Poiché agisce attivando il remodeling dello scheletro potrebbe essere utile nel favorire la guarigione della MRONJ. Vi sono case serie, un trial randomizzato controllato e una recente metanalisi che indicherebbero una maggior percentuale di guarigione in casi di MRONJ da BP se trattati con TPD. In Italia l'uso del TPD è legato alla stesura di un piano terapeutico per la cura dell'osteoporosi e l'eventuale utilizzo nella MRONJ è da considerarsi off-label</p>
Q10	<p>Dopo l'eventuale guarigione di MRONJ è possibile/indicato riprendere la terapia per la fragilità scheletrica?</p> <p>Sì. Non c'è nessuna apparente controindicazione a riprendere la terapia antifratturativa una volta risolto l'evento di MRONJ. I dati più forti in letteratura sono quelli presenti negli studi registrativi con Dmab in cui pazienti con MRONJ riprendevano la terapia. Si sottolinea la necessità di un'attenta valutazione congiunta del rapporto rischio-beneficio tra <i>bone specialist</i> e odontoiatra/chirurgo maxillo-facciale così come di uno stretto follow-up congiunto</p>

1a. Gestione odontoiatrica del paziente oncologico candidato alla terapia con AR a basse dosi

La strategia più efficace per ridurre lo sviluppo di MRONJ è l'applicazione di misure preventive di salute orale prima, durante e anche dopo il trattamento con farmaci ONJ-relati^[71,72].

Ad oggi, non sono disponibili dati di efficacia sulle misure di prevenzione primaria di MRONJ in pazienti oncologici candidati a terapia con AR a basse dosi, probabilmente per la difformità dei protocolli proposti per la gestione della salute dento-parodontale in questa categoria di soggetti.

È opinione di questo expert panel che:

- pazienti oncologici candidati a terapia con AR a basse dosi presentino un rischio di MRONJ comparabile a quello dei pazienti osteoporotici (fig. 2);
- le stesse misure preventive di MRONJ adottate per pazienti osteoporotici in terapia con AR a basse dosi possano essere applicate con successo anche in questo gruppo di pazienti oncologici.

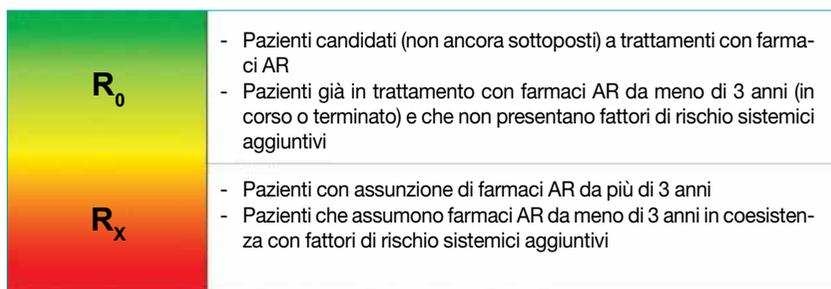


Fig. 2 Ipotesi di gradiente di rischio per MRONJ in pazienti che ricevono AR a basse dosi

Quindi, entro i primi 6 mesi dall'inizio della terapia con AR a basse dosi è raccomandata una visita odontostomatologica corredata da rx delle arcate dentarie, insieme alle procedure necessarie per il ripristino e/o il mantenimento della salute del cavo orale (fig. 3)^[6].

1b. Misure di prevenzione e gestione odontoiatrica del paziente oncologico in terapia con AR a basse dosi

Anche nel caso di pazienti oncologici non metastatici in terapia con farmaci AR a basse dosi le misure di prevenzione primaria dovrebbero essere eseguite da specialisti della salute orale (per esem-

pio, odontoiatri, medici specialisti in odontostomatologia e igienisti dentali o chirurghi maxillo-facciali) per tutta la durata della terapia con AR, e nel caso dei BP anche dopo il termine della terapia. Quindi, sono consigliati controlli periodici con una frequenza non superiore ai 6 mesi nei casi di buona salute dento-parodontale^[65,73].

La gestione odontoiatrica del paziente comprende i seguenti trattamenti specialistici:

- procedure essenziali e/o urgenti mirate a rimuovere i trigger infettivi (per esempio, pulpite, pericoronite, osteite, ascessi, peri-implantite, carie, trauma da protesi incongrue);

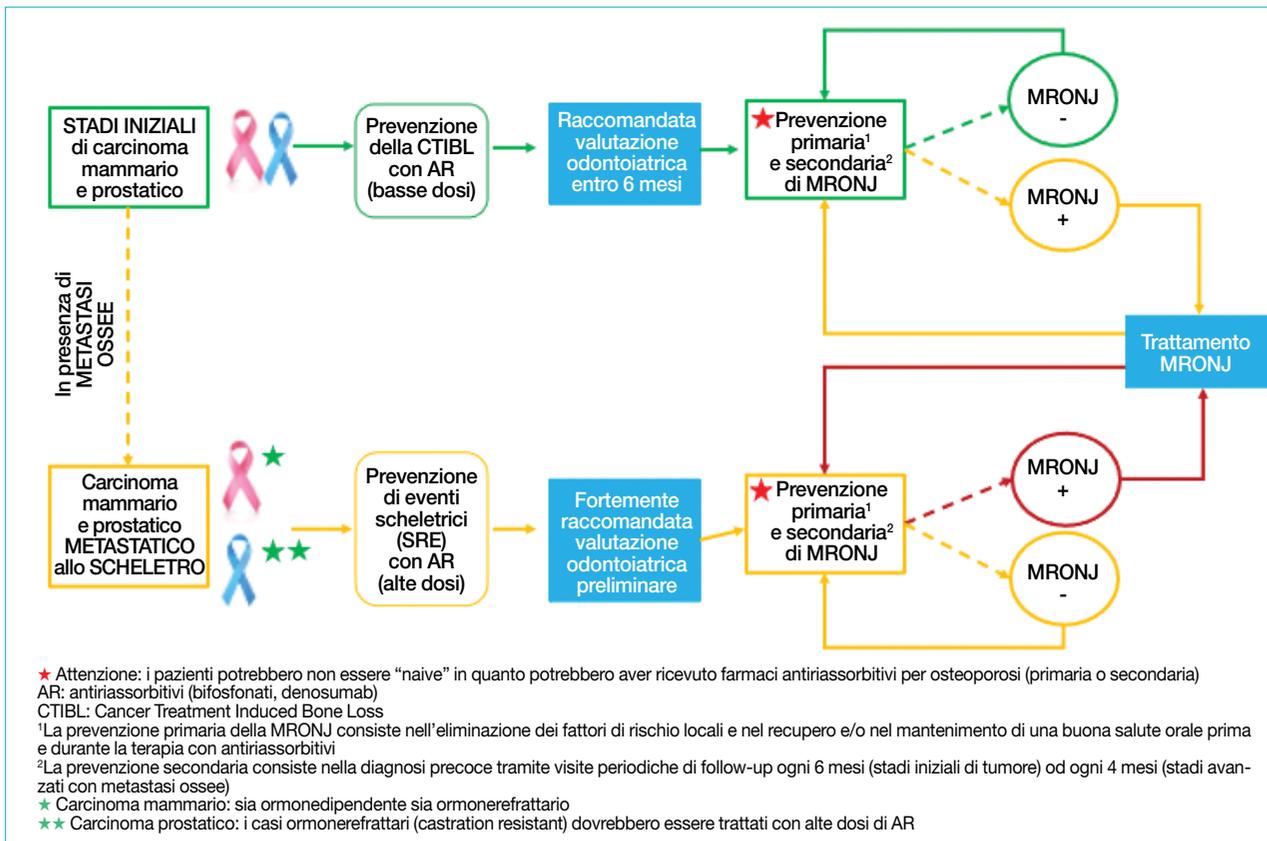


Fig. 3 Flow-chart per lo sviluppo delle misure di prevenzione primaria in pazienti oncologici affetti da CM o CP

- procedure non-essenziali e/o elettive, che includono ma non sono limitate a procedure riabilitative, terapie ortodontiche, sostituzione di restauri in amalgama per motivi estetici, terapie parodontali o chirurgiche elettive.

Le numerose procedure odontoiatriche, come proposto dalla SIPMO-SICMF^[6,60], possono essere classificate anche come chirurgiche o non chirurgiche. In sintesi, sono state identificate le seguenti due categorie (**tab. VI**):

- *indicate* (in verde), cioè quelle strettamente legate alla prevenzione primaria di MRONJ e alla rimozione dei suoi fattori di rischio;
- *possibili* (in giallo), cioè quelle non necessarie alla prevenzione di MRONJ e legate a finalità elettive, in assenza di

una controindicazione specifica in questa categoria di pazienti.

In generale, tutte le procedure non chirurgiche, che sono essenziali per la risoluzione dei processi infettivi, sono chiaramente indicate in tutti i pazienti che ricevono la terapia con AR, indipendentemente dal loro rischio individuale di MRONJ, e devono essere eseguite il più presto possibile (per esempio, terapie conservative)^[63,65].

Avulsioni dentarie

In presenza di denti con patologia infettivo-infiammatoria e prognosi sfavorevole o in cui siano falliti i trattamenti di tipo conservativo le avulsioni dentarie sono sempre indicate. Dato che l'infezione cronica è il principale fattore di rischio lo-

cale per MRONJ, l'estrazione del dente ha un chiaro ruolo nella prevenzione di MRONJ quando correttamente e tempestivamente eseguita^[63,74-77].

I pazienti che ricevono AR a basse dosi per meno di 3 anni e in assenza di fattori di rischio sistemici (R_0) possono essere sottoposti all'estrazione semplice di elementi dentari; a differenza loro, i pazienti con rischio aumentato (R_1) (**fig. 2**) devono sottoporsi alle avulsioni necessarie con protocolli medico-chirurgici che prevedano l'allestimento di un lembo muco-periosteale a spessore totale, l'avulsione atraumatica, il rimodellamento chirurgico dei margini ossei (alveoloplastica) e la sutura del sito estrattivo per favorire la guarigione per prima intenzione^[65,78,79]. La somministrazione perioperatoria di antibiotici sistemici è spesso prescritta per ri-

Tab. VI Management odontoiatrico in pazienti che ricevono farmaci AR a basse dosi (modificata da Campisi, Bedogni et al., 2020)

Procedure non chirurgiche	Pazienti in terapia con farmaci AR a basse dosi
Conservativa	Indicata
Endodonzia	Indicata
Ortodonzia	Possibile
Parodontologia non chirurgica	Indicata
Protesi	Possibile
Procedure chirurgiche*	
Chirurgia dento-alveolare (per es., avulsioni dentarie)	Indicata
Chirurgia ossea pre-implantare	Possibile
Implantologia	Possibile**
Parodontologia chirurgica ed endodonzia chirurgica	Indicata

*Favorire la guarigione per prima intenzione delle mucose. A eccezione dei pazienti in terapia con DMB semestrale, che non necessitano obbligatoriamente di sottoporsi a una *prophylactic drug holiday*, 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

durire il rischio di MRONJ nei pazienti a rischio $R_x^{[80]}$.

Implantologia

L'implantologia e la chirurgia pre-implantare in questi pazienti sono procedure "possibili" e non "indicate", indipendentemente dal tipo di molecola e dalla via di somministrazione. Tuttavia, questi pazienti dovrebbero essere informati circa il rischio, basso sebbene non quantificabile, dell'insorgenza di MRONJ^[81,82].

Il rischio di MRONJ in pazienti sottoposti a terapie implantologiche è stato riportato sia nel breve (implant surgery-triggered osteonecrosis) sia nel lungo termine (implant presence-triggered osteonecrosis); quest'ultima evenienza è più frequente della prima (spesso gli impianti sono stati posizionati anni prima dell'inizio della terapia con AR)^[81-83].

È sempre importante valutare attentamente costi e benefici di questo tipo di riabilitazioni e le eventuali opzioni terapeutiche alternative; inoltre, è necessario che i pazienti siano consapevoli del rischio potenziale di insorgenza di MRONJ e di

tutte le possibili strategie alternative per il ripristino del dente mancante. Nel caso dei pazienti oncologici che ricevono AR a basse dosi ci si deve informare con il paziente e/o il prescrittore se è previsto in tempi brevi uno switching verso terapia AR ad alte dosi per insorgenza di metastasi ossee.

2. Sospensione della terapia farmacologica con AR prima di procedure invasive odontoiatriche (*prophylactic drug holiday*)

Il termine "vacanza terapeutica preventiva" indica la sospensione o il ritardo nella somministrazione di un farmaco AR, come i BP o Dmab, in un paziente a rischio di MRONJ prima di una procedura odontoiatrica. L'idea della possibile utilità di una "vacanza terapeutica preventiva" deriva dall'osservazione che l'assorbimento dei BP è aumentata nei siti scheletrici sede di lesioni recenti, che sono caratterizzati da un turnover scheletrico più elevato. Ne consegue che, teoricamente, un periodo di sospensione del farmaco

potrebbe ridurre, in caso di interventi dentari, la deposizione di BP a livello delle ossa mascellari e mandibolari.

Quando si parla di "vacanza terapeutica preventiva" bisogna ricordare due aspetti:

- i BP e Dmab sono caratterizzati da caratteristiche farmacocinetiche totalmente differenti. Da una parte i BP, anche se sospesi, rimangono incorporati a livello scheletrico per molto tempo^[55] e questo comporta una persistenza, variabile, dell'inibizione del turnover osseo. D'altra parte, la sospensione di Dmab è seguita da un rapido incremento del turnover scheletrico, una rapida perdita di BMD e un incremento del rischio di fratture vertebrali cliniche^[57];
- la "vacanza terapeutica preventiva" nei soggetti che devono essere sottoposti a procedure odontoiatriche è molto controversa per le scarse evidenze scientifiche che non possono quindi portare a dare raccomandazioni forti, sia per i soggetti trattati per osteoporosi sia per i pazienti trattati per CTIBL. Di conseguenza, è di fon-

damentale importanza che il rapporto rischio-beneficio di un'eventuale "vacanza terapeutica preventiva" sia analizzato sia da parte del *bone specialist* (per esempio, alto *versus* basso rischio di frattura) sia da parte del dentista (per esempio, alto *versus* basso rischio di complicanze post-intervento dentario) per potere valutare se il paziente necessiti o meno di una sospensione dei BP o di una dilazione nell'esecuzione della terapia con Dmab (una sospensione di Dmab di durata superiore ai 30-40 giorni è fortemente controindicata per l'elevato rischio di frattura associato).

I pazienti affetti da tumore non metastatico e trattati con AR per la prevenzione della CITBL assumono le stesse dosi di BP e Dmab dei pazienti trattati per osteoporosi (per esempio, BP orali; Dmab 60 mg ogni 6 mesi); quindi, in assenza di ulteriori fattori di rischio per MRONJ (oltre alla terapia con BP o Dmab), se trattati per meno di 3 anni, devono essere considerati a basso rischio per MRONJ in maniera identica a quanto fatto per i pazienti trattati per osteoporosi e la "vacanza terapeutica preventiva" non deve essere presa in considerazione^[65,84,85].

Per i pazienti in terapia con Dmab, che abbiano fatto in precedenza una terapia con BP, il rischio di MRONJ andrà calcolato considerando il periodo cumulativo di terapia con AR (per esempio, durata terapia con BP più durata terapia con Dmab).

Una "vacanza terapeutica preventiva" potrà eventualmente essere presa in considerazione solamente nei soggetti a rischio aumentato (R_x), dopo almeno 3 anni di trattamento con BP, oppure in soggetti trattati per meno di 3 anni ma in presenza di ulteriori fattori di rischio si-

stemici di MRONJ (per esempio, utilizzo cronico di glucocorticoidi, diabete, artrite reumatoide). Si ricorda che la decisione di iniziare una "vacanza terapeutica preventiva" dovrebbe essere condivisa tra il prescrittore della terapia con AR, il dentista e il paziente.

La terapia con BP orali può essere sospesa 1 settimana prima della procedura odontoiatrica (allo scopo di evitare il ritardo di guarigione della mucosa orale) e ripresa dopo la completa guarigione della mucosa (4-6 settimane dopo la procedura odontoiatrica)^[65].

Nel caso di pazienti trattati con zoledronato 5 mg per via endovenosa, considerando l'elevata affinità per l'osso di questi farmaci, è possibile posticipare l'infusione, di uno o pochi mesi, rispetto ai teorici 12 mesi previsti. Quindi, in un paziente trattato con zoledronato 5 mg ogni 12 mesi il panel di esperti ritiene che le procedure diagnostiche in elezione possano essere programmate a 12 mesi dall'infusione del farmaco, posticipando l'infusione successiva a 4-6 settimane per permettere la completa guarigione della mucosa.

Se invece vi fosse la necessità di eseguire una procedura odontoiatrica urgente in un paziente trattato con zoledronato 5 mg, un approccio frequentemente utilizzato è quello di attendere almeno 1 settimana dopo l'ultima infusione^[65].

Nei pazienti trattati con Dmab è possibile sfruttare le caratteristiche farmacocinetiche di questo farmaco. Infatti, dopo l'iniezione di Dmab il picco di concentrazione del farmaco si raggiunge nelle prime 4 settimane per poi ridursi gradualmente nell'arco di 4-5 mesi fino a valori al di sotto della soglia di misurazione.

In caso di procedure odontoiatriche in elezione queste dovrebbero essere idealmente programmate 4-5 mesi dopo l'ulti-

ma dose di Dmab, mantenendo le tempistiche previste per l'iniezione successiva. In presenza di un rischio più elevato di MRONJ un'opzione più sicura può essere rappresentata dal programmare l'intervento odontoiatrico 5 mesi dopo l'ultima iniezione semestrale di Dmab, posticipando l'iniezione successiva alla fine del sesto mese o all'inizio del settimo mese dall'ultima iniezione^[86]. In questo caso, fa parte della buona pratica clinica discutere con il medico prescrittore dei farmaci AR la fattibilità di questa modifica terapeutica^[57,87].

3. Terapia di MRONJ

A differenza del passato, è ormai chiarito che MRONJ può essere curata con successo se trattata tempestivamente e in modo corretto^[63,88-90].

È inoltre acclarato che il trattamento chirurgico, in combinazione con la terapia medica, offre risultati più prevedibili rispetto alla terapia non chirurgica da sola in tutte le fasi della malattia e nel lungo termine^[91-93].

I pazienti affetti da MRONJ possono trarre grandi benefici dalla chirurgia in termini di miglioramento della qualità della vita e ripristino della funzione orale; possono inoltre accedere nuovamente e in sicurezza alla terapia con AR^[64,94,95].

A differenza dei pazienti oncologici con metastasi ossee o mieloma che assumono AR ad alte dosi e con schedula mensile, la prognosi di MRONJ e l'andamento stesso della malattia nei pazienti in trattamento con AR a basso dosaggio per CTIBL è più favorevole^[96].

Inoltre, mentre i BP vengono incorporati stabilmente nel tessuto osseo il Dmab non si accumula nella matrice minerale e il suo effetto inibitorio sul turnover osseo è transitorio^[97].

Per tutti questi motivi è verosimile che

anche la risposta al trattamento, e in particolare alla chirurgia, non sia uniforme e che dipenda da un insieme di fattori, tra cui la tipologia di paziente, le condizioni cliniche di partenza, il tipo e la posologia del farmaco AR assunto. Su questi presupposti, confermati dalle

sufficiente per consentire operazioni chirurgiche di intensità ridotta rispetto a chi assume BP a basso dosaggio, senza un aumento del rischio di fratture vertebrali associate alla sospensione di Dmab (per ulteriori dettagli si veda il punto 4. sotto riportato).

SULLA BASE DELLA LETTERATURA E DEL CONSENSO DEGLI ESPERTI È STATO POSSIBILE STABILIRE STRATEGIE PER LA PREVENZIONE DELLA MRONJ IN QUESTI PAZIENTI ONCOLOGICI

esperienze cliniche disponibili^[68], nella versione delle “Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull’osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione” aggiornata nel 2020 il panel di esperti SIPMO-SICMF ha proposto un protocollo di trattamento combinato medico-chirurgico sempre basato sulla valutazione dell’estensione del processo patologico^[6,60]. In particolare, a parità di guarigione l’intensità della chirurgia richiesta per trattare MRONJ in pazienti che assumono AR a basso dosaggio, anche per coloro in prevenzione di CTIBL, è inferiore per tutti gli stadi di malattia.

Ancora, i pazienti in terapia con Dmab che manifestino MRONJ, in ragione delle sue caratteristiche farmacodinamiche, possono verosimilmente essere trattati e curati con minore aggressività chirurgica a partire dal quinto mese dall’ultima somministrazione di farmaco, sfruttando il fisiologico ripristino del turnover osseo che favorirebbe il processo di guarigione dopo la chirurgia. Un ritardo pianificato di un mese dalla dose successiva di Dmab (60 mg ogni sei mesi) potrebbe essere

In conclusione, la chirurgia rappresenta lo strumento più efficace per la cura della MRONJ. La scelta tra trattamento chirurgico e non chirurgico rimane comunque individuale e dovrebbe sempre essere sottoposta a un’attenta e condivisa valutazione da parte dello specialista dell’osso e del chirurgo. L’intensità della chirurgia varia in funzione dello stadio di malattia alla diagnosi, per cui una diagnosi precoce permette di ottenere la guarigione con scarsa invasività chirurgica; l’intensità della chirurgia necessaria è ulteriormente ridotta nei pazienti che assumono AR a basse dosi, indipendentemente dallo stadio di malattia alla diagnosi, e lo è potenzialmente ancora di più in chi assume Dmab.

4. Sospensione terapeutica di farmaci AR a basso dosaggio in pazienti affetti da MRONJ (*therapeutic drug holiday*)

Il termine “vacanza terapeutica” si riferisce alla sospensione dei farmaci AR, quali BP e Dmab, al fine di cercare di migliorare il processo di guarigione della

MRONJ. Sfortunatamente, la gestione dei trattamenti AR nei pazienti che sviluppano MRONJ si basa su evidenze molto limitate e deboli. Poiché non sono disponibili dati coerenti in merito alla CTIBL, la decisione di iniziare una “vacanza terapeutica” dovrebbe essere strettamente condivisa tra il medico prescrittore, il collega odontoiatra o chirurgo maxillo-facciale dedicato al management della salute orale e il paziente.

È ancora oggetto di dibattito se la sospensione dei BP possa portare a un miglioramento della MRONJ. Secondo valutazioni retrospettive, la sospensione dei BP potrebbe contribuire a ridurre i tempi di guarigione della MRONJ, pertanto alcune linee guida cliniche (principalmente di estrazione oncologica) supportano questa strategia^[98-100]. La maggior parte delle raccomandazioni cliniche non supporta la sospensione a lungo termine dei BP, ma prende in considerazione la sospensione a breve termine peri-operatoria dalla settimana prima dell’intervento fino alla completa guarigione^[60].

A causa della persistente attività di inibizione sul rimodellamento osseo dei BP (principalmente alendronato o zoledronato) è stato suggerito l’uso di teriparatide. Il teriparatide (TPD), un analogo ricombinante del paratormone, è una terapia anabolica per lo scheletro ad alta efficacia anti-fratturativa, tanto che viene indicato per la terapia dell’osteoporosi severa e in caso di insuccesso di altre terapie. Non essendo un farmaco antirassorbitivo non è associato ad alcun rischio di MRONJ.

Il TPD potrebbe promuovere la guarigione ossea nella MRONJ ripristinando il turnover osseo e attivando il remodeling scheletrico^[101]. In particolare, in uno studio randomizzato e controllato in pazienti con metastasi ossee e mieloma multi-

plo si suggeriva che la dose di 20 mcg/die per 8 settimane migliorasse la percentuale di soggetti che guarivano da MRONJ^[102]. In una recente metanalisi sono state incluse 26 pubblicazioni comprendenti 111 casi di MRONJ. In tale contesto valutativo la TPD ha determinato la completa risoluzione del quadro osseo nel 59% dei soggetti trattati. Gli individui sottoposti a trattamento con TPD in associazione con un'altra modalità terapeutica avevano una probabilità 1,21 volte maggiore di presentare una risoluzione totale dell'osteonecrosi rispetto a quelli sottoposti a trattamento con TPD da solo (CI = 1,40-1,39; p < 0,010)^[101].

L'uso prolungato del TPD in soggetti con malattie neoplastiche attive sebbene non controindicato è da valutare con cautela ed è controindicato in soggetti che sono stati sottoposti a radioterapia per le metastasi ossee. In Italia l'uso del TPD è legato alla stesura di un piano terapeutico per la cura dell'osteoporosi e l'eventuale utilizzo nella MRONJ è da considerarsi off-label.

È stato ampiamente documentato che, alla sospensione del Dmab, in assenza di terapia di supporto con BP si possa presentare un fenomeno da rebound con

conseguente aumento del rischio di fratture vertebrali multiple. Questa evenienza rende la sospensione del Dmab generalmente non raccomandata nei pazienti non metastatici trattati con una dose bassa (60 mg ogni 6 mesi)^[60].

Un altro approccio clinico è stato fornito da Anastasilakis e colleghi che suggeriscono di portare avanti le terapie con AR negli stadi precoci della MRONJ (stadio 0 e 1) e di considerare la sospensione in quelli più gravi (stadio 2 e 3)^[103].

5. Ripresa di farmaci AR a basso dosaggio dopo guarigione di MRONJ

La ripresa della terapia per la riduzione del rischio di frattura è un argomento non ampiamente affrontato in letteratura ma di estremo interesse nella pratica clinica. Infatti, la necessità di prevenire le fratture, soprattutto in condizioni di grave rischio come CTIBL, rimane una volta che la MRONJ è risolta. Non c'è nessuna apparente controindicazione a riprendere la terapia anti-frattura e probabilmente le pratiche preventive per MRONJ dovrebbero essere ancora più stringenti e accorte.

Nello studio FREEDOM su pazienti osteoporotiche trattate con Dmab 60/

mg/6 mesi per ridurre il rischio di frattura si sono verificati 13 casi di MRONJ su 3591 pazienti arruolati (incidenza 0,36%). Dei 13 pazienti con MRONJ, 8 hanno ripreso Dmab dopo l'insorgenza di MRONJ, 2 non l'hanno ripreso perché avevano raggiunto la conclusione dello studio e 3 pazienti che potevano ricevere Dmab non hanno continuato la terapia dopo la diagnosi di MRONJ, senza un motivo specificato^[11]. La ripresa della terapia con Dmab o BP dopo la guarigione della MRONJ è stata suggerita da *consensus* internazionali di esperti anche se le prove sono deboli^[104]. In considerazione dell'eterogeneità clinica del paziente coinvolto, del grado di rischio di frattura nel momento che viene valutato, della terapia in corso per la CTBL prima dell'evento MRONJ e, infine, della terapia ormonale adiuvante in corso e della sua durata residua il panel ritiene opportuno indirizzare il paziente per una valutazione sulla ripresa della terapia antifratturativa verso un centro per le patologie osteometaboliche di secondo livello che abbia la possibilità di una stretta collaborazione con un centro di medicina e chirurgia orale o maxillo-facciale.

3. CONCLUSIONI

Sulla base della letteratura disponibile e del consenso degli esperti coinvolti, è stato possibile stabilire delle strategie specifiche per la prevenzione della MRONJ in queste categorie di pazienti oncologici. Queste misure di prevenzione seguono le più recenti raccomandazioni italiane SIPMO-SICMF, concentrandosi e implementando le indicazioni per pazienti affetti da CM o CP in terapia con AR a basse dosi. Il panel ha riconosciuto la necessità di personalizzare gli approcci preventivi, meno stringenti per i pazienti affetti da CM o CP quando iniziano le terapie con AR a basse dosi per prevenire la CTIBL, e di definire misure specifiche solo quando questi pazienti passano a terapie con AR ad alte dosi. ■

RINGRAZIAMENTI

Gli autori ringraziano la dottoressa Martina Coppini (UniPa) per il contributo allo sviluppo delle immagini di questo articolo.

CONFLITTO DI INTERESSI

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

FINANZIAMENTI ALLO STUDIO

Lo studio è supportato dal progetto "ADR in odontoiatria nell'era informatica: dalla segnalazione alla visita specialistica con un click" (progetto multi-regionale di farmacovigilanza attiva finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA).

BIBLIOGRAFIA

1. **AIOM-AIRTUM.** I numeri del cancro in Italia 2022;2022;1-268.
2. **AIOM.** Neoplasie della mammella. Linee guida neoplasie della mammella AIOM 2021: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-neoplasie-della-mammella/>
3. **AIOM.** Carcinoma della prostata 2021. Linee guida carcinoma della prostata AIOM 2021: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-carcinoma-della-prostata/>
4. **AIOM.** Metastasi ossee e salute dell'osso 2021. Linee guida metastasi ossee e salute dell'osso AIOM 2021: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-metastasi-ossee-e-salute-dello-ssso/>
5. **Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T et al.** American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on Medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72(10):1938-56.
6. **Campisi G, Bedogni A, Fusco V.** Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione. Srl NDF, editor. Palermo: Palermo University Press, 2020.
7. **Fusco V, Mauceri R, Campisi G, Bedogni A.** RE: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-related osteonecrosis of the jaws - 2022 Update: Quantitative Risk Assessment and Controversial Issues. *J Oral Maxillofac Surg* 2022;80(12):1871-3.
8. **Srivastava A, Noguera Gonzalez GM, Geng Y, Won AM, Cabanillas ME et al.** Prevalence of Medication related osteonecrosis of the jaw in patients treated with sequential antiresorptive drugs: systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2021;29(5):2305-17.
9. **Palmerini E, Chawla NS, Ferrari S, Sudan M, Picci P et al.** Denosumab in advanced/unresectable giant-cell tumour of bone (GCTB): for how long? *Eur J Cancer* 2017 May 1;76:118-24.
10. **Kawahara M, Kuroshima S, Sawase T.** Clinical considerations for Medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *Int J Implant Dent* 2021 Dec;7(1):47.
11. **Watts NB, Grbic JT, Binkley N, Papapoulos S, Butler PW et al.** Invasive oral procedures and events in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab for up to 10 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2019 Jun 1;104(6):2443-52.
12. **Mauceri R, Coppini M, Attanasio M, Bedogni A, Bettini G 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* 2023;23(1):71.
13. **Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S et al.** Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* ;360(7):679-91.
14. **Brufsky AM, Harker WG, Beck JT, Bosserman L, Vogel C et al.** Final 5-year results of Z-FAST trial: adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole. *Cancer* 2012;118(5):1192-201.
15. **Gnant M, Pfeiler G, Steger GG, Egle D, Greil R et al.** Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABC SG-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(3):339-51.
16. **Coleman R, De Boer R, Eidtmann H, Llombart A, Davidson N et al.** Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. *Ann Oncol* 2013;24(2):398-405.
17. **Rugani P, Luschin G, Jakse N, Kirnbauer B, Lang U, Acham S.** Prevalence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after intravenous zoledronate infusions in patients with early breast cancer. *Clin Oral Investig* 2014 Mar;18(2):401-7.
18. **Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K et al.** Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012 Jan 7;379(9810):39-46.
19. **Rathbone EJ, Brown JE, Marshall HC, Collinson M, Liversedge V et al.** Osteonecrosis of the jaw and oral health-related quality of life after adjuvant zoledronic acid: an adjuvant zoledronic acid to reduce recurrence trial subprotocol (BIG01/04). *J Clin Oncol* 2013 Jul 20;31(21):2685-91.
20. **Perrone F, De Laurentiis M, De Placido S, Orditura M, Cinieri S et al.** Adjuvant zoledronic acid and letrozole plus ovarian function suppression in premenopausal breast cancer: HOBOE phase 3 randomised trial. *Eur J Cancer* 2019 Sep 1;118:178-86.
21. **Coleman R, Finkelstein DM, Barrios C, Martin M, Iwata H et al.** Adjuvant denosumab in early breast cancer (D-CARE): an international, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020 Jan;21(1):60-72.
22. **Coleman R, Hadji P, Body JJ, Santini D, Chow E et al.** Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2020 Dec;31(12):1650-63.
23. **Kizub DA, Miao J, Schubert MM, Paterson AHGG, Clemons M et al.** Risk factors for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in the prospective randomized trial of adjuvant bisphosphonates for early-stage breast cancer (SWOG 0307). *Support Care Cancer* 2021 May 1;29(5):2509-17.
24. **Vliek SB, Noordhoek I, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Van Rossum AGJ, Dezentje VO et al.** Daily oral ibandronate with adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer (BOOG 2006-04): randomized phase III TEAM-IIB Trial. *J Clin Oncol* 2022 Sep 1;40(25):2934-45.
25. **Fusco V, Campisi G, Bedogni A.** Adjuvant denosumab in early breast-cancer. *Lancet Oncol* 2020 Mar 1;21(3):e124.
26. **Vanderschueren D, Laurent MR, Claessens F, Gielen E, Lagerquist MK et al.** Sex steroid actions in male bone. *Endocr Rev* 2014 Dec;35(6):906-60.
27. **Edwards BJ, Gradishar WJ, Smith ME, Pacheco JA, Holbrook J et al.** Elevated incidence of fractures in women with invasive breast cancer. *Osteoporos Int* 2016 Feb;27(2):499-507.
28. **Hadji P, Gnant M, Body JJ, Bundred NJ, Brufsky A et al.** Cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women: a need for the therapeutic intervention? *Cancer Treat Rev* 2012 Oct;38(6):798-806.
29. **Shao YH, Moore DF, Shih W, Lin Y, Jang TL, Lu-Yao GL.** Fracture after androgen deprivation therapy among men with a high baseline risk of skeletal complications. *BJU Int* 2013 May;111(5):745-52.
30. **Pedersini R, Monteverdi S, Mazzotti G, Amoroso V, Roca E et al.** Morphometric vertebral fractures in breast cancer patients treated with adjuvant aromatase inhibitor therapy: a cross-sectional study. *Bone* 2017 Apr;97:147-52.

- 31. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Gnani M, Brandi ML 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. *J Bone Oncol* 2017 Mar;7:1-12.
- 32. Cianferotti L, Bertoldo F, Carini M, Kanis JA, Lapini A et al.** The prevention of fragility fractures in patients with non-metastatic prostate cancer: a position statement by the international osteoporosis foundation. *Oncotarget* 2017 May 18;8(43):75646-63.
- 33. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, Diacinti D, Gatti D et al.** Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo* 2016 Jun 23;68(1):1-39.
- 34. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J.** Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2020 Dec;31(12):1650-63.
- 35. Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, Cannata-Andia J, Chappard D et al.** Cancer-associated bone disease. *Osteoporos Int* 2013 Dec;24(12):2929-53.
- 36. Brufsky A, Bundred N, Coleman R, Lambert-Falls R, Mena R et al.** Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Oncologist* 2008 May 1;13(5):503-14.
- 37. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Wagner JM, Miller ME et al.** Skeletal health after continuation, withdrawal, or delay of alendronate in men with prostate cancer undergoing androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol* 2008 Sep 20;26(27):4426-34.
- 38. Abdel-Rahman O.** Denosumab versus zoledronic acid to prevent aromatase inhibitors-associated fractures in postmenopausal early breast cancer; a mixed treatment meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016 Aug 2;16(8):885-91.
- 39. Beebe-Dimmer JL, Cetin K, Shahinian V, Morgenstern H, Yee C et al.** Timing of androgen deprivation therapy use and fracture risk among elderly men with prostate cancer in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012 Jan;21(1):70-8.
- 40. Smith MR, Egerdie B, Toriz NH, Feldman R, Tammela TLJ et al.** Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009 Aug 20;361(8):745-55.
- 41. ATAC Trialists' Group, Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A et al.** Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008 Jan;9(1):45-53.
- 42. Shapiro CL, Halabi S, Hars V, Archer L, Weckstein D 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. *Eur J Cancer* 2011 Mar;47(5):683-9.
- 43. AIFA.** Nota 79, 2015;4-12.
- 44. Datta M, Schwartz GG.** Calcium and vitamin D supplementation and loss of bone mineral density in women undergoing breast cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013 Dec;88(3):613-24.
- 45. Dhabhar B.** Cancer treatment-induced bone loss: role of denosumab in non-metastatic breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2022 Jul;14:163-73.
- 46. de Sire A, Lippi L, Venetis K, Morganti S, Sajjadi E 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. *Front Oncol* 2022 Jan;11:829875.
- 47. Poon Y, Pechlivanoglou P, Alibhai SMH, Naimark D, Hoch JS et al.** Systematic review and network meta-analysis on the relative efficacy of osteoporotic medications: men with prostate cancer on continuous androgen-deprivation therapy to reduce risk of fragility fractures. *BJU Int* 2018 Jan;121(1):17-28.
- 48. Nicolopoulos K, Moshi MR, Stringer D, Ma N, Jenal M, Vreugdenburg T.** The clinical effectiveness of denosumab (Prolia®) in patients with hormone-sensitive cancer receiving endocrine therapy, compared to bisphosphonates, selective estrogen receptor modulators (SERM), and placebo: a systematic review and network meta-analysis. *Arch Osteoporos* 2023 Jan;18(1):18.
- 49. Miyashita H, Sato S, Cruz C, Kim SM, Patel VG.** Bone-modifying agents for bone loss in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy; insights from a network meta-analysis. *Support Care Cancer* 2022 Jan;30(1):855-63.
- 50. Gnani M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Kainberger F, Käsmann H 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. *Lancet Oncol* 2008 Sep;9(9):840-9.
- 51. Kyvernitakis I, Kann PH, Thomasius F, Hars O, Hadji P.** Prevention of breast cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women treated with zoledronic acid: final 5-year results from the randomized, double-blind, placebo-controlled ProBONE II trial. *Bone* 2018 Sep;114:109-15.
- 52. Pfeiler G, Steger GG, Egle D, Greil R, Fitzal F et al.** Fracture risk after stopping adjuvant denosumab in hormone receptor positive breast cancer patients on aromatase inhibitor therapy - An analysis of 3,425 postmenopausal patients in the phase III ABCSG-18 trial. *J Bone Mineral Res* 2018;33:55.
- 53. Yeung M, Ho K, Fornier MN, Farooki A.** Vertebral fractures after denosumab discontinuation in breast cancer survivors: a single institution experience. *HSS J* 2021 Jul;17(2):185-91.
- 54. Nuti R, Brandi ML, Checchia G, Di Munno O, Dominguez L et al.** Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern Emerg Med* 2019 Jan;14(1):85-102.
- 55. Cremers S, Ebetino F (Hal), Phipps R.** On the pharmacological evaluation of bisphosphonates in humans. *Bone* 2020 Oct;139:115501.
- 56. Sohn W, Simiens MA, Jaeger K, Hutton S, Jang G.** The pharmacokinetics and pharmacodynamics of denosumab in patients with advanced solid tumours and bone metastases: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2014 Sep;78(3):477-87.
- 57. Tsoardi E, Zillikens MC, Meier C, Body JJ, Gonzalez Rodriguez E et al.** Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab* 2020 Oct;dgaa756.
- 58. Lorange JP, Ramirez Garcia Luna J, Grou-Boileau F, Rosenzweig D, Weber MH, Akoury E.** Management of bone metastasis with zoledronic acid: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *J Bone Oncol* 2023 Apr 1;39:100470.
- 59. Bedogni A, Campisi G, Fusco V.** Medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). Definitions. London: Qeios, 2018 Jul.

- 60. Bedogni A, Mauceri R, Fusco V, Bertoldo F, Bettini G et al.** Italian position paper (SIPMO-SICMF) on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *Qeios* 2023 Mar 27.
- 61. Voss PJ, Steybe D, Poxleitner P, Schmelzeisen R, Munzenmayer C et al.** Osteonecrosis of the jaw in patients transitioning from bisphosphonates to denosumab treatment for osteoporosis. *Odontology* 2018 Oct;106(4):469-80.
- 62. Şahin O, Odabaşı O, Demiralp KÖ, Kurşun-Çakmak EŞ, Aliyev T.** Comparison of findings of radiographic and fractal dimension analyses on panoramic radiographs of patients with early-stage and advanced-stage Medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019 Jul;128(1):78-86.
- 63. Schiodt M, Otto S, Fedele S, Bedogni A, Nicolatou-Galitis O et al.** Workshop of European task force on Medication-related osteonecrosis of the jaw - Current challenges. *Oral Dis* 2019 Oct;25(7):1815-21.
- 64. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D.** American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-related osteonecrosis of the jaws - 2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2022 May;80(5):920-43.
- 65. Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M et al.** Medication-related osteonecrosis of jaws (MRONJ) prevention and diagnosis: Italian consensus update 2020. *Int J Environ Res Public Health* 2020 Aug 2;17(16):5998.
- 66. Ogura I, Minami Y, Ono J, Kanri Y, Okada Y et al.** CBCT imaging and histopathological characteristics of osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw. *Imaging Sci Dent* 2021 Mar;51(1):73-80.
- 67. Moreno-Rabié C, Lapauw L, Gaêta-Araujo H, Ferreira-Leite A, Coucke W et al.** Radiographic predictors for MRONJ in oncologic patients undergoing tooth extraction. *Sci Rep* 2022;12:11280.
- 68. Queiroz PM, Fardim KC, Costa ALF, Matheus RA, Lopes SLPC.** Texture analysis in cone-beam computed tomographic images of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Imaging Sci Dent* 2023 Jun;53(2):109-15.
- 69. Wongratwanich P, Shimabukuro K, Konishi M, Nagasaki T, Ohtsuka M et al.** Do various imaging modalities provide potential early detection and diagnosis of medication-related osteonecrosis of the jaw? A review. *Dentomaxillofac Radiol* 2021 Sep;50(6):20200417.
- 70. Yfanti Z, Tetradis S, Nikitakis NG, Alexiou KE, Makris N et al.** Radiologic findings of osteonecrosis, osteoradionecrosis, osteomyelitis and jaw metastatic disease with cone beam CT. *Eur J Radiol* 2023 Aug;165:110916.
- 71. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D et al.** Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009 Jan;20(1):117-20.
- 72. Owosho AA, Liang STY, Sax AZ, Wu K, Yom SKHK 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 Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018 May;125(5):440-5.
- 73. Mauceri R, Coniglio R, Abbinante A, Carciari P, Tomassi D et al.** The preventive care of Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a position paper by Italian experts for dental hygienists. *Support Care Cancer* 2022;30(8):6429-40.
- 74. Saia G, Blandamura S, Bettini G, Tronchet A, Totola A et al.** Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. *J Oral Maxillofac Surg* 2010 Apr;68(4):797-804.
- 75. Otto S, Tröltzsch M, Jambrovic V, Panya S, Probst F et al.** Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: a trigger for BRONJ development? *J Craniomaxillofac Surg* 2015 Jul;43(6):847-54.
- 76. Nicolatou-Galitis O, Papadopoulou E, Vardas E, Kouri M, Galiti D et al.** Alveolar bone histological necrosis observed prior to extractions in patients, who received bone-targeting agents. *Oral Dis* 2020 Jul;26(5):955-66.
- 77. Mauceri R, Panzarella V, Carbone MI, Oteri G, Marcianó A et al.** Histological findings of osteonecrosis spotted prior to tooth extractions. Should we consider tooth extraction still the main trigger event? *Qeios* 2021 May 29.
- 78. Heufelder MJ, Hendricks J, Remmerbach T, Frerich B, Hemprich A, Wilde F.** Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014 Jun;117(6):e429-35.
- 79. Ristow O, Rückschloß T, Moratin J, Müller M, Kühle R et al.** Wound closure and alveoplasty after preventive tooth extractions in patients with antiresorptive intake - A randomized pilot trial. *J Oral Dis* 2021 Apr;27(3):532-46.
- 80. Cabras M, Gambino A, Broccoletti R, Sciascia S, Arduino PG.** Lack of evidence in reducing risk of MRONJ after teeth extractions with systemic antibiotics. *J Oral Sci* 2021;63(3):217-26.
- 81. Giovannacci I, Meleti M, Manfredi M, Mortellaro C, Greco Lucchina A et al.** Medication-related osteonecrosis of the jaw around dental implants: implant surgery-triggered or implant presence-triggered osteonecrosis? *J Craniofac Surg* 2016 May;27(3):697-701.
- 82. Escobedo MF, Cobo JL, Junquera S, Milla J, Olay S, Junquera LM.** Medication-related osteonecrosis of the jaw. Implant presence-triggered osteonecrosis: case series and literature review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2020 Feb 1;121(1):40-8.
- 83. Vescovi P, Campisi G, Fusco V, Mergoni G, Manfredi M et al.** Surgery-triggered and non surgery-triggered Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): a retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study. *Oral Oncol* 2011 Mar;47(3):191-4.
- 84. Yoshida T, Watanabe T, Akizuki S, Okishio Y, Fujikawa N et al.** Adverse events caused by the discontinuation of anti-resorptive agents during treatment for anti-resorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: a single-center cohort study. *J Oral Maxillofac Surgery Med Pathol* 2021 Mar 1;33(2):115-9.
- 85. Hasegawa T, Kawakita A, Ueda N, Funahara R, Tachibana A 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? *Osteoporos Int* 2017 Aug;28(8):2465-73.
- 86. Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Fusco V, Bedogni A.** A pragmatic window of opportunity to minimise the risk of MRONJ development in individuals with osteoporosis on denosumab therapy: a hypothesis. *Head Face Med* 2021 Jul;17(1):25.
- 87. Stopeck AT, Warner DJ.** Response to letter to the Editors - Safety of long-term denosumab therapy. *Support Care Cancer* 2017 Feb;25(2):353-5.

- 88. Bettini G, Saia G, Perra ES, Tognin L, Franco P et al.** Curative rates of Medication-related osteonecrosis of the jaw following application of the SICMF-SIPMO surgical treatment algorithm. *Qeios* 2021 Apr 12.
- 89. Ruggiero SL, Kohn N.** Disease stage and mode of therapy are important determinants of treatment outcomes for Medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2015 Dec;73(12 Suppl):S94-100.
- 90. Carlson ER.** Management of antiresorptive osteonecrosis of the jaws with primary surgical resection. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72(4):655-7.
- 91. Di Fede O, Canepa F, Panzarella V, Mauceri R, Del Gaizo C et al.** The treatment of Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a systematic review with a pooled analysis of only surgery *versus* combined protocols. *Int J Environ Res Public Health* 2021 Aug;18(16):8432.
- 92. Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S.** Treatment strategies and outcomes of Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015 May;44(5):568-85.
- 93. Kim HY, Lee SJ, Kim SM, Myoung H, Hwang SJ et al.** Extensive surgical procedures result in better treatment outcomes for Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2017 Jul;75(7):1404-13.
- 94. Oteri G, De Ponte FS, Runci M, Peditto M, Marciandò A, Cicciù M.** Oral-health-related quality of life after surgical treatment of osteonecrosis of the jaws. *J Craniofac Surg* 2018 Mar;29(2):403-8.
- 95. Bedogni A, Saia G, Bettini G, Tronchet A, Totola A et al.** Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncol* 2011 May;47(5):420-4.
- 96. Hayashida S, Soutome S, Yanamoto S, Fujita S, Hasegawa T et al.** Evaluation of the treatment strategies for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) and the factors affecting treatment outcome: a multicenter retrospective study with propensity score matching analysis. *J Bone Miner Res* 2017 Oct;32(10):2022-9.
- 97. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC et al.** Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006 Feb;354(8):821-31.
- 98. Martins AS, Correia JA, Salvado F, Caldas C, Santos N et al.** Relevant factors for treatment outcome and time to healing in Medication-related osteonecrosis of the jaws - A retrospective cohort study. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2017 Oct 1;45(10):1736-42.
- 99. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL et al.** Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American Society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res* 2016 Jan;31(1):16-35.
- 100. Kim JW, Kwak MK, Han JJ, Lee ST, Kim HY 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. *J Bone Metab* 2021 Nov;28(4):279-96.
- 101. Kim KM, Park W, Oh SY, Kim HJ, Nam W et al.** Distinctive role of 6-month teriparatide treatment on intractable Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int* 2014 May;25(5):1625-32.
- 102. Sim I-W, Borromeo GL, Tsao C, Hardiman R, Hofman MS et al.** Teriparatide promotes bone healing in Medication-related osteonecrosis of the jaw: a placebo-controlled, randomized trial. *J Clin Oncol* 2020 Sep;38(26):2971-80.
- 103. Anastasilakis AD, Pepe J, Napoli N, Palermo A, Magopoulos C et al.** Osteonecrosis of the jaw and antiresorptive agents in benign and malignant diseases: a critical review organized by the ECTS. *J Clin Endocrinol Metab* 2022 May 1;107(5):1441-60.
- 104. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA 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. *J Clin Densitom* 2017 Jan-Mar;20(1):8-24.

OTHER AUTHORS

- Rodolfo Mauceri
Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo - U.O.S.D. Medicina Orale con Odontoiatria per Pazienti Fragili, AOUP P. Giaccone, Palermo - Membro del gruppo di esperti della SIPMO
- Alberto Bedogni
Membro del gruppo di esperti della SIPMO - Centro Regionale Specializzato nella Diagnosi e Terapia delle Malattie Radio-Farmaco Indotte del Distretto Testa-Collo, Università di Padova - Dipartimento di Neuroscienze, Università di Padova
- Vittorio Fusco
Membro del gruppo di esperti della SIPMO - Unità di Oncologia, Azienda Ospedaliera di Alessandria SS, Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria
- Giuseppe Guglielmi
Membro del gruppo di esperti della Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) - Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Foggia
- Andrea Palermo
Membro del gruppo di esperti della Società Italiana

- dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) - Unità delle Patologie Osteo-Metaboliche e della Tiroide, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma
- Jessica Pepe
Unità delle Patologie Osteo-Metaboliche e della Tiroide, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma - Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma
- Umberto Romeo
Membro del gruppo di esperti della SIPMO - Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo-Facciali, Sapienza Università di Roma
- Cristina Eller-Vainicher
Membro del gruppo di esperti della Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) - Unità di Endocrinologia, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
- Francesco Bertoldo
Dipartimento di Medicina, Università di Verona - Coordinatore del gruppo di esperti della SIOMMMS