



Ministero della Salute

Dipartimento della sanità pubblica e dell'innovazione

Raccomandazioni per la promozione della salute orale, la prevenzione delle patologie orali e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattia neoplastica.

Gennaio 2014

INDICE

1. **INTRODUZIONE**
2. **SCOPO DELLE RACCOMANDAZIONI**
3. **FRUITORI DELLE RACCOMANDAZIONI**
4. **GRUPPO DI LAVORO**
5. **SVILUPPO E ARTICOLAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI**
 - 5.1 *Identificazione degli argomenti*
 - 5.2 *Ricerca bibliografica*
 - 5.3 *Valutazione della bibliografia e della validità scientifica dei lavori*
 - 5.4 *Livello delle prove scientifiche*
 - 5.5 *Grading delle prove scientifiche*
 - 5.6 *Peer-reviewing*
6. **INFORMAZIONI SULLE COMPLICANZE ORALI NEI PAZIENTI ADULTI ONCOLOGICI**
 - 6.1 *I tumori maligni in Italia*
 - 6.2 *Le complicanze orali delle terapie oncologiche*
 - 6.3 *Le mucositi orali*
 - 6.4 *Iposcialia e xerostomia*
 - 6.5 *Disgeusia*
 - 6.6 *Disfagia*
 - 6.7 *Trisma*
 - 6.8 *Carie dentale*
 - 6.9 *Infezioni orali*
 - 6.10 *Osteoradionecrosi*
 - 6.11 *Osteonecrosi delle ossa mascellari da farmaci antiriassorbitivi associati alle terapie oncologiche*
 - 6.12 *Graft-versus-host-disease*
 - 6.13 *Bibliografia essenziale*
7. **CARATTERISTICHE CLINICHE E GUIDA DIAGNOSTICA PER LE COMPLICANZE ORALI DELLE TERAPIE ONCOLOGICHE**
8. **RACCOMANDAZIONI E PERCORSI CLINICO-ASSISTENZIALI**
 - 8.1 Raccomandazioni utili nel periodo precedente all'inizio delle cure oncologiche con chemioterapia e/o radioterapia
 - 8.2 Raccomandazioni utili nel periodo in cui sono in corso le cure oncologiche con chemioterapia e/o radioterapia
 - 8.2.1 *Somministrazione di farmaci antivirali e antimicotici*
 - 8.2.2 *Controllo della mucosite orale*
 - 8.2.3 *Controllo della iposcialia-xerostomia*
 - 8.3 Raccomandazioni utili nel periodo successivo al completamento delle cure oncologiche con chemioterapia e/o radioterapia
 - 8.4 Bibliografia
9. **APPENDICE**

PREVENZIONE ODONTOIATRICA E SICUREZZA DEI TRATTAMENTI ODONTOIATRICI NEI PAZIENTI CON MALATTIA NEOPLASTICA TRATTATI CON BISFOSFONATI, DENOSUMAB E/O ANTI-ANGIOGENETICI

1. INTRODUZIONE

In Italia, come nel resto del mondo, l'incidenza dei tumori maligni è in continuo aumento con circa 400.000 nuovi casi nel 2012, rappresentando la seconda causa di morte, dopo le patologie cardiovascolari, e il 30% di tutti i decessi.

Le terapie non chirurgiche utilizzate per il trattamento dei tumori maligni, quali la chemioterapia, la radioterapia o la combinazione di entrambe sono sempre più diffuse ed efficaci, ma sono associate a effetti avversi a breve e lungo termine. Tra questi vi sono le complicanze orali, acute e/o croniche.

Le complicanze orali delle cure oncologiche sono diverse, e possono avere un impatto negativo rilevante sulla qualità di vita del paziente affetto, sull'esito delle terapie durante la fase di cura e, quindi, sulla prognosi della patologia neoplastica.

I criteri con cui sono state formulate queste raccomandazioni hanno tenuto in considerazione alcuni aspetti del problema sanitario e assistenziale. In particolare:

- l'informazione dei pazienti;
- il coinvolgimento attivo delle figure sanitarie assistenziali;
- la sostenibilità economica, strutturale e socio-culturale delle misure proposte;
- la promozione ed il mantenimento di adeguati standard di benessere dei pazienti affetti.

Perché siano possibili la promozione della salute orale e la cura delle lesioni orali associate alle malattie sistemiche e/o alle loro terapie è indispensabile l'attività dell'intero *team* terapeutico oncologico, di concerto con l'odontoiatra e l'igienista dentale.

Un ruolo fondamentale ha l'adozione di un protocollo adeguato e corretto con opportuni percorsi, tecniche e modalità di igiene dentale professionale con l'obiettivo di ridurre al minimo la presenza di agenti e fattori irritanti locali orali prima dell'inizio delle fasi della terapia oncologica. Tra le misure utili in questi pazienti vi sono, inoltre, opportuni suggerimenti per l'alimentazione e per l'impiego delle misure sostitutive e palliative per favorire la secrezione salivare diminuita o assente.

Queste raccomandazioni sono concepite come possibile e fattivo contributo alla cura globale ed al benessere del paziente, in accordo con le priorità sanitarie stabilite dal *team* oncologico.

2. SCOPO DELLE RACCOMANDAZIONI

Lo scopo specifico di queste raccomandazioni è quello di fornire indicazioni basate su prove scientifiche per l'implementazione di percorsi clinico-assistenziali adeguati per la prevenzione e la cura delle complicanze orali nei pazienti affetti da tumori maligni che vengono trattati con terapie oncologiche. Obiettivo generale è promuovere la salute orale e migliorare la qualità della vita dei pazienti con malattia neoplastica.

3. FRUITORI DELLE RACCOMANDAZIONI

- Odontoiatri
- Igienisti dentali
- Infermieri
- Medici di medicina generale
- Medici specialisti interessati nelle cure oncologiche: oncologo, ematologo, radioterapista, chirurgo, chirurgo maxillofacciale, otorinolaringoiatra
- Logopedisti
- Fisioterapisti
- Psicologi
- Nutrizionisti
- Caregivers

4. GRUPPO DI LAVORO

Il Gruppo di lavoro è stato formalizzato su indicazione del “Gruppo tecnico in materia di odontoiatria”, operante presso il Dipartimento della sanità pubblica e dell'innovazione del Ministero della Salute (D.D. del 24 maggio 2012). Coordinato da **Lorenzo Lo Muzio**, Clinica odontoiatrica-Università degli Studi di Foggia, è così composto:

Silvio Abati	Università degli Studi di Milano - Centro di collaborazione O.M.S. per l'Epidemiologia e l'Odontoiatria di Comunità - Milano
Claudio Acerbi	Unità Assistenziale, IEO Istituto Europeo Oncologia - Milano
Daniela Alterio	Divisione di Radioterapia, IEO Istituto Europeo Oncologia - Milano
Giuseppina Campisi	Settore di Medicina Orale, Dip. Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche - Università degli Studi di Palermo
Viviana Cortesi	U.O.C. di odontoiatria e prevenzione orale, Università degli Studi di Milano
Stefano Iacobelli	Clinica oncologica, Ospedale clinicizzato “SS Annunziata”- Chieti
Alessandra Majorana	U.O.S di odontoiatria, Università degli Studi di Brescia
Michele Nardone	Dipartimento della sanità pubblica e dell'innovazione-Ministero della Salute
Maria Cossu Rocca	Unità Cure Mediche, IEO Istituto Europeo Oncologia - Milano
Laura Strohenger	Centro di collaborazione O.M.S. per l'Epidemiologia e l'Odontoiatria di Comunità - Milano
Alessandro Villa	Department of General Dentistry, Boston University - Henry M. Goldman School of Dental Medicine, Boston MA (USA)

Tutti i membri del gruppo di lavoro dichiarano l'assenza di conflitto di interessi con lo scopo di queste raccomandazioni.

L'Appendice “Prevenzione odontoiatrica e sicurezza dei trattamenti odontoiatrici nei pazienti oncologici trattati con bisfosfonati, denosumab e antiangiogenetici” è stata realizzata con il contributo scientifico di Giuseppina Campisi, Alberto Bedogni¹, Olga Di Fede², Vittorio Fusco³, Paolo Vescovi⁴.

[¹U.O.C. di Odontoiatria e Chirurgia Maxillo-Facciale Dipartimento di Chirurgia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona; ²Settore di Medicina Orale “V. Margiotta”, Dip. Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche (Di.Chir.On.S), Università degli Studi di Palermo; ³Unità di Oncologia, Dipartimento di Oncologia e Ematologia, Azienda Ospedaliera di Alessandria; ⁴Sezione di Odontostomatologia, Dipartimento di Scienze Otorino-Odonto-Ofthalmologiche e Cervico Facciali, Università di Parma].

5. SVILUPPO E ARTICOLAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Le presenti *Raccomandazioni* sono state redatte seguendo le indicazioni del Programma Nazionale Linee Guida [MANUALE METODOLOGICO “Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica”- maggio 2002, Istituto Superiore di Sanità].

5.1 Identificazione degli argomenti

Una riunione tra tutti i partecipanti del gruppo si è tenuta nel mese di gennaio 2013 con la finalità di definire la metodologia, lo scopo e la struttura delle presenti Raccomandazioni.

Sono stati identificati i seguenti argomenti da sviluppare nel documento di raccomandazione:

- a- Prevenzione e controllo delle patologie orali nei pazienti oncologici candidati a terapie oncologiche con farmaci o radiazioni;
- b- Prevenzione e controllo delle patologie orali nei pazienti oncologici durante le terapie oncologiche con farmaci o radiazioni;
- c- Prevenzione e controllo delle patologie orali nei pazienti oncologici precedentemente sottoposti a terapie oncologiche con farmaci o radiazioni.

5.2 Ricerca bibliografica

Sono stati utilizzati i seguenti database elettronici:

- The Cochrane Library [<http://www.thecochranelibrary.com>]
- MEDLINE [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>] (1 gennaio 1990 - 30 settembre 2013);
- EMBASE [<http://www.embase.com/>] (1 gennaio 1990 - 30 settembre 2013);
- GOOGLE SCHOLAR [<http://scholar.google.it/>] (1 gennaio 1990 - 30 settembre 2013);

Sono stati presi in considerazione lavori scientifici pubblicati in lingua francese, inglese e italiana.

5.3 Valutazione della bibliografia e della validità scientifica dei lavori

Il completo processo di selezione di tutti i titoli e abstracts è stato effettuato in maniera indipendente da n° 6 membri del Gruppo di lavoro (LLM, GC, SA, AV, LS, AM). Le copie in testo esteso dei lavori considerati rilevanti sono state, quindi, ottenute e suddivise in tre gruppi.

Le copie in testo esteso dei lavori sono state classificate utilizzando un apposito modulo classificativo per la bibliografia. Ciascun lavoro è stato giudicato da tutti i membri in maniera indipendente.

5.4 Livello delle prove scientifiche

La valutazione della validità scientifica è stata utilizzata per formulare, quando possibile, tabelle di evidenza scientifica seguendo lo schema in tabella 1. Tali tabelle descrivono il valore della prova, l'applicabilità delle prova scientifica, l'impatto clinico, etc.

5.5 Grading delle prove scientifiche

Le raccomandazioni derivate dai lavori di gruppo sono state codificate, quando possibile e utile, seguendo la tabella 2 [MANUALE METODOLOGICO “Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica”- Maggio 2002- Istituto Superiore di Sanità].

Tabella 1 - LIVELLO DELLA PROVA SCIENTIFICA (LIVELLO)

I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
V	Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.

Tabella 2 - FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE (GRADO)

A	L'esecuzione della procedura o intervento clinico o del test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	Vi sono dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento clinico debba sempre essere raccomandato, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

5.6 Peer-reviewing

Una lista di Esperti per ciascun ambito trattato è stata redatta dal coordinatore delle raccomandazioni. A ognuno di essi sono state inviate le raccomandazioni insieme ad una *cover letter*. È stata richiesta, quindi, una valutazione critica del lavoro redatto e la segnalazione di eventuali errori o omissioni; le raccomandazioni sono state distribuite per valutazione a un gruppo di pazienti adulti sottoposti a trattamenti antineoplastici.

Gli errori o le omissioni segnalate sono state discusse e corrette dal Gruppo di lavoro.

6. INFORMAZIONI SULLE COMPLICANZE ORALI NEI PAZIENTI ADULTI ONCOLOGICI

6.1 *I tumori maligni in Italia*

In Italia, come nel resto del mondo, i tumori maligni sono in continuo aumento.

Nel 2012 vi sono stati circa 430.000 nuovi casi stimati di tumore maligno (circa 1.000 al giorno), di cui circa il 56% negli uomini e circa il 44% nelle donne. Viene stimato che la frequenza annuale di diagnosi è in media 8 nuovi casi ogni 1000 uomini e 6 casi ogni 1000 donne; complessivamente, quindi, 7 casi ogni 1000 persone, pari a 700 casi circa ogni 100.000 abitanti /anno. Lo scorso anno i decessi per tumore sono stati circa 180.000, con una frequenza media annuale nelle aree italiane coperte da Registri Tumori di circa 3,5 decessi ogni 1000 uomini e di circa 2,5 decessi ogni 1000 donne. I tumori sono in Italia la seconda causa di morte (30% circa di tutti i decessi) dopo le malattie cardio-circolatorie (38%). Il peso dei tumori è più rilevante tra gli uomini, dove causano un numero superiore di decessi rispetto alle malattie cardio-circolatorie (34%), che tra le donne (25% dei decessi).

A causa dell'invecchiamento generale della popolazione, il carico complessivo delle nuove diagnosi tumorali sta aumentando e crescerà di circa il 10% nel 2020 e del 13% nel 2030, con diverse modifiche sia delle incidenze delle singole sedi di tumore che nelle diverse fasce d'età; infatti, aumenteranno i tumori maligni più frequenti negli anziani e diminuiranno quelli con picchi di incidenza nelle età più giovani.

Per effetto della diagnosi precoce e del miglioramento dell'efficacia delle terapie anticancro, nell'ultimo ventennio la sopravvivenza a 5 anni dei malati di tumore è aumentata sia negli uomini che nelle donne, con una riduzione delle differenze tra i due sessi; essa è aumentata dal 39% degli anni novanta al 52% dell'ultimo quinquennio per gli uomini e dal 56% al 61% per le donne.

Viene stimato che circa 2.500.000 italiani attualmente vivano con una diagnosi di tumore maligno (circa il 5% della popolazione); oltre la metà di essi sono i cosiddetti "lungo sopravvissuti", ossia hanno avuto la diagnosi da più di 5 anni, e sono spesso liberi da malattia e da trattamenti.

6.2 *Le complicanze orali delle terapie oncologiche*

Le terapie non chirurgiche del cancro come le chemioterapie e le radioterapie sono sempre più efficaci e vengono utilizzate sia per la cura primaria del tumore, sia nella terapia associata di completamento all'intervento chirurgico sia come trattamento palliativo per il prolungamento della sopravvivenza dei pazienti.

Poiché gli agenti chemioterapici sono tra i farmaci a più basso indice terapeutico e la radioterapia può determinare la distruzione non solo del tessuto neoplastico ma anche dei tessuti compresi nell'area irradiata, questi trattamenti possono causare effetti collaterali gravi, a breve e a lungo termine, che interessano diversi distretti, incluso il cavo orale.

Il trapianto di midollo associato a chemioterapia con o senza irradiazione total-body è un'ulteriore e rilevante causa di effetti avversi e negativi per il cavo orale.

Le conseguenze negative per il cavo orale delle cure oncologiche sono diverse, e possono compromettere in modo rilevante la salute, il benessere e l'esito delle terapie durante la fase di cura. Alcuni effetti negativi possono essere persistenti e compromettere le funzioni orali e la qualità della vita al termine delle cure antitumorali.

L'incidenza dei problemi orali è molto variabile: dal 30 al 100% dei pazienti oncologici possono soffrire di complicazioni orali con implicazioni rilevanti per la sopravvivenza e il benessere durante e dopo la terapia. La loro comparsa richiede frequentemente terapia di supporto e può, nei casi più gravi, compromettere o ostacolare la terapia.

La *radioterapia* è una modalità terapeutica richiesta da circa il 60% dei pazienti oncologici e basata sull'uso di radiazioni ionizzanti e sul loro effetto sui tessuti biologici. Viene somministrata una precisa dose di radiazione, in base al tipo di tessuto "bersaglio", al suo grado di assorbimento e alla localizzazione del tumore, ad un ben definito volume tumorale, prospettando di ottenere l'eradicazione del tumore, o, in alternativa, il miglioramento della qualità della vita e il prolungamento della sopravvivenza dell'individuo, con il minor danno possibile ai tessuti normali circostanti.

Gli effetti collaterali negativi delle radiazioni sul cavo orale sono *immediati*, quali xerostomia, mucosite, infezioni batteriche, disgeusia e disfagia; o *tardivi* come iposcialia, processi cariosi,

teleangectasia, fragilità della mucosa, infezioni, trisma, fibrosi muscolare, diminuzione della vascolarizzazione, necrosi dei tessuti molli, osteoradionecrosi e malformazioni dentali e facciali.

La *chemioterapia* è la terapia di scelta per curare i tumori con diffusione metastatica. Viene utilizzata anche per il trattamento della malattia locale in associazione alla chirurgia e alla radioterapia, come chemioterapia primaria e adiuvante, apportando un contributo significativo nel ridurre le ricadute post-chirurgiche e nell'aumentare il numero di interventi chirurgici conservativi con possibilità di preservare la funzione degli organi colpiti.

Il trattamento antineoplastico ottimale viene ottenuto combinando più farmaci nei cosiddetti "protocolli di polichemioterapia", sfruttando azioni differenti dei chemioterapici sul DNA cellulare.

Gli agenti chemioterapici sono tra i farmaci a più basso indice terapeutico, potenzialmente in grado di causare effetti collaterali e avversi gravi.

La depressione midollare rappresenta il limite principale della terapia antiblastica: il paziente, infatti, andrà incontro ad anemia, neutropenia, trombocitopenia, e conseguente astenia e immunodepressione, con aumentato rischio di contrarre infezioni e di emorragia.

I più comuni effetti collaterali avversi provocati dalla chemioterapia sono legati alla tossicità sistemica dei farmaci e agli effetti sulle cellule dei tessuti in costante turnover, con mielodepressione, infezioni, emorragie gastrointestinali, nausea, vomito, malnutrizione, diarrea o stipsi, alopecia, lesioni cutanee e mucose, disordini endocrini, dolore ed alterazione dell'umore.

I principali effetti avversi orali delle cure anticancro sono le mucositi, le modificazioni del gusto, la secchezza orale, la disfagia, le infezioni opportunistiche e le conseguenze a lungo termine come l'osteonecrosi dei mascellari da radiazioni o da farmaci, le compromissioni dentali e parodontali, le lesioni da Graft-Versus-Host-Disease (GVHD). Questi eventi provocano in misura maggiore o minore la compromissione delle funzioni orali di deglutizione, masticazione e fonazione.

6.3 *Mucositi orali*

La mucosite è il danno delle barriere mucose associato alle terapie non chirurgiche del cancro e può interessare la mucosa di rivestimento del tratto gastrointestinale e delle vie aeree superiori. La mucosite orale è una delle complicanze più frequenti e potenzialmente più severe associate al trattamento radio-chemioterapico. Più del 40% dei pazienti sottoposti a chemioterapia a dosi standard e circa il 75% dei pazienti che ricevono chemioterapia ad alte dosi sviluppa una mucosite orale. Nei pazienti sottoposti a radioterapia del distretto testa-collo, della zona pelvica o addominale o quelli sottoposti a chemioterapia o chemioradioterapia mieloablative ad alte dosi precedentemente ad un trapianto di cellule staminali ematopoietiche, la prevalenza della mucosite orale è del 90-100%.

I meccanismi che portano all'insorgenza delle mucositi sono complessi e non unicamente correlati a effetti tossici delle radiazioni ionizzanti o dei farmaci citotossici sulle cellule a rapido turnover dell'epitelio orale.

Il processo etiopatogenetico delle mucositi è multifattoriale, correlato all'effetto negativo dei farmaci e delle radiazioni, al cambiamento dell'ecologia della flora microbica, al cambiamento della proliferazione in vari tipi cellulari, alla risposta immunitaria.

Dal punto di vista patogenetico, la mucosite rappresenta l'evento finale di un processo complesso caratterizzato dall'interazione di fenomeni biologici che avvengono sia a livello epiteliale, con conseguente atrofia ed ulcerazione, che connettivale con danno endoteliale e della matrice collagenica. Il meccanismo etiopatogenetico alla base di una mucosite prevede una tempistica articolata in iniziazione, risposta infiammatoria al danno primario, amplificazione del segnale, ulcerazione e guarigione. In ogni fase è importante il ruolo mediato dalle citochine pro-infiammatorie con l'effetto tossico diretto del farmaco chemioterapico sull'epitelio e sul tessuto connettivo.

L'estensione e la gravità della mucosite dipende non solo dallo specifico protocollo terapeutico ma anche da fattori individuali quali età, sesso, razza, compromissione sistemica, igiene orale, caratteristiche dell'epitelio, stato nutrizionale, tipo di neoplasia, secchezza orale farmaco-indotta, precedenti danni alla cavità orale, scarsa igiene orale, tabagismo e predisposizione genetica.

La presenza di fattori locali in grado di danneggiare il rivestimento mucoso orale, cioè microbi, elementi dentali fratturati o acuminati, protesi incongrue, elementi dentali irrimediabilmente

compromessi dai processi infettivi o infezioni parodontali sono in grado di scatenare, accelerare e aggravare la progressione della mucosite con conseguenze devastanti per la salute generale del malato oncologico. In circa il 50% dei pazienti affetti, le lesioni compromettono in maniera significativa la qualità di vita; inoltre, le mucositi possono predisporre ad una successiva infezione da miceti, virus e batteri.

La natura e il grado di severità delle mucositi in un determinato paziente varia a seconda del regime di terapia applicato (*i.e.* combinazione di radio e chemioterapia, dosaggio, durata e sequenza). La mucosite indotta da farmaci è legata al loro dosaggio e alla posologia. Agenti chemioterapici come il metotrexate, fluorouracile (5-FU) ed etoposide sono particolarmente stomatotossici. Nella mucosite radio-indotta, i fattori di rischio dipendono dalla dose, dal frazionamento, dal sito della radioterapia, dalla combinazione con chemioterapia ed eventuali regimi di condizionamento nei candidati al trapianto.

Tale quadro clinico si sviluppa ad una dose cumulativa di 10 Gy, con picchi di 30 Gy. Sono richieste da 3 a 6 settimane dopo il completamento della radioterapia per la guarigione dei tessuti orali. La mucosite radio-indotta interessa i tessuti limitati al settore esposto, tra palato duro e gengiva e si manifesta con eritema o alterazioni bianche delle mucose, a causa di una transitoria ipercheratinizzazione. Le lesioni ulcerative si verificano a dosi cumulative di 30-50 Gy, mentre il quadro di mucosite cronica si verifica raramente dopo la radioterapia.

Nella mucosite indotta da chemioterapia il segno clinico precoce è l'eritema: può verificarsi in qualsiasi regione della bocca, ma spesso è localizzato in aree non cheratinizzate, come le superfici interne delle guance e labbra, il palato molle, la superficie laterale e inferiore della lingua e il pavimento della bocca.

La mucosite orale diventa clinicamente evidente dopo 4-5 giorni dall'infusione del chemioterapico e generalmente ha un picco 7-14 giorni dopo, con la manifestazione di lesioni ulcerative. Si risolve spontaneamente entro tre settimane dalla fine della chemioterapia. Spesso non è limitata a tale periodo, ma può diventare una patologia più duratura con effetti devastanti sul recupero del paziente e tali da ostacolare il completo benessere per anni.

Inoltre, è possibile la comparsa di ulcere e pseudo membrane che impediscono la normale deglutizione.

La mucosite può, non solo impedire l'assunzione orale di cibo e liquidi, ma portare anche a ostruzione delle vie aeree orofaringee secondarie a gonfiore, sanguinamento e ad una minore capacità di proteggere le vie respiratorie.

Il danno a carico delle mucose orali è sempre una potenziale causa di infezioni localizzate, che, soprattutto, nel paziente neutropenico, possono disseminarsi ed essere causa di gravi infezioni sistemiche pericolose per la vita.

La mucosite orale può svilupparsi in modo così debilitante da compromettere la qualità di vita dei pazienti; può essere accompagnata da dolore, disgeusia, disfagia anche di entità severa con conseguente incapacità di buona nutrizione tale da compromettere lo stato nutrizionale del soggetto. In molti casi si rende necessaria la nutrizione per via parenterale. Tutte queste manifestazioni non solo possono avere un impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti, ma possono portare all'abbreviazione del periodo di terapia o una riduzione della dose del chemioterapico o al ritardo del trattamento oncologico, con conseguente riduzione della probabilità di sopravvivenza a lungo termine.

Le mucositi orali hanno un impatto economico significativo sulla sanità pubblica, in termini di *management* del dolore, difficoltà nutritive, ospedalizzazioni frequenti per il controllo del dolore, per il supporto di fluidi e per la nutrizione parenterale, assistenza domiciliare per la nutrizione parenterale e per l'idratazione intravenosa e di prescrizione di farmaci (antidolorifici ed antibiotici).

6.4 *Secchezza orale*

La definizione di *secchezza orale* comprende la *xerostomia*, cioè la sensazione soggettiva di secchezza della bocca, ma anche l'*iposcialia*, o iposalivazione, cioè la riduzione anormale della produzione della saliva per compromissione reversibile o irreversibile della funzione ghiandolare.

Le manifestazioni cliniche includono oltre che l'obiettività o soggettività di secchezza orale, anche la viscosità eccessiva della saliva, la saliva schiumosa, la difficoltà a percepire correttamente il gusto degli alimenti.

La ridotta lubrificazione delle superfici mucose orali provoca l'aumento e l'eccesso di frizione dei cibi solidi contro i tessuti duri dentali, i manufatti protesici, durante i movimenti volontari e involontari con conseguente ostacolo alla masticazione, alla deglutizione e alla fonazione.

Tutto ciò provoca rilevanti ostacoli alle funzioni elementari e complesse orali, lo sviluppo di lesioni traumatiche alle mucose, l'aumento del rischio di infezione locale e sistemica e un grave scadimento della qualità della vita.

La radioterapia con irradiazione delle ghiandole salivari causa secchezza orale in tutti i pazienti trattati, con effetto dose-dipendente. L'irradiazione provoca alterazioni infiammatorie e rapida degenerazione del parenchima ghiandolare con successiva atrofia e sostituzione fibrosa dei tessuti. L'iposcialia da irradiazione è progressiva e irreversibile con somministrazioni superiori a 25 Gy con possibile riduzione del flusso salivare di circa il 95%. Con le nuove tecniche di somministrazione della radioterapia, come la modulazione di intensità (IMRT), la secchezza orale può perdurare per periodi di tempo inferiori.

L'effetto gravemente xerostomizzante, con riduzione o addirittura azzeramento della secrezione salivare e della lubrificazione orale, di molti protocolli di terapia oncologica aggrava la condizione determinando una grave compromissione dello stato di salute generale dei pazienti.

La xerostomia indotta da chemioterapia è solitamente transitoria, si autolimita e, generalmente, si risolve entro le 48 ore.

Il diminuito flusso salivare provoca notevoli modificazioni al trofismo dei tessuti orali e alterazione della flora batterica orale, favorendo la microflora responsabile della carie (*Streptococcus mutans*, *Lactobacillus*) e lo sviluppo eccessivo dei miceti (*Candida spp.*)

La gestione della secchezza orale rimane essenzialmente sintomatica.

6.5 *Disgeusia*

La terapia antineoplastica è causa frequente di perdita della percezione del gusto o alterazione del senso dello stesso: sono interessati dolce, acido, amaro e salato. Il fenomeno può essere correlato all'effetto diretto dei farmaci, della radioterapia e alla diminuzione del flusso salivare. Ciò può causare gravi disagi ai pazienti, riducendo l'apporto alimentare e interferendo con la qualità della vita. Solitamente il senso del gusto viene recuperato tra 1 e 3 mesi dopo la conclusione della terapia. La prevenzione e la gestione della malnutrizione sono di primaria importanza nei pazienti trattati con terapie oncologiche.

6.6 *Disfagia*

Per disfagia si intende la difficoltà a deglutire ed al corretto transito del bolo alimentare nelle vie digestive superiori; può riguardare solo i cibi solidi, o anche quelli semiliquidi o liquidi. La disfagia indotta da radio-terapia può condurre a gravi complicanze come la polmonite ab ingestis. La secchezza delle mucose aggrava il deficit della funzione deglutitoria. Gli effetti della disfagia cronica sulla qualità della vita conseguenti alla radio-terapia sono importanti quanto la xerostomia permanente.

Esistono trattamenti preventivi (es. "la posizione del capo flesso") che devono iniziare prima del trattamento radioterapico o chemioterapico. Talvolta, gli effetti collaterali della chemioterapia impediscono al paziente di portare a termine un programma di esercizi di fisioterapia specifici per migliorare la deglutizione. Gli interventi compensatori terapeutici (es. la deglutizione sopraglottica o la manovra di Mendelsohn) sui deficit individuati, attraverso la valutazione strumentale, si rivelano migliorativi della funzionalità deglutitoria approssimativamente nel 75% dei pazienti trattati con radioterapia.

6.7 Trisma

La reazione infiammatoria con fibrosi dei muscoli masticatori in seguito all'irradiazione ad alte dosi di sedi della testa e del collo può portare allo sviluppo di trisma con difficoltà all'apertura della bocca e alla conduzione delle normali funzioni orali.

Il paziente lamenta dolore muscolare, articolare e difficoltà nell'apertura della bocca. Quindi, il paziente avrà problemi nella masticazione, nella fonetica e nel sottoporsi a trattamenti odontoiatrici. Alcuni esercizi di fisioterapia mandibolare per allenare l'apertura della bocca aiutano a prevenire il trisma muscolare o per lo meno a ridurre le sue conseguenze.

6.8 Carie dentale radioindotta

Il termine carie radioindotta viene spesso utilizzato per indicare un'intensa e rapida attività cariogena che si sviluppa in conseguenza della radioterapia, a causa di un insieme di fattori: secchezza orale, pH salivare acido, aumento dei batteri cariogeni.

Le alterate qualità e quantità della saliva non permettono la naturale remineralizzazione delle superfici dentali: lo smalto dentale diviene friabile e si frattura facilmente durante la masticazione. In caso di bordi dentali taglienti è buona norma arrotondarli per non traumatizzare i tessuti molli. La carie radioindotta può manifestarsi da 2 a 10 mesi dopo la fine della radioterapia. Tutto ciò provoca la rapida distruzione delle corone dentali con permanenza delle radici necrotiche che provocano spesso l'insorgenza di ascessi e flemmoni; tali complicanze infettive predispongono al rischio di insorgenza di osteoradionecrosi.

6.9 Infezioni orali

Il danno diretto ed indiretto ai tessuti da parte dei farmaci o della radioterapia con compromissione del sistema immunitario e interruzione delle barriere mucose, le modificazioni dei biofilm orali, la disfunzione delle ghiandole salivari con conseguente riduzione del flusso salivare, lo scadimento delle condizioni generali aumentano il rischio di infezioni da microrganismi residenti, opportunisti o acquisiti con facilitazione di tutte le condizioni infettive orali e rischio di diffusione sistemica.

Le infezioni batteriche (*Gram + Streptococcus spp.*, *Staphilococcus spp* e batteri opportunisti *Gram - E. coli*, *Enterobacteri*, *Pseudomonas*, *Neisseria*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Fusobacterium*) coinvolgono più frequentemente i tessuti gengivali, anche se tutta la superficie della mucosa è potenzialmente a rischio. Le infezioni della mucosa orale possono causare febbre e batteriemia sistemica. Il coinvolgimento dei batteri nella fase ulcerativa della mucosite orale è stato confermato da tempo. L'incidenza delle sepsi da batteri del cavo orale è maggiore nei pazienti sottoposti a chemio e radioterapia in presenza di mucosite. Più spesso le sepsi si verificano in pazienti sottoposti a trapianto di midollo; i batteri più spesso isolati sono *Streptococcus spp alfa-viridans* e *Staphylococcus aureus*. I quadri clinici di infezione orale dovrebbero essere sempre confermati dal risultato di test di laboratorio, utile anche per stabilire la sensibilità agli antibiotici.

In circa il 40% dei casi alla mucosite orale si associa un'infezione da miceti anche se in letteratura non è stata trovata un'associazione statisticamente significativa. Nella maggior parte degli isolamenti microbiologici dalla cavità orale è stato reperito *Candida albicans*, più raramente *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* ed *Aspergillus*. Nel 70% circa dei casi la candidosi orale coinvolge la lingua. Il rischio di infezioni fungine sistemiche è maggiore nel caso di grave e prolungata neutropenia (<500 neutrofili/ml).

Sono frequenti anche le infezioni primarie o secondarie da *Herpes simplex virus* (HSV) e le ricorrenze di infezione da *Varicella-Zoster Virus* (VZV) e da *Citomegalovirus* (CMV).

Clinicamente, le infezioni orali da HSV e da VZV sono caratterizzate da vescicole, erosioni e ulcerazioni della mucosa orale e della cute periorale con eritema e croste. Il quadro clinico di ulcere orali erpetiche può essere confuso con quello di una stomatite aftosa ricorrente, di sindromi di Stevens-Johnson da farmaci o di lesioni traumatiche. Non si rileva un'incidenza maggiore di infezione erpetica in caso di radioterapia. Lo specialista infettivologo dovrebbe essere coinvolto per l'adozione di specifici protocolli di trattamento.

Non vi è correlazione chiara fra sepsi e manovre invasive del cavo orale ed è per questo motivo che non vi sono raccomandazioni univoche sull'uso profilattico degli antibiotici nel caso di cure odontoiatriche. Le raccomandazioni esistenti per il trattamento profilattico in caso di procedure dentali invasive sono soprattutto empiriche, con poche prove scientifiche. Questo è giustificato dal fatto che

le procedure odontoiatriche causano batteriemie di breve durata rispetto a quanto le normali funzioni quotidiane come per esempio il masticare o il lavarsi i denti possono provocare.

Per la prevenzione di infezioni metastatiche durante le procedure odontoiatriche invasive si faccia riferimento alle linee guida dell'*American Heart Association* (AHA - 2007).

6.10 Osteoradionecrosi delle ossa mascellari

L'osteoradionecrosi è una grave complicanza delle radioterapie condotte nelle regioni della testa e del collo, con incidenza in circa 4% dei pazienti. L'irradiazione dell'osso (40-60 Gy o maggiore) causa danni permanenti alla microvascolarizzazione ossea e agli osteociti con fibrosi che conduce a ritardo e difficoltà nella guarigione di ferite ossee e necrosi ossea. La maggior parte dei casi di osteoradionecrosi insorge dopo traumi ossei o estrazioni dentali. I segni e i sintomi della condizione comprendono dolore, tumefazione, ulcerazione, mobilità ridotta della mandibola, fistolizzazione cutanea e deiscenza mucosa con esposizione di osso necrotico. Con lo studio radiologico, le aree affette evidenziano aree di trasparenza ossea poco definite con zone radioopache. Il trattamento iniziale comprende il trattamento dei focolai di infezione se presenti e debridement chirurgico con delicata irrigazione dei tessuti.

L'ossigenoterapia iperbarica può contribuire a migliorare il decorso dell'osteoradionecrosi, aumentando la tensione di ossigeno nei tessuti, stimolando la proliferazione vascolare e contrastando la proliferazione di alcune specie batteriche.

Nei pazienti a rischio, la valutazione orodentale accurata con trattamento adeguato delle infezioni dentoparodontali croniche o acute che termini almeno tre settimane prima dell'inizio della radioterapia consente la riduzione dell'incidenza dell'osteoradionecrosi.

6.11 Osteonecrosi delle ossa mascellari da farmaci antiriassorbitivi associati alle terapie oncologiche

Nei pazienti affetti da ipercalcemia maligna, metastasi ossee di tumori solidi di varia natura o mieloma multiplo e trattati con farmaci aminobisfosfonati o altri inibitori del riassorbimento osseo (con contemporanea assunzione o meno di agenti anti-angiogenetici), è possibile l'insorgenza di osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) correlata ai farmaci (denominata BRONJ se associata agli amino-bisfosfonati). Tale condizione si manifesta nelle fasi iniziali con alterazioni radiologiche a livello alveolare e/o con sintomi neurologici periferici facciali e successivamente con necrosi ossea ed esposizione dell'osso da deiscenza della mucosa soprastante

Recentemente sono stati descritti diversi casi di ONJ in pazienti oncologici in trattamento con farmaci anti-angiogenetici a cosiddetto target biologico (i.e. *bevacizumab*, *sunitinib*, *sorafenib*, in associazione o meno con bisfosfonati) o anche con farmaci potenzialmente alternativi ai bisfosfonati (i.e. *denosumab*).

Una delle peculiarità dell'ONJ è la localizzazione quasi esclusiva alle ossa mascellari. Le possibili cause di questo fenomeno non sono ancora del tutto conosciute, ma sono state ipotizzate, ad oggi, una serie di motivazioni, come di seguito riportate: turnover osseo dei mascellari fisiologicamente più elevato rispetto al restante scheletro; vascolarizzazione terminale della mandibola; presenza di un esile rivestimento muco-periosteale a protezione del sottostante tessuto osseo, facilmente soggetto a traumatismo; microflora/biofilm della cavità orale; caratteristica interfaccia dento-alveolare che predisporrebbe, in caso di malattia dento-parodontale (i.e. lesioni e ascessi periapicali, parodontiti) o chirurgia oro-dentale, all'esposizione del tessuto osseo sottostante.

Per la trattazione completa e le relative linee-guida preventive, diagnostiche e terapeutiche si rimanda alla specifica Raccomandazione n.10/2009 del Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1077_allegato.pdf) e all'Appendice ("*Prevenzione odontoiatrica e sicurezza dei trattamenti odontoiatrici nei pazienti con malattia neoplastica trattati con bisfosfonati, denosumab e antiangiogenetici*") del presente documento.

6.12 Graft-versus-host-disease

La GVDH o malattia da trapianto contro l'ospite è una complicanza importante del trapianto allogenico di cellule emopoietiche (HCT) e rimane la principale causa di mortalità nei pazienti in cui non recidiva il tumore primario. La GVHD può manifestarsi in una forma acuta o in una forma cronica. La malattia acuta si osserva solitamente entro i primi 100 giorni dopo il trapianto mentre la forma cronica si manifesta dopo questo periodo iniziale.

La cavità orale viene colpita dalla malattia in circa l'80% dei casi, con una ampia varietà di segni e sintomi che provocano complicanze significative a breve e lungo termine.

La GVHD cronica ha alcune tipiche caratteristiche cliniche, con coinvolgimento delle mucose, delle ghiandole salivari e della cute. Le lesioni orali hanno aspetto simile a quelle del lichen planus e sono caratterizzate da eritema, lesioni reticolari e ulcerative. Nel palato si possono osservare tipici mucoceli superficiali per l'infiammazione delle ghiandole salivari minori. Molti pazienti manifestano xerostomia e iposalivazione anche severa. I pazienti con GVHD cronica salivare sono a rischio per sviluppare complicanze infettive orali secondarie, come candidosi e carie dentale. La terapia steroidea locale comunemente impiegata provoca immunosoppressione mucosa e aumenta il rischio di sviluppare candidosi orali.

6.13 Bibliografia

Introduzione e informazioni sulle complicanze orali nei pazienti adulti oncologici

1. <http://www.tumori.net>
2. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, Report 2010: Cancer prevalence in Italy. Patients living with cancer, long-term survivors and cured patients. *Epidem prev* 2010; 34 (5-6) Suppl. 2; 1-188.
3. De Angelis et al. Cancer prevalence estimates in Italy from 1970 to 2010. *Tumori* 2010; 93: 392-397.
4. Peterson, D.E., Sonis, S.T. Oral complications of cancer chemotherapy. Present status and future studies. *Cancer Treatment Reports* 1982; 66: 1251-1256.
5. Systematic reviews of oral complications from cancer therapies, Oral Care Study Group, MASCC/ISOO: methodology and quality of the literature. *Support Care Cancer*. 2010;18:979-84. Epub 2010.
6. Fayle, S.A., Duggal, M.S., Williams, S.A. Oral problems and the dentists role in the management of paediatric oncology patients. *Dental Update* 1992; May: 152-159.
7. Shaw MJ, Kumar ND, Duggal M, Fiske J, Lewis DA and Kinsella T et al., Oral management of patients following oncology treatment: literature review, *Br J Oral Maxillofac Surg* 38 (5) 2000; 519-524.
8. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP, Rubenstein EB; Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004;100:1995-2025.
9. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004;4:277-284.
10. Sonis ST. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol* 2009;45:1015-20.
11. Sonis, ST, Kunz, A. Impact of improved dental services on the frequency of oral complications of cancer therapy for patients with non head and neck malignancies. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology*. 1988; 65: 19-22.
12. Joyston-Bechal, S. Prevention of Dental Diseases following Radiotherapy and Chemotherapy. *Int. Dent. J.* 1992; 42: 47-53.
13. Vaughan, E.D. An analysis of morbidity following major head and neck surgery with particular reference to mouth function. *Journal of Maxillofacial Surgery*. 1982; 10: 129-134
14. Schiødt M, Hermund NU. Management of oral disease prior to radiation therapy. *Support Care Cancer*. 2002 Jan;10(1):40-3.
15. Rutkauskas JS, Davis JW. Effects of chlorhexidine during immunosuppressive chemotherapy. A preliminary report. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol* 1993 76: 441-448.
16. Oral Complications of Cancer Treatment: What the Oncology Team Can Do. <<http://www.nidcr.nih.gov/OralHealth/Topics/CancerTreatment/OralComplicationsCancerOncology.htm>>
17. Clayman, L. Clinical controversies in oral and maxillofacial surgery: Part two. Management of dental extractions in irradiated jaws: a protocol without hyperbaric oxygen. *J Oral. Maxillofacial Surg.* 1997; 55: No. 3: 275-281.

18. Sheller, B, Williams, B, Orthodontic management of patients with haematological malignancies. *Am.J.Orthod.Dentofac.Orthop.* 1996; 109: 575- 80.
19. Di Liberto C, Caroprese M, Pizzo G, Compilato D, Fulfaro F, Rinaldi T, Lo Muzio L, Campisi G. Oral complications in patients with head and neck cancer after radio-chemotherapy. Mucositis and xerostomia - *Recenti Prog Med.* 2007 May; 98(5):302-14. Review. Italian
20. Peterson DE, Doerr W, Hovan A, Pinto A, Saunders D, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT. Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer.* 2010 Aug;18(8):1089-98.
21. Campisi, G, Di Fede, O, Musciotto, A, Lo Casto, A, Lo Muzio, L, Fulfaro, F, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): current dental management designs and issues in diagnosis. *Ann Oncol.* 2007. 18 Suppl 6: p. vi168-72.
22. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Raccomandazione per la prevenzione dell'osteonecrosi della mascella/mandibola da bisfosfonati. 2009 (Raccomandazione n. 10 Settembre 2009).
23. Fusco, V, Loidoris, A, Colella, G, Vescovi, P and Campisi, G. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) risk in breast cancer patients after zoledronic acid treatment. *Breast.* 2010. 19(5): p. 432-3; author reply 433-4.

7. CARATTERISTICHE CLINICHE E GUIDA DIAGNOSTICA PER LE COMPLICANZE ORALI DELLE TERAPIE ONCOLOGICHE

CONDIZIONE	ASPETTO CLINICO DELLE LESIONI	CARATTERISTICHE CLINICHE	CORRELAZIONE CON	
			CHEMIOTERAPIA	RADIOTERAPIA
Mucosite orale	<p>Segni clinici di mucosite orale</p> 	<ul style="list-style-type: none"> - stato infiammatorio della mucosa orale a rapida evoluzione destrutturante - aree di eritema della mucosa, con zone di erosione e ulcerazione rivestite o meno da pseudomembrane grigiastre giallastre - è possibile sanguinamento dalle zone ulcerate - algia anche severa che ostacola le normali attività orali: alimentazione, fonazione, deglutizione - possibili sovrainfezioni batteriche delle lesioni. <p>Scala WHO per la classificazione delle mucositi</p> <ul style="list-style-type: none"> - grado 0: nessun sintomo - grado 1: dolore orale senza ulcere - grado 2: dolore e ulcerazione, con possibilità di alimentazione normale - grado 3: possibilità di assunzione di soli alimenti liquidi - grado 4: necessità di supporto nutrizionale enterale o parenterale 	<ul style="list-style-type: none"> - comparsa e sviluppo delle lesioni solitamente entro una settimana dall'inizio del ciclo di chemioterapia; - guarigione completa in 2-3 settimane dopo la fine delle terapie. 	<ul style="list-style-type: none"> - comparsa e sviluppo delle lesioni 12-15 giorni dopo l'inizio della radioterapia; - guarigione più lenta.

CONDIZIONE	ASPETTO CLINICO DELLE LESIONI	CARATTERISTICHE CLINICHE	CORRELAZIONE CON	
			CHEMIOTERAPIA	RADIOTERAPIA
<p>Alterazioni del flusso salivare:</p> <p>IPOSCIALIA e XEROSTOMIA</p>	<p>segni clinici orali di iposcialia</p>  	<p>Con il termine iposcialia si intende la diminuzione obiettiva del flusso salivare; xerostomia è la sensazione soggettiva di secchezza della bocca.</p> <p>Con la riduzione del flusso la saliva diviene densa, vischiosa, schiumosa.</p> <p>Le mucose orali hanno aspetto asciutto ed è possibile osservare aree di eritema e erosione delle mucose; la patina della lingua aumenta di spessore.</p> <p>Il paziente ha difficoltà ad alimentarsi con cibi asciutti, a parlare, a deglutire.</p> <p>La secchezza orale predispone all'insorgenza di candidosi orale.</p> <p>La sensazione di secchezza può insorgere entro due settimane dall'inizio della terapia oncologica e può perdurare fino a oltre due anni dal termine delle terapie.</p>	<p>La secrezione salivare ritorna normale solitamente entro due mesi.</p>	<p>L'iposcialia perdura anche per due o più anni oltre il termine della radioterapia; in relazione alla dose somministrata e alla sede trattata può anche essere permanente (es.: ghiandole parotidi nel campo irradiato).</p>

CONDIZIONE	ASPETTO CLINICO DELLE LESIONI	CARATTERISTICHE CLINICHE	CORRELAZIONE CON	
			CHEMIOTERAPIA	RADIOTERAPIA
Candidosi orali	<p>candidosi eritematosa</p> 	<p>L'aumentato rischio di sviluppare infezione delle mucose orali da <i>Candida</i> spp. è correlato a</p> <ul style="list-style-type: none"> - effetto diretto ed immunosoppressore dei farmaci; - modifiche qualitative e quantitative dei biofilm orali; - riduzione del flusso e della composizione salivare. <p>Candidosi eritematosa: si osservano aree e chiazze rosse, di dimensioni variabili, diffuse a diverse sedi delle mucose orali.</p> <p>Candidosi pseudomembranosa: si osservano piccole papule bianche o giallastre, membranose, sovrapposte alla mucosa e asportabili con una spatola, costituite dalle colonie del micete.</p> <p>La cheilite angolare, con eritema e ragadi delle commessure labiali è provocata da <i>Candida</i> spp associata a batteri cutanei; si sviluppa quando la dimensione dell'occlusione è ridotta e gli angoli della bocca rimangono inumiditi da saliva contaminata dal micete.</p>	<p>Nei pazienti sottoposti a chemioterapie è più frequente la candidosi pseudomembranosa con erosione alle mucose e infiammazione periorale con cheilite angolare.</p>	<p>È più frequente la candidosi eritematosa, in particolare nei pazienti portatori di protesi dentali rimovibili.</p>
	<p>candidosi pseudomembranosa</p> 			
	<p>cheilite angolare</p> 			

CONDIZIONE	ASPETTO CLINICO DELLE LESIONI	CARATTERISTICHE CLINICHE	CORRELAZIONE CON	
			CHEMIOTERAPIA	RADIOTERAPIA
Infezioni orali e carie dentale	<p>infezione orale necrotizzante</p> 	<p>Le infezioni orali più frequenti nel malato oncologico in terapia sono le infezioni da virus erpetici e da citomegalovirus e le infezioni batteriche dei tessuti molli da microbi dei biofilm orali, più frequentemente di origine odontogena (ascessi, riacutizzazioni di infezioni periapicali croniche, ecc).</p>	<p>Infezioni da citomegalovirus, da HSV e da VZV.</p> <p>Infezioni odontogene.</p>	<p>Il rischio di insorgenza di carie dentali aumenta entro due settimane dall'inizio della radioterapia, sostenuto dalla proliferazione dei microbi cariogeni e dalla riduzione del flusso salivare.</p>
	<p>gengivostomatite erpetica</p> 	<p>L'insorgenza è correlata a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - effetto diretto ed immunosoppressore dei farmaci; - modifiche qualitative e quantitative dei biofilm orali; - riduzione del flusso e della composizione salivare. <p>Nelle infezioni da virus erpetici della mucosa orale si osservano solitamente vescicole talora confluenti, erosioni e ulcere da rottura del tetto vescicolare.</p>		
	<p>carie rampanti circonferenziale</p> 	<p>Le carie dentali, cd. <i>rampanti</i>, sono associate alla radioterapia e si sviluppano al colletto dei denti, con aspetto circonferenziale e evoluzione rapidamente destruyente.</p>		

CONDIZIONE	ASPETTO CLINICO DELLE LESIONI	CARATTERISTICHE CLINICHE	CORRELAZIONE CON	
			CHEMIOTERAPIA	RADIOTERAPIA
Gengivite e parodontiti	<p>gengivoparodontite marginale</p> 	<p>Nel paziente oncologico aumenta il rischio di insorgenza o di aggravamento di infezioni gengivoparodontali di origine marginale, per modifica dei biofilm orali, immunosoppressione, iposcialia.</p> <p>- nella gengivite semplice si osserva eritema gengivale e sanguinamento spontaneo o allo spazzolamento;</p> <p>- nella parodontite si verifica la distruzione del legamento parodontale e dell'osso alveolare, con recessione gengivale, sanguinamento, mobilità, dolore, migrazione dentale.</p>	<p>- gengivite acuta nel bambino;</p> <p>- pericoronite del terzo molare;</p> <p>- gengivite ipertrofico-iperplastica nei pazienti trattati con ciclosporina.</p>	<p>- gengivite acuta diffusa;</p> <p>- parodontiti rapidamente destruenti.</p>
Graft Versus Host Disease orale	<p>lesioni mucose da GVHD cronica orale</p> 	<p>Le lesioni orali della malattia da trapianto verso l'ospite (GVHD) si presentano con aree di eritema ed erosione, possibili ulcerazioni localizzate, lesioni lichenoidi o reticolari, con frequente evoluzione cronica successiva con fibrosi e rigidità della mucosa, grave iposcialia.</p> <p>Il paziente ha dolore, bruciore, difficoltà ad alimentarsi e va incontro a carie dentali rapidamente destruenti.</p>	<p>Frequente dopo trapianto eterologo di cellule midollari emopoietiche.</p>	

CONDIZIONE	ASPETTO CLINICO DELLE LESIONI	CARATTERISTICHE CLINICHE	CORRELAZIONE CON	
			CHEMIO TERAPIA	RADIO TERAPIA
Lesioni traumatiche delle mucose orali	<p>lesioni traumatiche della mucosa</p>  	<p>Si presentano come ulcere o erosioni dolenti della mucosa orale in corrispondenza di un elemento dentale acuminato o fratturato, di un restauro dentale incongruo o deteriorato.</p> <p>Sono il risultato della frizione dei tessuti duri contro la mucosa, sono molto dolenti e possono costituire porte di ingresso per infezioni da microrganismi o zone di inizio della mucosite.</p> <p>Sono più frequenti in caso di iposcialia con conseguente riduzione della lubrificazione orale e di dentatura mal conservata.</p>		

CONDIZIONE	ASPETTO CLINICO DELLE LESIONI	CARATTERISTICHE CLINICHE	CORRELAZIONE CON	
			CHEMIO TERAPIA	RADIO TERAPIA
Osteoradionecrosi	<p style="text-align: center;">osteoradionecrosi</p> 	<p>E' una grave complicanza delle radioterapie effettuate nelle regioni della testa e del collo; la maggior parte dei casi di osteoradionecrosi insorge dopo traumi ossei o estrazioni dentali. I segni e i sintomi della condizione comprendono dolore, tumefazione, ulcerazione, mobilità ridotta della mandibola, fistolizzazione cutanea e deiscenza mucosa con esposizione di osso necrotico. All'Rx si evidenziano aree di trasparenza ossea poco definite con zone opache.</p>		<p>Incidenza globale in circa 4% dei pazienti sotto posti a radioterapia con somministrazione di 40-60 Gy o maggiore.</p>
Osteonecrosi da farmaci antiassorbitivi e/o anti-angiogenetici	<p style="text-align: center;">osteonecrosi da amino-bisfosfonati</p>  <p style="text-align: center;">osteonecrosi da sunitinib (anti-angiogenetico)</p> 	<p>L'osteonecrosi delle ossa mascellari correlata ai farmaci (ONJ), si manifesta nelle fasi iniziali con alterazioni radiologiche a livello alveolare e/o con sintomi neurologici periferici facciali e successivamente con necrosi ossea ed esposizione dell'osso da deiscenza della mucosa soprastante.</p> <p>Le possibili cause scatenanti sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - terapie immunosoppressive concomitanti; - scarsa igiene orale; - traumi locali alla mucosa; - infezione dento-parodontale persistente; - trauma chirurgico da estrazioni dentali o altri interventi invasivi. <p>Per la minimizzazione del rischio di insorgenza è necessario adottare adeguati protocolli preventivi in caso di chirurgia orale.</p> <p>Vedi APPENDICE</p>	<p>Trattamento con farmaci aminobisfosfonati o altri inibitori del riassorbimento osseo in caso di ipercalcemia maligna, metastasi ossee, mieloma multiplo.</p> <p>Recentemente sono stati descritti diversi casi di ONJ in pazienti oncologici in trattamento con farmaci a cosiddetto target biologico anti-angiogenetico (i.e. <i>bevacizumab</i>, <i>sunitinib</i>, <i>sorafenib</i>, in associazione o meno con bisfosfonati).</p>	

RACCOMANDAZIONI E PERCORSI CLINICO-ASSISTENZIALI

L'implementazione di percorsi clinico-assistenziali specifici e adeguati ad affrontare le complicanze e gli effetti avversi orali delle cure oncologiche dovrebbe prevedere:

1. la disponibilità di raccomandazioni e protocolli scritti per le cure orali di routine fruibili dal personale medico e infermieristico coinvolto nelle cure e nell'assistenza ai malati oncologici
2. la presenza di un igienista dentale nel team oncologico, con l'obiettivo di monitorare le condizioni dei tessuti orali e provvedere le istruzioni preventive e curative necessarie al paziente
3. la disponibilità di un odontoiatra di riferimento in ciascun centro di terapie oncologiche per la valutazione dei pazienti con problemi orali complessi e l'esecuzione delle terapie specialistiche eventualmente necessarie

Le raccomandazioni vengono presentate in forma di tabella in cui viene riportato il riferimento bibliografico, il livello e la forza evidenziato dall'analisi della letteratura riportata; al termine del capitolo viene riportata la bibliografia completa di riferimento.

8.1 Raccomandazioni utili nel periodo precedente all'inizio delle cure oncologiche con chemioterapia e/o radioterapia

L'informazione adeguata del paziente a proposito della promozione della salute orale e delle eventuali complicanze delle cure oncologiche e della loro possibile prevenzione è parte integrante del percorso clinico-assistenziale oncologico. Il mantenimento di condizioni di salute dei tessuti e di adeguato comfort delle funzioni orali fa parte delle priorità terapeutiche del team oncologico, per il mantenimento di condizioni generali soddisfacenti e la promozione di un risultato terapeutico oncologico ottimale.

Al momento della diagnosi iniziale viene pianificata una visita odontoiatrica che ha come obiettivi:

- Identificare le malattie e i disturbi orali presenti e il potenziale rischio di malattie orodentali che potrebbero manifestarsi o aggravarsi con le terapie oncologiche; la visita orale comprende la valutazione di una radiografia delle arcate dentali;

- Identificare i potenziali foci infettivi orali da eradicare prima dell'inizio delle terapie oncologiche; è necessario valutare accuratamente i restauri dentali e le protesi presenti e stabilire la loro adeguatezza;

- Informare il paziente sui possibili effetti avversi orali delle terapie oncologiche e pianificare un programma di preparazione, assistenza e follow-up degli effetti avversi orali;

- Fornire al paziente opportune istruzioni per il mantenimento di adeguati standard di igiene orale con tecniche e strumenti personalizzati.

Schiodt, 2002 – 1, B

In caso di riscontro di patologia parodontale (gengivite, parodontite) è opportuna la prescrizione di un collutorio o un gel a base di clorexidina in soluzione senza alcol; alcune prove scientifiche suggeriscono che contribuisce alla riduzione dell'incidenza delle complicanze orali.

La posologia appropriata è 10 ml di collutorio allo 0,2% oppure 18 ml di collutorio allo 0,12% due volte al giorno per almeno una settimana prima dell'inizio delle terapie oncologiche.

La somministrazione di collutorio o gel alla clorexidina deve essere adottata come misura alternativa per il controllo dei biofilm orali nel caso in cui lo spazzolamento dentale non sia eseguibile per la presenza di lesioni dolenti.

L'impiego di collutori alla clorexidina con formulazioni preventive nei confronti delle discolorazioni orali consente di ottenere effetti antisettici analoghi riducendo l'effetto avverso della pigmentazione delle superfici orali.

Rutkauskas, 1993 – 2, B

<http://www.nidcr.nih.gov/> – 3, C

Laing 2008 – 3, C

Cortellini – 2, B

L'intervento terapeutico odontoiatrico da eseguire prima dell'inizio delle cure oncologiche comprende:

- restauro degli elementi dentali cariati con idonea prognosi, preferibilmente con materiali di tipo permanente o con cementi vetroionomerici;
- arrotondamento, levigatura e lucidatura delle parti acuminata e taglienti dei denti naturali, dei restauri conservativi e protesici, in modo che non siano causa di trauma e lesione per le mucose orali;
- ove opportuno, valutazione e correzione di protesi complete o parziali rimovibili, in modo che non provochino lesioni mucose; durante il periodo attivo di terapia oncologica è opportuno che non vengano portate, almeno, durante il riposo notturno;
- estrazione chirurgica degli elementi dentali con prognosi dubbia o infausta con tecnica che assicuri il minore trauma ai tessuti e, se possibile, con chiusura primaria della ferita estrattiva; gli elementi dentali con lesioni periapicali croniche non sintomatiche raramente vanno incontro a complicanze in seguito alle terapie oncologiche; è necessaria in questa fase l'estrazione degli elementi dentali in rapporto di continuità con tumori primari intraorali; il paziente deve essere adeguatamente informato sui possibili rischi di infezione e osteoradionecrosi, in caso di estrazioni dentali nel periodo della chemioterapia o immediatamente prima o dopo le radioterapie; le estrazioni dentali dovrebbero essere preferibilmente completate tre settimane prima dell'inizio delle terapie oncologiche, e, comunque, non meno di dieci giorni prima;
- sospensione dei trattamenti ortodontici e rimozione degli apparecchi ortodontici fissi per evitare traumi ai tessuti orali;
- rilevazione di un'impronta delle arcate dentali per modelli di studio nel caso venga prevista la realizzazione di trays per il trattamento con gel terapeutici orali o protesi e otturatori per la correzione di mutilazioni chirurgiche.

Clayman, 1997 – 3, C

Sheller, 1996 – 3, C

Peters, 1993 – 4, B

<http://www.nidcr.nih.gov/> - 3, C

8.2 Raccomandazioni utili nel periodo in cui sono in corso le cure oncologiche con chemioterapia e/o radioterapia

Il team oncologico insieme all'odontoiatra e all'igienista dentale provvedono al monitoraggio e al supporto delle condizioni di salute orali del paziente durante la fase di terapia attiva antineoplastica. Lo staff infermieristico deve essere addestrato alle pratiche di igiene orale quotidiana per i pazienti non in grado di provvedere autonomamente. E' opportuno identificare un infermiere di riferimento al momento del primo accesso del paziente alla struttura (*primary nurse*).

La mucosite orale è una condizione patologica molto fastidiosa e spiacevole ed è importante rassicurare il paziente sul fatto che la condizione è temporanea e si risolve in relativamente breve tempo.

Durante il periodo di disturbi e fastidio orale è importante evitare alcuni cibi, bevande e prodotti per l'igiene orale che possono irritare le mucose orali: alimenti di consistenza dura e friabile, cibi piccanti, frutta e verdure acide, succhi di frutta, bevande gasate o alcoliche, dentifrici con aromi forti e collutori alcolici; alcuni di questi cibi e bevande sono particolarmente dannosi nei pazienti con iposcizia perchè favoriscono fenomeni di erosione dentale acida.

Il medico e l'infermiere che hanno in carico il paziente provvedono alle informazioni di educazione sanitaria e alla verifica del livello di apprendimento raggiunto dal paziente. E' consigliato l'impiego di fogli informativi che aiutano il paziente a mantenere anche a domicilio continuità nella prevenzione o trattamento.

Durante la fase di terapia oncologica è fondamentale mantenere condizioni di igiene orale ottimale.

- lo spazzolamento dentale può essere condotto con uno spazzolino di durezza media o con spazzolino elettrico, con impiego aggiuntivo di filo o spazzolino interdentale;
- in caso di lesioni mucose e dolore durante lo spazzolamento è suggerito l'impiego temporaneo di spazzolini molto morbidi;
- le protesi rimovibili devono essere risciacquate dopo i pasti e pulite giornalmente con uno spazzolino; durante le ore notturne non devono essere portate e devono venire immerse in soluzione di clorexidina una volta al giorno;
- nel caso in cui le normali manovre di igiene orale risultino troppo dolorose, è possibile utilizzare tre o quattro volte al giorno apposite spugnette intraorali o compresse di garza imbevute di collutorio alla clorexidina senza alcol.

Sicilia, 2003 – 3, C

Robinson, 2005 – 1, A

Borowski, 1994 – 2, B

Sweeney, 2010 – 2, B

E' raccomandato l'impiego di clorexidina in soluzione senza alcol, in aggiunta o in alternativa, allo spazzolamento se le comuni manovre di igiene orale non sono sufficienti per la rimozione della placca dentale.

La soluzione allo 0,2% può venire diluita al cinquanta per cento se provoca bruciore alle mucose.

L'impiego di collutori alla clorexidina senza alcol e con formulazioni preventive nei confronti delle discolorazioni orali consente di ottenere effetti antisettici analoghi riducendo l'effetto avverso della pigmentazione delle superfici orali.

Può essere utile l'impiego di collutorio contenente fluoruri (125-250 ppm); è stato proposto anche l'impiego a scopo preventivo di collutori contenenti enzimi di derivazione salivare e colostro.

Laing 2008 – 3, C

Cortellini – 2, B

Nei pazienti trattati con radioterapia che sviluppano compromissioni della capacità alimentare, è necessario il supporto nutrizionale con alimenti ipercalorici e spesso cariogeni.

In questi pazienti è importante prevenire l'insorgenza di carie dentale mediante opportuni consigli nutrizionali (risciacquo della bocca dopo l'alimentazione) e l'impiego di fluoruri in forma di collutorio senza alcol (es. 0,05 NaF, una volta al giorno) o gel e pasta dentifricia (5.000 ppm, due volte al giorno) o gel a base di fluoruri amminici al 1,26%.

Meurman 2010 – 3, C

Borowski 1994 – 2, B

Le cure dentali invasive devono essere, per quanto possibile, evitate durante la fase attiva della terapia oncologica per il rischio di infezione sistemica e la compromissione orale soggettiva del paziente.

In caso di necessità terapeutiche urgenti è opportuno il consulto con il team oncologico e la valutazione preventiva delle condizioni ematologiche.

Le estrazioni dentali sono sempre controindicate dopo la radioterapia effettuata in zona testa e collo e la loro necessità dovrebbe essere prevenuta con un attento protocollo preventivo.

Raut 2001 – 3, C

8.2.1 Somministrazione di farmaci antivirali e antimicotici

Per la prevenzione delle infezioni orali o delle ricorrenze di infezione da virus erpetico nei pazienti ad alto rischio trattati con trapianto di midollo emopoietico vengono prescritti farmaci antivirali adatti, ad es acyclovir 800-1600 mg/die per os oppure 15 mg/Kg/die i.v..

Epstein 1996 – 3, C

Prentice 1997 – 3, C

Momin 1995 – 3, C

Nei pazienti che effettuano chemio e/o radioterapie vi è un rischio aumentato di sviluppare infezioni orali da miceti; le terapie antimicotiche dovrebbero essere utilizzate dopo aver diagnosticato una infezione orale da candida, utilizzando preferibilmente farmaci per uso topico per il ridotto rischio di effetti indesiderati.

I risultati degli studi non sono, tuttavia, concordi riguardo all'efficacia delle terapie topiche, quindi, alcuni Centri oncologici preferiscono impiegare antimicotici per via sistemica.

Viene raccomandato l'impiego dei seguenti farmaci antimicotici, in alternativa:

- nistatina, sospensione orale, 100.000 UI per ml, 4 volte al giorno per almeno sette giorni e continuando per 48 ore dopo la risoluzione delle lesioni;
- miconazolo gel orale, 24mg/ml, applicare 10 ml 4 volte al giorno, continuando per 48 ore dopo la risoluzione delle lesioni;
- gli antimicotici per via sistemica hanno maggiore efficacia dimostrata; in caso di candidosi orofaringea di media o elevata gravità viene raccomandato l'impiego di fluconazolo, in compresse o sospensione, 50 mg al giorno per 7-14 giorni

Miconazolo e fluconazolo sono controindicati se il paziente assume anticoagulanti orali o statine.

In caso di infezione micotica, è di grande importanza una corretta igiene delle protesi rimovibili, che dovrebbero venire pulite con uno spazzolino da denti e soluzione di clorexidina o di ipoclorito diluito; se non controindicato, può essere applicato miconazolo gel sulla superficie di contatto mucosa, prima dell'inserzione.

Ramirez 1997 – 3, C

Lalla R 2010 – 1, A

Taylor 1996 – 3, C

Meurman 2010 – 3, C

Pappas 2009 – 1, A

Pemberton 1998 – 3, C

8.2.2 Controllo della mucosite orale

Diversi tipi di intervento possono essere utili per il controllo della mucosite nei pazienti adulti; la forza delle prove scientifiche è variabile e correlata al tipo di tumore e al protocollo di chemio o radioterapia:

- l'igiene orale accurata e intensiva riduce la gravità della mucosite; le tecniche di igiene orale personale dovrebbero evitare traumi e lesioni alle mucose "brush often, brush gently";
- i denti e i restauri deteriorati, acuminati e traumatizzanti possono esacerbare la mucosite e devono essere corretti;
- è raccomandato l'impiego di collutorio alla benzidamina cloridrato 15% che è in grado di ridurre la frequenza e la gravità della mucosite. La posologia consigliata è 15ml da quattro a otto volte al giorno iniziando prima della radioterapia, continuato per due o tre settimane dopo;
- non è stato dimostrato che collutori alla clorexidina siano efficaci per la prevenzione o il trattamento della mucosite e, pertanto, non sono raccomandati, in assenza di indicazioni specifiche;
- non vi sono prove consistenti di efficacia nei confronti dell'impiego locale o sistemico di: corticosteroidi, sucralfato, allopurinolo, prostaglandine, aciclovir, acido ialuronico e altri prodotti per uso topico il cui utilizzo a scopo sintomatico non è tuttavia sconsigliato;
- non è raccomandata l'applicazione topica di antibiotici in pasta o in compresse diluite in acqua;
- l'impiego della radioterapia a modulazione di intensità e di schermi per la mucosa dovrebbe essere incentivato poichè il loro impiego diminuisce la gravità della mucosite;
- in caso di chemioterapia con 5-fluorouracile viene raccomandato il criotrattamento della mucosa orale mantenendo in bocca ghiaccio tritato per 30 minuti prima dell'infusione.

Worthington 2011 – 1, A

Treister 2007 – 3, C

Stockman 2006 – 2, B

SIGN 90 2006 – 1, A

Keefe 2007 – 1, A

Epstein 2001 – 2, B

Il trattamento i.v. con palifermina (KGF-keratinocyte growth factor-1) è in grado di prevenire la mucosite (a una dose di 60 g/kg per 3 giorni prima del trattamento condizionante e nei tre giorni successivi il trapianto) nei pazienti che ricevono panirradiazione o chemioterapia ad alto dosaggio in preparazione del trapianto di cellule staminali; l'impiego locale di KGF-1 come collutorio non fornisce alcun beneficio

Stockman 2006 – 3, C

Keefe 2007 – 3, C

Come ulteriori trattamenti palliativi dei sintomi orali durante la fase acuta della mucosite, è possibile utilizzare come collutorio una soluzione di lidocaina al 2% prima dei pasti; nei casi gravi viene suggerito di impiegare terapie sistemiche del dolore, ad esempio morfina al 2% o simili oppioidi.

Treister 2007 – 3, C

8.2.3 Controllo della iposcialia-xerostomia

La xerostomia ha un effetto negativo sulla qualità della vita del paziente oncologico e sulle possibilità di prevenzione delle malattie, delle complicanze e degli effetti orali negativi delle cure oncologiche.

La funzione parotidea può essere parzialmente mantenuta con la radioterapia con risparmio della ghiandola controlaterale. Per la riduzione della iposcialia e il conseguente miglioramento della qualità della vita si consiglia sempre la minimizzazione della dose di esposizione per le ghiandole parotidi, con metodi quali la IMRT o le tecniche 3D conformali.

La somministrazione di amifostina ha evidenziato la capacità di protezione dal danno radioindotto alla ghiandole salivari, sia nell'immediato periodo postirradiazione sia a medio termine; non esistono tuttavia dati sufficienti per valutare l'efficacia a lungo termine.

Ship 1997 – 3, C

SIGN 90 2006 – 1, A

Chambers 2007 – 3, C

Eisbruch 2007 – 3, C

Jensen 2010 – 1, A

Schuchter 2002 – 3, C

NICE 2004 – 1, A

Stimolazione della secrezione salivare

Se è presente una funzione salivare residua, viene raccomandato l'utilizzo di pilocarpina a somministrazione sistemica come stimolatore della secrezione, purchè non vi siano controindicazioni mediche; l'effetto massimo si raggiunge dopo circa due mesi di trattamento e solo circa metà dei pazienti trattati risponde alla terapia.

La dose utile è di 5-10 mg per os, tre volte al giorno; la dose deve essere minimizzata in caso di effetti avversi.

Non vi sono prove scientifiche adeguate per raccomandare l'impiego della pilocarpina durante la radioterapia.

Nonostante vi siano limitate prove, può essere utile la stimolazione salivare ottenuta con l'impiego di gomme da masticare con dolcificanti non cariogeni (xilitolo).

L'agopuntura ha pochi effetti avversi e può migliorare la secrezione salivare aumentando il flusso salivare quando presente un certo grado di funzione ghiandolaire residua.

Sono state recentemente proposti e testati dispositivi elettronici intraorali per l'aumento della secrezione attraverso la stimolazione elettrica diretta dell'innervazione sensitiva orale (Saliwell).

Davies 2007 – 2, C

Johnson 1993 – 3, C

LeVeque 1993 - 2, B

SIGN 90 2006 – 1, A

Nieuw Amerongen 2003 – 3, C

Jensen 2010 – 2, B

Strietzel 2011 – 2, B

Sostituti salivari

L'impiego di sostituti della secrezione salivare irrimediabilmente perduta è per molti pazienti l'unica possibilità disponibile, impiegando frequenti sorsi di acqua o spray di acqua o prodotti specifici.

Vi sono diversi prodotti in commercio con l'obiettivo di replicare la funzione idratante e lubrificante per la mucosa orale della saliva ed eventualmente l'azione anticariogena e antimicrobica.

I prodotti contengono varie miscele di polimeri, polisaccaridi o lipidi, addizionati con fluoruri, elettroliti ed enzimi di origine salivare, senza tuttavia adeguate prove scientifiche che possano evidenziare la migliore efficacia di una o l'altra delle formulazioni proposte; si consiglia ai pazienti di valutare quello che meglio si adatta alle proprie necessità.

Il miglioramento della sensazione di secchezza orale ottenuto con l'impiego dei sostituti salivari è temporaneo, con un modesto vantaggio evidenziato dai prodotti in forma di gel.

Jensen 2010 – 2, B

Nieuw Amerongen 2003 – 3, C

Porter 2010 – 3, C

Epstein 1999 – 2, B
Kirstila 1996 – 3, C
Shahdad 2005 – 2, B

8.3 Raccomandazioni utili nel periodo successivo al completamento delle cure oncologiche con chemioterapia e/o radioterapia

L'odontoiatra individuato dal team oncologico si occupa di mantenere le condizioni di salute orale del paziente, prevenire le complicanze successive alle cure oncologiche e correggere i disturbi eventualmente insorti in seguito alle cure.

L'odontoiatra e l'igienista dentale rinforzano le informazioni e i consigli sugli effetti negativi a lungo termine delle cure oncologiche effettuate per il mantenimento della salute orale ed il benessere del paziente.

Per i pazienti affetti da xerostomia, trisma, GVHD cronica grave o mucosite grave sono raccomandati controlli odontoiatrici trimestrali.

I pazienti affetti da GVHD hanno un aumentato rischio di insorgenza di tumori maligni orali e richiedono controlli frequenti.

E' opportuno fornire adeguate informazioni sulla dieta e l'alimentazione, in particolare nei pazienti con iposcialia, GVHD e mucosite cronica, in particolare sul consumo di zuccheri e alimenti acidi.

Viene raccomandata la prescrizione di un collutorio contenente fluoruri per aumentare la prevenzione topica della carie dentale.

L'igiene orale insufficiente e la salute dento-parodontale scadente, nel periodo successivo alla radioterapia, aumentano il rischio di osteoradionecrosi.

AAPD, 2008 – 1, A

Euvrard, 2003 – 2, B

BASCD, 2009 – 1, A

Bondestam, 1996 – 2, B

Katsura K, 2008 – 2, B

Cure dentali dopo la chemio-radioterapia

I pazienti in chemioterapia di mantenimento dovrebbero effettuare un esame emocromocitometrico completo entro le 24-48 ore prima di qualsiasi trattamento dentale invasivo.

I risultati dell'esame dovrebbero essere discussi con il team oncologico per valutare l'atteggiamento da adottare e assumere le adeguate precauzioni.

Chirurgia orale

Nei pazienti che hanno effettuato radioterapia, le estrazioni dentali sono da evitare per l'elevato rischio di osteoradionecrosi (ORN).

Una recente revisione sistematica ha stimato l'incidenza totale di ORN dopo l'estrazione del dente in pazienti irradiati al 7%; se le estrazioni venivano effettuate in regime di ossigeno terapia iperbarica profilattica, l'incidenza era ridotta al 4%, mentre alle estrazioni dentali con terapia antibiotica preventiva conseguiva osteoradionecrosi nel 6% dei casi.

Anche nel caso di terapia associata con farmaci bisfosfonati il rischio di osteonecrosi da inibitori ossei è elevato dopo interventi di estrazione dentale.

Anche se non esistono prove scientifiche conclusive, vi è generale consenso per raccomandare la somministrazione profilattica di antibiotici in maniera continuativa fino al completamento della guarigione, in caso di chirurgia orale estrattiva; i farmaci di scelta sono l'amoxicillina o l'amoxicillina associata ad acido clavulanico o il metronidazolo nei pazienti allergici alla penicillina.

Prima degli interventi invasivi è raccomandato l'impiego di collutorio alla clorexidina 0,2% senza alcol.

E' raccomandato l'utilizzo di anestetico locale con bassa concentrazione di vasocostrittore o senza vasocostrittore al fine di diminuire il rischio di osteoradionecrosi.

Le estrazioni dovrebbero essere condotte con tecnica minimamente traumatica ed è opportuno cercare di ottenere la chiusura primaria della ferita nei tessuti molli.

In caso di rischio elevato di osteoradionecrosi (immunodeficienza, malnutrizione, dose somministrata superiore a 60Gy, elevato frazionamento della dose, previsione di trauma locale elevato, parodontite) è opportuno considerare il mantenimento dell'elemento con terapia canalare e restauro o amputazione coronale.

Nabil 2011 – 1, A

Ruggiero 2006 – 2, B

Koga 2008 – 2, B

Maxymiw 1991 – 2, B

Clayman, 1997 – 2, B

Cure restaurative dentali

Le terapie restaurative della dentatura dovrebbero essere posposte al momento in cui il paziente è in remissione della malattia oncologica primaria.

Nei pazienti affetti da iposcialia-xerostomia da pregressa radioterapia, è elevata l'incidenza di carie dentali cervicali che possono compromettere gravemente la dentatura e la funzione masticatoria, in particolare se il paziente non aderisce adeguatamente ai suggerimenti preventivi.

In questi pazienti è opportuno provvedere prontamente al restauro conservativo delle lesioni cariose che si sviluppano; l'esecuzione dei restauri protesici con corone complete potrà essere realizzato solo se il paziente è in grado di mantenere adeguati standard igienici e preferibilmente con margini subgengivali.

I restauri dentali conservativi dovrebbero essere funzionali e con estetica accettabile; quando utile, dovrebbero essere impiegati materiali a rilascio di fluoruri; i materiali vetroionomerici convenzionali hanno evidenziato una minore durata nei pazienti sottoposti a radioterapia, rispetto ai vetroionomerici a base resinosa, ai compositi e all'amalgama.

Hong 2010 – 2, B

Chung 2006 – 2, B

Cure parodontali

I pazienti che hanno effettuato radioterapia nel distretto testa-collo hanno un aumentato rischio di perdita patologica di attacco parodontale; la capacità di riparazione dei tessuti parodontali è ridotta dopo l'irradiazione diretta e si osserva il progressivo allargamento dello spazio parodontale, la distruzione della lamina dura alveolare e la perdita progressiva di attacco.

Il rischio di infezione parodontale viene, inoltre, aumentato dalla iposcialia con aumento dell'accumulo di biofilm e modifica della composizione della flora batterica.

La patologia parodontale dovrebbe essere trattata adeguatamente, con minimo trauma alle strutture adiacenti e ai tessuti molli.

Sono utili sedute di rinforzo della motivazione del paziente al mantenimento dell'igiene orale, istruzioni di igiene orale personalizzate e trattamento di igiene orale professionale.

Follow up: a fini preventivi e per il mantenimento della salute parodontale, è utile un programma di richiami da parte dell'igienista dentale, la cui frequenza viene stabilita su base individuale.

Galler 1992 – 3, C

Yusof 1993 – 3, C

Epstein 2001 – 2, B

Al-Nawas 2006 – 2, B

Marques 2004 – 2, B

Kielbassa 2006 – 2, B

Cure protesiche

Le protesi rimovibili parziali o totali dovrebbero essere, se possibile, evitate; questi manufatti contribuiscono alla ritenzione di placca e all'insorgenza di malattia orale, particolarmente se il paziente è affetto da iposcialia.

Nel caso in cui le protesi rimovibili siano indispensabili per la riabilitazione della funzione masticatoria e della vita sociale di relazione del paziente, sarà opportuno realizzarle con modalità che non promuovano l'insorgenza di patologia e fornendo adeguate istruzioni preventive al paziente.

Finlay 1992 – 2, B

Impianti osteointegrati

Gli impianti osteointegrati consentono il miglioramento della stabilità delle protesi fisse e rimovibili.

L'utilizzo di routine degli impianti zigomatici non viene consigliato, per la limitata quantità di prove scientifiche positive; anche l'impiego di ossigenoterapia iperbarica preventiva al posizionamento di impianti nei pazienti irradiati evidenzia prove limitate di efficacia.

Non viene raccomandato il posizionamento di impianti nei pazienti trattati con bisfosfonati per motivi oncologici, per il possibile aumento del rischio di osteonecrosi.

Esposito 2005 – 1, A

Esposito 2008 – 1, A

8.4 Bibliografia

Raccomandazioni utili nel periodo precedente all'inizio delle cure oncologiche con chemioterapia e/o radioterapia

24. Schiodt M, Hermund NU. Management of oral disease prior to radiation therapy. Support Care Cancer. 2002 Jan; 10(1):40-3.
25. Rutkauskas JS, Davis JW. Effects of chlorhexidine during immunosuppressive chemotherapy. A preliminary report. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol 1993; 76: 441-448.
26. Oral Complications of Cancer Treatment: What the Oncology Team Can Do. <<http://www.nidcr.nih.gov/OralHealth/Topics/CancerTreatment/OralComplicationsCancerOncology.htm>>.
27. Laing E, Ashley P, Gill D, Naini F. An Update on oral hygiene products and Techniques. Dental Update 2008; 35; 270-279.
28. Cortellini P Labriola A, Zambelli R, Prato GP, Nieri M, Tonetti MS. Chlorhexidine with an anti discoloration system after periodontal flap surgery: a cross-over, randomized, triple-blind clinical trial. J Clin Periodontol. 2008 Jul;35(7):614-20.
29. Clayman, L. Clinical controversies in oral and maxillofacial surgery: Part two. Management of dental extractions in irradiated jaws: a protocol without hyperbaric oxygen. J Oral. Maxillofacial Surg. 1997; 55: No. 3: 275-281.
30. Sheller, B, Williams, B, Orthodontic management of patients with hematological malignancies. Am.J.Orthod.Dentofac.Orthop. 1996; 109: 575- 80.
31. Peters E, Monopoli M, Woo SB, Sonis S., Assessment of post-endodontic asymptomatic periapical radiolucencies in bone marrow transplant recipients. Oral Surg. Oral Med. Oral Path. 1993; 76: 45-48.
32. Oral Complications of Cancer Treatment: What the Oncology Team Can Do. <<http://www.nidcr.nih.gov/OralHealth/Topics/CancerTreatment/OralComplicationsCancerOncology.htm>>.

Raccomandazioni utili nel periodo in cui sono in corso le cure oncologiche con chemioterapia e/o radioterapia

33. Sicilia A, Arrequi I, Gallego M, Cabezas B, Cuesta S. Home oral hygiene revisited. Options and advice. Oral Health Preventive Dent 2003; 1: 407-422.
34. Robinson PG, Deacon SA, Deery C at al. Manual versus powered toothbrushing for oral health. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2.
35. Borowski E, Benhamon, E, Pico JL, Laplanche A, Margainaud JP, Hayat M. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation. A randomised controlled trial comparing two protocols of dental care. Oral Oncol Eur J. Cancer. 1994; 30B: 93-97.
36. Sweeney P, Davies A. Oral hygiene, in Davies A, Epstein J (eds) Oral Complications of Cancer and its Management, 2010; pp 43-51. Oxford University Press, Oxford
37. Laing E, Ashley P, Gill D, Naini F. An Update on oral hygiene products and Techniques. Dental Update 2008; 35; 270-279.
38. Cortellini P Labriola A, Zambelli R, Prato GP, Nieri M, Tonetti MS. Chlorhexidine with an anti discoloration system after periodontal flap surgery: a cross-over, randomized, triple-blind clinical trial. J Clin Periodontol. 2008 Jul;35(7):614-20
39. Meurman JH, Gronroos L. Oral and dental health care of oral cancer patients: hyposalivation, caries and infections. Oral Oncology 2010; 46: 464-467.

40. Raut A, Huryn JM, Hwang FR, Zlotolow IM. Sequelae and complications related to dental extractions in patients with hematologic malignancies and the impact on medical outcome. *Oral surg, oral med, oral path, oral rad* 2001; 92 (1): 49-55.

Somministrazione di farmaci antivirali e antimicotici

41. Epstein, J.B., Ransier, A., Sherlock, C.H., Spinelli, C.H., Reece, D. Acyclovir prophylaxis of oral herpes virus during bone marrow transplantation. *Eur J Cancer B. Oral Oncol* 1996b; 32: 158-162.
42. Prentice HG, Gluckman E, Powles RL., Ljungman P, Milpied NJ, Camara R, et al. Long-term survival in allogeneic bone marrow transplant recipients following acyclovir prophylaxis for CMV infection. The European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 129-133.
43. Momin F, Chandrasekar PH. Antimicrobial prophylaxis in bone marrow transplantation. *Ann Intern Med.* 1995 Aug 1; 123(3):205-15.
44. Ramirez-Amador V, Silverman, S. Jnr., Mayer P, Tyler, Quivey, J. Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and pharyngeal radiation therapy. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Radiol Endod* 1997; 84: 149-153.
45. Lalla R, Latortue M, Hong C Ariyawardana A, D'Amato-Palumbo S et al. A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer* 2010; 18:985-992.
46. Meurman JH, Gronroos L. Oral and dental health care of oral cancer patients: hyposalivation, caries and infections. *Oral Oncology* 2010; 46: 464-467.
47. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis:2009 update by the Infectious diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 48:503-535.
48. Pemberton, M.N., Sloan, P., Ariyaratnam, S., Thakker, N.S., Thornhill, M.H. Derangement of warfarin anti-coagulation by miconazole oral gel. *BDJ*, 1998, 184; 2:68-69.

Controllo della mucosite orale

49. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, McCabe MG, Meyer S, Khalid T. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 4. Art. No.: CD000978.
50. Treister N, Sonis S. Mucositis: biology and management. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 15:123-129.
51. Stockman MA, Spijkervet FKL, Boezen HM, Schouten JP, Roodenburg JLN, de Vries EGE. Prevention Intervention Possibilities in Radiotherapy- and Chemotherapy-induced Oral Mucositis: results of Meta-analyses *J Dent Res* 2006; 85(8):690-700.
52. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 90. Diagnosis and management of head and neck cancer. A national clinical guideline. 2006. Available from www.sihn.ac.uk.
53. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007. 109(5):820-31.
54. Epstein JB, Silverman SJr, Paggiarino DA, Crockett S, Schubert MM, Senzer NN, et al. Benzylamine HCL for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results

from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer* 2001; 92(4): 875-85.

Controllo dell' iposcialia-xerostomia

55. Ship JA, Eisbruch A, D'Hondt E. Parotid sparing study in head and neck cancer patients receiving bilateral radiation therapy: one year results. *J.Dent.Res.* 1997; 76(3): 807-813.
56. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 90. Diagnosis and management of head and neck cancer. A national clinical guideline. 2006. Available from www.sihn.ac.uk.
57. Chambers MS, Rosenthal DI, Weber RS. Radiation-induced xerostomia. *Head and Neck* 2007; 29: 58-63.
58. Eisbruch A. Reducing xerostomia by IMRT: what may, or may not, be achieved. *J Clin Oncol* 2007. 25: 4862-4.
59. Jensen SB, Pedersen A, Vissink A, Andersen E, Brown C et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Support Care Cancer* 2010; 18:1061-1079.
60. Schuchter IM, Hensley ML, Meropol NJ et al., Update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2002; 20:2895-2903.
61. National Institute for Clinical Excellence. Improving Outcomes in Head and Neck Cancers. London 2004
62. Davies AN, Shorthose K. Parasympathomimetic drugs for the treatment of salivary gland dysfunction due to radiotherapy. *Cochrane Database Sys Rev* 2007; issue 3.
63. Johnson, J.T., Ferretti, G.A., Nethery, W.J., Valdez, I.H., Fox, P.C. et al. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *New Engl J Med.* 1993; 329: 390-395
64. LeVeque FG, Montgomery, M, Potter, D, Zimmer, MB, Rieke, JW et al. A multicenter randomised, double-blind, placebo- controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation induce xerostomia in head and neck cancer patients. *J Clinical Oncology* 1993; 11:1124-1131
65. Nieuw Amerongen AV, Veerman ECI. Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies. *Support Care Cancer* 2003; 11: 226-231.
66. Strietzel FP et al Efficacy and safety of an intraoral electrostimulation device for xerostomia relief: a multicenter, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2011 Jan;63(1):180-90. doi: 10.1002/art.27766. (3-C).
67. Nieuw Amerongen AV, Veerman ECI. Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies. *Support Care Cancer* 2003; 11: 226-231.
68. Porter SR, Fedele S, Habbab KM. Xerostomia in head and neck malignancy. *Oral Oncology* 2010; 46: 460-463.
69. Epstein JB, Emerton S, Le ND, Stevenson-Moore P. A double-blind crossover trial of Oral Balance gel and Biotene toothpaste versus placebo in patients with xerostomia following radiation therapy. *Oral Oncology* 1999; 35; 2:132-137.
70. Kirstila, V, Lenander-Lumikari, M, Soderling, E, Tenovu, J. Effects of oral hygiene products containing lactoperoxidase, lysozyme and lactoferrin on the composition of whole saliva and on the subjective oral symptoms in patients with xerostomia. *Acta Odontol Scand* 1996; 54: 391-397.

71. Shahdad SA, Taylor C, Barclay SC, Steen IN, Preshaw PM. Double-blind, crossover study of Biotene Oralbalance and BioXtra systems as salivary substitutes in patients with post-radiotherapy xerostomia. *European J Cancer Care* 2005; 14: 319-326.

Raccomandazioni utili nel periodo successivo al completamento delle cure oncologiche con chemioterapia e/o radioterapia

72. AAPD – Guideline on management of pediatric patients receiving chemotherapy, hematopoietic cell transplantation and/or radiation 2008
73. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N England Journal of Medicine* 2003; 348(17):1681-91.
74. Department of health – delivery of better oral health – an evidence based toolkit for prevention. BASCD 2009
75. Bondestam, O, Gahnberg L, Sund, ML, Linder, L. Effect of chlorhexidine gel treatment on the prevalence of mutans streptococci and lactobacilli in patients with impaired salivary secretion rate. *Spec Care Dentist* 1996; 16:123-7
76. Katsura K, Sasai K, Sato K, Saito M, Hoshina H, Hayashi T. Relationship between oral health status and development of osteoradionecrosis of the mandible: a retrospective longitudinal study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008 Jun; 105(6):731-8.

Cure dentali dopo la chemio-radioterapia

77. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Mar; 40(3):229-43.
78. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Huryn JM, Toth B, Damato K, Valero V. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract.* 2006 Jan; 2(1):7-14.
79. Koga DH, Salvajoli JV, Alves FA. Dental extractions and radiotherapy in head and neck oncology: review of the literature. *Oral Dis.* 2008 Jan; 14(1):40-4.
80. Maxymiw WG, Wood RE, Liu FF. Postradiation dental extractions without hyperbaric oxygen. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991 Sep; 72(3):270-4.
81. Clayman, L. Clinical controversies in oral and maxillofacial surgery: Part two. Management of dental extractions in irradiated jaws: a protocol without hyperbaric oxygen. *J Oral. Maxillofacial Surg.* 1997; 55: No. 3: 275-281.
82. Hong CH, Napeñas JJ, Hodgson BD, Stokman MA, Mathers-Stauffer V, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT; Dental Disease Section, Oral Care Study Group, Multi-national Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Support Care Cancer.* 2010 Aug; 18(8):1007-21.
83. Chung EM, Sung EC. Dental management of chemoradiation patients. *J Calif Dent Assoc.* 2006 Sep; 34(9):735-42.
84. Galler, C, Epstein, JB, et al. The Development of Osteoradionecrosis from sites of periodontal disease activity: Report of three cases. *J Periodontol* 1992; 63: 310-316.
85. Yusof, ZW, Bakri, MM Severe progressive periodontal destruction due to radiation tissue injury *J Periodontol* 1993; 64: 1253-1258,
86. Epstein JB, Stevenson-Moore P. Periodontal disease and periodontal management in patients with cancer. *Oral Oncol* 2001; 378: 613-619.

87. Al-Nawas B, Grötz KA. Prospective study of the long term change of the oral flora after radiation therapy. *Supp Care Cancer* 2006; 14: 291–296.
88. Marques MA, Dib LL. Periodontal changes in patients undergoing radiotherapy. *J Periodontol.* 2004 Sep; 75(9):1178-87.
89. Kielbassa AM, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-Lückel H. Radiation-related damage to dentition. *Lancet Oncol.* 2006 Apr; 7(4):326-35.
90. Finlay, P.M., Dawson, F. Robertson, A.G., Soutar, D.S. An evaluation of functional outcome after surgery and radiotherapy for intra-oral cancer. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery.* 1992; 30: 14-17.
91. Esposito M, Worthington HV, Coulthard P. Interventions for replacing missing teeth: dental implants in zygomatic bone for the rehabilitation of the severely deficient edentulous maxilla. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct 19; (4):CD004151. Review. PubMed PMID: 16235352.
92. Esposito M, Grusovin MG, Patel S, Worthington HV, Coulthard P. Interventions for replacing missing teeth: hyperbaric oxygen therapy for irradiated patients who require dental implants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23; (1): CD003603.

9. APPENDICE

PREVENZIONE ODONTOIATRICA E SICUREZZA DEI TRATTAMENTI ODONTOIATRICI NEI PAZIENTI CON MALATTIA NEOPLASTICA TRATTATI CON BISFOSFONATI, DENOSUMAB E/O ANTI-ANGIOGENETICI.

L'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco relata, prevalentemente associata a bisfosfonati e diffusamente denominata anche BRONJ, è davvero la più emergente delle patologie odontoiatriche severe: negli ultimi 8 anni siamo passati da isolati reports a migliaia di casi nella Letteratura internazionale. Trattasi di un evento avverso associato all'assunzione di farmaci con proprietà anti-riassorbitiva, quali i bisfosfonati (BP) e il denosumab o farmaci anti-angiogenetici; tale patologia si presenta tanto severa quanto disabilitante, ragione per la quale la comunità medica e odontoiatrica sta percependo la necessità di adottare e divulgare regole e protocolli per la tutela del diritto alla salute del paziente (Ministero Salute 2009).

In quest' appendice, si è cercato di elaborare, con riferimento al paziente oncologico, una sintesi della patologia BRONJ e delle altre forme di ONJ, ad essa assimilabili per clinica e iter diagnostico-terapeutico, ma associate ad altri farmaci anti-resorptive o anti-angiogenetici, di descriverne i fattori di rischio, di fornire informazioni sulla diagnosi e terapia; ampio spazio è stato riservato ai protocolli di prevenzione e di management odontoiatrico dei pazienti a rischio.

OSTEONECROSI DEI MASCELLARI ASSOCIATA A BISFOSFONATI - BRONJ

L'osteonecrosi dei mascellari associata a bisfosfonati (BRONJ) è stata definita come "una reazione avversa farmaco-correlata, caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi dell'osso mandibolare e/o mascellare di soggetti esposti al trattamento con aminobisfosfonati, in assenza di un precedente trattamento radiante" (Bedogni, Fusco et al. 2012; Bedogni, Campisi et al. 2013).

I bisfosfonati (BP), comunemente detti anche bifosfonati o difosfonati, sono un gruppo di farmaci impiegati nel trattamento di patologie che coinvolgono il sistema scheletrico: patologie oncologiche ed ematologiche (i.e. ipercalcemia maligna, metastasi ossee da tumori solidi di varia origine – carcinoma mammario, prostatico, renale - e mieloma multiplo) (Aapro, Monfardini et al. 2009; Terpos, Sezer et al. 2009) e patologie osteometaboliche benigne (i.e. osteoporosi e morbo di Paget). Gli amino-BP (NBP), in particolare, sono la classe di BP più comunemente utilizzata e associata a BRONJ dalla letteratura.

Alla luce dei dati di letteratura, si può valutare che il rischio mediano di BRONJ dopo trattamento prolungato con NBP endovenoso in pazienti onco-ematologici possa oscillare tra 1% e 10% a 2 anni dall'inizio del trattamento (Bamias, Kastiris et al. 2005; Durie, Katz et al. 2005; Woo, Hellstein et al. 2006). Occorre considerare che il rischio risulta più

elevato per l'acido zoledronico rispetto al pamidronato (Vahtsevanos, Kyrgidis et al. 2009; Fusco, Loidoris et al. 2010) e maggiore, quanto più alta è la dose cumulativa di farmaco somministrato (Hoff, Toth et al. 2008; Vahtsevanos, Kyrgidis et al. 2009), seppur sono stati riportati anche casi di BRONJ ad esordio precoce, dopo poche somministrazioni (Abu-Id, Warnke et al. 2008). Inoltre, non è noto di quanto e se si riduca il rischio di sviluppare BRONJ dopo sospensione della terapia; in alcuni casi di pazienti lungo sopravvivenza è stato, infatti, segnalato lo sviluppo tardivo di BRONJ (Del Conte, Bernardeschi et al. 2010).

Ancora poco chiara è la patogenesi della BRONJ (Stockmann, Nkenke et al. 2013), sebbene probabilmente multifattoriale (Abu-Id, Acil et al. 2006; Abu-Id, Warnke et al. 2008; Wehrhan, Hyckel et al. 2011; Otto, Schreyer et al. 2012). L'inibizione dell'attività degli osteoclasti e osteoblasti causerebbe una compromissione del rimodellamento osseo (Wehrhan, Hyckel et al. 2011). Altro modello patogenetico ha suggerito che i BP potrebbero inibire l'angiogenesi nelle ossa mascellari e determinare una riduzione dell'assetto vascolare con danno alla microcircolazione, ischemia dell'osso e successiva necrosi avascolare (Rizzoli, Burlet et al. 2008). La suscettibilità (in termini di predisposizione genetica, disfunzione del sistema coagulativo) giocherebbe un ruolo fondamentale nell'insorgenza della BRONJ (Dannemann, Zwahlen et al. 2006; Khosla, Burr et al. 2007).

Tra i fattori di rischio per l'insorgenza di ONJ individuati dalla comunità scientifica internazionale, seppur con differente robustezza, vengono annoverati quelli farmaco-correlati (Bamias, Kastritis et al. 2005; Woo, Hellstein et al. 2006; Hoff, Toth et al. 2008; Vahtsevanos, Kyrgidis et al. 2009; Fusco, Loidoris et al. 2010), le comorbidità (Khamaisi, Regev et al. 2006; Sawatari and Marx 2007; Junquera, Gallego et al. 2009; Urade 2009), i fattori locali (Ruggiero, Mehrotra et al. 2004; Marx, Sawatari et al. 2005; Badros, Weikel et al. 2006; Jeffcoat 2006; Hoff, Toth et al. 2008), sia le procedure odontoiatriche invasive che il perdurare di processi infettivi-infiammatori a carico dell'unità dento-parodontale.

OSTEONECROSI DEI MASCELLARI ASSOCIATA A DENOSUMAB O FARMACI ANTIANGIOGENETICI

Recentemente la ONJ è stata osservata in pazienti oncologici anche in corso di terapie con altri farmaci anti-resorptivi (i.e. denosumab) (Pichardo, Kuypers et al. 2012; Rachner, Platzbecker et al. 2013) o con anti-angiogenetici (Troeltzsch, Woodlock et al. 2012), quest'ultimi sia in combinazione con BP che senza l'uso concomitante di BP.

ONJ DA DENOSUMAB

Il denosumab è un anticorpo monoclonale umano indicato per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale (PMO) ad aumentato rischio di fratture, della perdita ossea nell'artrite reumatoide (AR), e, in caso di aumentato rischio di fratture, nella terapia ormonale ablativa in uomini con cancro alla prostata; agisce complessando il RANK-L o

(RANK Ligand), proteina che agisce come segnale primario nella promozione del riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti, legandosi al recettore RANK. In numerose condizioni dove abbiamo perdita di massa ossea vi è uno squilibrio tra il RANKL (attivatore osteoclastico) che risulta aumentato e l' Osteoprotegerina (inibitore osteoclastico).

Di recente, il denosumab è stato approvato ad un dosaggio maggiore (120 mg sottocute ogni 4 settimane), rispetto alle indicazioni precedenti in cui viene prescritto con un dosaggio di 60 mg, per un'altra indicazione d'uso, cioè per la prevenzione delle complicanze scheletriche delle metastasi ossee nel carcinoma mammario metastatico, nel carcinoma prostatico, nei pazienti con metastasi ossee da altri tumori solidi o mieloma (Lipton, Fizazi et al. 2012; Saad, Brown et al. 2012). In questi studi, l'incidenza dell'ONJ è risultata maggiore in misura non statisticamente significativa nei soggetti trattati con denosumab rispetto a quelli esposti ad acido zoledronico (1,8% versus 1,3%) e nella maggior parte dei casi di osteonecrosi, i pazienti che hanno ricevuto denosumab hanno avuto l'evento durante i primi due anni di trattamento (tempo mediano di trattamento prima dell'esordio di ONJ: 14 mesi).

Quindi, per quanto riguarda il rischio di ONJ, esso appare non diminuito rispetto allo zoledronato, per cui è indicata la massima attenzione e sono raccomandate le misure di prevenzione adottate per i bisfosfonati.

ONJ DA FARMACI ANTI-ANGIOGENETICI

Nel biennio 2009-2010, due alert sono stati emessi dall'EMEA (ora EMA) e ripresi dall'AIFA [AIFA 2010 (a); AIFA 2010 (b)], dopo la segnalazione ai sistemi di farmacovigilanza di alcuni casi di ONJ in pazienti trattati con due farmaci anti-angiogenetici:

1) bevacizumab, autorizzato dalla U.E. nel 2005 per il trattamento di prima linea dei pazienti con tumore metastatico del colon o del retto, per il trattamento del carcinoma mammario metastatico, del tumore polmonare non-a-piccole cellule non-resecabile avanzato e metastatico o recidivante, del tumore a cellule renali avanzato e/o metastatico e del glioblastoma multiforme;

2) sunitinib, autorizzato dalla U.E. nel 2006 per il trattamento del tumore gastrointestinale stromale non-operabile e/o metastatico maligno dopo fallimento del trattamento con Imatinib, nel carcinoma a cellule renali avanzato/metastatico, e nei tumori pancreatici neuroendocrini ben differenziati non-resecabili o metastatici con progressione della malattia negli adulti.

Nella maggior parte dei casi segnalati di ONJ da bevacizumab o sunitinib, è stato riportato il concomitante o precedente trattamento con bisfosfonati, oltre che la presenza di altri fattori di rischio per ONJ (e.g. radioterapia, glucocorticoidi, procedure chirurgiche dento-alveolari, scarsa igiene orale, fumo).

CLINICA E ITER DIAGNOSTICO DELLA ONJ

La definizione di ONJ associata a BP, estensibile anche all'ONJ da altri farmaci (denosumab o agenti anti-resorptive), è di reazione avversa farmaco-correlata caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi dell'osso mandibolare e/o mascellare di soggetti esposti al trattamento con amino-bisfosfonati, in assenza di un precedente trattamento radiante” (Bedogni, Fusco et al. 2012; Bedogni, Campisi et al. 2013).

La forma classica di ONJ, la prima che è stata descritta dalla letteratura, prevede l'esposizione cronica di osso necrotico (da almeno 8 settimane) (AAOMS, 2007); a questa forma classica, oggi, si accosta una forma non esposta, ampiamente registrata e riconosciuta dalla recente letteratura (Junquera and Gallego 2008; Fedele, Porter et al. 2010; Yarom, Fedele et al. 2010).

Altri segni comunemente registrati sono: alitosi, ascesso odontogeno, asimmetria mandibolare, fistola mucosa, fistola extra-orale, mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva, mobilità dentale a rapida insorgenza, mobilità preternaturale della mandibola, con o senza occlusione conservata, parestesia/disestesia delle labbra, fuoriuscita di liquidi dal naso, secrezione purulenta, sequestro spontaneo di frammenti ossei, trisma e tumefazione tessuti molli.

Il dolore è un sintomo di frequente riscontro nei pazienti con ONJ (Miksad, Lai et al. 2011). Ciononostante, in un numero elevato di pazienti il dolore non sembra essere presente agli esordi della malattia (Ruggiero, Mehrotra et al. 2004; Ruggiero, Fantasia et al. 2006).

In conclusione, l'esposizione di osso necrotico viene ad oggi riconosciuta come segno clinico maggiore e, quindi, tale da soddisfare la diagnosi di ONJ in presenza di anamnesi farmacologica positiva per BP; di recente, inoltre, si è proposto di utilizzare, a scopo diagnostico, anche l'insieme dei segni clinici minori e dei sintomi che da soli, o in associazione tra loro, devono far porre quanto meno il sospetto di malattia o la sua diagnosi differenziale (Bedogni, Fusco et al. 2012; Bedogni, Campisi et al. 2013).

Quindi, la presenza di uno o più segni clinici minori o sintomi, in un paziente oncologico in trattamento corrente o pregresso con BP/anti-angiogenetici/denosumab, anche quando imputabili ad una causa dento-parodontale documentata, dovrebbe far porre il sospetto di malattia e indurre l'operatore a richiedere accertamenti radiologici per confermare o escludere il sospetto di malattia.

La diagnosi di ONJ si basa esclusivamente su dati clinici e radiologici [9, 30, 58]; l'accertamento bioptico andrebbe eseguito solo per dirimere il sospetto di metastasi in sede mandibolare/mascellare (Campisi, Di Fede et al. 2007).

La variante esposta dell'ONJ, per definizione, è caratterizzata clinicamente dalla presenza di osso necrotico, con probabile esposizione attraverso la mucosa orale o pelle del viso. Si localizza più frequentemente nella mandibola (Filleul, Crompton et al. 2010). A parte l'esposizione ossea, segno clinico maggiore, potrebbe essere utile il riconoscimento di

segni clinici minori e sintomi che da soli, o in associazione tra loro, devono indurre il sospetto di malattia o la sua diagnosi differenziale (Tabella 1) .

La diagnosi radiologica di ONJ è molto complessa, per l'assenza di segni peculiari di malattia in tutte le principali metodiche d'indagine conosciute. Le tecniche radiologiche più utilizzate ad oggi nel porre il sospetto diagnostico di ONJ (indagini di primo livello) sono due: l'ortopantomografia (OPT) (Sanna, Preda et al. 2006; Mawardi, Treister et al. 2009) e le radiografie endorali, laddove la tomografia computerizzata (TC) (Aalen 1998; Chiandussi, Biasotto et al. 2006; Bianchi, Scoletta et al. 2007), indagine di secondo livello, ci permette di porre la diagnosi definitiva di ONJ.

L'OPT è utile soprattutto perché offre una visione d'insieme dei mascellari e permette d'identificare grossolane alterazioni strutturali dell'osso (i.e. sequestri ossei, aree osteolitiche ed aree di osteosclerosi) sebbene in fase avanzata, mentre non è in grado di differenziare la natura delle lesioni stesse, soprattutto se isolate. Di conseguenza, le lesioni dell'ONJ possono essere frequentemente misconosciute all'OPT e non è possibile distinguere tra tessuto patologico e tessuto osseo sano.

La TC, in particolare nella versione TC spirale, ha una risoluzione di contrasto maggiore rispetto alla radiografia convenzionale e fornisce informazioni dettagliate sul numero e sulla natura di eventuali lesioni osteolitiche ed osteosclerotiche presenti (Aalen 1998; Chiandussi, Biasotto et al. 2006; Bianchi, Scoletta et al. 2007); permette, inoltre, di indagare con precisione sia l'osso corticale che l'osso trabecolare. La TC offre una visione completa delle strutture ossee e permette di discriminare con buona approssimazione tra tessuto osseo sano e patologico, fornendo, in molti casi, informazioni utili sull'estensione del processo.

La stadiazione di ONJ

La prima classificazione in stadi di BRONJ, proposta nel 2007 dalla AAOMS [51], è stata dalla stessa modificata nel 2009 [64] e, nel 2012, si propone da parte delle Società Scientifiche Italiane SICMF e SIPMO una nuova classificazione clinico-radiologica (Tabella 2), che tiene in considerazione l'estensione radiologica della malattia (Bedogni, Fusco et al. 2012; Bedogni, Campisi et al. 2013). L'ulteriore suddivisione degli stadi 1 e 2 in asintomatico (a) e sintomatico (b) permetterebbe di definire meglio le necessità terapeutiche dei pazienti.

LA GESTIONE ODONTOIATRICA DEL PAZIENTE ONCOLOGICO CHE ASSUMERÀ O ASSUME BISFOSFONATI, DENOSUMAB E/O ANTI-ANGIOGENETICI

APPROCCIO PREVENTIVO

La prevenzione rimane l'approccio più significativo al fine di tutelare la salute orale del paziente che necessita dell'assunzione di bisfosfonati (BP) da soli o in combinazione con anti-angiogenetici, o di denosumab. Tra i fattori di rischio, i più significativi sono le procedure chirurgiche che coinvolgono le ossa mascellari (e.s. l'estrazione dentaria), le infezioni dento-parodontali ed i manufatti protesici rimovibili incongrui (Tabella 3). Appare evidente come tali fattori siano di assoluta competenza degli operatori del settore odontoiatrico, per i quali si configura, quindi, un ruolo di primo piano nelle strategie di prevenzione della ONJ.

Nella presente appendice, viene adottato il protocollo delle Società Scientifiche SICMF-SIPMO (Campisi, Lo Russo et al. 2011; Bedogni, Fusco et al. 2012; Bedogni, Campisi et al. 2013) per la gestione odontoiatrica del paziente oncologico prima, durante e dopo il trattamento con BP in combinazione o no con anti-angiogenetici, ed esteso al paziente oncologico prima, durante e dopo il trattamento con denosumab o con anti-angiogenetici.

Si devono tenere in considerazione le seguenti variabili:

- Tipologia di farmaco associato a ONJ.
Amino-bisfosfonati (NBP) versus non amino-bisfosfonati; associazione o no con anti-angiogenetico; terapia con anti-angiogenetico; terapia con denosumab.
- Timing dell'azione odontoiatrica (subito prima o durante la terapia con farmaci suindicati).

Amino-bisfosfonati (NBP) *versus* non amino-bisfosfonati

Gli amino-bisfosfonati (NBP) sono, ad oggi, l'unica classe di bisfosfonati per cui sia stata identificata un'associazione con lo sviluppo di BRONJ; pertanto, si ritiene che solo ad essi si debbano applicare le raccomandazioni seguenti, tese, per quanto possibile e nei limiti delle attuali evidenze, alla riduzione del rischio di insorgenza di BRONJ.

Ad oggi, per i non aminobisfosfonati (i.e. non contenenti gruppi amminici) non occorre modificare il comportamento dell'odontoiatra e i normali protocolli di gestione della salute orale, dato che la ONJ è stata osservata in singoli e sporadici case report (Ruggiero, Dodson et al. 2009; Campisi, Lo Russo et al. 2011).

Indicazione alla terapia con farmaci associati a ONJ

I dati epidemiologici disponibili indicano un'associazione tra insorgenza di BRONJ e NBP ad elevata potenza somministrati per via endovenosa nel paziente oncologico (Bamias, Kastritis et al. 2005). Il paziente oncologico richiede un approccio preventivo prima dell'inizio e per tutta la durata della somministrazione di NBP, attraverso l'azione coordinata di diverse figure professionali tra cui l'oncologo (gestione della patologia oncologica), l'odontoiatra (gestione delle problematiche orali e loro prevenzione), e il medico curante e/o altri specialisti (gestione delle comorbidità).

Di recente, la letteratura nazionale e internazionale, ha iniziato a occuparsi anche di ONJ in pazienti trattati con anti-angiogenetici (e.g. bevacizumab, sunitinib) insieme con NBP e (in rari casi) senza NBP [50]; in particolare, sembrano in aumento i casi di ONJ tra i pazienti con carcinoma renale e metastasi ossee.

Anche il denosumab, agente ad attività anti-riassorbitiva, è stato associato di recente all'insorgenza di ONJ in pazienti oncologici. L'incidenza dell'osteonecrosi della mascella è risultata maggiore, anche se in misura non statisticamente significativa, nei soggetti trattati con denosumab rispetto a quelli esposti ad acido zoledronico (1,8% versus 1,3%) e nella maggior parte dei casi di osteonecrosi, i pazienti che hanno ricevuto denosumab hanno avuto l'evento durante i primi due anni di trattamento (tempo mediano di trattamento prima dell'esordio di ONJ: 14 mesi)(Lipton, Fizazi et al. 2012; Saad, Brown et al. 2012).

A fronte di questi dati emergenti, si ritiene che per queste nuove categorie di farmaci si debbano considerare estese, in applicazione del principio di precauzione, le raccomandazioni inizialmente ad appannaggio solo dei pazienti oncologici in terapia con NBP.

Timing dell'azione odontoiatrica (subito prima o durante la terapia con farmaci associati a ONJ) nel paziente oncologico

- 1) Terapia farmacologica (con farmaci associati a ONJ) pianificata, ma non ancora iniziata

Nei pazienti che devono iniziare l'assunzione dei farmaci relativi al quadro di ONJ, l'odontoiatra, mediante esame obiettivo e valutazione radiologica, deve valutare attentamente lo status dento-parodontale, comprese le pregresse riabilitazioni protesiche. Eventuali problematiche in essere o condizioni di incertezza (e.g. denti con prognosi dubbia) devono essere prontamente ed opportunamente risolte, possibilmente prima dell'inizio della terapia, soprattutto se per cause oncologiche; inoltre, l'inizio della terapia dovrebbe essere procrastinato fino alla completa guarigione biologica dei tessuti orali (Dimopoulos, Kastritis et al. 2009; Ripamonti, Maniezzo et al. 2009), compatibilmente con la patologia di base che determina l'indicazione alla somministrazione del farmaco ed il giudizio critico del clinico che li prescrive. In altre parole, secondo le Raccomandazioni del Ministero del Lavoro, della salute e delle Politiche Sociali (MinisteroSalute 2009), prima di iniziare la somministrazione di NBP per patologie oncologiche il paziente deve essere

riferito all'odontoiatra, che deve provvedere alla valutazione della salute orale, previa OPT, al trattamento di patologie locali, se necessario, ed all'istituzione di un adeguato programma di prevenzione e mantenimento della salute orale.

2) Somministrazione di farmaci associati a ONJ in atto o conclusa

I pazienti che già assumono questi farmaci devono essere inseriti in un idoneo programma di prevenzione dento-parodontale e/o terapia parodontale di supporto in modo da minimizzare il rischio d'insorgenza di patologie dentarie o problematiche parodontali/perimplantari, e controllare efficacemente quelle in atto. A tal proposito, i pazienti devono eseguire controlli periodici con una frequenza non inferiore a quella normalmente consigliata nei programmi di prevenzione orale e mantenimento parodontale nella popolazione generale, il che, a seconda dello status dento-parodontale e dell'età del paziente, comporta l'effettuazione della rivalutazione del paziente ogni quattro o sei mesi (Renvert and Persson 2004; Tezal, Wactawski-Wende et al. 2005). Le riabilitazioni protesiche vanno inserite metodicamente nelle rivalutazioni periodiche; in particolare, quelle di tipo rimovibile devono essere monitorate al fine di verificare e rimuovere eventuali traumi sulla mucosa (in particolare nella regione linguale e posteriore della mandibola).

In letteratura, è stata documentata una correlazione positiva tra durata di esposizione, in particolare agli NBP, e rischio di BRONJ (Bamias, Kastritis et al. 2005).

Le procedure odontoiatriche e il correlato grado di rischio per ONJ saranno trattate nel paragrafo "PROCEDURE ODONTOIATRICHE". Si ritiene importante sottolineare che l'attività di prevenzione primaria della ONJ, per quanto limitata al semplice controllo dei fattori di rischio noti, deve essere condotta sia durante la pianificazione della terapia che in corso di terapia con farmaci associati a ONJ, anche in assenza di eventi avversi al cavo orale. In entrambi i casi, l'obiettivo dell'attività di prevenzione è quello di mantenere e/o ripristinare lo stato di salute dento-parodontale del paziente in modo da ridurre la possibilità che si realizzino eventi infiammatori/infettivi e si rendano, perciò, necessarie procedure invasive (Ruggiero, Dodson et al. 2009): entrambi, eventi infiammatori/infettivi e procedure chirurgiche, sono i principali fattori di rischio locali per la ONJ per i quali il paziente deve essere informato del rischio di ONJ e reso edotto delle sue manifestazioni in modo da poter allertare tempestivamente il medico/odontoiatra curante e consentire, così, una diagnosi precoce (Khan, Sándor et al. 2008).

SOSPENSIONE DEI FARMACI ASSOCIATI A ONJ PRIMA E DURANTE LE PROCEDURE ODONTOIATRICHE INVASIVE

E' stata segnalata, in letteratura, la possibilità di sospendere la terapia farmacologica, in particolare nel caso degli NBP, circa 3 mesi prima di una procedura terapeutica o elettiva invasiva, compatibilmente con la patologia di base e previo accordo con il medico curante (cosiddetta "drug holiday"), per poi riprenderla una volta terminato il processo biologico di

guarigione dei tessuti (minimo 4-6 settimane dopo). Non esiste, ad oggi, alcuna evidenza scientifica che supporti la validità della sospensione della terapia, sia endovenosa o orale, prima delle procedure di chirurgia dento-alveolare. L'emivita piuttosto lunga degli NBP comporta un effetto d'inibizione sulla funzione osteoclastica di durata non prevedibile; i loro effetti a livello osseo possono essere molto prolungati nel tempo, anche dopo una singola somministrazione. La sospensione della terapia potrebbe essere associata ad una riduzione dell'effetto anti-angiogenetico esercitato dagli NBP sul periostio e i tessuti molli contribuendo, potenzialmente, a migliorare la vascolarizzazione e a condurre una guarigione più rapida dopo le manovre chirurgiche. Nel paziente oncologico in terapia endovenosa con NBP, la sospensione del farmaco, il cui tropismo favorisce siti ad elevato rimodellamento osseo, potrebbe essere consigliata il mese successivo all'estrazione (fino completa riepitelizzazione del sito estrattivo), per ridurre l'accumulo di NBP in sede di trauma estrattivo (Saia, Blandamura et al. 2010). Comunque, l'eventuale decisione sulla sospensione della terapia deve essere sempre presa in accordo con l'oncologo o l'internista dopo un'attenta valutazione dei rischi e della condizione di base del paziente. Nel paziente oncologico che assume NBP per via endovenosa, la sospensione rappresenta in ogni caso una procedura ad elevato rischio per la progressione della patologia di base o per il mancato controllo degli eventi ossei correlati. Poiché sono noti gli effetti benefici degli NBP sul controllo della malattia di base e sulle relative complicanze, mentre sono dubbi i risultati della loro sospensione ai fini di ridurre il rischio di BRONJ, si deve sempre informare il paziente sulla scarsa predicibilità dell'effetto sospensivo (Borromeo, Tsao et al. 2011) e sul possibile rischio connesso al peggioramento del compenso metabolico dell'osso. Non si registrano dalla letteratura studi in merito alla procedura di drug holiday per gli anti-angiogenetici o il denosumab al fine di ridurre il rischio di ONJ.

PROCEDURE ODONTOIATRICHE

Di seguito, saranno descritte le diverse procedure odontoiatriche, prima dell'inizio e durante l'assunzione dei farmaci associati a ONJ, con le relative raccomandazioni cliniche per la gestione del paziente in terapia per indicazioni oncologiche.

TERMINOLOGIA DELLE PROCEDURE. Per semplificare la trattazione delle numerose procedure odontoiatriche invasive o non, in soggetti potenzialmente a rischio di sviluppare ONJ, si ritiene opportuno distinguerle in tre categorie distinte:

- Procedure di prevenzione: insieme di trattamenti che mirano a preservare lo stato di salute orale;
- Procedure terapeutiche: trattamenti invasivi o non di patologie dento-parodontali in atto;
- Procedure d'elezione: trattamenti invasivi o non-invasivi, finalizzati al ripristino delle funzioni dell'apparato stomatognatico.

In quest'ottica, l'obiettivo primario per il paziente oncologico, che deve iniziare o è già in terapia con farmaci associati a ONJ, deve essere l'ottenimento di uno stato di buona salute orale, per cui, in generale, possono realizzarsi due possibili scenari:

- Presenza di un buono stato di salute orale, per cui si rendono necessarie solo procedure di prevenzione dento-parodontale o procedure di elezione;
- Assenza di un buono stato di salute orale e presenza di patologie dento-parodontali o peri-implantari e/o lesioni mucose, per le quali si rende necessaria un'opportuna procedura terapeutica.

Presenza di un buono stato di salute orale: l'odontoiatra provvederà a mettere in atto le normali procedure di prevenzione (controlli periodici, fluoroprofilassi topica, mantenimento igienico e/o terapia parodontale di supporto, screening per lesioni mucose) per ridurre il rischio di ONJ connesso a eventuali subentranti fenomeni infiammatori/infettivi odontogeni e alle relative procedure chirurgiche. Eventuali procedure di elezione (protesi, ortodonzia) saranno, comunque, possibili, mentre procedure di elezione invasive (e.g. chirurgia implantare, chirurgia ossea preimplantare, chirurgia mucogengivale) andranno attentamente considerate in funzione della malattia di base, del tipo e della quantità del farmaco assunto nel tempo. In particolare, se la somministrazione non è ancora iniziata, le terapie di elezione potranno, in linea teorica, essere effettuate secondo i comuni protocolli e, se di carattere invasivo, andranno portate a termine prima dell'inizio della terapia, fermo restando la considerazione ragionata della reale utilità della procedura per il paziente e delle sue priorità, specie per il paziente oncologico (per esempio è controindicata l'implantologia dentale). Nel paziente oncologico, già sottoposto a terapia con farmaci associati a ONJ o con terapia programmata a breve, sono, quindi, controindicate le procedure terapeutiche elettive (chirurgia ossea pre-implantare, implantologia o chirurgia muco-gengivale); nel caso in cui la somministrazione farmacologica per indicazioni oncologiche sia già iniziata, le terapie di elezione invasive sono a maggior ragione controindicate.

Assenza di un buono stato di salute orale dovuta alla presenza di patologie dento-parodontali o peri-implantari e/o lesioni mucose di natura traumatica che vanno gestite e risolte prima dell'inizio della terapia farmacologica, compatibilmente con l'urgenza con cui è ritenuta necessaria la somministrazione. In generale, qualora la somministrazione sia già iniziata, bisognerà evitare di procrastinare l'eliminazione dei focolai infiammatori/infettivi. Nei pazienti oncologici, le procedure terapeutiche finalizzate al trattamento di processi patologici infiammatori/infettivi in atto sono sempre indicate mediante applicazione di protocolli specifici.

TERMINOLOGIA DEI LIVELLI DI RISCHIO. Saranno forniti, ove possibile, i livelli di rischio e la fattibilità o meno delle diverse procedure odontoiatriche e saranno utilizzati i seguenti termini:

- Rischio basso: ONJ è evenienza improbabile;

- Rischio alto: probabilità di ONJ è sensibilmente concreta;
- Rischio non definibile: non esistono evidenze che permettano di quantificare, anche in modo approssimativo, il rischio di ONJ associato ad una procedura e/o alle possibili complicanze della procedura stessa, potendo queste ultime realizzarsi anche a distanza di tempo dal momento di esecuzione della procedura, in condizioni quindi di aumentato carico farmacologico (e.g. di NBP o altro farmaco ONJ associato) ai mascellari.

A fronte di tale connotazione del rischio, le procedure odontoiatriche sono state classificate come:

- Indicate: rischio assente o basso, e/o esiste la necessità di eseguire le procedure stesse in quanto il beneficio che deriva da esse sorpassa di gran lunga l'eventuale rischio di ONJ;
- Possibili: rischio tendenzialmente basso, se presente, in assenza di una controindicazione specifica; tuttavia, non esiste la necessità di esecuzione che caratterizza le procedure "indicate";
- Controindicate: il rischio di ONJ conseguente alle procedure è alto, e/o i benefici sono inconsistenti.

PROCEDURE ODONTOIATRICHE NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

(Le procedure odontoiatriche in pazienti oncologici sono schematizzate in Tabella 4)

CHIRURGIA DENTO-ALVEOLARE, CHIRURGIA PRE-IMPLANTARE e CHIRURGIA MUCOGENGIVALE

Per i pazienti trattati con NBP o altri farmaci associati a ONJ per indicazioni oncologiche il rischio di sviluppare osteonecrosi delle ossa mascellari a seguito di avulsioni dentarie è aumentato fino a 53 volte (Kyrgidis, Vahtsevanos et al. 2008). Per tale motivo, nella maggior parte delle pubblicazioni degli ultimi anni le procedure di chirurgia orale interessanti l'osso e in particolar modo le estrazioni dentarie erano ritenute controindicate in tali pazienti. Tuttavia, vista la partecipazione dei meccanismi infiammatori-infettivi nella genesi dell'ONJ, di recente si è affermato il principio che la mancata effettuazione di procedure terapeutiche invasive, finalizzate all'eliminazione di processi infiammatori/infettivi (e.g. quelli associati ad elementi dentari compromessi o non recuperabili), aumenterebbe essa stessa il rischio di ONJ più che l'esecuzione delle terapie stesse.

La somministrazione di antibiotici sistemici ed antisettici orali in fase pre- e/o post-chirurgia, l'esecuzione di procedure estrattive atraumatiche e la mobilizzazione di lembi mucoperiostei per la chiusura primaria del sito chirurgico rappresentano, ormai, procedure standard di sicurezza in pazienti oncologici in trattamento con farmaci associati a ONJ.

Per quanto riguarda il tipo di antibiotico e la durata della sua somministrazione, sono diversi i protocolli proposti (Montefusco, Gay et al. 2008; Lodi, Sardella et al. 2010; Ferlito, Puzzo et al. 2011; Scoletta, Arduino et al. 2011; Scoletta, Arata et al. 2013).

In generale, sono stati utilizzati antibiotici ad ampio spettro, in particolare amoxicillina (1g, 3 volte/die) con o senza acido clavulanico, anche in associazione a metronidazolo (500mg, 2 volte/die) o, in caso di allergia alle penicilline, eritromicina (600 mg, 3 volte/die) clindamicina (600mg, 2 volte/die) o ciprofloxacina (500mg, 2 volte/die). In relazione alla durata della somministrazione preoperatoria, alcuni reports indicano migliori risultati in caso di terapie antibiotiche preoperatorie prolungate (3-4 settimane) (Hoefert and Eufinger 2011), mentre altri evidenziano buoni risultati con terapie antibiotiche preoperatorie brevi [iniziate tre giorni (Lodi, Sardella et al. 2010), o 1 giorno (Scoletta, Arduino et al. 2011) prima dell'estrazione] o con terapie iniziate il giorno stesso dell'estrazione (Saia, Blandamura et al. 2010). L'esecuzione di procedure di igiene orale professionale eseguite due o tre settimane prima dell'intervento ed associate all'uso quotidiano di collutorio alla clorexidina sembrano aumentare ulteriormente il livello di efficacia delle procedure terapeutiche invasive (Lodi, Sardella et al. 2010; Scoletta, Arduino et al. 2011).

La prosecuzione postoperatoria della terapia antibiotica nei protocolli citati è stata riportata in un range da 5 giorni (Ferlito, Puzzo et al. 2011; Scoletta, Arduino et al. 2011) a 17 giorni (Lodi, Sardella et al. 2010).

La rimozione del tessuto di granulazione all'interno dell'alveolo e la chiusura primaria del sito estrattivo ottenuta con la mobilizzazione di lembi mucoperiostei sono consigliate in tutti i principali protocolli pubblicati e rappresentano, probabilmente, il fattore decisivo per la riduzione del rischio di ONJ dopo estrazione dentaria.

Quindi, la chirurgia dento-alveolare è indicata ed eseguibile senza modifiche dei normali protocolli prima di iniziare la somministrazione di farmaci associati a ONJ anche in soggetti affetti da patologie oncologiche a patto che sia possibile attendere la completa guarigione biologica del sito estrattivo (normalmente 4-6 settimane) prima della terapia farmacologica.

L'esecuzione di chirurgia pre-implantare e di chirurgia muco-gengivale è controindicata nel paziente oncologico che abbia iniziato o debba iniziare il trattamento farmaci associati a ONJ

IMPLANTOLOGIA

L'assunzione di farmaci associati a ONJ per motivi oncologici, indipendentemente dalla durata di somministrazione, rappresenta una controindicazione assoluta all'implantologia in corso di terapia, ma anche dopo cessazione della stessa; essendo una procedura

chirurgica invasiva, l'implantologia sarebbe fattore precipitante per l'ONJ, verosimilmente a causa delle condizioni locali o sistemiche del paziente che favorirebbero l'insorgenza di una peri-implantite.

CHIRURGIA PARODONTALE, CHIRURGIA ENDODONTICA e CHIRURGIA ESTETICA MUCO-GENGIVALE

La chirurgia parodontale e la chirurgia endodontica che abbiano come finalità l'eliminazione di significativi processi infiammatori-infettivi in atto nelle ossa mascellari sono indicate anche durante il trattamento farmacologico, preferendo, tuttavia, tecniche chirurgiche con minima manipolazione ossea, e adottando protocolli di profilassi antibiotica indicati a proposito della chirurgia dento-alveolare. Sarebbe preferibile che le procedure terapeutiche invasive siano predisposte prima dell'inizio della terapia con farmaci associati a ONJ, attendendo la guarigione biologica dei tessuti (minimo 4-6 settimane). Se l'inizio della terapia farmacologica non fosse procrastinabile, è consigliabile valutare soluzioni alternative come la chirurgia estrattiva. Le procedure di elezione invasive (chirurgia estetiche muco-gengivale) sarebbero, invece, da ritenersi prudenzialmente sempre controindicate nel paziente oncologico prima, durante e dopo il trattamento con farmaci associati a ONJ.

CONSERVATIVA ed ENDODONZIA

Per ovviare alle estrazioni dentarie, è fortemente consigliata la cura di denti molto compromessi, se con prognosi positivamente predicibile (Pemberton, 2010). Sebbene, attualmente i casi di osteonecrosi insorti in coincidenza di terapia canalare siano pochissimi e di dubbia interpretazione (Sarathy, Bourgeois et al. 2005; Fugazzotto and Lightfoot 2006), il rischio di ONJ potrebbe essere più elevato a seguito di complicanze o errori procedurali durante l'esecuzione della terapia endodontica (Dumlu, Yalcinkaya et al. 2007) (Ozmeric 2002; Walters and Rawal 2007), oltre che per l'applicazione dell'uncino della diga di gomma durante le cure (Gallego, Junquera et al. 2011). In tutte le raccomandazioni pubblicate in letteratura, viene promossa la terapia endodontica ortograda (Kyrgidis, Arora et al. 2010; McLeod, Patel et al. 2010), ma, nei pazienti oncologici defedati, affetti da mieloma multiplo o metastasi ossee al rachide, l'estrema difficoltà a mantenere la posizione seduta o declive per lungo tempo e l'impedimento ad applicare la diga per la presenza di nausea e vomito, rappresenterebbero gravi limitazioni alla corretta procedura endodontica.

TERAPIA PARODONTALE (IGIENE e TERAPIA CAUSALE)

Per i pazienti oncologici, la parodontopatia è considerata un fattore di rischio rilevante per la ONJ; è, quindi, indispensabile mantenere lo stretto controllo delle condizioni di igiene/salute orale con richiami periodici da eseguire ogni quattro mesi. La terapia della

parodontopatia, mediante la terapia causale (non chirurgica), deve mirare alla stabilizzazione delle condizioni parodontali e all'eliminazione di focolai infiammatori-infettivi; se dalle rivalutazioni periodiche dovessero emergere problematiche residue e/o altre necessità terapeutiche (i.e. procedure chirurgiche invasive), queste devono essere praticate con estrema cautela.

ORTODONZIA

Nei pazienti oncologici, si raccomanda di considerare con cautela il trattamento ortodontico poichè la terapia può determinare un aumento considerevole del turn over osseo lì dove esiste un accumulo del farmaco. Tuttavia, non esistono studi che attribuiscono un rischio specifico. A causa del decremento dell'attività osteoclastica, la comparsa di condizioni quali, parodontopatia, trauma occlusale, accumulo di placca e tartaro con flogosi gengivale (Fujimura, Kitaura et al. 2009; Zahrowski 2009), rappresenterebbero possibili fattori di rischio riconosciuti per le ONJ. Si raccomanda, dunque, di considerare con cautela il trattamento ortodontico nei pazienti sottoposti ad alte dosi e a terapie prolungate. Nel caso in cui il paziente oncologico non fosse nelle condizioni di potere sospendere il farmaco, e per ovviare alla più traumatica estrazione dentaria (Regev, Lustmann et al. 2008), sarebbe adottabile l'estrusione ortodontica di radici o denti irrecuperabili fino alla loro graduale esfoliazione. Tale tecnica risulta, tuttavia, difficile da adattare a pazienti anziani ed oncologici che mostrano una scarsa compliance per le frequenti visite e sedute odontoiatriche e diventa inattuabile in caso di edentulismo parziale nelle aree limitrofe all'elemento da estrarre per l'ovvia impossibilità di applicare le trazioni ortodontiche (Vescovi and Nammour 2010).

PROTESI

E' indispensabile porre estrema attenzione, nel caso di protesi rimovibili, al potenziale trauma sulle mucose orali causato dalla compressione delle basi protesiche, per cui le figure sanitarie coinvolte (i.e. odontoiatra e igienista dentale) hanno un ruolo fondamentale nella prevenzione e nell'intercettazione di lesioni mucose, spesso asintomatiche o paucisintomatiche (Kyrgidis, Teleioudis et al. 2010).

Bibliografia

1. Aalen, O. (1998). Fosamax, statistics and the national agency for drug control. *Tidsskr Nor Laegeforen* 118(5): 774.
2. AAOMS (2007). "American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws." *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 65(3): 369-376.
3. Aapro, M., S. Monfardini, et al. (2009). "Management of primary and advanced breast cancer in older unfit patients (medical treatment)." *Cancer Treat Rev* 35(6): 503-508.
4. Abu-Id, M. H., Y. Acil, et al. (2006). "[Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw]." *Mund Kiefer Gesichtschir* 10(2): 73-81.
5. Abu-Id, M. H., P. H. Warnke, et al. (2008). ""Bis-phossy jaws" - High and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw." *J Craniomaxillofac Surg* 36(2): 95-103.
6. AIFA [2010 (a)]. "Nota informativa importante su Avastin (bevacizumab) del 30/11/2010." <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-avastin-bevacizumab-del-30112010>
7. AIFA [2010 (b)]. "Nota informativa importante sul Sunitinib (Sutent) del 30/11/2010." <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-sul-sunitinib-sutent-del-30112010>.
8. Badros, A., D. Weikel, et al. (2006). "Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors." *J Clin Oncol* 24(6): 945-952.
9. Bamias, A., E. Kastiris, et al. (2005). "Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors." *J Clin Oncol* 23(34): 8580-8587.
10. Bedogni, A., G. Campisi, et al. (2013). "Raccomandazioni clinico-terapeutiche su osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione ". CLEUP Ed., Padova (IT)
11. Bedogni, A., V. Fusco, et al. (2012). "Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)." *Oral Dis* 18(6): 621-623.
12. Bianchi, S. D., M. Scoletta, et al. (2007). "Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer." *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 104(2): 249-258.
13. Borromeo, G., C. Tsao, et al. (2011). "A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry." *Aust Dent J* 56(1): 2-9.
14. Campisi, G., O. Di Fede, et al. (2007). "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis." *Ann Oncol* 18 Suppl 6: vi168-172.
15. Campisi, G., L. Lo Russo, et al. (2011). "BRONJ expert panel recommendation of the Italian Societies for Maxillofacial Surgery (SICMF) and Oral Pathology and Medicine (SIPMO) on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: risk assessment, preventive strategies and dental management " *Italian Journal of Maxillofacial Surgery* 22(2): 103-124.

16. Chiandussi, S., M. Biasotto, et al. (2006). "Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws." *Dentomaxillofac Radiol* 35(4): 236-243.
17. Dannemann, C., R. Zwahlen, et al. (2006). "Clinical experiences with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws." *Swiss Med Wkly* 136(31-32): 504-509.
18. Del Conte, A., P. Bernardeschi, et al. (2010). "Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw 32 months after interruption of zoledronate in a patient with multiple myeloma." *J Oral Maxillofac Surg* 68(5): 1179-1182.
19. Dimopoulos, M. A., E. Kastritis, et al. (2009). "Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid." *Ann Oncol* 20(1): 117-120.
20. Dumlu, A., S. Yalcinkaya, et al. (2007). "Osteomyelitis due to arsenic trioxide use for tooth devitalization." *Int Endod J* 40(4): 317-322.
21. Durie, B. G., M. Katz, et al. (2005). "Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates." *N Engl J Med* 353(1): 99-102; discussion 199-102.
22. Fedele, S., S. R. Porter, et al. (2010). "Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series." *Am J Med* 123(11): 1060-1064.
23. Ferlito, S., S. Puzzo, et al. (2011). "Preventive Protocol for Tooth Extractions in Patients Treated With Zoledronate: A Case Series." *YJOMS*: 1-4.
24. Filleul, O., E. Crompton, et al. (2010). "Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases." *J Cancer Res Clin Oncol* 136(8): 1117-1124.
25. Fugazzotto, P. A. and S. Lightfoot (2006). "Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports." *J Mass Dent Soc* 55(2): 5.
26. Fujimura, Y., H. Kitaura, et al. (2009). "Influence of bisphosphonates on orthodontic tooth movement in mice." *Eur J Orthod* 31(6): 572-577.
27. Fusco, V., A. Loidoris, et al. (2010). "Osteonecrosis of the jaw (ONJ) risk in breast cancer patients after zoledronic acid treatment." *Breast* 19(5): 432-433; author reply 433-434.
28. Gallego, L., L. Junquera, et al. (2011). "Rubber Dam Clamp Trauma During Endodontic Treatment: A Risk Factor of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw?" *J Oral Maxillofac Surg* in press.
29. Hoefert, S. and H. Eufinger (2011). "Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw." *J Oral Maxillofac Surg* 69(2): 362-380.
30. Hoff, A. O., B. B. Toth, et al. (2008). "Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates." *J Bone Miner Res* 23(6): 826-836.
31. Jeffcoat, M. K. (2006). "Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone." *Int J Oral Maxillofac Implants* 21(3): 349-353.
32. Junquera, L. and L. Gallego (2008). "Nonexposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: another clinical variant?" *J Oral Maxillofac Surg* 66(7): 1516-1517.
33. Junquera, L., L. Gallego, et al. (2009). "Clinical experiences with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: analysis of 21 cases." *Am J Otolaryngol* 30(6): 390-395.

34. Khamaisi, M., E. Regev, et al. (2006). "Possible Association Between Diabetes and Bisphosphonate-Related Jaw Osteonecrosis." *J Clin Endocrinol Metab.*
35. Khan, A. A., G. K. B. Sándor, et al. (2008). Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *The Journal of rheumatology.* 35: 1391-1397.
36. Khosla, S., D. Burr, et al. (2007). "Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research." *J Bone Miner Res* 22(10): 1479-1491.
37. Kyrgidis, A., A. Arora, et al. (2010). "Root canal therapy for the prevention of osteonecrosis of the jaws: an evidence-based clinical update." *Aust Endod J* 36(3): 130-133.
38. Kyrgidis, A., Z. Teleioudis, et al. (2010). "The role of dental hygienist in the prevention of osteonecrosis of the jaw in patients wearing dentures." *Int J Dent Hyg* 8(2): 154.
39. Kyrgidis, A., K. Vahtsevanos, et al. (2008). "Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Case-Control Study of Risk Factors in Breast Cancer Patients." *J Clin Oncol.*
40. Lipton, A., K. Fizazi, et al. (2012). "Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials." *Eur J Cancer* 48(16): 3082-3092.
41. Lodi, G., A. Sardella, et al. (2010). "Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series." *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 68(1): 107-110.
42. Marx, R. E., Y. Sawatari, et al. (2005). "Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment." *J Oral Maxillofac Surg* 63(11): 1567-1575.
43. Mawardi, H., N. Treister, et al. (2009). "Sinus tracts--an early sign of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws?" *J Oral Maxillofac Surg* 67(3): 593-601.
44. McLeod, N. M., V. Patel, et al. (2010). "Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a literature review of UK policies versus international policies on the management of bisphosphonate osteonecrosis of the jaw." *Br J Oral Maxillofac Surg.*
45. Miksad, R. A., K. C. Lai, et al. (2011). "Quality of life implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw." *Oncologist* 16(1): 121-132.
46. Ministero Salute (2009). "MINISTERO DEL LAVORO, DELLA SALUTE E DELLE POLITICHE SOCIALI. RACCOMANDAZIONE PER LA PREVENZIONE DELL'OSTEONECROSI DELLA MASCELLA/MANDIBOLA DA BIFOSFONATI." (n. 10 Settembre 2009).
47. Montefusco, V., F. Gay, et al. (2008). "Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates." *Leuk Lymphoma* 49(11): 2156-2162.
48. Otto, S., C. Schreyer, et al. (2012). "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment." *J Craniomaxillofac Surg* 40(4): 303-309.
49. Ozmeric, N. (2002). "Localized alveolar bone necrosis following the use of an arsenical paste: a case report." *Int Endod J* 35(3): 295-299.

50. Pemberton, M. N. (2010). "Osteonecrosis of the jaw. Note on dental procedures." *Bmj* 340: c1317.
51. Pichardo, S. E., S. C. Kuypers, et al. (2012). "Denosumab osteonecrosis of the mandible: A new entity? A case report." *J Craniomaxillofac Surg*.
52. Rachner, T. D., U. Platzbecker, et al. (2013). "Osteonecrosis of the Jaw After Osteoporosis Therapy With Denosumab Following Long-term Bisphosphonate Therapy." *Mayo Clin Proc* 88(4): 418-419.
53. Regev, E., J. Lustmann, et al. (2008). "Atraumatic teeth extraction in bisphosphonate-treated patients." *J Oral Maxillofac Surg* 66(6): 1157-1161.
54. Renvert, S. and G. R. Persson (2004). "Supportive periodontal therapy." *Periodontol* 2000 36: 179-195.
55. Ripamonti, C. I., M. Maniezzo, et al. (2009). "Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan." *Ann Oncol* 20(1): 137-145.
56. Rizzoli, R., N. Burlet, et al. (2008). "Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis." *Bone*.
57. Ruggiero, S. L., T. B. Dodson, et al. (2009). "American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update." *J Oral Maxillofac Surg* 67(5 Suppl): 2-12.
58. Ruggiero, S. L., T. B. Dodson, et al. (2009). "American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update." *J Oral Maxillofac Surg* 67(5 Suppl): 2-12.
59. Ruggiero, S. L., J. Fantasia, et al. (2006). "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management." *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 102(4): 433-441.
60. Ruggiero, S. L., B. Mehrotra, et al. (2004). "Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases." *J Oral Maxillofac Surg* 62(5): 527-534.
61. Saad, F., J. E. Brown, et al. (2012). "Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases." *Annals of Oncology* 23(5): 1341-1347.
62. Saia, G., S. Blandamura, et al. (2010). "Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction." *J Oral Maxillofac Surg* 68(4): 797-804.
63. Sanna, G., L. Preda, et al. (2006). "Bisphosphonates and jaw osteonecrosis in patients with advanced breast cancer." *Ann Oncol* 17(10): 1512-1516.
64. Sarathy, A. P., S. L. Bourgeois, Jr., et al. (2005). "Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports." *J Endod* 31(10): 759-763.
65. Sawatari, Y. and R. E. Marx (2007). "Bisphosphonates and bisphosphonate induced osteonecrosis." *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 19(4): 487-498, v-vi.
66. Scoletta, M., V. Arata, et al. (2013). "Tooth Extractions in Intravenous Bisphosphonate-Treated Patients: A Refined Protocol." *J Oral Maxillofac Surg*.
67. Scoletta, M., P. G. Arduino, et al. (2011). "Initial experience on the outcome of teeth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: a cautionary report."

- Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 69(2): 456-462.
68. Stockmann, P., E. Nkenke, et al. (2013). "Major histocompatibility complex class II polymorphisms are associated with the development of anti-resorptive agent-induced osteonecrosis of the jaw." *J Craniomaxillofac Surg* 41(1): 71-75.
 69. Terpos, E., O. Sezer, et al. (2009). "The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network." *Ann Oncol* 20(8): 1303-1317.
 70. Tezal, M., J. Wactawski-Wende, et al. (2005). "Periodontal disease and the incidence of tooth loss in postmenopausal women." *J Periodontol* 76(7): 1123-1128.
 71. Troeltzsch, M., T. Woodlock, et al. (2012). "Physiology and pharmacology of nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw." *J Can Dent Assoc* 78: c85.
 72. Urade, M. (2009). "[New development in bisphosphonate treatment. Bisphosphonate therapy and osteonecrosis of the jaws]." *Clin Calcium* 19(1): 100-108.
 73. Vahtsevanos, K., A. Kyrgidis, et al. (2009). "Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw." *J Clin Oncol* 27(32): 5356-5362.
 74. Vescovi, P. and S. Nammour (2010). "Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) therapy. A critical review." *Minerva Stomatol* 59(4): 181-203, 204-113.
 75. Walters, J. D. and S. Y. Rawal (2007). "Severe periodontal damage by an ultrasonic endodontic device: a case report." *Dent Traumatol* 23(2): 123-127.
 76. Wehrhan, F., P. Hyckel, et al. (2011). "Msx-1 is suppressed in bisphosphonate-exposed jaw bone analysis of bone turnover-related cell signalling after bisphosphonate treatment." *Oral Dis*.
 77. Woo, S. B., J. W. Hellstein, et al. (2006). "Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws." *Ann Intern Med* 144(10): 753-761.
 78. Yarom, N., S. Fedele, et al. (2010). "Is exposure of the jawbone mandatory for establishing the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw?" *J Oral Maxillofac Surg* 68(3): 705.
 79. Zahrowski, J. J. (2009). "Optimizing orthodontic treatment in patients taking bisphosphonates for osteoporosis." *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 135(3): 361-374.

Tabella 1. Segni clinici per la diagnosi di ONJ

Segno clinico maggiore

- Esposizione di osso necrotico in cavo orale

Segni clinici minori e sintomi (in ordine alfabetico)

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

*da irritazione del nervo alveolare inferiore / nervo infraorbitario

Tabella 2. Stadiazione clinico-radiologica della ONJ (da “Raccomandazioni clinico-terapeutiche su osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione”. Bedogni A, Campisi G, Fusco V, Agrillo A. Ed. CLEUP, Marzo 2013).

Stadiazione clinico-radiologica BRONJ

Stadio 1

BRONJ FOCALE: in presenza di almeno 1 segno clinico minore 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.

Segni clinici minori e sintomi: alitosi, ascesso odontogeno, asimmetria mandibolare, dolore di origine dentale e osseo, esposizione ossea, fistola mucosa, mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva, mobilità dentale a rapida insorgenza, parestesia/disestesia delle labbra, secrezione purulenta, sequestro spontaneo di frammenti ossei, trisma, tumefazione dei tessuti molli.

Segni TC: *ispessimento trabecolare, osteosclerosi midollare focale*, con o senza ispessimento cresta alveolare e lamina dura, persistenza alveolo post-estrattivo, slargamento spazio parodontale.

a. asintomatica;
b. sintomatica (presenza di dolore e/o suppurazione).

Stadio 2

BRONJ DIFFUSA: in presenza di almeno 1 segno clinico minore e con un *addensamento osseo alla TC esteso anche al processo basale* della mandibola o del mascellare, con o senza segni radiologici tardivi.

Segni clinici minori e sintomi: come per stadio 1.

Segni TC: *osteosclerosi diffusa*, con o senza fistola oro-antrale e oro-nasale, ispessimento del canale alveolare, reazione periostale, sequestro, sinusite.

a. asintomatica;
b. sintomatica (presenza di dolore e/o suppurazione).

Stadio 3

BRONJ COMPLICATA: come in stadio 2, in presenza di uno o più dei seguenti:

Segni clinici minori: fistola extra-orale, fuoriuscita di liquidi dal naso, mobilità preternaturale della mandibola con o senza occlusione conservata;

Segni TC: fistola muco-cutanea, frattura patologica, osteolisi estesa al seno mascellare, osteosclerosi di zigomo e/o palato duro.

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

Tabella 3. Fattori di rischio per ONJ

FARMACO-RELATI

- Molecola (zoledronato versus altri)
 - Via di somministrazione (endovena versus orale)
 - Dose cumulativa
 - Durata del trattamento
 - Chemioterapia (in caso di concomitante neoplasia)
 - Utilizzo di steroidi
 - Antiangiogenetici (in caso di concomitante neoplasia)
 - Talidomide
 - Fattori di stimolazione eritropoietica
-

COMORBIDITÀ

- Diabete
 - Artrite Reumatoide
 - Ipocalcemia, iperparatiroidismo
 - Osteomalacia, ipovitaminosi D
 - Insufficienza renale in dialisi
 - Anemia
-

LOCALI

- Chirurgia dento-alveolare
 - a) Estrazione dentale
 - b) Chirurgia ossea
 - c) Chirurgia endodontica
 - d) Chirurgia parodontale
 - e) Chirurgia preimplantare
 - Implantologia osteointegrata
 - Patologia infiammatoria dento-parodontale o peri-implantare
 - a) Parodontopatia cronica
 - b) Infezioni odontogene (ascesso parodontale, ascesso endodontico)
 - c) Lesione endo-periodontale
 - d) Perimplantite
 - e) Scarsa igiene orale
 - Protesi rimovibili incongrue
 - Condizioni anatomiche
 - a) Torus palatino
 - b) Tori linguali
 - c) Esostosi
 - d) Cresta miloioidea pronunciata
-

Tabella 4. Procedure odontoiatriche in pazienti oncologici che assumeranno o assumono NBP

(da “Raccomandazioni clinico-terapeutiche su osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione”. Bedogni A, Campisi G, Fusco V, Agrillo A. Ed. CLEUP, Marzo 2013)

Patologie oncologiche			
	Terapia con NBP da iniziare	Terapia con NBP iniziata	
Chirurgia dento-alveolare	- Procedure estrattive	Indicata: estrazione semplice ¹ <i>Attendere la guarigione mucosa prima d'inizio terapia con NBP (4-6 settimane)</i>	Indicata: estrazione chirurgica ² <i>E' consigliabile la sospensione di NBP dal momento dell'estrazione alla guarigione dei tessuti (4-6 settimane)</i>
	Chirurgia preimplantare	Controindicata	Controindicata
Implantologia		Controindicata	Controindicata
Chirurgia parodontale	- Terapeutica	Indicata ^{2,3} <i>Attendere guarigione mucosa prima di iniziare terapia con NBP (4-6 settimane)</i>	Indicata ^{2,3} <i>E' consigliabile la sospensione di NBP dal momento dell'intervento alla guarigione dei tessuti (4-6 settimane)</i>
	- Elettiva	Controindicata	Controindicata
Chirurgia endodontica		Indicata ^{2,3}	Indicata ^{2,3}
Terapia parodontale (Igiene e terapia causale)		Indicata	Indicata (ogni 4 mesi)
Conservativa		Indicata	Indicata
Endodonzia		Indicata	Indicata
Ortodonzia		Possibile	Possibile <i>E' consigliabile l'impiego di forze deboli</i>
Protesi fissa		Possibile	Possibile ⁴
Protesi rimovibile		Possibile	Possibile <i>Evitare traumatismo e decubiti; eventuale ribasatura morbida (controllo dei manufatti ogni 4 mesi)</i>

¹ Se inizio terapia con NBP non è procrastinabile, scegliere estrazione chirurgica;

² Usare lembo mucoperiosteo per la chiusura primaria del sito chirurgico;

³ Solo se finalizzata al trattamento di significativi processi infiammatori-infettivi in atto e non altrimenti controllabili con metodiche non invasive;

⁴ Rispetto dell'ampiezza biologica (controllo della chiusura cervicale – eventuale chiusura sopragengivale)

Glossario

A.D.S. (Anti Discoloration System): sistema che riduce la comparsa di macchie giallo-brune sui denti, principale effetto collaterale dovuto all'utilizzo della clorexidina.

A.H.A. (American Heart Association): organizzazione statunitense non a scopo di lucro che si occupa di ridurre le morti causate da problemi cardiaci e ictus.

Chemioterapia: consiste nella somministrazione di farmaci antitumorali detti chemioterapici che agiscono colpendo la cellula tumorale non in quanto tale ma in quanto cellula che si suddivide rapidamente: questo fa sì che i chemioterapici siano attivi non solo nei confronti delle cellule tumorali ma anche verso tutte le cellule dell'organismo che si riproducono rapidamente (midollo osseo, cute e mucose).

Collutorio: prodotto liquido utilizzato per l'igiene orale; può contenere diversi principi attivi quali, ad es., fluoro, clorexidina, ecc.

Clorexidina: disinfettante chimico ad azione antisettica ad ampio spettro d'azione, attivo verso batteri Gram-positivi e Gram-negativi, ed anche verso miceti; ha un'azione di tipo battericida.

Biofilm (o depositi molli o placca): è un aggregato di germi tenacemente adesi tra loro e alle superfici dentali, che promuove e sostiene le comuni patologie orali, carie e parodontopatie. La deposizione di sali di calcio e di fosfati lo trasforma in tartaro.

BRONJ (osteonecrosi dei mascellari associata a bisfosfonati): reazione avversa farmaco-correlata, caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi dell'osso mandibolare e/o mascellare di soggetti esposti al trattamento con aminobisfosfonati, in assenza di un precedente trattamento radiante.

Disfagia: difficoltà a deglutire ed al corretto transito del bolo alimentare nelle vie digestive superiori; può riguardare solo i cibi solidi, o anche quelli semiliquidi o liquidi.

Disgeusia: perdita della percezione del gusto o alterazione del senso dello stesso; sono interessati dolce, acido, amaro e salato.

EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) oggi **EMA** (European Medicines Agency): è l'agenzia comunitaria dell'Unione europea per la valutazione dei medicinali.

Embase: banca dati bibliografica relativa soprattutto alla letteratura farmacologica e biomedica; contiene oltre 18 milioni di record provenienti da Embase e Pub Med (di cui mancano i soli record "in progress" di pre-Medline, accessibili invece da PubMed). Contempla varie tipologie di pubblicazioni presenti in circa 6.500 riviste provenienti da 70 paesi, con prevalenza europea e con aggiornamento giornaliero.

Gengivite: processo infiammatorio a carico della gengiva marginale ed, eventualmente, di quella aderente; è reversibile e può precedere una parodontite.

Gy (Gray): unità di misura della dose assorbita di radiazione del Sistema Internazionale.

IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy - Radioterapia a Modulazione di intensità): tecnica di radioterapia oncologica che consente di adattare la distribuzione della dose terapeutica alla geometria di una massa tumorale sì da consentire la salvaguardia ottimale dei tessuti sani adiacenti in modo da ridurre la probabilità di complicanze.

G.V.H.D. (Graft versus Host Disease - malattia da trapianto contro l'ospite): complicanza più comune del trapianto di midollo osseo allogenico; origina dalle differenze che esistono a livello dei meccanismi di riconoscimento dei sistemi immunitari del donatore e del ricevente. Se ne riconosce una forma acuta, che insorge entro i primi 100 giorni dopo il trapianto, ed una forma cronica, che inizia dopo i 100 giorni.

Iposcialia (o iposalivazione): è la riduzione anormale della produzione della saliva per compromissione reversibile o irreversibile della funzione ghiandolare.

Mucosite: processo infiammatorio a carico delle mucose del cavo orale caratterizzato dall'interazione di fenomeni biologici che avvengono sia a livello epiteliale, con conseguente atrofia ed ulcerazione, che connettivale con danno endoteliale e della matrice collagenica.

O.M.S. (WHO): Organizzazione Mondiale della Sanità

O.N.J. (osteonecrosis of the jaw): osteonecrosi delle ossa mascellari correlata a farmaci.

Osteoradionecrosi: necrosi del tessuto osseo presente nel campo di radiazione terapeutica.

Parodontite: processo infiammatorio caratterizzato dalla distruzione dell'apparato di supporto (parodonto) dei denti; segno caratteristico è la perdita di attacco connettivale. Può essere aggressiva, cronica e necrotizzante.

ppm (parti per milione): è una unità di misura adimensionale che indica un rapporto tra quantità misurate omogenee di un milione a uno.

Pub Med: database bibliografico contenente informazioni sulla letteratura scientifica biomedica dal 1949 ad oggi.

Radioterapia: modalità terapeutica basata sull'uso di radiazioni ionizzanti e sul loro effetto sui tessuti biologici.

SICMF (Società Italiana Chirurgia maxillo-Facciale): è un'associazione senza alcun fine di lucro che si propone di contribuire allo sviluppo scientifico, didattico, clinico e sociale della chirurgia maxillo-facciale

SIPMO (Società Italiana di Patologia e Medicina Orale): è un'associazione italiana che ha lo scopo di favorire lo studio ed il progresso delle conoscenze scientifiche e cliniche nel campo della Medicina e della Patologia orale; facilitare tutte quelle attività che tendono a potenziare ed a valorizzare queste discipline nel campo scientifico, didattico e professionale; tutelare con ogni azione necessaria, sempre nel rispetto della deontologia professionale, gli interessi e le finalità della Patologia e della Medicina orale.

SSN: (Servizio Sanitario Nazionale) sistema di strutture e servizi che hanno lo scopo di garantire a tutti i cittadini italiani, in condizioni di uguaglianza, l'accesso universale all'erogazione equa delle prestazioni sanitarie.

The Cochrane Library: database che raccoglie tutte le revisioni sistematiche (RS) prodotte dalla Cochrane Collaboration ed i protocolli delle revisioni in corso.

Trisma: difficoltà all'apertura della bocca e alla conduzione delle normali funzioni orali.

U.I. (Unità internazionale) : unità di misura della quantità di una sostanza, basata sul suo effetto ovvero sulla sua attività biologica.

Xerostomia: sensazione soggettiva di secchezza della bocca.

Xilitolo: zucchero naturale estratto dal legno di betulla ed utilizzato come succedaneo dello zucchero tradizionale; viene altresì estratto da fragole, lampone, prugna e anche dal grano.