

OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI CORRELATA A FARMACI (MRONJ): UNA NECESSARIA GESTIONE MULTIDISCIPLINARE

MRONJ in ONCOLOGIA

Alessio Schirone

MRONJ in ONCOLOGIA

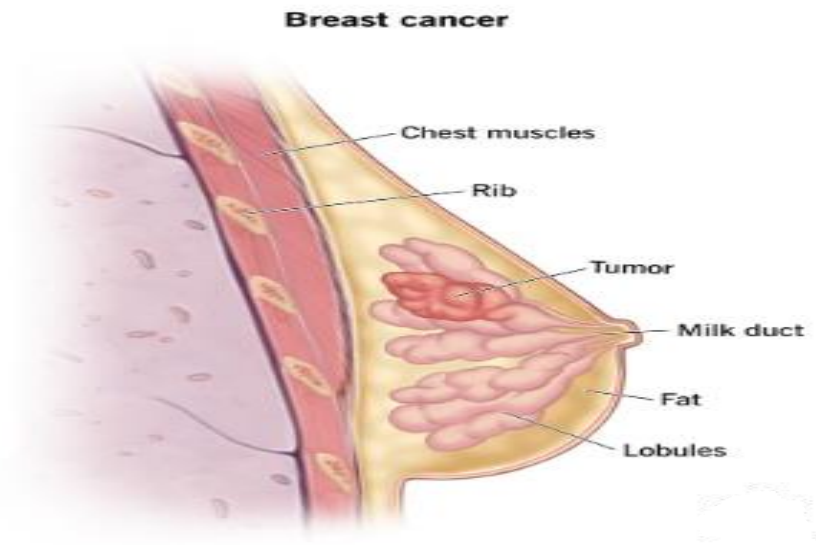
Adjuvant Setting

**Cancer Treatment Induced
Bone Loss (CTIBL)**

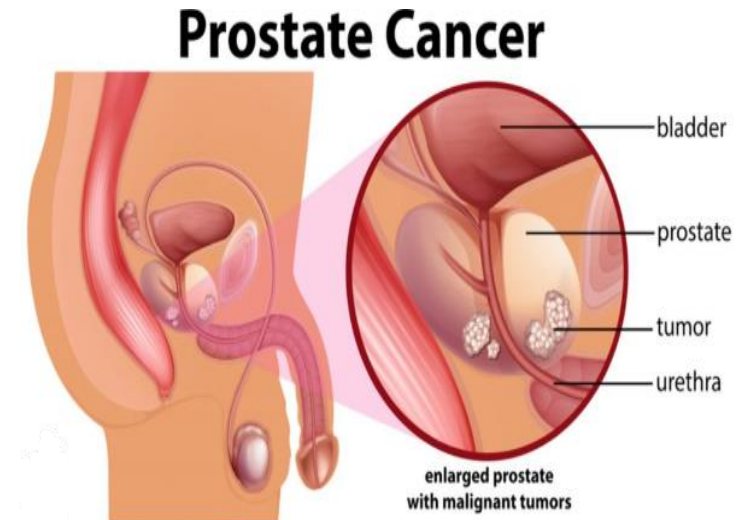
Metastatic Setting

**Treatment of bone
metastases**

CTIBL



- Tamoxifene +/- LHRH analoghi
- Inibitori dell'aromatasi (AI)
- AI + LHRH analoghi



- Agonisti GnRH
- Antiandrogeni

I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2023

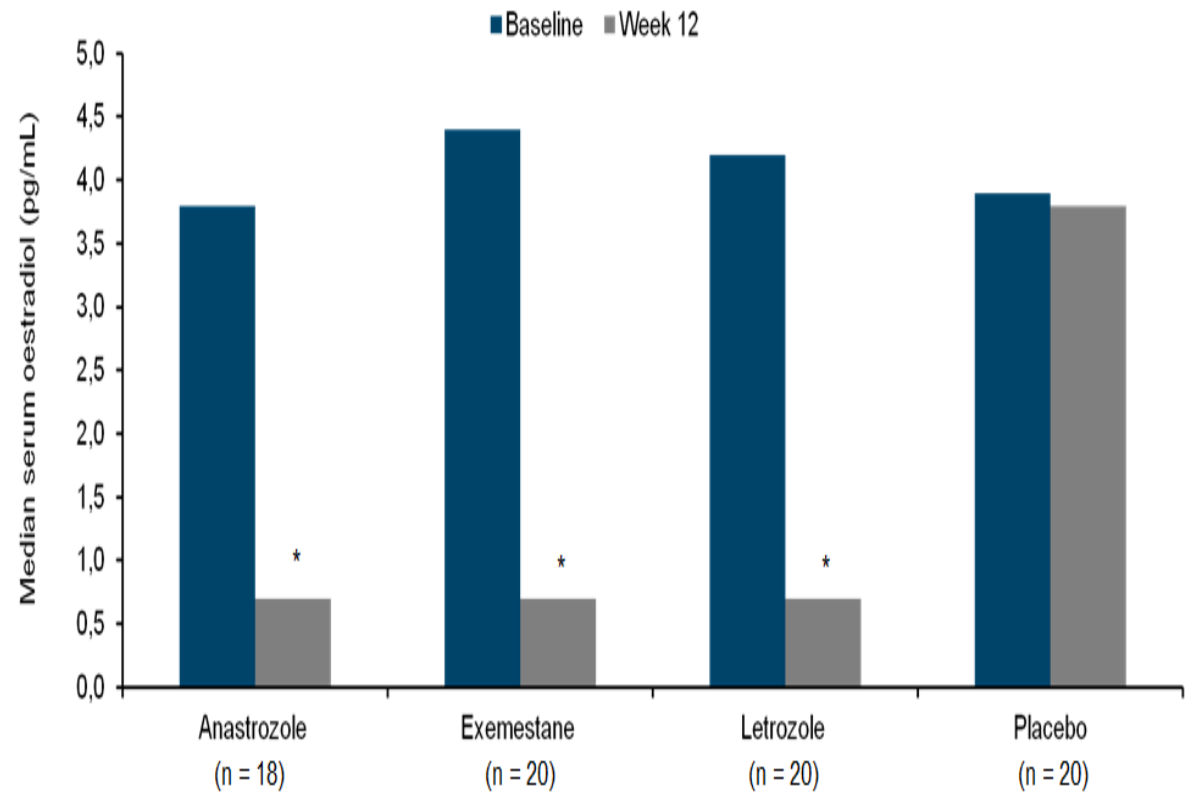


Tipo/sede	Uomini	Donne	Totale
Tutti i tumori*	208	187	395
Mammella		55.9	55.9
Colon-Retto-Ano	26.8	23.7	50.5
Polmone	29.8	14.0	43.8
Prostata	41.1		41.1
Vescica	23.7	6.0	29.7
Stomaco	9.0	6.0	15.0
Pancreas	6.8	8.0	14.8
Linfomi non Hodgkin	8.1	6.3	14.4
Melanoma	7.0	5.7	12.7
Rene	7.9	4.8	12.7
Tiroide	3.5	8.7	12.2
Fegato	8.2	4.0	12.2
Endometrio		10.2	10.2
Leucemie, tutte	5.3	4.3	9.6

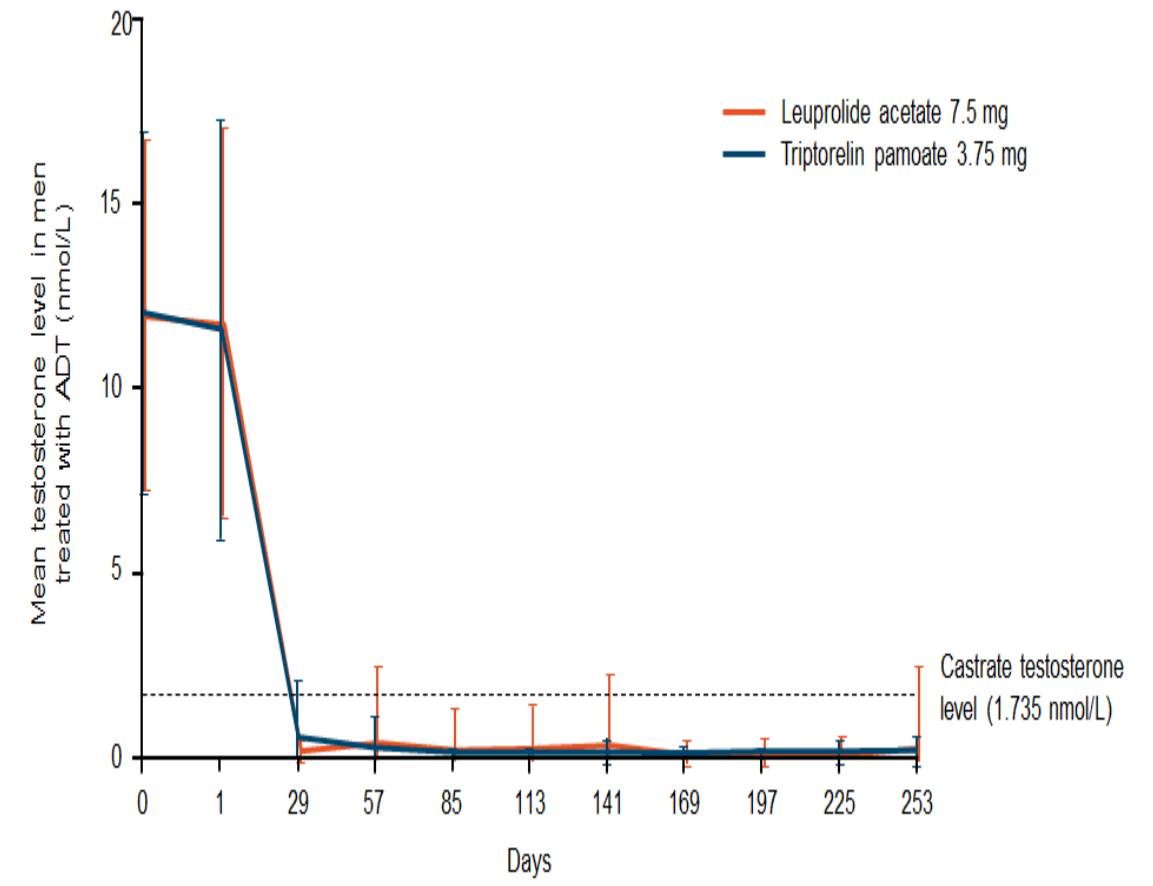
TABELLA 10. Numero stimato di nuovi casi di tumore maligno in Italia nel 2023 (x1.000), per tipo di tumore e sesso

Rango	Maschi			Femmine		
	Età			Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
Totale casi incidenti	100% n=15.829	100% n=76.201	100% n=102.724	100% n=29.918	100% n=66.446	100% n=85.493
1°	Testicolo 12%	Prostata 22%	Prostata 20%	Mammella 41%	Mammella 35%	Mammella 22%
2°	Melanomi 10%	Polmone 14%	Polmone 17%	Tiroide 15%	Colon-retto 11%	Colon-retto 16%
3°	LNH 8%	Colon-retto 12%	Colon-retto 14%	Melanomi 8%	Utero corpo 7%	Polmone 8%
4°	Tiroide 8%	Vescica* 9%	Vescica* 11%	Colon-retto 4%	Polmone 7%	Pancreas 6%
5°	Colon-retto 7%	Vie aerodig sup 5%	Stomaco 5%	Utero cervice 4%	Tiroide 5%	Stomaco 5%

Il marcato ipoestrogenismo tissutale indotto dalla terapia ormonale adiuvante aumenta la velocità di perdita della massa ossea

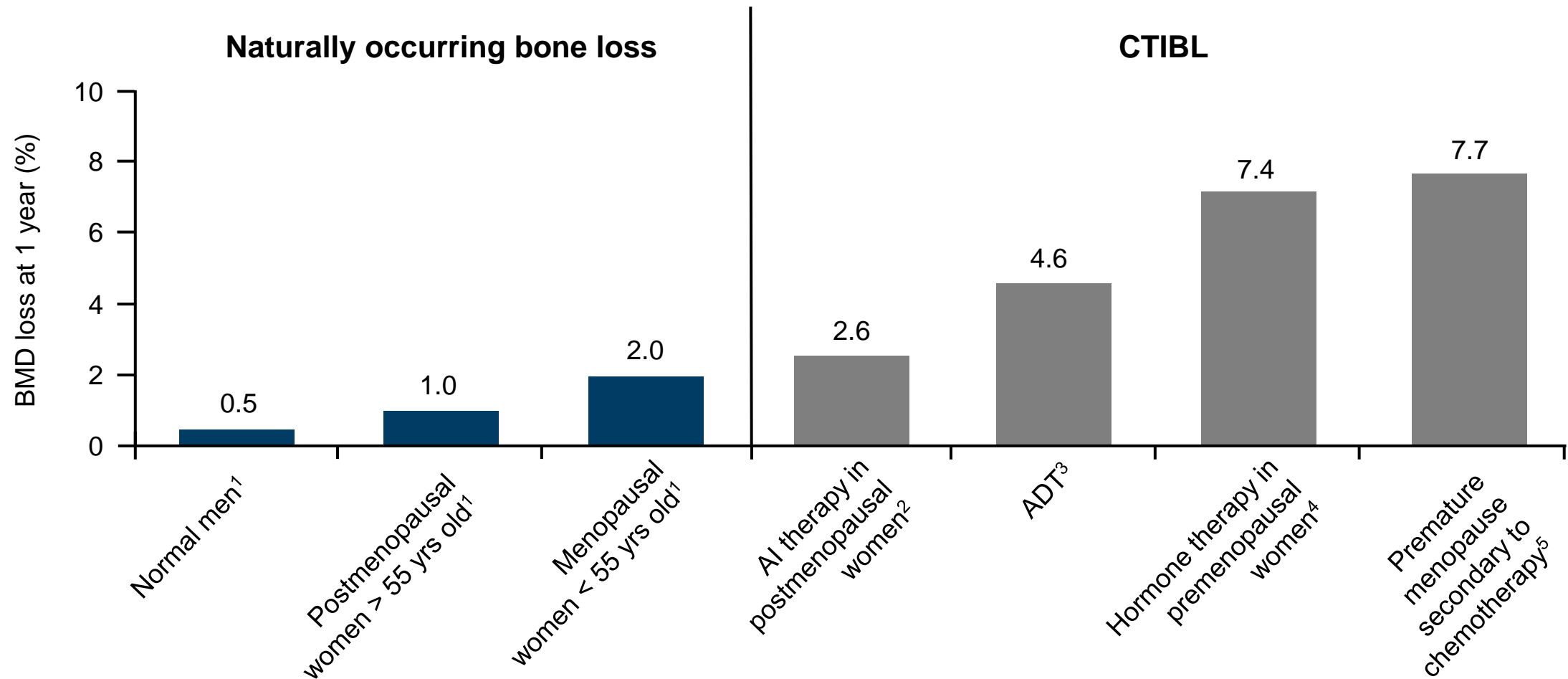


Goss PE, et al. Breast Cancer Res 2007;9:R52.



Heyns CF, et al. BJU Int 2003;92:226–31.

Bone loss associated with hormone ablation therapy is both rapid and clinically significant

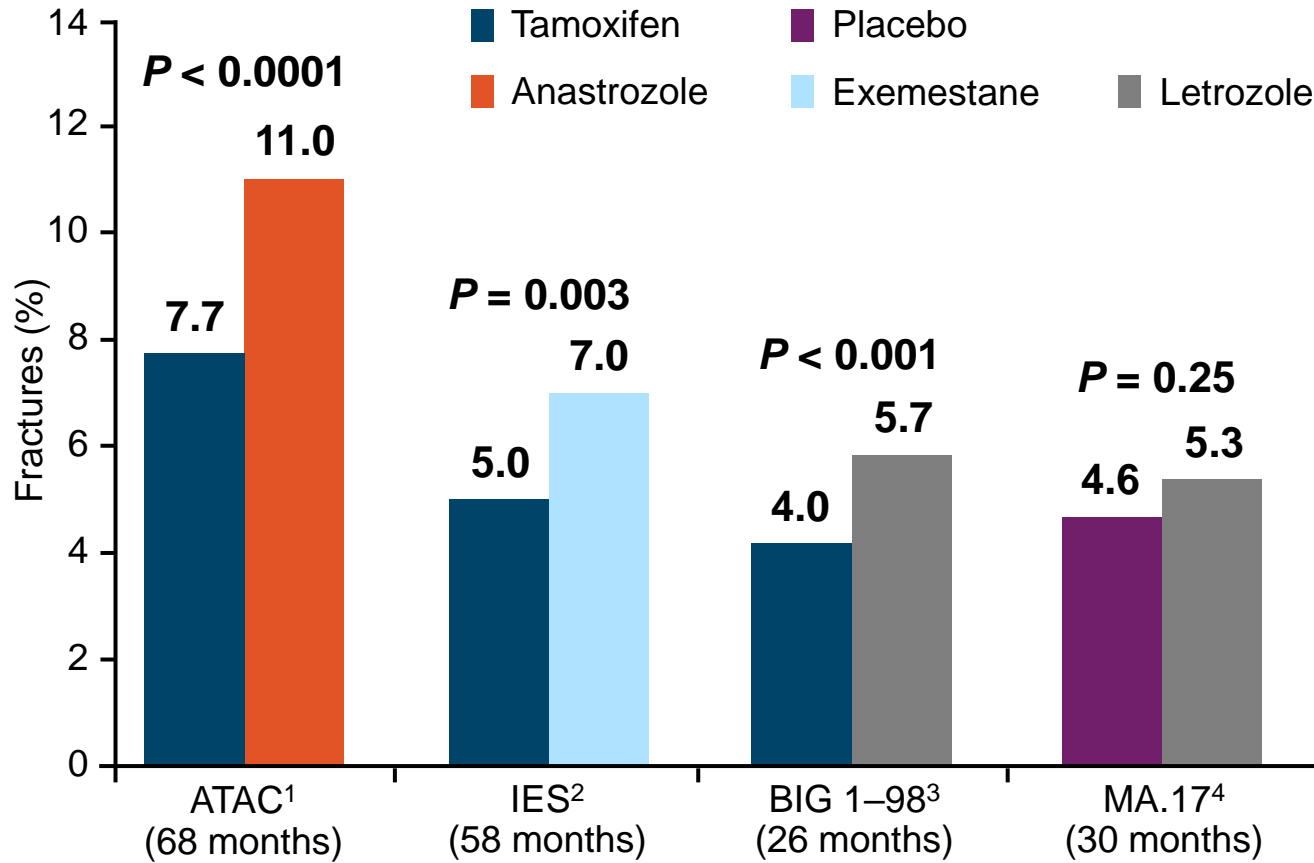


1. Higano CS. Nat Clin Pract Urol 2008;5:24–34;

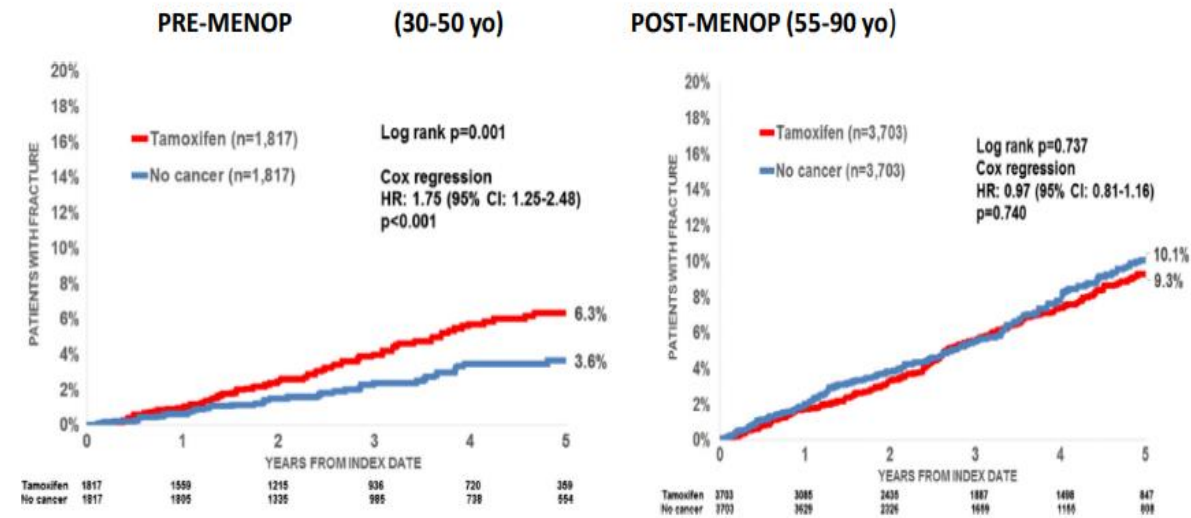
2. Eastell R, et al. J Bone Miner Res 2006;21:1215–23; 3. Mailefert JF, et al. J Urol 1999;161:1219–22;

4. Gnani M, et al. Lancet Oncol 2008;9:840–9; 5. Shapiro CL, et al. J Clin Oncol 2001;19:3306–11.

AI therapy increases fracture risk in patients with breast cancer



The tamoxifen paradox—influence of adjuvant tamoxifen on fracture risk in pre- and postmenopausal women with breast cancer



1. Howell A, et al. Lancet 2005;365:60-2;
 2. Coleman RE, et al. Lancet Oncol 2007;8:119-27;
 3. Thürlimann B, et al. N Engl J Med 2005;353:2747-57;
 4. Goss PE, et al. J Natl Cancer Inst 2005;97:1262-71.

Efficacy of Zoledronic acid

original article

Annals of Oncology 21: 2188–2194, 2010
doi:10.1093/annonc/mdq217
Published online 5 May 2010



Current Problems in Cancer
Volume 44, Issue 2, April 2020, 100507



Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study

H. Eidtmann^{1*}, R. de Boer², N. Bundred³, A. Llombart-Cussac⁴, N. Davidson⁵, P. Neven⁶, G. von Minckwitz⁷, J. Miller⁸, N. Schenk⁸ & R. Coleman⁹

Efficacy of zoledronic acid for prevention of bone loss in early-stage breast cancer patients receiving adjuvant therapy: A meta-analysis of 13 randomized controlled trials

Mei Mei^a, Zijian Xiang^b, Jinghua Yang^b, Ruolan Xiang^c

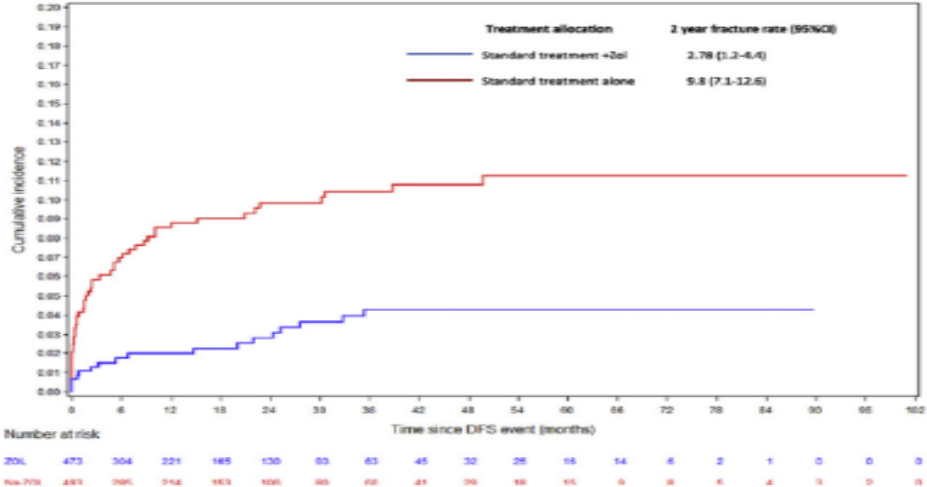
ARTICLES | VOLUME 15, ISSUE 9, P997-1006, AUGUST 2014

Download Full Issue

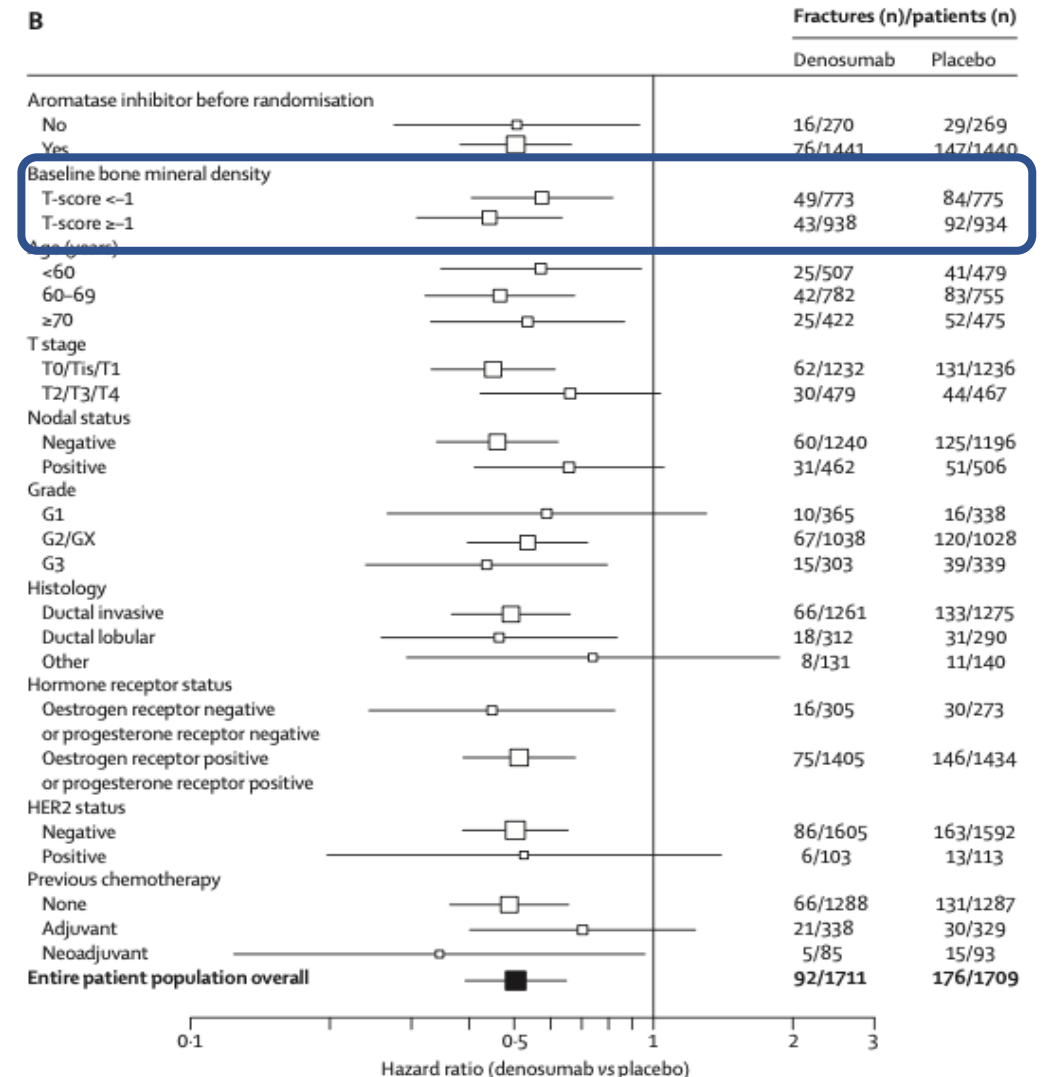
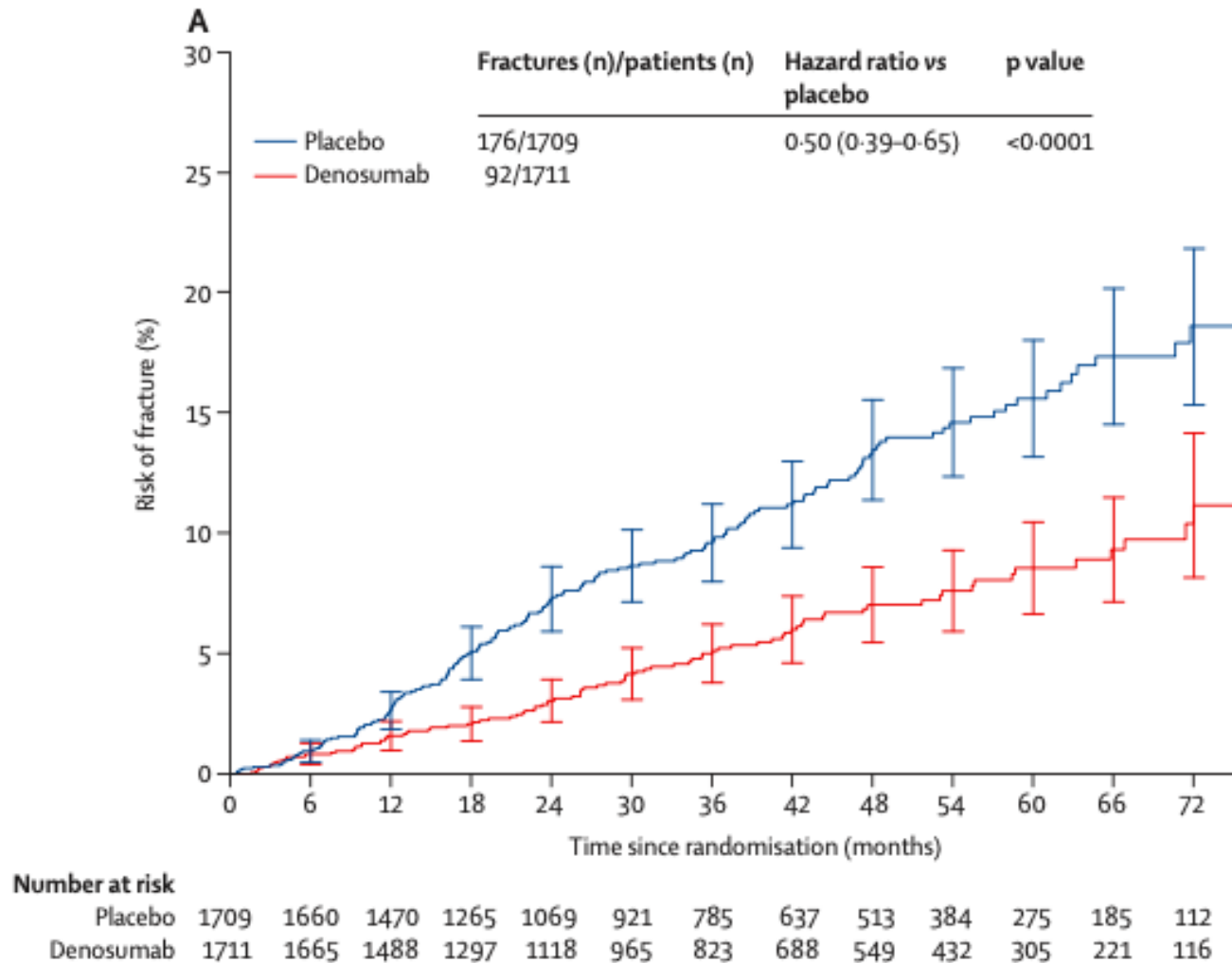
Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial

Prof Robert Coleman, FRCP • Prof David Cameron, FRCP • David Dodwell, FRCP • Prof Richard Bell, FRACP •

Caroline Wilson, MRCP • Emma Rathbone, MRCP • et al. [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)



Adjuvant Dmab- ABCSG-18



ONJ < 1%

BMD

Clinical Trial > Lancet. 2015 Aug 1;386(9992):433-43. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60995-3.

Epub 2015 May 31.

Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

> J Bone Miner Res. 2013 Feb;28(2):325-32. doi: 10.1002/jbmr.1771.

Vertebral fractures and trabecular microstructure in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy

Clinical Trial > J Bone Miner Res. 2019 Aug;34(8):1428-1435. doi: 10.1002/jbmr.3726.

Epub 2019 May 9.

Performance of FRAX in Women with Breast Cancer Initiating Aromatase Inhibitor Therapy: A Registry-Based Cohort Study

Comparative Study > Urology. 2014 Jul;84(1):164-8. doi: 10.1016/j.urology.2013.12.071.

Comparison of fracture risk assessment tool score to bone mineral density for estimating fracture risk in patients with advanced prostate cancer on androgen deprivation therapy

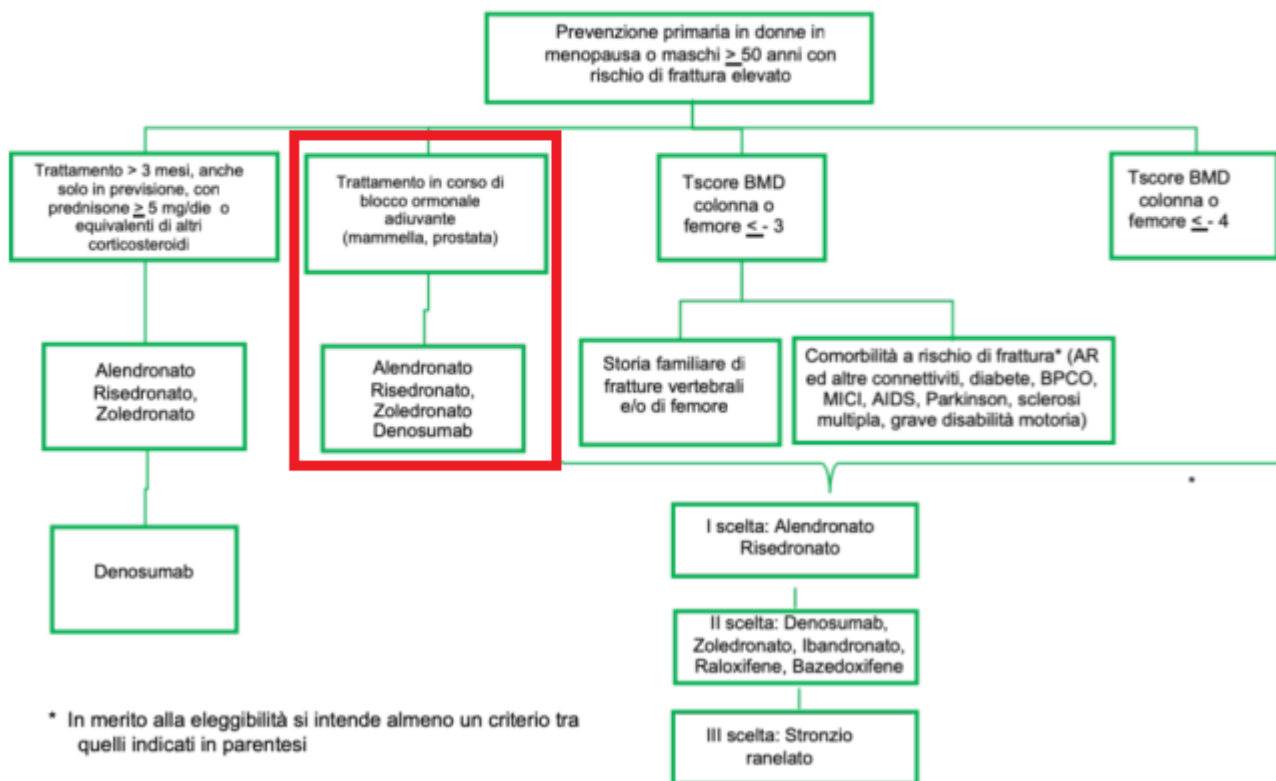
Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Per pazienti con carcinoma della mammella e della prostata in terapia ormonale adiuvante un valore normale di densitometria non esclude il rischio di frattura e pertanto anche i pazienti con BMD nella norma dovrebbero essere trattati con farmaci antiassorbitivi	Positiva debole

LINEE GUIDA
2021



1.2.5. Prevenzione Primaria della nota AIFA 79 (Rimborsabilità farmaci per la prevenzione e la terapia dell'osteoporosi)

Algoritmo per la l'applicazione in PREVENZIONE PRIMARIA della nota AIFA 79 (rimborsabilità farmaci per la prevenzione e la terapia dell'osteoporosi)



Condizione	I scelta ^a	II scelta	III scelta
Trattamento in atto o previsto per > 3 mesi con prednisone equivalente ≥ 5 mg/die	Alendronato (\pm vitD), Risedronato, Zoledronato ^d ,	denosumab	-----
Trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico	Alendronato (\pm vitD), Risedronato, Zoledronato ^d , Denosumab ^e	-----	-----
T-score colonna o femore ^f ≤ -4	Alendronato (\pm vit.D), Risedronato,	Denosumab ^e , Zoledronato ^d , Ibandronato Raloxifene, Bazedoxifene	Stronzio ranelato ^f
T-score colonna o femore ^f ≤ -3 + almeno una delle seguenti condizioni: 1) Familiarità per fratture di vertebre o femore 2) Comorbidità a rischio di frattura (artrite reumatoide o altre connettiviti, diabete, broncopneumopatia cronica)			

QUANDO INIZIARE IL TRATTAMENTO?

The
Oncologist®

Breast Cancer

Integrated Analysis of Zoledronic Acid for Prevention of Aromatase Inhibitor–Associated Bone Loss in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer Receiving Adjuvant Letrozole

ADAM BRUFISKY,^a NIGEL BUNDRED,^b ROBERT COLEMAN,^c ROSEMARY LAMBERT-FALLS,^d RAUL MENA,^e PEYMAN HADJI,^f LIXIAN JIN,^g NORA SCHENK,^h SOLVEIG ERICSON,^g EDITH A. PEREZ,^h FOR THE Z-FAST AND ZO-FAST STUDY GROUPS

Randomized Controlled Trial > Eur J Cancer. 2011 Mar;47(5):683-9.

doi: 10.1016/j.ejca.2010.11.024. Epub 2011 Feb 14.

Zoledronic acid preserves bone mineral density in premenopausal women who develop ovarian failure due to adjuvant chemotherapy: final results from CALGB trial 79809

VOLUME 26 · NUMBER 27 · SEPTEMBER 20 2008

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Skeletal Health After Continuation, Withdrawal, or Delay of Alendronate in Men With Prostate Cancer Undergoing Androgen-Deprivation Therapy

Susan L. Greenspan, Joel B. Nelson, Donald L. Trump, Julie M. Wagner, Megan E. Miller, Subashan Perera, and Neil M. Resnick

Grado di raccomandazione	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	Per i pazienti in terapia ormonale adiuvante per carcinoma della prostata e della mammella la terapia con inibitori del riassorbimento osseo dovrebbe essere presa in considerazione dall' inizio della terapia ormonale stessa (prevenzione primaria)	Positiva Forte

LINEE GUIDA
2021



QUANTO DURA il TRATTAMENTO?

Clinical Trial > Lancet Oncol. 2008 Sep;9(9):840-9. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70204-3.

Epub 2008 Aug 19.

Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy

Observational Study > Breast. 2015 Apr;24(2):153-8. doi: 10.1016/j.breast.2014.12.008.

Epub 2015 Jan 22.

Fracture incidence in pre- and postmenopausal women after completion of adjuvant hormonal therapy for breast cancer

Randomized Controlled Trial > Lancet Oncol. 2008 Jan;9(1):45-53.

doi: 10.1016/S1470-2045(07)70385-6.

Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Per i pazienti in terapia ormonale adiuvante la terapia con farmaci antiriassorbitivi andrebbe protratta per tutta la durata della terapia ormonale adiuvante stessa	Positiva debole

anche segnalato che mentre il trattamento con bisfosfonati ha una relativa "persistenza di effetto" sia antifratturativo che sulla BMD (soprattutto per alendronato e ac zoledronico) per il denosumab questo non avviene e per un rebound del turnover, la perdita di BMD è piuttosto rapido. Nel

VA comunque consigliato dopo la fine della terapia ormonale adiuvante di rivalutare il rischio fratturativo del paziente. ed un follow up (ogni 18 mesi circa), soprattutto se si è utilizzato denosumab, di BMD e fratture cliniche e morfometriche.

Bone health management



Healthy Diet - Fresh fruits - Vegetables - Whole grains 	Eat Calcium-rich Foods 
10 Minutes of Morning Sunlight - To absorb enough Vitamin D 	Avoid or Limit Alcohol Consumption 
Avoid or limit smoking 	Do Regular Weight-Bearing and Strength-Training Exercises 
Reduce Caffeine to 2 Servings Per Day 	Balance and Tone Muscles with Tai-Chi or Yoga 

- Medications
 - Calcium & vitamin D replacement
 - Osteoporosis treatment
 - Bisphosphonates (po or annual iv) or
 - Denosumab

Adjuvant denosumab in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials

Luca Mastrantoni^a, Giovanna Garufi^a, Elena Di Monte^b, Noemi Maliziola^b, Mariangela Pasqualoni, Letizia Pontolillo, Sergio Pannunzio, Maria Chiara Cannizzaro, Armando Di Bello, Alessandra Fabi, Antonella Palazzo, Giampaolo Tortora, Emilio Briar^c and Armando Orlandi^a

Results: Two phase III RCTs were included, the Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group-18 (ABCSG-18) and the D-CARE trials, for a total of 7929 patients. In the ABCSG-18 trial, denosumab was administered every 6 months during endocrine therapy (for a median of seven cycles) while the D-CARE trial used an intensive schedule for a total treatment duration of 5 years. Adjuvant denosumab showed no difference in DFS (HR: 0.932; 95% CI: 0.748–1.162), BMFS (HR: 0.9896; 95% CI: 0.751–1.070), and OS (HR: 0.917; 95% CI: 0.718–1.171) compared to placebo in the overall population. In hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative BC patients, a DFS (HR: 0.883; 95% CI: 0.782–0.996) and BMFS (HR: 0.832; 95% CI: 0.714–0.970) benefit was observed and BMFS was prolonged in all hormone receptor positive patients (HR: 0.850; 95% CI: 0.735–0.983). Fracture incidence (RR: 0.787; 95% CI: 0.696–0.890) and time to first fracture (HR: 0.760; 95% CI: 0.665–0.869) were also improved. No increase in overall toxicity was seen with denosumab and no differences were observed for ONJ and AFF between the 60-mg every 6-month schedule and placebo.

Conclusion: Denosumab addition to anticancer treatment does not improve DFS, BMFS, or OS in the overall population, although a DFS improvement was observed in hormone receptor positive/HER2 negative BC patients and a BMFS improvement in all hormone receptor positive patients. Bone-health outcomes were improved with no added toxicity with the 60-mg schedule.

Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: ASCO-OH (CCO) Guideline Update

Andrea Eisen, MD¹; Mark R. Somerfield, PhD²; Melissa K. Accordino, MD³; Phillip S. Blanchette, MD⁴; Mark J. Clemons, MD⁵; Sukhbinder Dhesy-Thind, MD⁶; Melissa S. Dillmon, MD⁷; Stella D'Oronzo, MD, PhD⁸; Glenn G. Fletcher, MSc⁹; Elizabeth S. Frank, EdM¹⁰; Sigrun Hallmeyer, MD¹¹; Issam Makhoul, MD¹²; Beverly Moy, MD¹³; Alia Thawer, MD¹; Joy Y. Wu, MD, PhD¹⁴; and Catherine H. Van Poznak, MD¹⁵

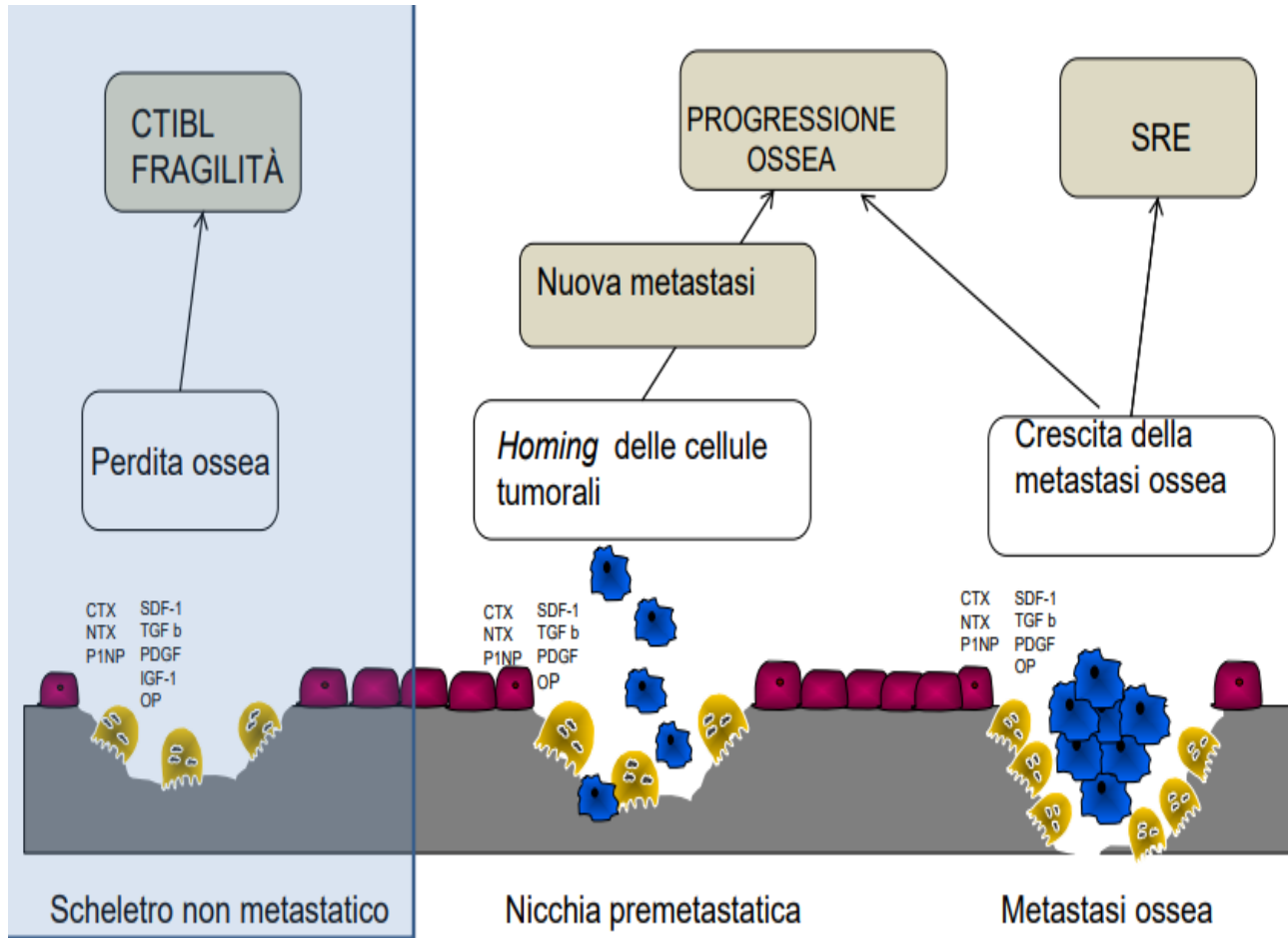
PURPOSE To update recommendations of the American Society of Clinical Oncology (ASCO)-Ontario Health (Cancer Care Ontario [CCO]) adjuvant bone-modifying agents in breast cancer guideline.

METHODS An Expert Panel conducted a systematic review to identify new, potentially practice-changing data.

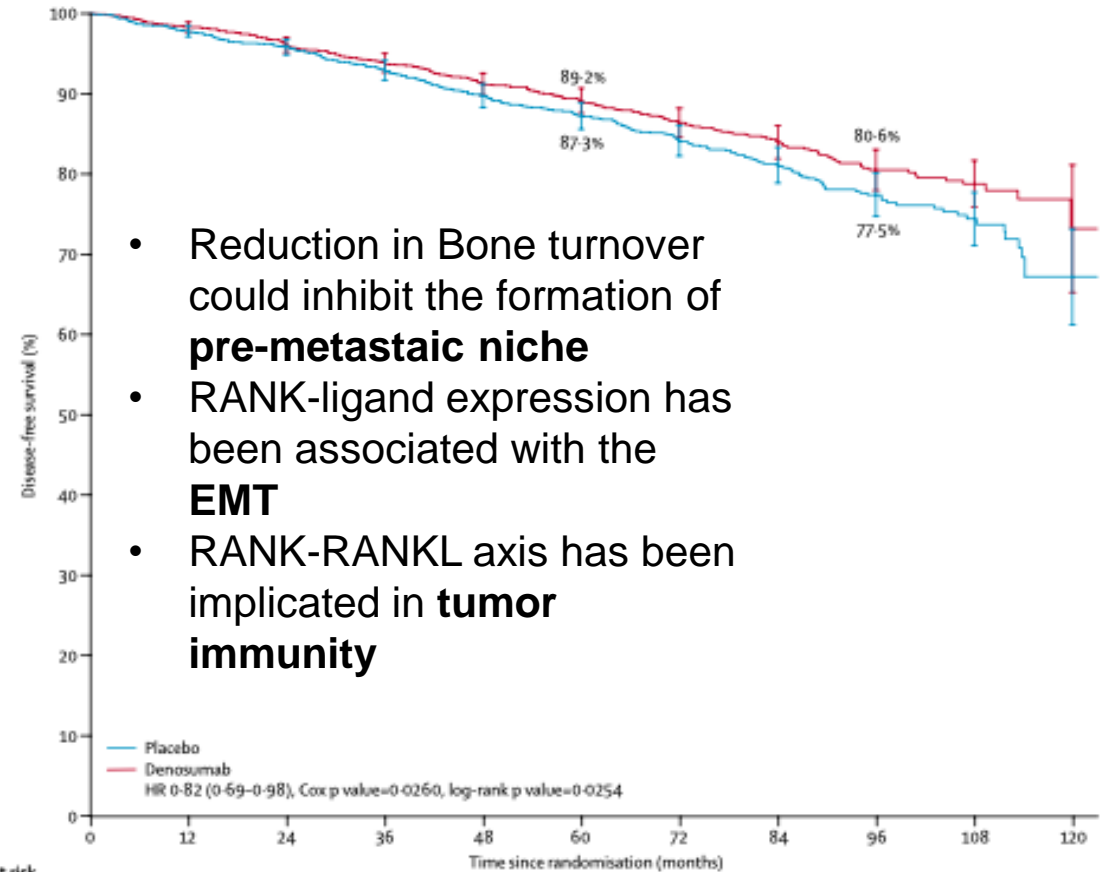
RESULTS Four articles met eligibility criteria and form the evidentiary basis for revision of the previous recommendations.

RECOMMENDATIONS Adjuvant bisphosphonate therapy should be discussed with all postmenopausal patients (natural or therapy-induced) with primary breast cancer, irrespective of hormone receptor status and human epidermal growth factor receptor 2 status, who are candidates to receive adjuvant systemic therapy. Adjuvant bisphosphonates, if used, are not substitutes for standard anticancer modalities. The benefit of adjuvant bisphosphonate therapy will vary depending on the underlying risk of recurrence and is associated with a modest improvement in overall survival. The NHS PREDICT tool provides estimates of the benefit of adjuvant bisphosphonate therapy and may aid in decision making. Factors influencing the decision to recommend adjuvant bisphosphonate use should include patients' risk of recurrence, risk of side effects, financial toxicity, drug availability, patient preferences, comorbidities, and life expectancy. When an adjuvant bisphosphonate is used to prevent breast cancer recurrence, the therapeutic options recommended by the Panel include oral clodronate, oral ibandronate, and intravenous zoledronic acid. The Panel supports starting bisphosphonate therapy early, consistent with the points outlined in the parent CCO-ASCO guideline; this is a consensus recommendation. The Panel does not recommend adjuvant denosumab to prevent breast cancer recurrence, because studies did not show a consistent reduction of breast cancer recurrence in any subset of those with early-stage breast cancer.

HIGH BONE TURNOVER IN CANCER PATIENTS



Bertoldo F et al. eds: Bone Metastasis from Prostate Cancer, Elsevier 2016



Patients at risk (atients censored)	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Placebo	1709 (0)	1627 (46)	1562 (78)	1484 (109)	1331 (213)	1015 (495)	743 (736)	485 (971)	265 (1172)	113 (1316)	14 (1408)
Denosumab	1711 (0)	1622 (61)	1549 (98)	1495 (116)	1341 (229)	1039 (504)	748 (767)	520 (977)	288 (1191)	129 (1345)	19 (1452)

- Reduction in Bone turnover could inhibit the formation of **pre-metastatic niche**
- RANK-ligand expression has been associated with the **EMT**
- RANK-RANKL axis has been implicated in **tumor immunity**

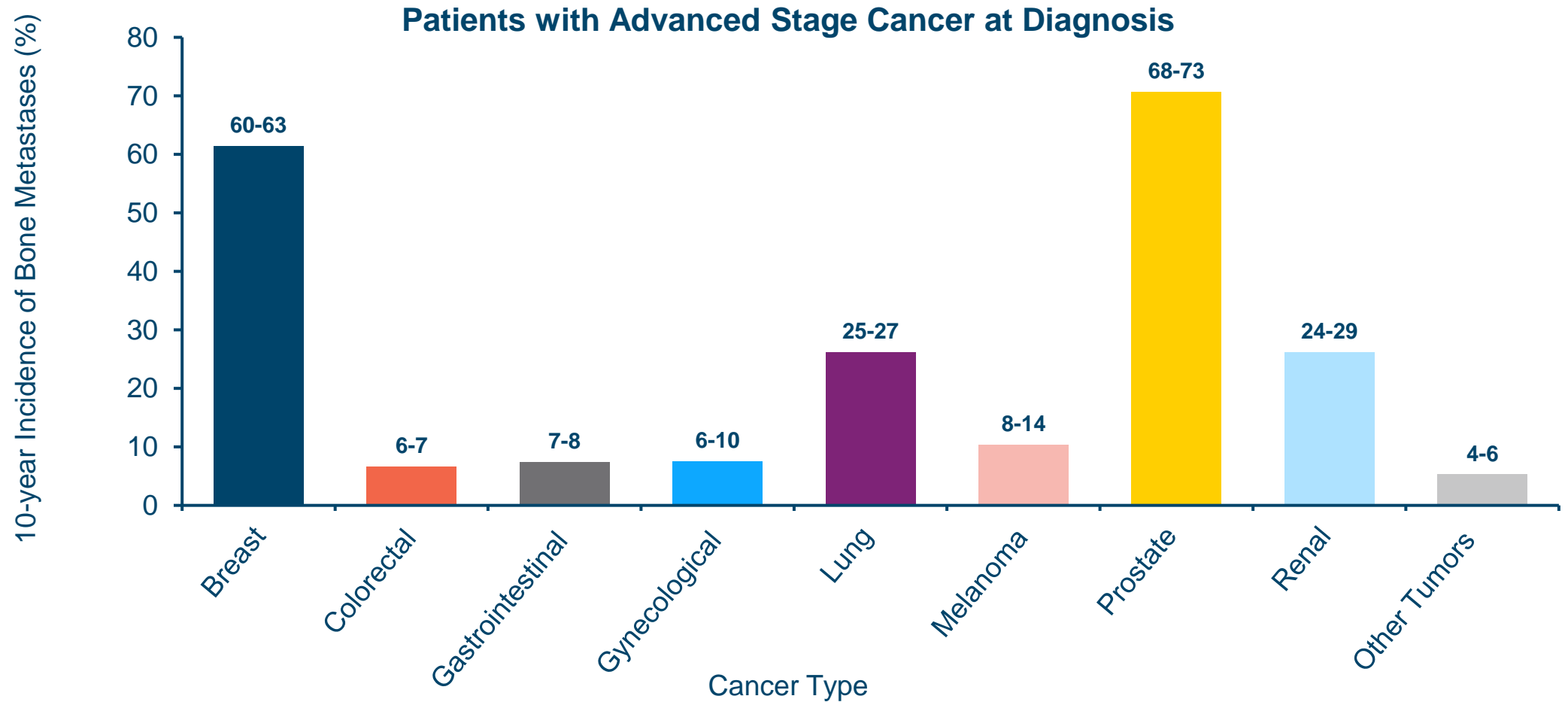
MRONJ in ONCOLOGIA

Adjuvant Setting

Cancer Treatment induced
bone loss

Metastatic Setting
Treatment of bone
metastases

Bone Metastases are Common in Patients with Solid Tumors



Bone Metastases Can Lead to Serious and Debilitating Skeletal-Related Events

SREs are defined as:



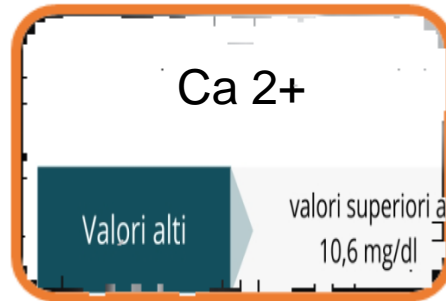
Radiation to bone



Pathologic fractures



Spinal cord compression



Hypercalcemia



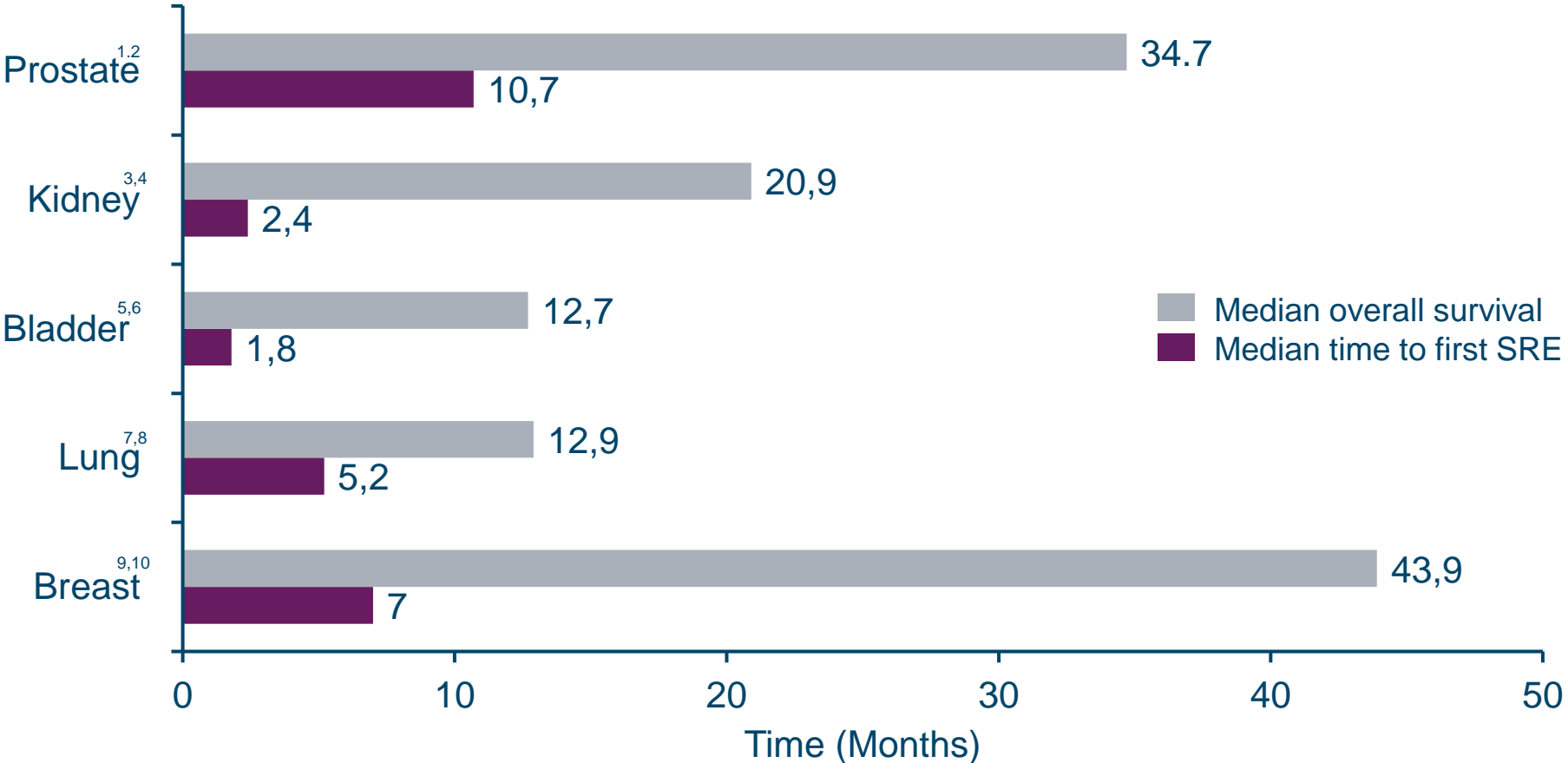
Surgery to bone

*Proportion of patients with ≥ 1 SRE.

HRQoL, health-related quality of life; mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer; SRE, skeletal-related event.

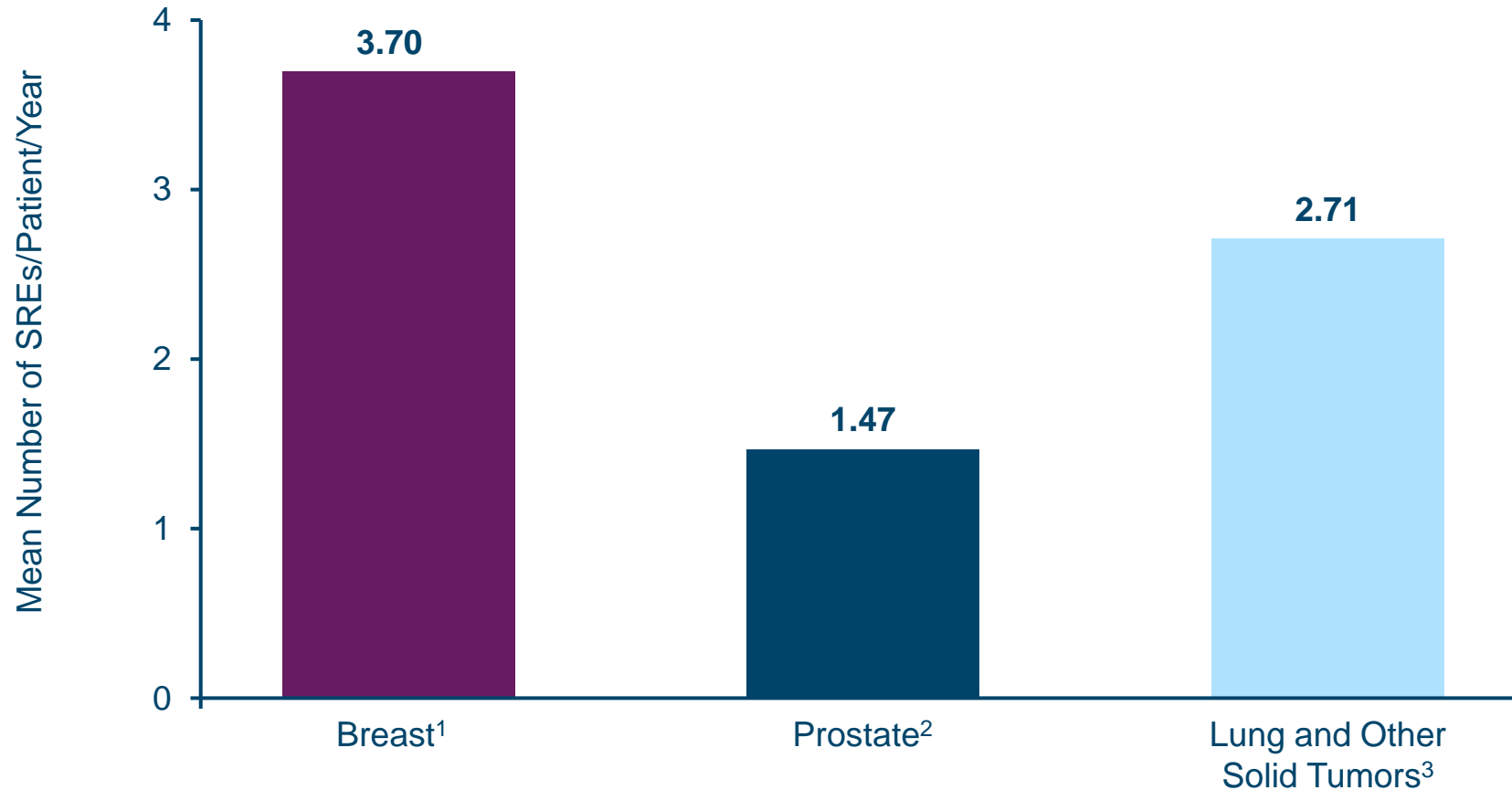
1. FDA Guidance for Industry. www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf. [Accessed May 5, 2020].
2. Saad F, et al. J Nat Clin Inst 2002;94:1458–68.
3. Weinfurt KP, et al. Ann Oncol 2005;16:579–84.
4. Saad F, et al. Can Urol Assoc J 2018;12:370–6.

First SRE Often Occurs Early in the Remaining Lifetime of a Patient with Bone



1. Saad F, Gleason D, Murray R, et al. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458-68; 2. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. *N Engl J Med* 2017;377:352-60; 3. Saad F, Lipton A. *BJU Int* 2005;96:964-9; 4. Assi HI, Patenaude F, Toumishey E, et al. *Can Urol Assoc J* 2016;10:113-9; 5. Zaghoul MS, Boutros R, El-Hossieny H, et al. *Int J Clin Oncol* 2010;15:382-9; 6. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. *J Clin Oncol* 2012;30:1107-13; 7. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. *Cancer* 2004;100:2613-21; 8. Liu K, Guan Z, Liang Y, et al. *Arch Med Sci* 2014;10:717-24; 9. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. *Cancer* 2000;88:1082-90; 10. Dickler M, Barry WT, Cirrincione CT, et al. *J Clin Oncol* 2016;34:2602-9.

Patients with Solid Tumors and Bone Metastases are Likely to Experience Multiple SREs



Data are from the placebo arms of three major trials of placebo vs IV BP in different tumor types.

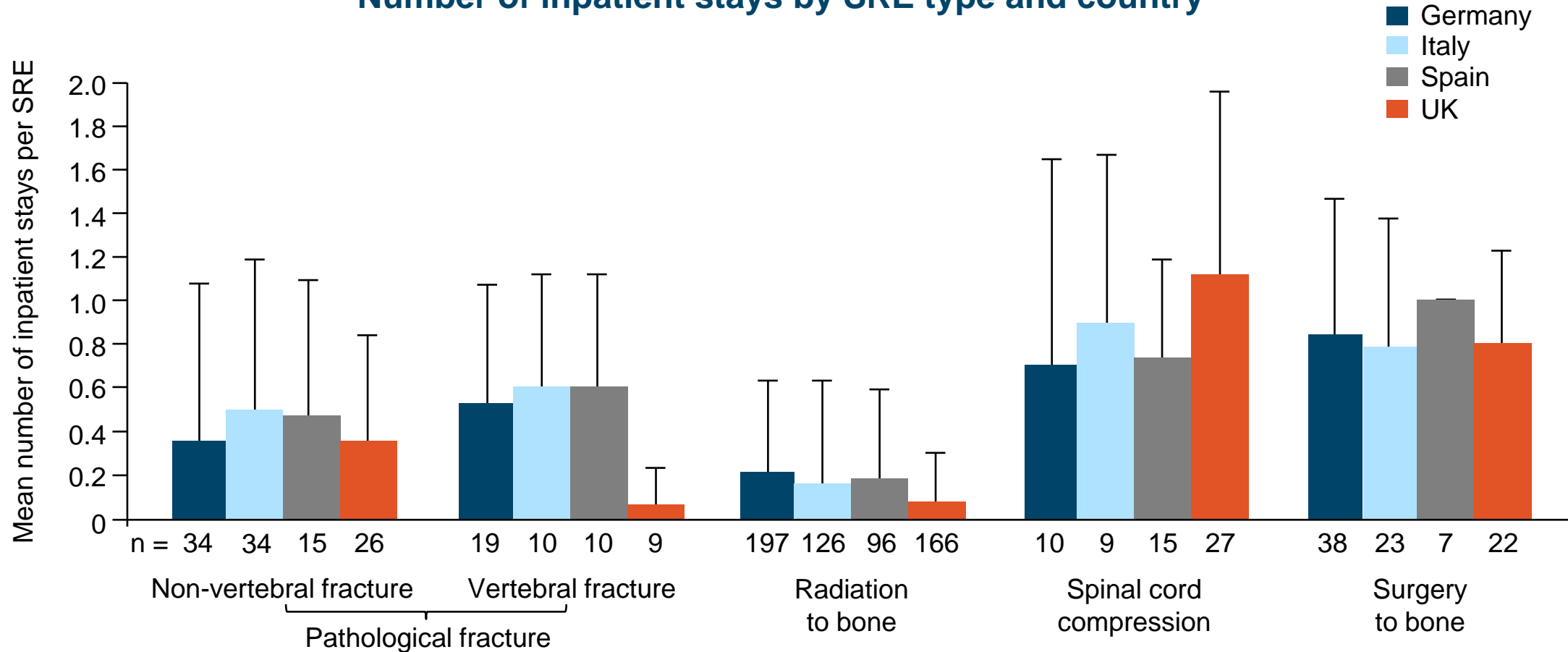
1. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. *Cancer* 2000;88:1082-90;

2. Saad F, Gleason D, Murray R, et al. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879-82;

3. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. *Cancer* 2004;100:2613-21.

SREs lead to increased hospitalisation for patients with bone metastases from solid tumours

Number of inpatient stays by SRE type and country

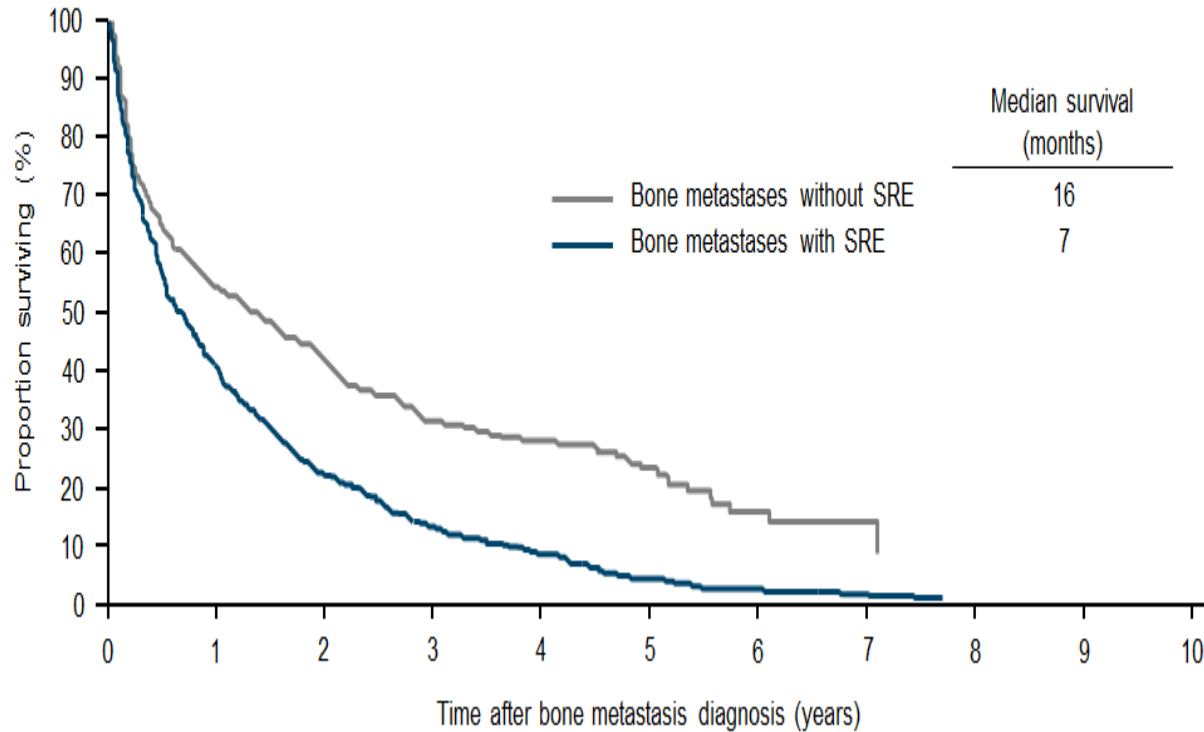


Data are shown as mean ± standard deviation.

n = total number of SREs of each type included in the health resource utilisation analysis.

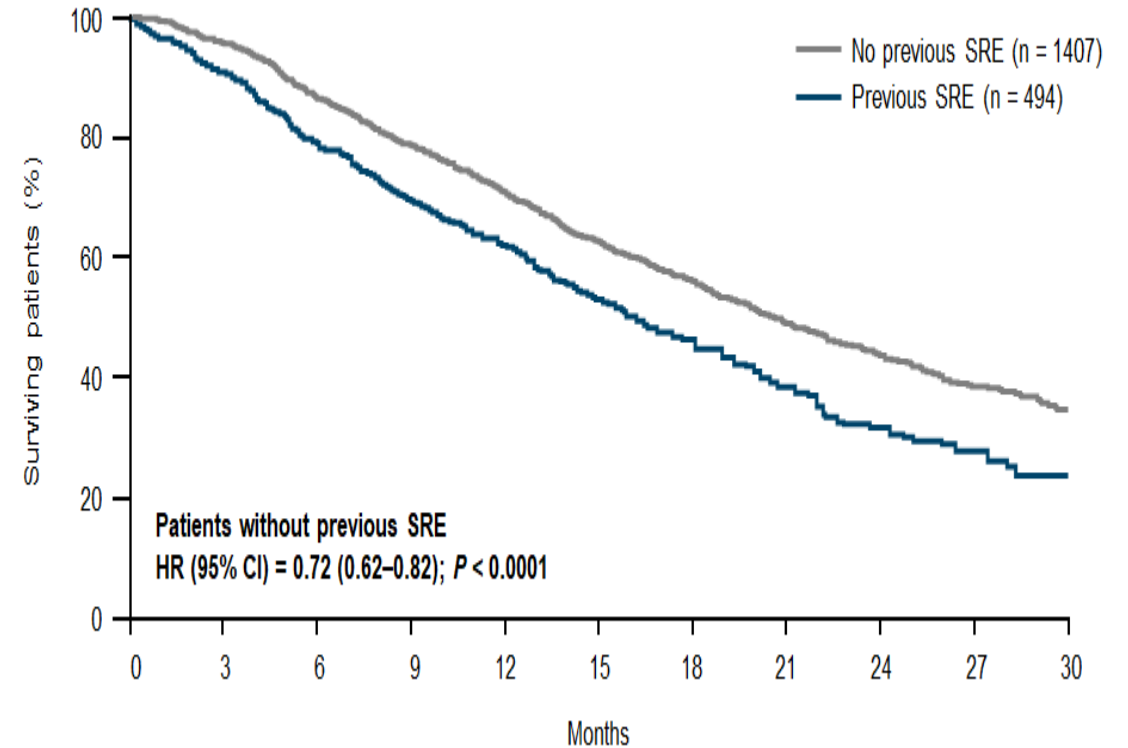
SREs and OS

Survival curves for breast cancer patients with bone metastases (n = 1494) with and without SREs



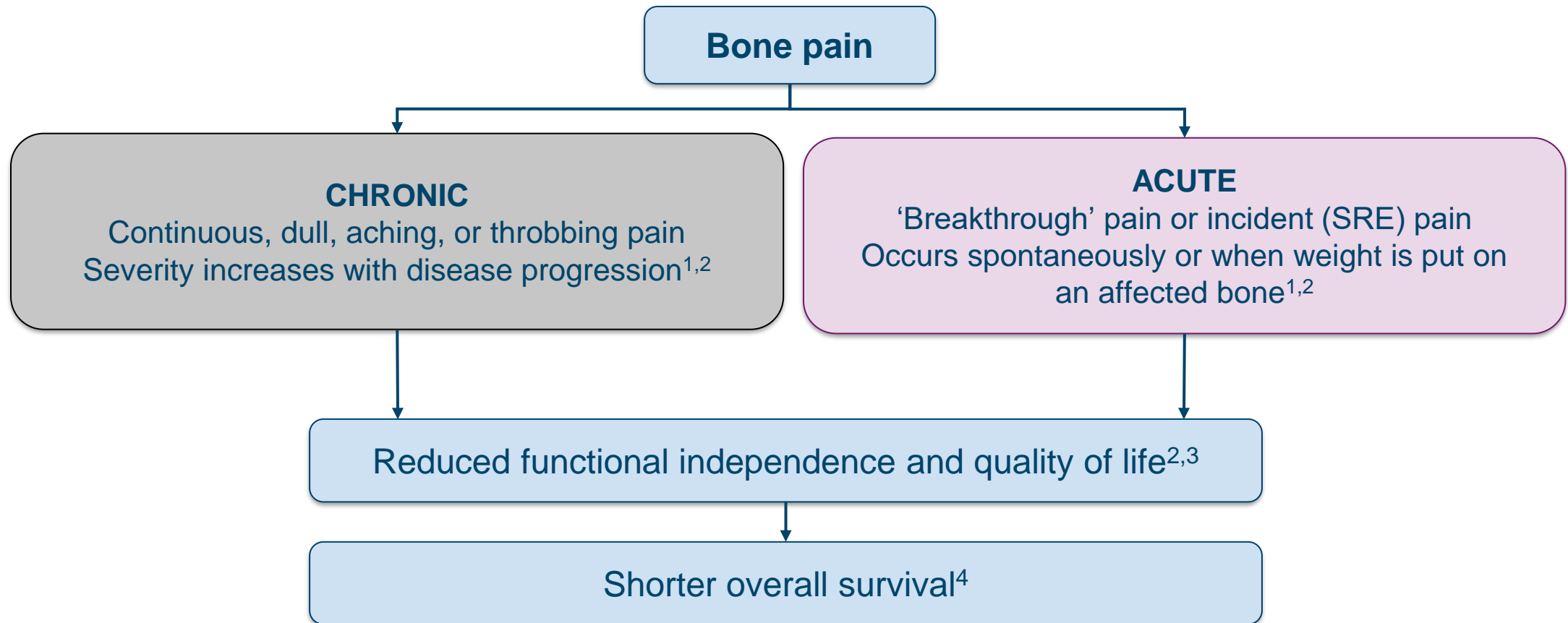
Yong M, et al. Breast Cancer Res Treat 2011;129:495-503.

Survival for patients with or without previous SREs*



Fizazi K, et al. J Clin Oncol 2012;30(suppl_15)

Bone pain is a major burden for cancer patients



1. Sabino MA, Mantyh PW. J Support Oncol 2005;3:15–24;

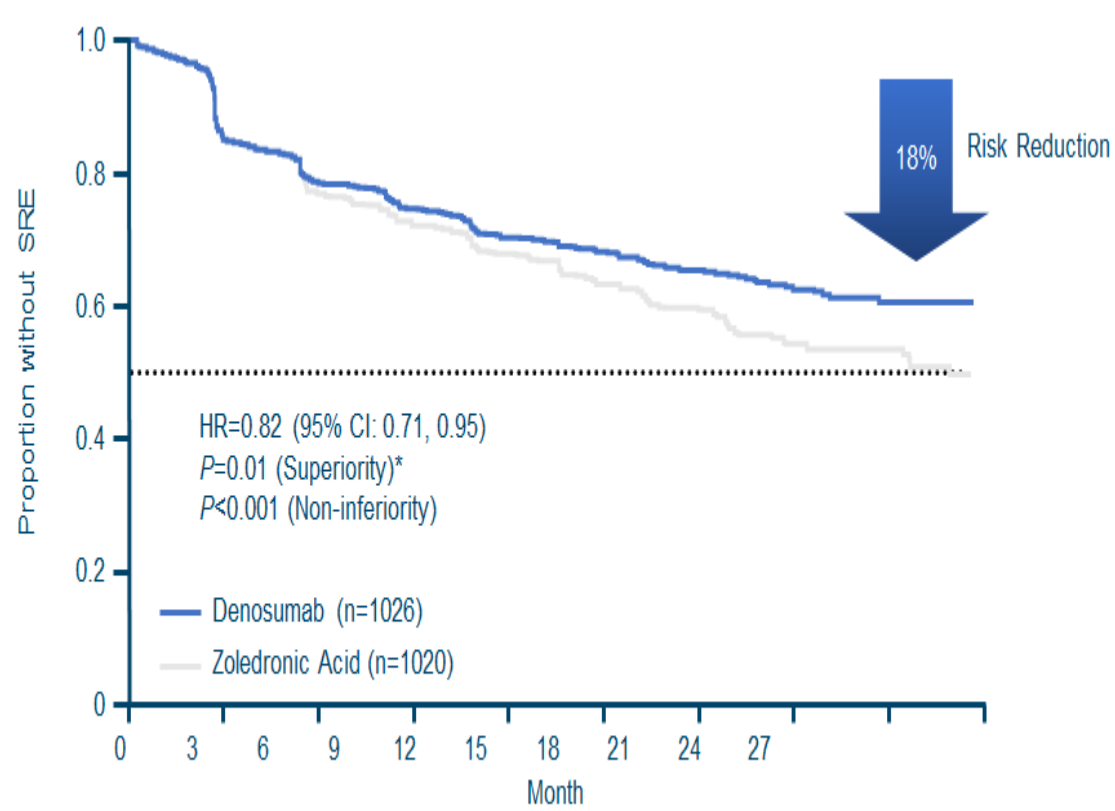
2. Lipton A. Support Cancer Ther 2007;4:92–100;

3. McKay R, et al. Prostate Cancer Prostatic Dis 2017;20:276–82;

4. Fizazi K, et al. J Clin Oncol 2012;30(suppl_15): abstract 4642 and poster.

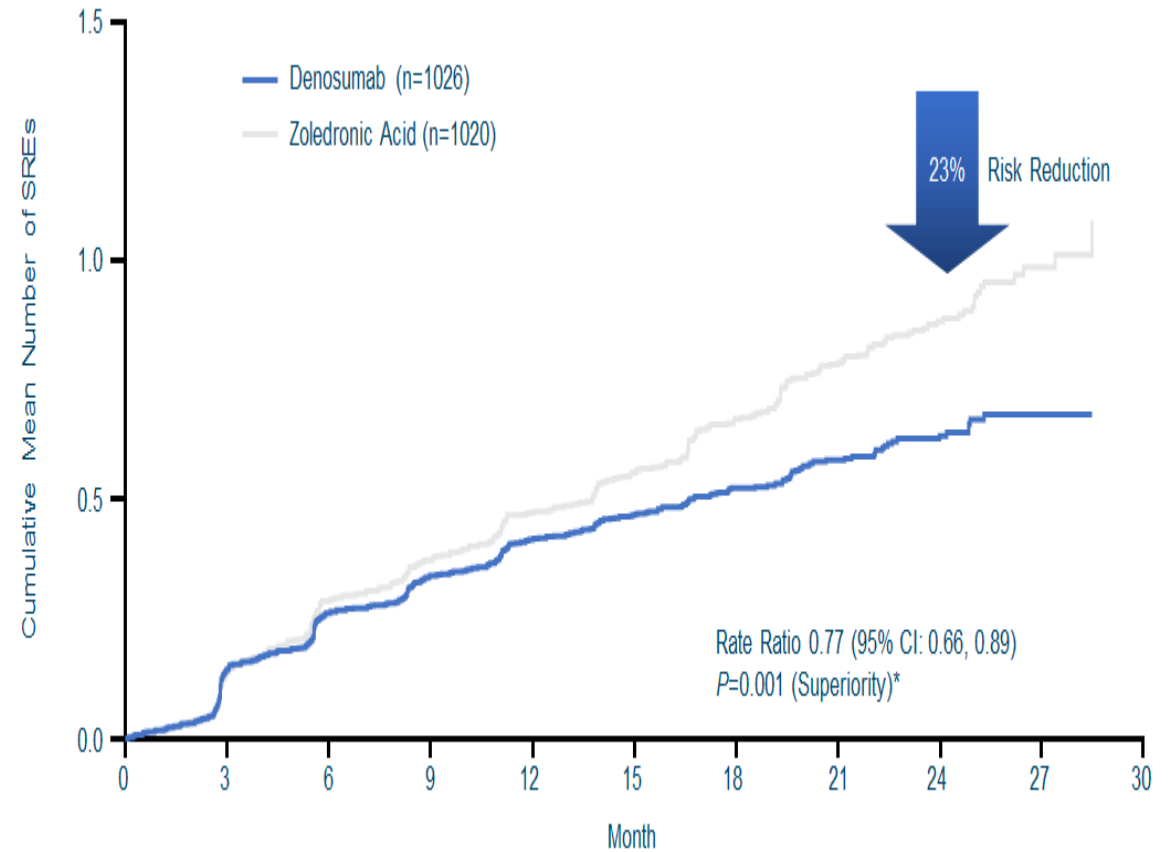
Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study

Alison T. Stopeck, Allan Lipton, Jean-Jacques Body, Guenther G. Steger, Katia Tonkin, Richard H. de Boer, Mikhail Lichinitser, Yasuhiro Fujiwara, Denise A. Yardley, Maria Viniegra, Michelle Fan, Qi Jiang, Roger Dansey, Susie Jun, and Ada Braun



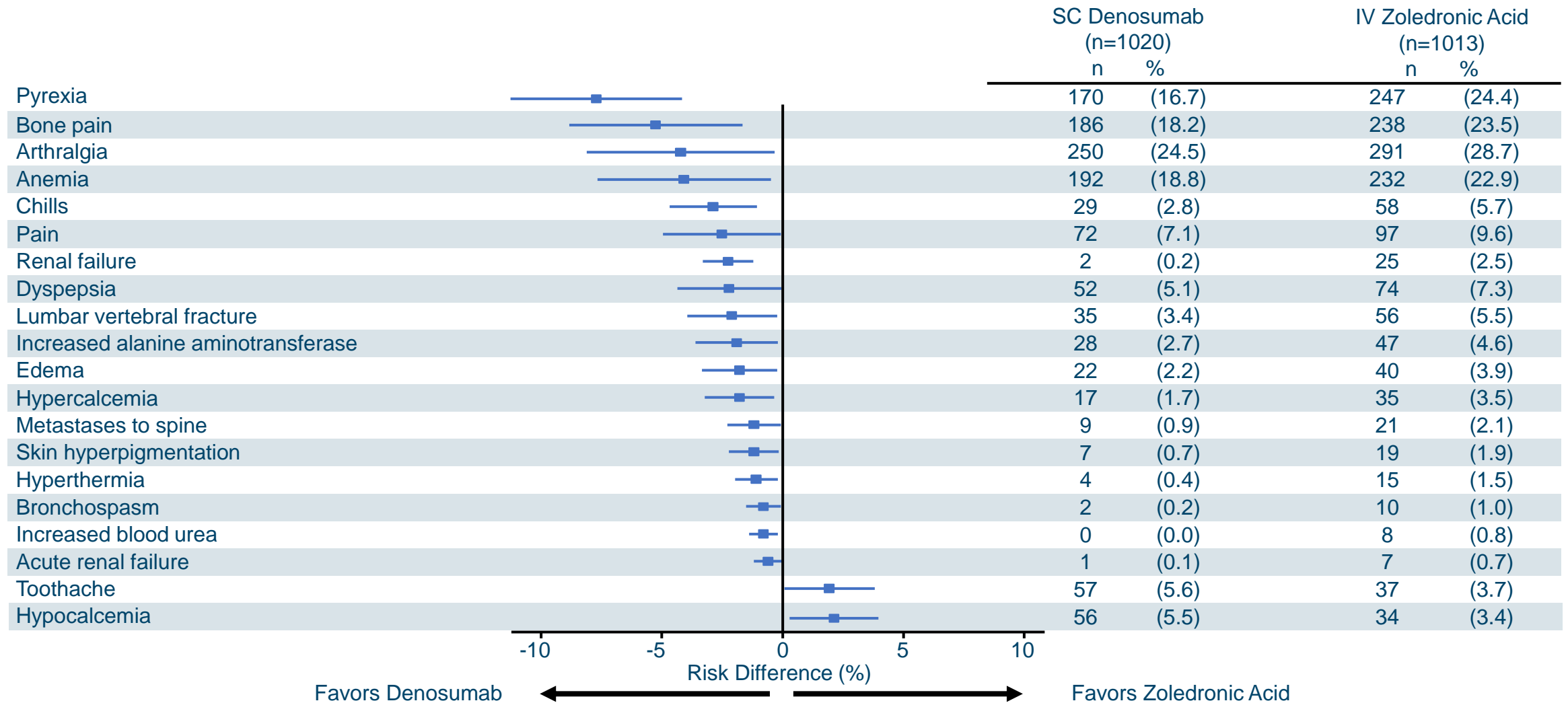
Patients at Risk:

Denosumab	1026	839	697	602	514	437	306	189	99	26
Zoledronic Acid	1020	829	676	584	498	427	296	191	94	29



No Difference in OS

Exploratory Analysis: AE with Between-Group Differences with an Unadjusted $P < 0.05$



RACCOMANDAZIONI

Certezza globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Si raccomanda di monitorare la funzionalità renale durante il trattamento con BP per via endovenosa [1,2]	Forte a favore
ALTA	Nei pazienti con funzionalità renale compromessa si consiglia di iniziare il trattamento con acido zoledronico con adeguate riduzioni della dose (mai con una creatinina clearance sotto i 30 mL/min) [2]	Forte a favore
BASSA	Nel caso sia necessario interrompere la terapia con acido zoledronico a causa di insufficienza renale severa, il trattamento può essere ripreso quando i livelli di creatininemia rientrano entro una variazione di non più del 10% dei valori normali [2]	Condizionata a favore
MODERATA	In corso di terapia con denosumab vanno monitorati i livelli di calcemia basale e sempre prima di ogni somministrazione [4]	Forte a favore
ALTA	In corso di terapia con bisfosfonati e soprattutto con denosumab i pazienti dovrebbero ricevere una supplementazione giornaliera di vit. D e di calcio. Mediamente la dose di mantenimento di vitamina D in corso di terapia con inibitori del riassorbimento osseo è tra 1000-4000 UI /die [4]	Forte a favore

Certezza globale della prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	La prescrizione di denosumab non deve essere influenzata dal rischio, raro, di insorgenza di nuove neoplasie primitive rispetto all'acido zoledronico [1-3]	Forte a favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Certezza globale della prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	Il dilazionamento delle somministrazioni di acido zoledronico si caratterizza per simile efficacia e profilo di safety e potrebbe rappresentare una valida alternativa allo schema standard [1,2]	Condizionata a favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Certezza globale della prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	Nel setting metastatico denosumab e zoledronato sono gravati dalla stessa incidenza di effetti collaterali cardiovascolari [2].	Condizionata a sfavore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

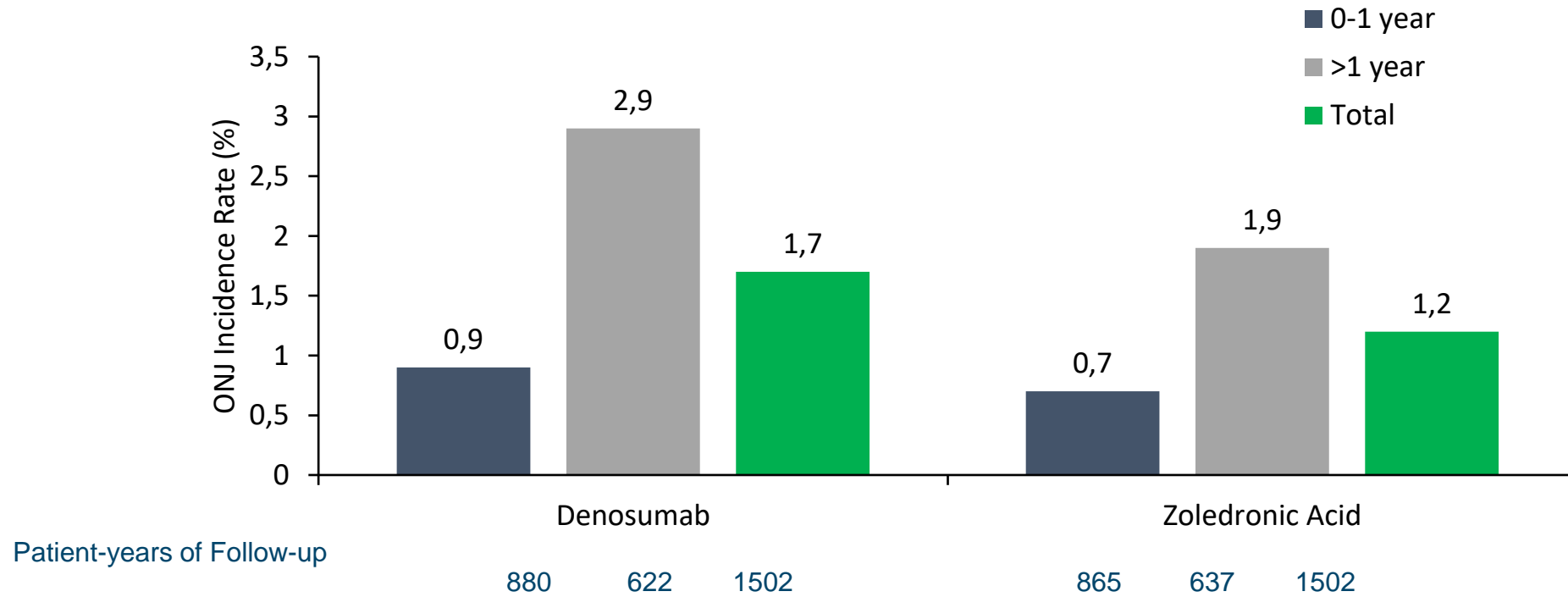
Certezza globale della prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	Bisfosfonati e denosumab dovrebbero essere considerati in pazienti con metastasi ossee dolorose, ma non possono sostituire i farmaci analgesici [1]	Forte a favore
BASSA	I trattamenti che prevengono gli SREs possono diminuire il dolore e la necessita' di oppioidi analgesici e l'impatto del dolore sulla attivita' di vita [1]	Forte a favore
BASSA	I farmaci antiriassorbitivi prevengono gli SRE che sono eventi a forte impatto sulla QoL [1]	Forte a favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Certezza globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	Lo switch da acido zoledronico a denosumab può avvenire senza aumento del rischio di eventi avversi, a parte il rischio di ONJ dato dalla prolungata esposizione ai farmaci antiriassorbitivi, e può avvenire già dopo 4 settimane dell'ultima somministrazione di zoledronato [1]	Condizionata a favore
MOLTO BASSA	Lo switch può essere vantaggioso in particolare nei pazienti che sviluppano insufficienza renale	Condizionata a favore
MOLTO BASSA	Nelle prime settimane dallo switch occorre sottoporre i pazienti a stretto monitoraggio ODT	Condizionata a favore

ONJ

Event, n (%)	Denosumab (n=1020)	Zoledronic Acid (n=1013)
Adjudicated positive ONJ*	20 (2.0)	14 (1.4)
Resolved	10/20 (50.0)	6/14 (42.9)
Ongoing	2/20 (10.0)	1/14 (7.1)
Continued until death	5/20 (25.0)	5/14 (35.7)
Unknown†	3/20 (15.0)	2/14 (14.3)
Local infection	10/20 (50.0)	9/14 (64.3)
Surgical treatment	7/20 (35.0)	7/14 (50.0)
Limited surgery	7/20 (35.0)	7/14 (50.0)
Bone resection	0 (0)	0 (0)

	Denosumab/ Denosumab	Zoledronic Acid/ Denosumab
Median (Q1, Q3) time to ONJ resolution*, months	7.9 (3.4, 13.4)	9.2 (8.0, 16.7)
Resolution of ONJ*, n (%)	35/83 (42%)	
ONJ present at time of death, n (%)	11/83 (13%)	



ONJ rates for the blinded treatment phases of the study, during the first year of treatment, subsequent years of treatment and blinded treatment overall. Incidence rates are adjusted for patient-years of follow-up to reflect different lengths of time on study, and expressed per 100 patients-years of follow-up, calculated as a ratio of the total number of adjudicated positive ONJ events and the total subject-years of follow-up through either the end-of-study date or the blinded treatment phase cut-off date.

Review

Prevalence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Breast Cancer, Prostate Cancer, and Multiple Myeloma

Petra Rugani ^{1,*}, Christian Walter ², Barbara Kirnbauer ¹, Stephan Acham ¹, Yvonne Begus-Nahrman ³ and Norbert Jakse ¹


Abstract: Medication-related osteonecrosis of the jaw is a known side-effect of antiresorptive therapy in patients with malignant diseases. Nevertheless, the exact pathogenesis is still unknown and published prevalences show a significant range. The aim of the presented paper was to assess the prevalence of osteonecrosis (ONJ) in breast cancer, prostate cancer, and multiple myeloma patients receiving parenteral antiresorptive therapy. For this reason a PubMed search was performed and 69 matching articles comprising 29,437 patients were included in the analysis. Nine-hundred fifty-one cases of jaw necrosis were described. The overall ONJ-prevalence was 2.09% in the breast cancer group, 3.8% in the prostate cancer group, and 5.16% for multiple myeloma patients.

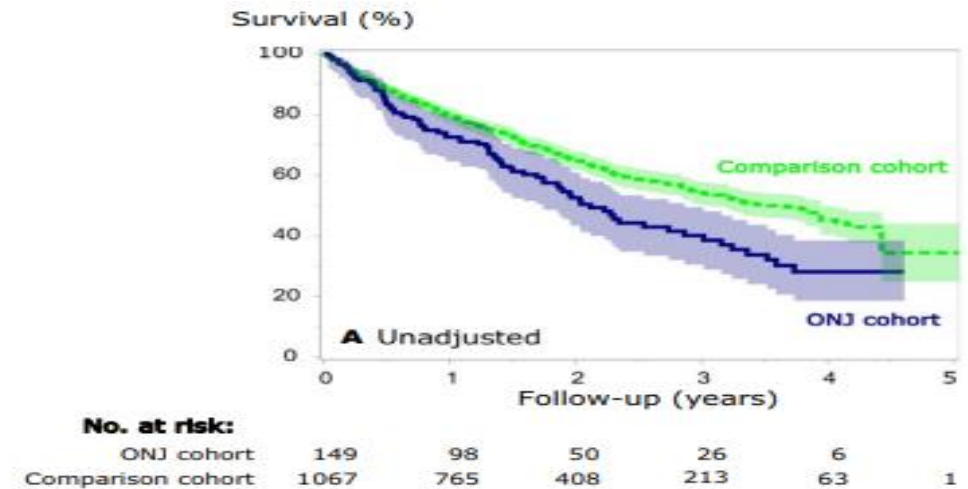
Cancer Medicine

Open Access

ORIGINAL RESEARCH

Osteonecrosis of the jaw and survival of patients with cancer: a nationwide cohort study in Denmark

Priscila Corraini¹ , Uffe Heide-Jørgensen¹, Morten Schiødt², Sven Erik Nørholt³, John Acquavella¹, Henrik Toft Sørensen¹ & Vera Ehrenstein¹

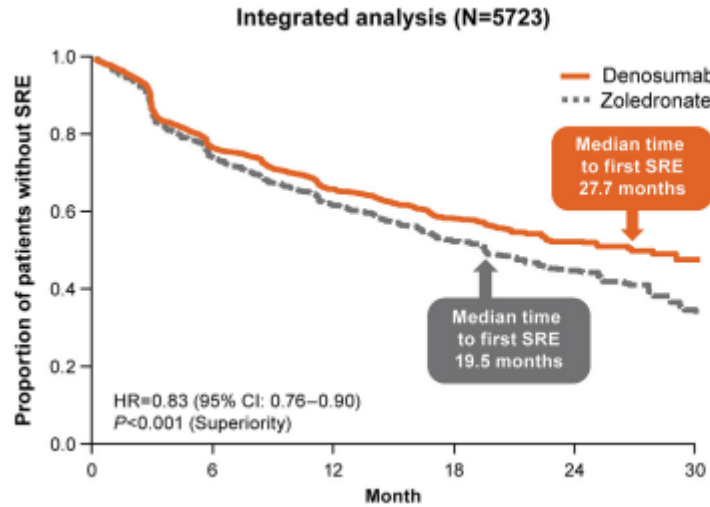


Review Article

Experience with denosumab (XGEVA[®]) for prevention of skeletal-related events in the 10 years after approval

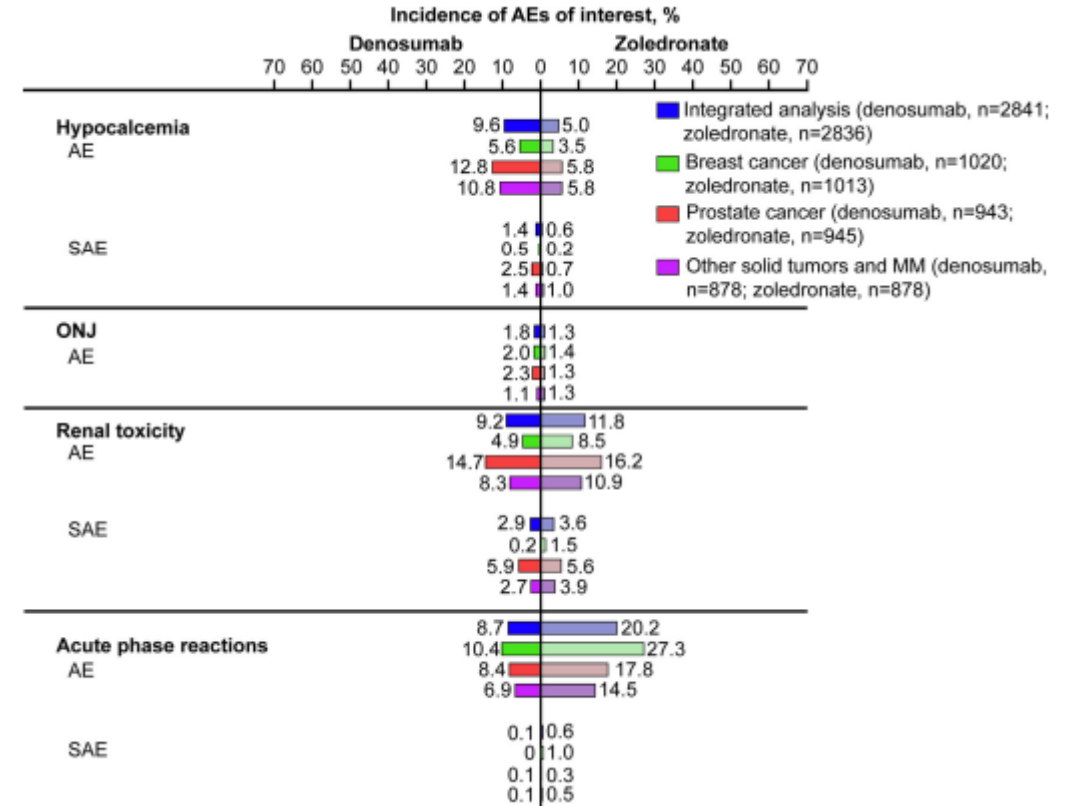


Benoit Cadieux ^{a,*-1}, Robert Coleman ^b, Pegah Jafarinasabian ^a, Allan Lipton ^c, Robert Z. Orlowski ^d, Fred Saad ^e, Giorgio V. Scagliotti ^f, Kazuyuki Shimizu ^g, Alison Stopeck ^h



Efficacy of denosumab versus zoledronate

Risk reduction for first SRE	-17% P<0.001
Risk reduction for first and subsequent SRE*	-18% P<0.001
Delay in time to first SRE	8.2 months



MRONJ

Certezza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Nei pazienti trattati con farmaci antiriassorbitivi (bifosfonati, denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi, è raccomandabile utilizzare una definizione di osteonecrosi dei mascellari e della mandibola (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, MRONJ) clinico-radiologica e basata su un workup a step (quale quella italiana di SIPMO-SICMF) piuttosto che una definizione puramente clinica e basata principalmente sulla esposizione ossea o fistola di durata superiore a 8 settimane (quale quella AAOMS, ripresa da ASCO e MASCC), per una più precoce e corretta diagnosi di malattia. Ogni paziente trattato con antiriassorbitivi o altri	Positiva forte

	farmaci a rischio di MRONJ con sintomatologia aspecifica (dolore, ascesso, difficoltà masticatoria, parestesia, mobilità dentaria, ecc) necessita di adeguata anamnesi, studio con Tomografia Computerizzata e valutazione da parte di gruppi multidisciplinari includenti specialisti esperti (odontoiatri, chirurghi maxillofacciali, radiologi, ecc).	
--	--	--

Certezza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Una valutazione basale delle condizioni di salute del cavo orale è raccomandabile – ogni volta che le condizioni cliniche lo permettano – <i>prima</i> dell’inizio del trattamento con antiriassorbitivi (BP, denosumab), al fine di evitare la successiva comparsa o evoluzione di infezioni oro-dento-parodontali con coinvolgimento delle ossa mascellari durante il trattamento stesso, che sembrano aumentare (direttamente o attraverso la necessità di procedure invasive) il rischio di MRONJ.	Positiva forte

Certezza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	E' raccomandata la esecuzione di Tomografia Computerizzata (o eventualmente di TC Cone Beam) in tutti i pazienti trattati con antiriassorbitivi (BP, denosumab) con segni o sintomi in regione mascellare o mandibolare, non facilmente spiegabili con patologie già in corso e/o sospetti per MRONJ, anche in assenza di evidente esposizione ossea o fistola. La integrazione di clinica e semeiotica radiologica può permettere una diagnosi più precoce di MRONJ, nonché evita una sottovalutazione della frequenza dei casi.	Positiva forte

Certezza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	E' raccomandata la esecuzione di Tomografia Computerizzata (o eventualmente di TC Cone Beam) in tutti i pazienti trattati con antiriassorbitivi (BP, denosumab) con segni o sintomi in regione mascellare o mandibolare non facilmente spiegabili con patologie già in corso o già note e sospette per MRONJ, così come in pazienti con evidente esposizione ossea o fistola. E' auspicabile la refertazione da parte di radiologo esperto e allertato alla MRONJ o di altro specialista orale per la valutazione della estensione della patologia ossea (regione alveolare versus extra-alveolare per stadio I versus II; presenza di complicanze per lo stadio III).	Positiva forte

INTERVENTI ODONTOIATRICI

Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020

Certezza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	In pazienti in corso di trattamento con bifosfonati o denosumab, nel caso si rendano necessari interventi curativi e di ripristino dell'igiene orale, si dovrebbero considerare (previo adeguato studio di imaging) interventi conservativi, adottando tecniche adeguate e protocolli specifici (terapia antibiotica / antisettica; estrazione atraumatica; controllo fino a guarigione clinico-radiologica), realizzabili con buoni risultati obiettivi e minimo rischio di indurre MRONJ.	Positiva forte

Table 2. Drug suspensions proposed for cancer and osteometabolic patients

Drug Suspensions in Cancer Patients		
Active Pharmaceutical Ingredient	Last Administrations before Surgical Procedure	Resume Treatment
Bisphosphonates	At least 1 week before	
Denosumab (Xgeva®)	At least 3 weeks before	At least 4–6 weeks after surgical procedures
Bevacizumab	At least 5–8 weeks before	
Sunitinib	At least 1 week before	
Drug Suspensions in Osteometabolic Patients		
Active Pharmaceutical Ingredient	Last Administrations before Surgical Procedure	Resume Treatment
Bisphosphonates *	At least 1 week before	At least 4–6 weeks after surgical procedures
Denosumab (Prolia®)	No suspension **	

CONCLUSIONI

Setting Adiuvante

- CTIBL → alto rischio di fratture
- Il rischio è precoce ed indipendente dalla BMD
- La terapia antiriassorbitiva va iniziata all'inizio della terapia ormonale e proseguita almeno per tutta la durata
- Bassa Incidenza ONJ

Setting metastatico

- Le metastasi ossee possono causare SRE
- SRE compaiono precocemente e possono essere multipli
- Riducono OS e QoL
- Incidenza ONJ 2-3% → Necessita Approccio multidisciplinare