

L'importanza della valutazione radiologica mediante tomografia computerizzata nella diagnosi di osteonecrosi delle ossa mascellari correlata a farmaci: studio osservazionale RAD-ONJ. Analisi preliminare della popolazione in studio

Radiological evaluation with Computed Tomography in the diagnosis of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): RAD-ONJ observational study. A preliminary report of the study population

Antonella Fasciolo¹, Riccardo Campora², Vittorio Fusco^{3,4}, Costanza Massarino⁵, Francesca Marengo⁶, Giorgia Rossetti³, Paola Brigo⁷, Ivan Gallesio⁸, Luca Benzi⁹, Maura Rossi³, Federico Monaco¹⁰, Marco Ladetto¹⁰, Antonio Maconi¹¹

¹SC Chirurgia Maxillofacciale, Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria; ²SC Radiologia, Azienda Sanitaria Alessandria-Tortona-Novi Ligure, Alessandria; ³SC Oncologia, Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria; ⁴SSD Medicina Traslazionale – Dipartimento Attività Integrate Ricerca Innovazione (DAIRI), Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria; ⁵SSD Laboratori di Ricerca – Dipartimento Attività Integrate Ricerca Innovazione (DAIRI), Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria; ⁶SC Infrastruttura Ricerca Formazione Innovazione – Dipartimento Attività Integrate Ricerca Innovazione, Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria; ⁷Day Hospital Oncoematologico, Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria; ⁸SC Radiologia, Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria; ⁹SC Radiologia, Azienda Sanitaria Alessandria, Casale Monferrato; ¹⁰SCDU Ematologia, Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria; ¹¹Dipartimento Attività Integrate Ricerca Innovazione, Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria, Italy

Key words: bisphosphonates; denosumab; Osteonecrosis of Jaw; MRONJ; Computed Tomography.

ABSTRACT

Background: la Osteonecrosi delle Ossa mascellari farmaco-relata (*Osteonecrosis of the Jaw*, ONJ), recentemente rinominata a livello internazionale *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw* (MRONJ) è una malattia di recente individuazione (2003), caratterizzata da alterazioni che includono segni e sintomi clinici (includenti ma non limitati all'esposizione ossea in cavo orale) assieme ad alterazioni radiologiche alle ossa mascellari superiori e alla mandibola, meglio valutabili con Tomografia Computerizzata (TC). Abbiamo disegnato uno studio osservazionale, (retrospettivo e prospettico) per investigare sistematicamente il tasso di presenza dei vari segni radiologici alla TC, predefiniti secondo un elenco (osteosclerosi focale e diffusa; sequestro osseo; interruzione della corticale; reazione periostale; osteolisi; ecc.) in casi di MRONJ studiati con TC al momento della diagnosi clinico-radiologica, secondo i criteri delle Raccomandazioni Italiane SICMF-SIPMO (2020).

Risultati: da Marzo 2022 a Marzo 2023, sono stati esaminati 120 pazienti; cinque sono stati considerati non elegibili per assenza di materiale iconografico adeguato. I dati clinici e le caratteristiche radiologiche (TAC) di 115 pazienti sono stati caricati su software.

Conclusioni: il campione è risultato maggiore dell'atteso e sembra sufficiente per procedere alla valutazione finale.

Background and Aims: Osteonecrosis of the Jaw (ONJ), recently renamed Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ), is a recently recognized disease (2003), characterized by alterations including clinical signs and symptoms (not limited to bone exposure) together with jawbone radiological destruction, better assessed by Computed Tomography (CT) scan. We designed an observational (retrospective and prospective) study to systematically investigate the rate of occurrence of the various radiological signs of CT semeiotics, predefined in an appropriate table (*i.e.*, focal and diffuse osteosclerosis, sequestrum, cortical disruption, periosteal reaction, osteolysis, *etc.*) in patients with MRONJ, diagnosed according to the criteria of the Italian SICMF-SIPMO recommendations (2020).

Results: since March 2022, 120 patients with MRONJ were examined; 5 were considered not eligible due to lack of adequate CT images. Clinical data and radiological features of 115 patients were recorded and are under examination.

Conclusions: the sample was higher than expected, and it appears sufficient to proceed to the evaluation of radiological features and draw conclusions about the investigated issue.

INTRODUZIONE

L'osteonecrosi delle ossa mascellari correlata a farmaci è un problema ancora relativamente poco conosciuto, caratterizzato dall'essere una patologia nella patologia (essendo una complicanza di trattamenti); vanno incontro a questa patologia pazienti oncologici ed ematologici sottoposti a trattamento con particolari tipi di farmaci (bifosfonati, denosumab, antiangiogenetici), ma anche pazienti osteometabolici (con osteoporosi primaria, osteoporosi secondaria, malattie autoimmuni e reumatologiche), sempre in seguito a trattamento con farmaci.

L'osteonecrosi della mandibola e del mascellare superiore (*OsteoNecrosis of the Jaw*, ONJ) associata al trattamento con farmaci (molto spesso definita nella letteratura più recente *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw*, MRONJ) è un evento avverso farmaco-correlato che può influenzare in larga misura la qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti.

Alla luce della recente letteratura internazionale,¹⁻¹⁵ la MRONJ comprende due categorie:

- Bisphosphonate-Related OsteoNecrosis of the Jaw* (BRONJ) dall'acronimo inglese inizialmente più utilizzato in letteratura, riferito alla ONJ associata ai Bifosfonati (BP), comunemente detti anche bisfosfonati o difosfonati;
- non Bisphosphonate-Related OsteoNecrosis of the Jaw* (non BRONJ), che include tutte le forme di ONJ associate a farmaci diversi dai bifosfonati (denosumab ed agenti definiti a bersaglio molecolare, quali ad esempio: bevacizumab, sunitinib, sorafenib, aflibercept, da soli o congiuntamente a BP e/o denosumab).⁹

L'esposizione ossea è solo il più evidente tra i segni clinici che possono, da soli o in associazione tra loro, far porre quanto meno il sospetto di malattia. Tuttavia, un numero consistente di pazienti in trattamento con farmaci associati a rischio di ONJ farmaco-relata presenta segni e sintomi diversi.³

Risulta quindi imperativa la necessità di definire la diagnosi di tale malattia sulla base di criteri, sia clinici che radiologici, diversi dalla sola osservazione di osso necrotico esposto in cavo orale.

Nello specifico, l'accertamento radiologico appare ormai fondamentale per la conferma diagnostica di MRONJ farmaco-relata, soprattutto nei casi sospetti in assenza di esposizione ossea. Uno studio condotto su 110 pazienti affetti da BRONJ, con malattia radiologicamente confermata, ha evidenziato come la malattia sia caratterizzata da esposizione ossea solo nel 55.4% dei pazienti; similmente, in un lavoro multicentrico è stata segnalata una percentuale di casi senza esposizione ossea pari al 28.8%, in una popolazione di 334 pazienti con diagnosi radiologica di MRONJ.¹⁶

In assenza di accertamento radiologico e seguendo sistemi classificativi riferiti esclusivamente a segni clinici conclamati di malattia, la diagnosi di ONJ farmaco-relata sembrerebbe sottostimata in almeno un quarto dei pazienti, con notevoli ripercussioni sull'efficacia delle strategie terapeutiche possibili, sulla prognosi e sulla spesa sanitaria globale.

L'accertamento radiologico è quindi fondamentale per la conferma diagnostica e deve rappresentare un indispensabile step del work-up diagnostico.

Si riconoscono diversi livelli di imaging potenzialmente utili alla diagnosi di ONJ farmaco-relata, distinti in relazione alla semplicità di esecuzione dell'indagine, alla facilità di interpretazione dei rilievi radiologici da parte del medico della salute orale e alla disponibilità delle apparecchiature nelle strutture sanitarie territo-

riali. Le tecniche radiologiche più utilizzate ad oggi per la diagnosi di ONJ sono l'Ortopantomografia (OPT) e la radiografia endorale,³ come indagini di I livello, e le TC, come indagini di II livello.³

L'OPT, o radiografia panoramica delle arcate dentarie, e la radiografia endorale, permettono di acquisire informazioni generali riguardo lo status della mandibola e dell'osso mascellare, utile soprattutto nell'identificazione di eventuali sequestri ossei e di aree osteolitiche combinate ad aree di osteosclerosi. Attraverso tali indagini strumentali è possibile evidenziare alcuni segni subclinici di osteonecrosi, oppure un'alterazione/disomogeneità della trabecolatura ossea. Tuttavia, non permettono di differenziare la natura delle lesioni osteolitiche da eventuali metastasi ossee, soprattutto se isolate, ed evidenziano soprattutto le forme avanzate di MRONJ (non quelle iniziali).

La Tomografia Computerizzata (TC), ha una risoluzione di contrasto maggiore rispetto alla radiografia convenzionale e fornisce informazioni dettagliate sul numero e sulla natura di eventuali lesioni osteolitiche e osteosclerotiche presenti;^{3,17} permette inoltre di indagare con precisione sia l'osso corticale che l'osso trabecolare e permette di discriminare con buona approssimazione tra tessuto osseo sano e patologico in molti casi, fornendo informazioni utili sull'estensione del processo patologico.¹⁷ Una forma particolare di TC è la *Cone Beam Computed Tomography* (CBCT), spesso denominata semplicemente "Cone Beam", utilizzata specificatamente in campo odontoiatrico.

Da qui nasce la necessità di andare a descrivere nel dettaglio le caratteristiche cliniche e radiologiche (in particolare alla TC o alla CBCT) dei pazienti affetti da osteonecrosi della mandibola e del mascellare superiore al momento della diagnosi e nei momenti successivi della storia clinica.

MATERIALI E METODI

Obiettivi dello studio

L'obiettivo primario dello studio è quello di indagare sistematicamente la presenza percentuale dei vari segni di semeiotica TC nei casi di ONJ studiati con TC al momento della diagnosi clinico-radiologica e nei momenti successivi della storia clinica.

Lo studio si propone inoltre di andare a valutare eventuali differenze tra i casi di ONJ correlati a BP e quelli correlati a denosumab e la possibile correlazione tra la distribuzione delle caratteristiche cliniche (attraverso la consultazione del referto sulla cartella clinica) e i vari segni di semeiotica TC.

Disegno di studio e identificazione dei pazienti

È stato ideato uno studio osservazionale di coorte, sia retrospettivo che prospettico, monocentrico. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico di Alessandria nella seduta del 16 dicembre 2021 ed è tuttora in corso (codice protocolloASO.Onco.21.16). Nello studio sono stati inclusi pazienti con diagnosi di ONJ correlata a farmaci, diagnosticata secondo i criteri delle Raccomandazioni SICMF-SIPMO, seguiti presso la SC Oncologia, la SC Chirurgia Maxillo-Facciale e la SC Ematologia dell'Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria".

I criteri di inclusione prevedevano: i) pazienti con diagnosi clinico-radiologica di ONJ (MRONJ); ii) pazienti con disponibili

immagini di esame TC eseguito nei 3 mesi antecedenti o 3 mesi susseguenti la diagnosi clinica di ONJ; iii) esame TC eseguito precedentemente all'arruolamento; iv) pazienti adulti (età ≥ 18 anni) al momento dell'arruolamento; v) consenso informato e trattamento dei dati datati e firmati.

Sono stati invece esclusi i pazienti senza disponibilità di cartelle cliniche o di cui non erano reperibili le informazioni richieste dal protocollo.

In linea con il numero di casi di ONJ seguiti presso la SC. Oncologia, la SC. Ematologia e la SC. Chirurgia Maxillofacciale dell'Azienda Ospedaliera "SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" di Alessandria, si è stimato di raccogliere i dati di almeno 50 pazienti.

Il periodo di arruolamento della fase prospettica è stato di circa 6 mesi, mentre la fase retrospettiva ha previsto la raccolta dei dati a partire dal 2010.

Raccolta dei dati

I dati sono stati raccolti dalla cartella clinica dei pazienti in studio e dalle indagini TC (presenti su PACS aziendale o su dischetti di esami eseguiti in altre sedi).

Sono state raccolte le variabili appartenenti alle seguenti categorie: i) dati anagrafici (ID paziente, sesso e data nascita); ii) patologie pregresse ed eventuali terapie concomitanti; iii) anamnesi; iv) diagnosi (data, modalità); v) tipologie di trattamento effettuato; vi) tipologia di esame radiologico eseguito; vii) segni precoci e tardivi di ONJ; viii) stadio della malattia (secondo AAOMS e secondo SIPMO-SICMF).

La raccolta delle variabili è stata effettuata attraverso la realizzazione di un database, tramite l'interfaccia web user-friendly REDCap (Research Electronic Data Capture), che permette reports completi nei formati più diffusi e utili per i principali programmi di elaborazioni statistiche, come SAS, STATA e SPSS.

Considerate le finalità della ricerca in oggetto, si è cercato per quanto possibile di chiedere a tutti i pazienti in carico al centro di esprimere il proprio consenso informato per la fase retrospettiva nel corso di una visita di controllo nell'ambito del normale percorso assistenziale. Nel caso di pazienti non rintracciabili o persi al follow-up all'esito di ogni possibile sforzo compiuto per rintracciarli, si è proceduto al trattamento dei dati personali sulla base dell'Autorizzazione n. 9/2016 - autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica - anche in assenza del consenso.

Analisi statistica

I dati saranno elaborati in forma anonima ed aggregata. Le informazioni cliniche, patologiche e socio-demografiche relative ai pazienti arruolati nello studio verranno analizzate mediante statistica descrittiva. Le variabili continue saranno espresse sotto forma di media (\pm deviazione standard) o mediana (range interquartile), mentre le variabili categoriche saranno espresse sotto forma di frequenze (percentuali). Dopo selezione delle co-variate mediante analisi univariata (effettuata attraverso test del chi-qua-

dro, il test estratto di Fisher o l'analisi della varianza, laddove indicato), verranno sviluppati appositi modelli di regressione per l'analisi multivariata. Tutte le analisi statistiche saranno condotte utilizzando appositi software statistici e la significatività sarà accettata per valori di $p \leq 0,05$.

RISULTATI PRELIMINARI

Ad oggi sono state analizzate le cartelle di 120 pazienti con MRONJ. Cinque casi sono stati momentaneamente esclusi per documentazione inadeguata e/o impossibilità di recuperare le immagini TC. Le caratteristiche anagrafiche dei 115 pazienti inseriti in studio al momento sono le seguenti: 41 erano maschi e 74 donne; l'età mediana alla diagnosi di MRONJ era di 69.6 anni (Q1-Q3:62.3-77.4).

Per quanto riguarda la patologia di base (per cui il paziente aveva ricevuto i farmaci induttori di MRONJ), si trattava di 91 pazienti con neoplasia solida o ematologica (di cui 2 avevano anche osteoporosi) contro 24 pazienti osteoporotici (di cui 2 avevano anche neoplasia e 3 soffrivano anche di artrite reumatoide). Altre patologie segnalate: artrite reumatoide in 4 (con associata osteoporosi in 3) e lupus in un paziente. Tra le neoplasie, maggiormente rappresentate erano il carcinoma mammario (40 casi), il carcinoma prostatico (23 casi), il mieloma (11 casi), il tumore renale (7 casi), il tumore polmonare (5 casi); singoli pazienti presentavano un tumore ovarico, un tumore tiroideo, un linfoma, una leucemia mieloide cronica, un tumore neuroendocrino.

Il trattamento alla base della MRONJ comprendeva BP (da soli o con altri farmaci) in 105 pazienti, denosumab (con o senza altri) in 23, altri farmaci da soli (antiangiogenetici) in 2 casi.

Sono state prese in considerazione e sono sotto indagine 160 aree di MRONJ (70 pazienti presentavano una singola area di malattia, 30 due aree, 10 pazienti tre aree di MRONJ).

DISCUSSIONE E

CONCLUSIONI PRELIMINARI

Lo studio sta procedendo in maniera positiva, con un tasso di arruolamento migliore del previsto, in quanto è stato possibile recuperare retrospettivamente molti dati clinici e le immagini di molte indagini TC (eseguite sia all'interno che all'esterno dell'Azienda Ospedaliera).

Al momento si sta procedendo a varie valutazioni statistiche, mirate alla valutazione della ripetibilità della valutazione delle immagini TC (inter-osservatore e intra-osservatore) nonché alla valutazione dei dati raccolti (frequenza dei segni radiologici; stadio secondo AAOMS versus SICMF-SIPMO; correlazione con dati clinici).

L'ampiezza del campione e i risultati preliminari risultano incoraggianti e potrebbero portare all'esecuzione di uno studio multicentrico italiano per la conferma della metodologia di ricerca adottata nello studio monocentrico.

Correspondence: Costanza Massarino, SSD Laboratori di Ricerca – Dipartimento Attività Integrate Ricerca Innovazione (DAIRI), Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria, Italy. Tel. +39 0131 206535. E-mail: costanza.massarino@ospedale.al.it

Key words: bisphosphonates; denosumab; Osteonecrosis of Jaw; MRONJ; Computed Tomography.

Authors' contributions: all the authors made a substantive intellectual contribution. All the authors have read and approved the final version of the manuscript and agreed to be held accountable for all aspects of the work.

Conflict of interest: the authors declare no potential conflict of interest.

Funding: none.

Availability of data and materials: all data generated or analyzed during this study are included in this published article.

Received: 9 June 2023.
Accepted: 29 September 2023.

Publisher's note: all claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article or claim that may be made by its manufacturer is not guaranteed or endorsed by the publisher.

©Copyright: the Author(s), 2023
Licensee PAGEPress, Italy
Working Paper of Public Health 2023;11:9786
doi:10.4081/wpph.2023.9786

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

REFERENZE

- Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws-2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:2-12.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72:1938-56.
- Campisi G, Fedele S, Fusco V, et al. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Futur Oncol.* 2014;10:257-75.
- Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30:3-23.
- Otto S, Marx RE, Tröltzsch M, et al. Comments on “diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus”. *J Bone Miner Res.* 2015;30:1113-5.
- Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019;37:2270-90.
- Fusco V, Santini D, Campisi G, et al. Comment on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline Summary. *JCO Oncol Pract.* 2020;16:142-5.
- Schioldt M, Otto S, Fedele S, et al. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw-Current challenges. *Oral Dis.* 2019;25:1815-21.
- Campisi G, Bedogni A, Fusco V. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione. 2020. Available from: <https://www.sipmo.it/raccomandazioni-clinico-terapeutiche-sullosteonecrosi-delle-ossa-mascellari-associata-a-bisfosfonati-e-sua-prevenzione/>
- Bedogni A, Fusco V, Di Fede O, et al. Re: Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *J Oral Maxillofac Surg* 2022;80:2-3.
- Fusco V, Campisi G, Bedogni A. One changing and challenging scenario: the treatment of cancer patients with bone metastases by bisphosphonates and denosumab, the cost-benefit evaluation of different options, and the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Support Care Cancer.* 2022;30:7047-51.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022;80:920-43.
- Campisi G, Mauceri R, Bedogni A, Fusco V. Re: AAOMS Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022;80:1723-4.
- Fusco V, Mauceri R, Campisi G, Bedogni A. Re: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update: Quantitative Risk Assessment and Controversial Issues. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022;80:1871-3.
- Bedogni A, Mauceri R, Fusco V, et al. Italian Position Paper (SIPMO-SICMF) on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). 2023. Available from: <https://www.qeios.com/read/PBUJ6Z>
- Kumar SKS., Meru MC., Sedghizadeh PP. Osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy: A case series. *J Contemp Dent Pract.* 2008;9:063-9.
- Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Dis.* 2012;18:621-3.