

"Osteneccrosi dei mascellari farmaco-indotte: studio di nuove tecniche di imaging per una migliore definizione dell'estensione e dei limiti delle lesioni in previsione di interventi chirurgici di exeresi"

Anna Galiotti, gennaio 2018

Anna Galiotti

Paolo Appendino

Dr. Paolo Appendino
Direttore S.C. ODONTOSTOMATOLOGIA
A.O. MAURIZIANO TORINO
Matr. N° 44975

L'osteonecrosi delle ossa mascellari associata all'assunzione di bifosfonati è una patologia studiata da ormai più di un decennio.

Un numero crescente di casi di osteonecrosi è associato anche all'impiego di altri farmaci anti-riassorbitivi: si parla soprattutto di *denosumab*, un anticorpo monoclonale che inibisce l'attività osteoclastica, diminuisce il riassorbimento osseo ed aumenta la densità dell'osso. E' un farmaco usato nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale e delle metastasi ossee.

E' stata anche proposta una nuova denominazione della patologia: "Anti-resorptive agents-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ)" [1] proprio per sottolineare l'elevata prevalenza della malattia sia nei pazienti trattati unicamente con *denosumab* che in quelli trattati inizialmente con bifosfonati e poi passati a *denosumab*.

Ad oggi la patogenesi della ARONJ non è del tutto chiara ed appare come frutto di una complessa interrelazione tra diversi fattori: le caratteristiche peculiari del turnover osseo delle ossa mascellari rispetto alle altre ossa, la presenza di infezioni originate dal cavo orale, i microtraumatismi continui nel cavo orale, gli effetti vascolari dei farmaci anti-riassorbitivi etc.

Uno studio del 2014 [2] ha riscontrato una differenza tra gli effetti anti-riassorbitivi di bifosfonati e *denosumab*.

I bifosfonati danno un effetto a lungo termine sulla diminuzione del turnover osseo; probabilmente ciò è dovuto al tipo di legame (covalente) con l'osso ed al fatto che questi farmaci restano per anni nell'osso.

Il *denosumab* ha invece un effetto più a breve termine : è stato dimostrato che il rimodellamento osseo riprende dopo che il trattamento viene interrotto[3].

Nello studio di Ristow[2] ci si interroga sui cambiamenti nel turnover osseo durante il trattamento con *denosumab*. Per studiare questo fenomeno ci si è avvalsi della scintigrafia ossea planare con $^{99}\text{Tc}^m$ -MDP. Dallo studio è emerso che il turnover mandibolare è simile a quello del femore, mentre quello della mascella è significativamente maggiore.

Dal momento che circa 2/3 dei casi di ARONJ si verificano nella mandibola (che ha un turnover minore) sembrerebbe pertanto poco plausibile che il rimodellamento o turnover osseo abbia un ruolo significativo nella patogenesi delle osteonecrosi dei mascellari.

Questo risultato è tuttavia solo un'ipotesi, che andrebbe ulteriormente verificata e che si basa sull'impiego di una tecnica di imaging che presenta dei limiti legati all'influenza della massa e delle strutture ossee e dei tessuti molli.

La diagnosi e la stadiazione della malattia cui facciamo riferimento è quella proposta dalla SIPMO (Società italiana di Patologia e Medicina Orale) [4].

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

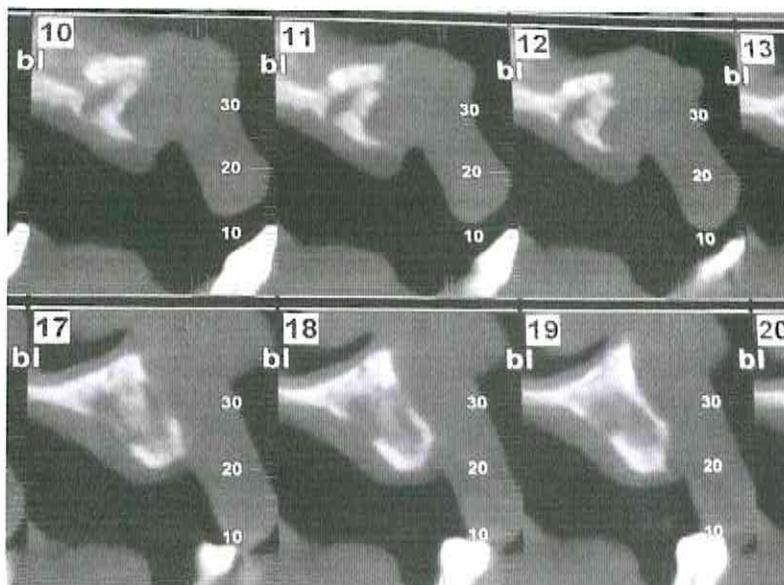
BRONJ DIFFUSA: in presenza di almeno 1 segno clinico minore e con un *addensamento osseo alla TC esteso anche al processo basale della mandibola o del mascellare*, con o senza segni radiologici tardivi.

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



Gli esami radiologici aggiungono numerose informazioni riguardo alla gravità e all'estensione dell'osteonecrosi[5][6], non sono tuttavia specifici della patologia. I segni individuabili possono ritrovarsi anche in altre patologie come osteomielite, osteoradionecrosi, metastasi ossee e tumori primari .

L'ortopantomografia e i radiogrammi endorali costituiscono le indagini radiografiche di primo livello, utili sia per individuare focolai infettivi di origine dentaria nella prevenzione primaria e secondaria delle ONJ sia per visualizzare aree osteonecrotiche nelle ossa mascellari in presenza di un sospetto clinico della patologia.

In OPT troviamo alcuni segni caratteristici delle osteonecrosi: ispessimento della lamina dura, osteolisi, osteosclerosi diffusa e permanenza di alveoli post-estrattivi e, in stadio avanzato, restringimento del canale mandibolare.

Talvolta tali segni radiografici compaiono anche in zone in cui non vi sono clinicamente

esposizioni ossee , a significare che spesso la presenza di osso esposto rappresenta solo la punta di un ice-berg, e che non sempre vi è corrispondenza tra l'estensione della malattia e la stadiazione clinica.

L'esame radiografico di secondo livello è la **TC**: essa fornisce informazioni tridimensionali dettagliate ed una buona definizione dei limiti dell'area osteonecrotica. Tra i segni tipici di osteonecrosi troviamo: reazione periostale, osteosclerosi diffusa , sequestri ossei. Questi segni tuttavia si trovano solo negli stadi avanzati della malattia quando le manifestazioni cliniche hanno già indirizzato l'ipotesi diagnostica di osteonecrosi dei mascellari[7].

Non sono stati ancora individuati dei criteri univoci per l'identificazione corretta dei limiti dell'estensione dell'area necrotica, utili al chirurgo per determinare dei precisi confini della lesione da rimuovere chirurgicamente.

Ad oggi il parametro usato per dare dei limiti alla resezione o debridement della lesione è l'impressione intraoperatoria del chirurgo, che valuta il colore, la struttura , la consistenza e vascolarizzazione dell'osso.

Alcuni studi hanno esaminato la differente fluorescenza dell'osso vitale o necrotico, mediante l'utilizzo tetracicline e derivati che marcano intra-operatoriamnete l'osso vitale che viene visualizzato con apposita lampada a fluorescenza[8].

Negli ultimi anni alcuni studi si sono focalizzati sull'utilizzo di tecniche diagnostiche di medicina nucleare per l'identificazione delle aree di osteonecrosi. Tra queste vi sono le scintigrafie ossee, la PET, la SPECT (single photon emission computer tomography) e di recente la tecnica combinata SPECT/CT[9][10].

Queste tecniche permettono, grazie all'utilizzo di un tracciante nucleare, di ottenere un'immagine *funzionale* dell'organo o tessuto indagato e forniscono informazioni sulla fisiopatologia metabolica dell'area di interesse.

Il meccanismo con cui il radiotracciante si accumula nelle aree di maggiore attività osteoblastica e di rimodellamento osseo è tuttora controverso. Secondo uno studio di Toegel del 2006[11] il tracciante si lega solo alla fase minerale dell'osso, ed il suo accumulo non è influenzato dal numero di osteoblasti o dalla matrice organica dell'osso.

La scansione ossea riflette l'attività metabolica dell'osso e delle sue lesioni. Anche un piccolo aumento dell'attività osteoblastica può essere rilevato durante questo di tipo di esame[12].

La scintigrafia mostra in maniera aspecifica l'aumento dell'attività osteoblastica, che può essere dovuto a traumi, infezioni, artropatie, patologie benigne o maligne dell'osso, oltre che a presenza di

intensa reattività periostale di aree che circondano focolai osteonecrotici.

La scintigrafia è dunque un esame caratterizzato da elevata sensibilità e da bassa specificità, e nel caso delle ossa mascellari si riscontrano di frequente accumuli di tracciante dovuti alla presenza di infezioni di origine dentaria[13][14].

Un recente studio giapponese[15] ha usato la scintigrafia planare associata ad un indice BSI (bone scan Index) per fare diagnosi di ARONJ in stadi precoci.

Questo studio è il primo che fa una valutazione quantitativa sulla scintigrafia per studiarne le potenzialità come metodo di screening precoce delle ARONJ; vengono indicati dei BSI soglia che predicono il rischio di insorgenza di ONJ nei pazienti trattati con anti-riassorbitivi.

La tecnica ibrida SPECT/TC prevede che due tecniche di *imaging* avvengano nel corso della stessa sessione, permettendo l'elaborazione dei dati di emissione e trasmissione ottenuti in successione. Nel nostro ambulatorio ci stiamo occupando proprio di valutare questa tecnica per lo studio e la valutazione pre-operatoria delle lesioni osteonecrotiche dei mascellari.

Ad oggi solo pochi studi hanno esaminato il ruolo della SPECT/TC (Dore et al 2009; Miyashita et al 2015)[16][17] nella diagnosi e nel trattamento delle osteonecrosi da bifosfonati. Le immagini che si ottengono derivano dalla fusione dei due tipi di dati (metabolico-funzionali e morfologici) e consentono una buona (e di agevole lettura!) identificazione dei confini della lesione e della loro collocazione anatomica tridimensionale, risultando di grande utilità al chirurgo che deve decidere l'estensione dell'area di resezione mascellare.

La scintigrafia e ancora di più le tecniche ibride come la SPECT/TC potrebbero svolgere un ruolo importante nell'identificazione precoce e precisa delle lesioni osteonecrotiche. L'accumulo di tracciante, evidenziando aspetti metabolici, può mostrare alterazioni funzionali dell'osso prima ancora che si generino delle alterazioni strutturali rilevabili con gli esami radiografici permettendo di intercettare lesioni sub-cliniche e sub-radiologiche precocemente[18].

L'obiettivo di questo lavoro è studiare le potenzialità dell'esame SPECT/TC nella diagnosi e nella valutazione pre-chirurgica delle lesioni oseonecrotiche: stiamo osservando i dati clinici e le immagini diagnostiche (OPT, TC, SPECT/TC) di pazienti con pregressa o sospetta diagnosi di osteonecrosi da bifosfonati o da altri farmaci . Tali pazienti afferiscono all'ambulatorio di Prevenzione e Malattie Metaboliche dell'osso presso il reparto di Odontostomatologia dell'Ospedale Umberto I di Torino.

Qui in seguito sono riportate alcune immagini significative tratte dalla casistica a nostra disposizione.

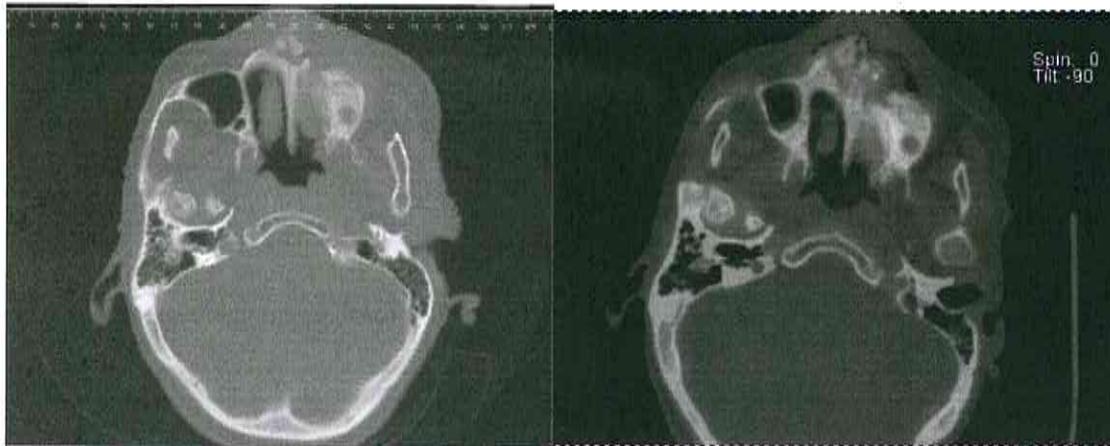


Questa paziente, in seguito all'estrazione di 34 e 35, sviluppa osteonecrosi nell'emimandibola sinistra. L'esame TC (sinistra) non mostra evidenti alterazioni strutturali, se non una reazione periostale e una leggera osteosclerosi nell'area.



Questo paziente presenta lesioni osteonecrotiche sia mandibolari che mascellari. Qui sopra sono

riportate le immagini di una lesione in zona 13. Nella TC (sinistra) si nota un'alone di osteorarefazione attorno all'alveolo postestrattivo di 13 (l'estrazione è stata effettuata 7 mesi prima della TC). Nella SPECT/CT si vede una netta area di ipercaptazione in zona 13. Clinicamente era già visibile una zona di osso esposto.



In queste due immagini possiamo visualizzare chiaramente un'estesa area osteonecrotica nel mascellare superiore, nella regione 13-25.

La paziente ha un'anamnesi positiva per osteoporosi ed ha assunto ibandronato (bifosfonati per os) per circa 10 anni. In seguito ha sospeso il farmaco e sono state effettuate delle estrazioni dentarie nel II quadrante. In seguito sono comparsi i segni clinici di una BRONJ.

La paziente è stata sottoposta ad intervento chirurgico di exeresi di BRONJ.

Vediamo come la TC (immagine di sinistra) mostra efficacemente i segni di una grave ed estesa alterazione strutturale dell'osso mascellare. Nell'immagine SPECT/CT (destra) si nota un'evidente zona di ipercaptazione del radiofarmaco. Nel caso qui sopra descritto i due tipi di immagine non si discostano molto come quantità di informazioni ottenibili, anche se la SPECT/CT indica più chiaramente un coinvolgimento di settori più profondi e del pavimento del naso e del seno mascellare.



La paziente M.A., in seguito ad un'estrazione di 45, presenta una zona di sospetta osteoncosi nell'emimandibola destra. Nella TC (sinistra) si notano la presenza di un sequestro osseo ed un'interruzione della corticale vestibolare in zona 45. Nella SPECT/CT si evidenzia invece un'area di ipercaptazione molto più estesa verso i settori posteriori destri e verso la zona sinfisaria e corticale linguale sinistra.

Osservando le immagini diagnostiche dei pazienti presi in esame si possono fare alcune considerazioni:

-in alcuni casi l'immagine SPECT/CT ci fornisce un' indicazione di localizzazione anatomica della sospetta osteonecrosi molto precisa, laddove invece l'immagine TC non mostra alterazioni strutturali evidenti. In tali casi l'accertamento di un'iper captazione sospetta di tracciante a livello dei mascellari può orientare e supportare il clinico già nelle prime fasi di formulazione di una diagnosi.

-le immagini ottenute con questa tecnica sono di più facile lettura rispetto alla sola immagine TC o alle immagini SPECT o alle scintigrafi planari, ma spesso le zone di sequestro osseo non sono ben distinguibili dalle zone circostanti con intensa attivazione osteoblastica.

-bisogna tener sempre presente che l'esame scintigrafico evidenzia l'attivazione osteoblastica, ed è pertanto aspecifico, in quanto questa avviene anche durante i processi flogistici dei mascellari e durante i processi di riparazione-guarigione dell'osso. Si rischia di ottenere dei falsi positivi e di etichettare come malate zone che non lo sono. Questo aspetto pregiudica in parte l'impiego di questa tecnica nel *follow-up* post-chirurgico.

-le immagini ottenute con l'impiego di radiotraccianti sono ampiamente utilizzate per la diagnosi ed il monitoraggio delle localizzazioni scheletriche delle neoplasie solide: è certamente raccomandabile che il clinico che si occupa della diagnosi e del trattamento delle osteonecrosi utilizzi al meglio indagini strumentali di cui il paziente potrebbe essere già in possesso, anche in luce dell'elevato carico di radiazioni che comportano. Tali immagini possono essere molto utili per ricostruire l'evoluzione clinico-temporale delle lesioni osteonecrotiche esaminate.

-la maggior parte dei casi da noi osservati riguarda l'imaging di ARONJ già clinicamente diagnosticate. In casi di osteonecrosi molto estese già l'esame TC mostra in maniera chiara i segni della malattia, con alterazioni strutturali corticali e midollari importanti e presenza di sequestri ossei.

-la lettura dell'esame SPECT/CT va sempre fatta alla luce della storia clinica, odontoiatrica e radiografica del paziente; solo così sarà possibile sfruttare al meglio i vantaggi in termini di facilità di visualizzazione e collocazione della lesione. Questa tecnica ibrida rappresenta un superamento dei limiti della scintigrafia e della SPECT, e pertanto merita sicuramente ulteriori indagini nel suo ruolo di possibile *early indicator* nella diagnosi di BRONJ.

Ame Grubeth


Dr. Paolo Appendino
Dirigente S.C. ODONTOSTOMATOLOGIA
A.O. MAURIZIANO TORINO
Matr. N° 44975

- [1] Hellstein, John W., et al. "Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs." *The Journal of the American Dental Association* 142.11 (2011): 1243-1251.
- [2] Ristow, Oliver, et al. "Effect of antiresorptive drugs on bony turnover in the jaw: denosumab compared with bisphosphonates." *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 52.4 (2014): 308-313.
- [3] Otto, Sven, et al. "Successful surgical management of osteonecrosis of the jaw due to RANK-ligand inhibitor treatment using fluorescence guided bone resection." *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 41.7 (2013): 694-698.
- [4] Bedogni, A., et al. "Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione." *Cleup sc* (2013).
- [5] Arce, Kevin, et al. "Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws." *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 67.5 (2009): 75-84.
- [6] Lee, Byung-Do, Moo-Rim Park, and Kyung-Hwan Kwon. "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in a multiple myeloma patient: A case report with characteristic radiographic features." *Imaging science in dentistry* 45.3 (2015): 199-203.
- [7] Guggenberger, Roman, et al. "Cone beam computed tomography for diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: evaluation of quantitative and qualitative image parameters." *Skeletal radiology* 43.12 (2014): 1669-1678.
- [8] Assaf, Alexandre T., et al. "Intraoperative efficiency of fluorescence imaging by Visually Enhanced Lesion Scope (VELscope®) in patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)." *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 42.5 (2014): e157-e164.
- [9] Hong, Chae Moon, et al. "Implications of three-phase bone scintigraphy for the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw." *Nuclear medicine and molecular imaging* 46.3 (2012): 162-168.
- [10] Berg, Britt-Isabelle, et al. "Imaging in Patients with Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ)." *Dentistry Journal* 4.3 (2016): 29.
- [11] Toegel, Stefan, et al. "Uptake of bone-seekers is solely associated with mineralisation! A study with ^{99m}Tc-MDP, ¹⁵³Sm-EDTMP and ¹⁸F-fluoride on osteoblasts." *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 33.4 (2006): 491-494.
- [12] Moore, Amelia EB, Glen M. Blake, and Ignac Fogelman. "Quantitative measurements of bone remodeling using ^{99m}Tc-methylene diphosphonate bone scans and blood sampling." *Journal of Nuclear Medicine* 49.3 (2008): 375-382.

- [13] El-Zahry, Mai R., and Helmut Sinzinger. "Focal tracer uptake in the jaw." *Hell J Nucl Med* 17 (2014): 165-6.
- [14] Leitha, Thomas. "Role of mineralisation in the uptake of bone-seeking tracers." *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 33.11 (2006): 1369-1369.
- [15] Watanabe, Satoru, et al. "Bone scan index of the jaw: a new approach for evaluating early-stage anti-resorptive agents-related osteonecrosis." *Annals of nuclear medicine* 31.3 (2017): 201-210.
- [16] Dore, Franca, et al. "Bone scintigraphy and SPECT/CT of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw." *Journal of Nuclear Medicine* 50.1 (2009): 30-35.
- [17] Miyashita, Hidetaka, et al. "Clinical utility of three-dimensional SPECT/CT imaging as a guide for the resection of medication-related osteonecrosis of the jaw." *International journal of oral and maxillofacial surgery* 44.9 (2015): 1106-1109.
- [18] O'Ryan, Felice S., et al. "Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator." *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 67.7 (2009): 1363-1372.