

ACCORDO QUADRO**TRA**

L'Università di Foggia, C.F. 94045260711, (di seguito: UNIFG), con sede legale in Foggia, via Napoli, rappresentata dal Direttore del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Prof. Maurizio Margaglione, nato a xxxx il xxxx, domiciliato per la carica presso il Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

e

L'Università di Bari, C.F.: XXXX (di seguito: UNIBA), con sede legale in Bari, via XXXX, rappresentata dal Magnifico Rettore, Prof. XXXX, nato ad xxxx il xxxx, domiciliato per la carica presso la sede legale dell'Ente,

e

l'IRCSS nella persona del Direttore Generale Avv. Delle Fave, nato a XXXXX, Il XXXXX, domiciliato per la sua carica in Bari, cc/o sede legale dell'IRCCS.

PREMESSO CHE

- I due ATENEI, svolgono, per le proprie finalità istituzionali, attività di ricerca scientifica, di didattica e di alta formazione professionale specialistica, nel rispetto dei principi fissati dalla legislazione vigente;
- è interesse delle Università e dell'IRCCS avviare forme integrate di collaborazione sul piano della ricerca scientifica sia a livello nazionale, sia internazionale;
- per il conseguimento delle proprie finalità, sia le Università sia l'IRCCS possono avvalersi della collaborazione di soggetti pubblici e privati, italiani e stranieri, mediante convenzioni, accordi e contratti;
- esistono da tempo collaborazioni scientifiche tra l'IRCCS e le Università e in particolare il Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale (UNIFG) e il Dipartimento Interdisciplinare di Medicina (UNIBA) con l'obiettivo di promuovere il progresso e lo sviluppo delle attività di ricerca scientifica sui tumori solidi;
- le Università e l'IRCCS, nel rispetto delle specificità e finalità istituzionali, intendono impegnarsi a promuovere congiuntamente opportunità e iniziative di collaborazione scientifica, riconducibili ai naturali ambiti di afferenza con particolare riferimento agli interventi coordinati sul territorio, anche con il coinvolgimento di altri soggetti istituzionali operanti non solo in ambito regionale;
- nello specifico le indicate attività di collaborazione possono investire, tra gli altri, i seguenti ambiti:
 - sviluppo di attività di ricerca di comune interesse e attivazione di progetti di collaborazione in campo clinico-assistenziale;
 - collaborazioni scientifiche nell'ambito della ricerca preclinica-traslazionale;
 - cofinanziamento di progetti di sviluppo professionale in ambito assistenziale e accademico, ivi compresi l'ambito dei dottorati di ricerca, delle specializzazioni e di incarichi di insegnamento;
- l'IRCCS contribuisce al potenziamento degli studi e delle ricerche attinenti all'area medica, stipulando la presente convenzione e impegnandosi a collaborare con l'Università di Foggia e l'Università di Bari in progetti di ricerca;
- le Università e l'IRCCS insistono sullo stesso territorio, hanno obbiettivi condivisi nella ricerca di eccellenza e sono impegnate in accordi nel finanziamento di costi di personale docente e di borse dottorali.

TANTO PREMESSO**LE PARTI CONVENGONO E STIPULANO QUANTO SEGUE**

Art. 1. Oggetto

Le premesse costituiscono parte integrante del presente atto.

Le Università e l'IRCCS si impegnano reciprocamente, secondo le rispettive normative e per quanto di competenza di ciascuno, a promuovere, sviluppare e consolidare opportunità e iniziative di collaborazione nella ricerca scientifica e in particolare a:

- a) promuovere attività di ricerca di comune interesse, anche mettendo a disposizione materiali, attrezzature, personale e risorse finanziarie;
- b) promuovere l'attivazione di ogni possibile iniziativa in ordine ad attività operative scientifiche e/o di formazione ritenuta congiuntamente di comune interesse nel rispettivo ambito istituzionale;
- c) assumere e attuare, nelle forme ritenute idonee e compatibili con i propri ordinamenti, nuove iniziative di natura tecnico-scientifica e culturale;
- d) condividere e potenziare gli strumenti per lo sviluppo della ricerca scientifica e la promozione dei suoi utilizzi anche attraverso una formazione sempre più innovativa e rispondente alle esigenze in continuo mutamento del mondo della scienza e della conoscenza, in una dimensione internazionale.

Art. 2 - Accordi attuativi

Il presente Accordo Quadro costituisce il prosieguo di una collaborazione tra i tre Enti che potrà concretizzarsi in tutte le attività scientifiche di comune interesse e si potrà anche articolare in specifici protocolli attuativi, che costituiranno parte integrante del presente Accordo (vedi allegato 1).

Art. 3 - Dati personali

I dati trattati in esecuzione del presente Accordo Quadro saranno utilizzati per i soli fini istituzionali nel rispetto delle vigenti disposizioni normative per la protezione o riservatezza dei dati e delle informazioni.

Art. 4 - Durata

Il presente Accordo avrà la durata di anni cinque a decorrere dalla data della sottoscrizione, rinnovabile su richiesta delle parti.

Art. 5 – Integrazioni, modifiche e clausole di salvaguardia

Le Parti firmatarie, di comune accordo, possono modificare o integrare le presenti disposizioni, tenendo conto di aspetti e circostanze che possono emergere nel corso della collaborazione. Per quanto non previsto dal presente Accordo si rinvia alle norme del codice civile.

Art. 6-Controversie

Per qualunque controversia relativa al presente Accordo Quadro, non altrimenti risolvibile, è competente in via esclusiva il Foro di Bari.

Art. 7 - Registrazione

Le eventuali spese di registrazione, in caso d'uso, sono a carico della Parte richiedente.

Allegato 1

PROGETTO DI RICERCA ONCOLOGICO

Università degli Studi di Foggia – Dipartimento di Medicina Clinica e
Sperimentale – Clinica Odontoiatrica

e

Università degli Studi di Bari — Policlinico di Bari — U.O.C. di

Odontoiatria

e

I.R.C.C.S "Giovanni Paolo II"

”

“Complicanze orali in pazienti con malattie sistemiche e neoplasie”

Prof. Lorenzo Lo Muzio, MD, DMD, PhD

Componente del Comitato Scientifico dell'Istituto Superiore di Sanità

Presidente della Conferenza Permanente dei Presidenti dei Corsi di Laurea in Odontoiatria e
Protesi Dentaria

Direttore del C.I.N.B.O. (Consorzio Interuniversitario Nazionale per la Bio-Oncologia)

Professore Ordinario di Malattie Odontostomatologiche

Presidente del Corso di Laurea Specialistica in Odontoiatria e Protesi Dentaria dell'Università
degli Studi di Foggia

Direttore della Clinica Odontoiatrica Universitaria

Università degli Studi di Foggia

Professor Gianfranco Favia

Direttore Unità Operativa Complessa di Odontoiatria

Azienda Universitaria Consorziale Policlinico di Bari

Professore Ordinario di malattie Odontostomatologiche
Università degli Studi "Aldo Moro" di Bari

LINEA A

Complicanze Orali di Terapie Oncologiche eseguite per neoplasie con metastasi ossee: diagnosi precoce, stadiazione e terapia

Introduzione e premesse.

L'osteonecrosi dei mascellari è una grave complicanza di terapie mediche oncologiche rappresentate dalla somministrazione di farmaci anti-riassorbimento e anti-angiogenici in pazienti che abbiano mieloma multiplo, neoplasie solide con tendenza alla ripetizione ossea e neoplasie caratterizzantesi per la formazione di un complesso reticolato vascolare.

Farmaci anti-riassorbimento

- Bifosfonati endovenosi (zolendronato, clodronato, ibandronato): sono farmaci che inibiscono il riassorbimento osseo e pertanto utilizzati nel trattamento delle lesioni osteolitiche del mieloma multiplo e delle condizioni legate alla presenza di una neoplasia maligna solida quali ipercalcemia, ripetizioni ossee della neoplasia primaria (cancro della mammella, prostata, polmone). Sono derivati del pirofosfato a cui il ponte P-O-P è stato sostituito con un ponte P-C-P non idrolizzabile. A questo ponte sono collegate due catene laterali. Qualora una delle catene laterali contenga un gruppo amminico i bifosfonati sono più comunemente definiti aminobifosfonati. Essi agiscono inducendo una serie di alterazioni metaboliche dell'osteoclasto che ne determinano la apoptosi;
- Denosumab: è un anticorpo monoclonale totalmente umanizzato che producendo immunocomplessi con il RANK ligand, attivatore dell'osteoclasta, lo inattiva riducendone di conseguenza la sua concentrazione cellulare e il riassorbimento osseo che da esso ne deriva; è utilizzato per il trattamento di metastasi ossee di neoplasie solide, ma non per il mieloma multiplo.

Farmaci anti-angiogenici: sono farmaci che inibiscono la formazione di nuovi vasi andando ad inattivare numerose molecole coinvolte nei pathway angiogenici. Si sono dimostrate efficaci nel trattamento di neoplasie gastrointestinali, carcinomi renali e tumori neuroendocrini.

La SIPMO (Società Italiana di Patologia e Medicina Orale) nel book pubblicato nel 2020 afferma che “L’osteonecrosi della mandibola e del mascellare superiore (ONJ, OsteoNecrosis of the Jaw) associata al trattamento con farmaci (molto spesso definita nella letteratura più recente MRONJ, Medication-Related ONJ) è un evento avverso farmaco-correlato che può influenzare in larga misura la qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti.” Si definisce, pertanto, osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e/o altri farmaci una “reazione avversa farmaco-correlata,

caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi dell'osso mandibolare e/o mascellare di soggetti esposti al trattamento con farmaci per cui sia accertato un aumentato rischio di malattia, in assenza di un pregresso trattamento radiante". In Tabella. 1.1 sono riportati i relativi criteri di inclusione, di esclusione e di dubbio:

Tabella 1.1 Criteri diagnostici di ONJ farmaco-relata

Criteri di inclusione
Terapia in atto o pregressa con <ul style="list-style-type: none"> ● BP (<i>orali/endovenosi/intramuscolo; sia aminobisfosfonati che non aminobisfosfonati</i>) ● Denosumab e/o ● Agenti con attività anti-angiogenetica Diagnosi clinica e radiologica di progressiva distruzione e necrosi ossea
Criteri di esclusione
<ul style="list-style-type: none"> ● Pregressa o coesistente radioterapia del distretto testa-collo
Criteri di dubbio
<ul style="list-style-type: none"> ● Neoplasia ossea primitiva e/o metastasi a carico delle ossa mascellari

Reclutamento pazienti

I pazienti che entreranno a far parte di questo studio provengono dalle Unità Operative di Ematologia ed Oncologia Medica dell'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (I.R.C.C.S.) — Ospedale Oncologico "Giovanni Paolo II" di Bari e saranno distinti in tre gruppi ai quali saranno applicati protocolli di gestione differenti:

- I. pazienti con neoplasie solide avanzate e metastatizzandi o con neoplasie emolinfoproliferative che si apprestano ad assumere i farmaci in questione;
- II. pazienti con neoplasie solide avanzate e metastatizzandi o con neoplasie emolinfoproliferative che assumono questi farmaci ma che ancora non presentano lesioni e necessitano di chirurgia orale minore o maggiore;
- III. pazienti con neoplasie solide avanzate e metastatizzandi o con neoplasie emolinfoproliferative che assumono questi farmaci e presentano lesioni.

I. Pazienti con neoplasie solide avanzate e metastatizzandi o con neoplasie emolinfoproliferative che si apprestano ad assumere i farmaci in questione.

- a Visita con esame clinico-obiettivo. Verrà eseguita dal personale preposto presso gli ambulatori odontoiatrici dell'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (I.R.C.C.S.) — Ospedale Oncologico "Giovanni Paolo II" di Bari

- b Anamnesi oncoematologica specifica e valutazione radiografica. Sarà eseguita presso dell'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (I.R.C.CS.) — Ospedale Oncologico "Giovanni Paolo II" di Bari e smprevederà:
 - i Anamnesi oncoematologica storica con raccolta dati su tutte le terapie effettuate, e su durata e dose accumulata di farmaci antiriassorbitivi e antiangiogenici
 - ii Esami radiologici di primo livello: RX OPT;
- c Bonifica del cavo orale. I pazienti con foci odontogeni necessitano di estrazioni che siano preliminari alla assunzione del farmaco. Questo potrà essere assunto solo ed esclusivamente una volta accertata la completa guarigione clinica e radiologica. Le eventuali estrazioni in questione saranno eseguite presso gli ambulatori odontoiatrici dell'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (I.R.C.CS.) — Ospedale Oncologico "Giovanni Paolo II" di Bari

II. Pazienti con neoplasie solide avanzate e metastatizzanti o con neoplasie emolinfoproliferative che assumono questi farmaci, ma che ancora non presentano lesioni e necessitano di interventi di chirurgia orale minore a maggiore.

- a Visita con esame clinico-obiettivo. Verrà eseguita dal personale preposto presso gli ambulatori odontoiatrici dell'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (I.R.C.CS.) — Ospedale Oncologico "Giovanni Paolo II" di Bari
- b Anamnesi oncoematologica specifica e valutazione radiografica. Sarà eseguita presso dell'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (I.R.C.CS.) — Ospedale Oncologico "Giovanni Paolo II" di Bari e smprevederà:
 - i Anamnesi oncoematologica storica con raccolta dati su tutte le terapie effettuate, e su durata e dose accumulata di farmaci antiriassorbitivi e antiangiogenici
 - ii Esami radiologici di primo livello: RX OPT;

- c Sospensione del farmaco. Il farmaco assunto va sospeso per un tempo variabile prima dell'intervento e riassunto solo ed esclusivamente avvenuta la completa guarigione dei tessuti su cui si è intervenuti

- d Bonifica del cavo orale. I pazienti con foci odontogeni necessitano di estrazioni che siano preliminari alla assunzione del farmaco. Questo potrà essere assunto solo ed esclusivamente una volta accertata la completa guarigione clinica e radiologica. Le eventuali estrazioni in questione saranno eseguite presso gli ambulatori odontoiatrici dell'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (I.R.C.CS.) — Ospedale Oncologico "Giovanni Paolo II" di Bari

III, Pazienti con neoplasie solide avanzate e metastatizzanti o con neoplasie emolinfoproliferative che assumono questi farmaci e presentano lesioni.

Obiettivi del nostro progetto di ricerca sono:

1. Proporre un protocollo diagnostico standardizzato;
2. fornire una stadiazione di tipo dimensionale basata sul riscontro di evidenze clinico-radiografiche che sia utile da un punto di vista prognostico ed estremamente pratica da un punto di vista chirurgico;
3. proporre un protocollo terapeutico medico e chirurgico specifico per ciascuno stadio;
4. elaborare un database dal quale si possa evincere la nostra casistica e i risultati del nostro protocollo operativo,

1. Protocollo diagnostico

- a Visita con esame clinico-obiettivo. Verrà eseguita dal personale preposto presso gli ambulatori odontoiatrici dell'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (I.R.C.CS.) — Ospedale Oncologico "Giovanni Paolo II" di Bari. Si valuterà l'eventuale presenza, sondabilità ed estensione dell'esposizione ossea, presenza di fistole e drenaggio di materiale purulento, _presenza di ipoestesi/parestesi/anestesi, mobilità e/o perdita di elementi dentari;

- b Anamnesi oncoematologica specifica e valutazione radiografica. Sarà eseguita presso dell'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (I.R.C.CS.) — Ospedale Oncologico "Giovanni Paolo II" di Bari e prevederà:

- i Anamnesi oncoematologica storica con raccolta dati su tutte le terapie effettuate, e su durata e dose accumulata di farmaci antiirassorbitivi e antiangiogenici
- ii Esami radiologici di primo livello: RX OPT (esame spesso non diagnostico);
- iii Esami radiologici di secondo livello: TC spirale multistrato ad alta definizione con ricostruzione 3D della regione interessata; RMN

2. Stadiazione

- A ciascun paziente, sulla base dell'esame clinico obiettivo e della valutazione radiografica sarà fornita una stadiazione della lesione di tipo dimensionale con fine prevalentemente chirurgico. La stadiazione clinico-radiologica è la seguente:

Tabella 1.7 Stadiazione clinico-radiologica di ONJ farmaco-relata (SICMF-SIPMO)

Stadiazione clinico-radiologica di ONJ	
Stadio 1	<p>ONJ FOCALE: in presenza di almeno 1 segno clinico minore e con un <i>addensamento osseo alla TC limitato al solo processo dento-alveolare*</i> della mandibola o del mascellare, con o senza altri segni radiologici precoci.</p> <p>Segni clinici minori: alitosi, ascesso odontogeno, asimmetria mandibolare, esposizione ossea, fistola mucosa, iperemia 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.</p> <p>Segni TC: <i>ispessimento trabecolare, osteosclerosi midollare focale</i>, con o senza ispessimento cresta alveolare e lamina dura, persistenza alveolo post-estrattivo, slargamento spazio parodontale.</p> <ul style="list-style-type: none"> a. asintomatica b. sintomatica (presenza di dolore e/o suppurazione)
Stadio 2	<p>ONJ DIFFUSA: in presenza di almeno 1 segno clinico minore e con un <i>addensamento osseo alla TC esteso anche al processo basale</i> della mandibola o del mascellare, con o senza segni radiologici tardivi.</p> <p>Segni clinici minori: come per stadio 1.</p> <p>Segni TC: <i>osteosclerosi diffusa</i>, con o senza fistola oro-antrale e oro-nasale, ispessimento del canale alveolare, reazione periostale, sequestro, sinusite.</p> <ul style="list-style-type: none"> a. asintomatica b. sintomatica (presenza di dolore e/o suppurazione)
Stadio 3	<p>ONJ COMPLICATA: come in stadio 2, in presenza di uno o più dei seguenti:</p> <p>Segni clinici minori: fistola extra-orale, fuoriuscita di liquidi dal naso, mobilità preternaturale della mandibola con o senza occlusione conservata.</p> <p>Segni TC: fistola muco-cutanea, frattura patologica, osteolisi estesa al seno mascellare, osteosclerosi di zigomo e/o palato duro</p> <ul style="list-style-type: none"> a. asintomatica b. sintomatica (presenza di dolore e/o suppurazione)

* 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

3. Protocollo terapeutico

I pazienti saranno trattati dal personale preposto presso gli ambulatori odontoiatrici dell'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (I.R.C.CS.) — Ospedale Oncologico "Giovanni Paolo II" di Bari.

Il trattamento varierà a seconda dello stadio assegnato alla lesione di ciascun paziente.

Tabella 3.3: trattamenti raccomandati per la cura dell'osteonecrosi dei mascellari associata a bisfosfonati (BRONJ)

	Protocollo standard	Protocollo alternativo
	TERAPIA MEDICO-CHIRURGICA COMBINATA	TERAPIA MEDICA NON CHIRURGICA
Stadio 1 (BRONJ focale)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chirurgia dento-alveolare* #: <li style="padding-left: 20px;">1. Curettage dento-alveolare, con/senza sequestrectomia e fistolectomia <li style="padding-left: 20px;">2. Chirurgia resettiva marginale, in caso di recidiva dopo curettage ▪ Terapia antisettica topica ▪ Terapia antibiotica sistemica perioperatoria ▪ Sospensione NBP sino a guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Terapia antisettica topica ▪ Terapia antibiotica sistemica al bisogno <p>con/senza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Biostimolazione (Ozonoterapia, laser) ▪ Ossigenoterapia iperbarica ▪ Teriparatide (paziente osteoporotico)
Stadio 2 (BRONJ diffusa)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chirurgia resettiva* #: <li style="padding-left: 20px;">1. Marginale: consigliabile solo per BRONJ in pazienti osteometabolici <li style="padding-left: 20px;">2. Segmentale: in pazienti oncologici o in caso di recidiva dopo resezione marginale ▪ Terapia antibiotica sistemica perioperatoria ▪ Terapia antisettica topica ▪ Sospensione NBP sino a guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane) 	<p>Finalità:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. controllo della sintomatologia (palliazione); 2. autosequstrazione 3. remissione
Stadio 3 (BRONJ complicata)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chirurgia resettiva segmentale* # (con o senza ricostruzione) ▪ Terapia antibiotica sistemica perioperatoria ▪ Terapia antisettica topica ▪ Sospensione NBP sino a guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane) 	<p>Consigliabile quando controindicato l'utilizzo del protocollo standard o dopo rifiuto della chirurgia da parte del paziente</p>

* Possibile l'impiego di piezochirurgia, APC e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo osseo e favorire i processi riparativi

Monitoraggio post-operatorio: visita di controllo a 1-3-6-12 mesi. Esame TC di controllo a 6 e 12 mesi. In caso di guarigione a 12 mesi dal trattamento, il paziente rientra nel follow-up di prevenzione della BRONJ

Tabella 3.4: trattamenti raccomandati per la cura dell'osteonecrosi dei mascellari associata a denosumab e farmaci a prevalente azione anti-angiogenetica (non-BRONJ)

	Protocollo standard
	TERAPIA MEDICO-CHIRURGICA COMBINATA
Stadio 1 (ONJ focale)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sospensione del/i farmaci (secondo emivita) ▪ Chirurgia dento-alveolare* #: <li style="padding-left: 20px;">1. Curettage dento-alveolare, con/senza sequestrectomia e fistolectomia ▪ Terapia antisettica topica ▪ Terapia antibiotica sistemica perioperatoria ▪ Sospensione farmaco ONJ-relato sino a guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane)
Stadio 2 (ONJ diffusa)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sospensione del/i farmaci (secondo emivita) ▪ Chirurgia dento-alveolare* #: <li style="padding-left: 20px;">1. Curettage dento-alveolare, con/senza sequestrectomia e fistolectomia <li style="padding-left: 20px;">2. Chirurgia resettiva marginale, in caso di recidiva dopo curettage ▪ Terapia antibiotica sistemica perioperatoria ▪ Terapia antisettica topica ▪ Sospensione farmaco ONJ-relato sino a guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane)
Stadio 3 ONJ complicata)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sospensione del/i farmaci (secondo emivita) ▪ Chirurgia resettiva* #: <li style="padding-left: 20px;">1. Chirurgia resettiva marginale <li style="padding-left: 20px;">2. Chirurgia resettiva segmentale, in caso di recidiva dopo curettage (con o senza ricostruzione) ▪ Terapia antibiotica sistemica perioperatoria ▪ Terapia antisettica topica ▪ Sospensione farmaco ONJ-relato sino a guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane)

* Possibile l'impiego di piezochirurgia, APC e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo osseo e favorire i processi riparativi

Monitoraggio post-operatorio: visita di controllo a 1-3-6-12 mesi. Esame TC di controllo a 6 e 12 mesi. In caso di guarigione a 12 mesi dal trattamento, il paziente rientra nel follow-up di prevenzione della ONJ farmaco-relata.

Appendice 1: Protocollo terapeutico di BRONJ SICMF-SIPMO

	TERAPIA
Stadio 1 (ONJ focale)	<p>Protocollo standard: TERAPIA MEDICO-CHIRURGICA COMBINATA</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chirurgia dento-alveolare ▪ Terapia antisettica topica ▪ Terapia antibiotica sistemica perioperatoria ▪ Sospensione perioperatoria NBP <p>Dettaglio per chirurgia dento-alveolare:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. curettage osseo, eventualmente associato a sequestrectomia e/o fistoletomia, (anestesia locale/loco-regionale) con utilizzo di lembi muco-periosteali per la chiusura primaria del sito chirurgico, in assenza di tensione; 2. chirurgia resettiva marginale, (anestesia locale/loco-regionale): asportazione di cassetto osseo-dento alveolare, osteoplastica di rimodellamento dei bordi, chiusura primaria del sito chirurgico con lembi muco-periosteali, in assenza di tensione. <p>Indicazione: recidiva di BRONJ dopo curettage osseo</p> <p>Consigliabile: impiego di piezochirurgia e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo su osso e mucose orali</p> <p>Dettaglio per terapia antisettica:</p> <p>stadio 1a (assenza di suppurazione): clorexidina alcoolica 0.2% (2 sciacqui/die) dal giorno dell'operazione fino alla guarigione del sito di intervento</p> <p>stadio 1b (in presenza suppurazione): clorexidina alcoolica 0.2% (2 sciacqui/die) da iniziare 1 settimana prima dell'intervento e continuare fino alla guarigione del sito chirurgico</p> <p>Dettaglio per terapia antibiotica sistemica:</p> <p>stadio 1a (assenza di suppurazione)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Molecola: amoxicillina + acido clavulanico¹ [1gr x 3/die] o sultamidillina¹ [750mg x 3/die]. Possibile associazione con metronidazolo² [500mgx 3/die]. In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina ▪ Via di somministrazione: per os ▪ Durata: dal giorno dell'intervento per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico <p>stadio 1b (presenza di suppurazione)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Molecola: amoxicillina + acido clavulanico¹ [1gr x 3/die] o sultamicillina¹ [750mg x 3/die] associata a metronidazolo² [500mgx 3/die]. In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina ▪ Via di somministrazione: per os ▪ Durata: da iniziarsi 1 settimana prima dell'intervento e continuare per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico <p>Dettaglio per sospensione NBP: è consigliabile la sospensione dell'NBP dal momento della chirurgia alla guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane), soprattutto nel caso di paziente oncologico in terapia con NBP e.v. mensile, sentito il parere del medico prescrittore</p> <p>Monitoraggio post-operatorio: visita di controllo a 1-3-6-12 mesi. Esame TC di controllo a 6 e 12 mesi. In caso di guarigione il paziente rientra nel follow-up.</p> <p>Protocolli alternativi: TERAPIA MEDICA NON CHIRURGICA. Da considerarsi dopo rifiuto da parte del paziente, o nell'impossibilità di applicazione del protocollo standard. La terapia medica non chirurgica consta di terapia antisettica di mantenimento con clorexidina 0.12% non alcoolica (2 sciacqui/die per 7 giorni al mese) e di terapia antibiotica come per stadio 1b, da iniziare alla comparsa di dolore e suppurazione e proseguire per 7-10 giorni. Utile associare i seguenti presidi:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ biostimolazione (ozonoterapia, laser) ▪ ossigenoterapia iperbarica ▪ teriparatide (solo in paziente osteoporotico)

stadio 2 (ONJ diffusa)	<p>Protocollo standard: TERAPIA MEDICO-CHIRURGICA COMBINATA</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chirurgia resettiva ▪ Terapia antisettica topica ▪ Terapia antibiotica sistemica perioperatoria ▪ Sospensione perioperatoria NBP <p>Dettaglio per Chirurgia resettiva:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. marginale (anestesia loco-regionale o narcosi): asportazione di cassetto osseo-dento alveolare, osteoplastica di rimodellamento dei bordi, chiusura primaria del sito chirurgico con lembi muco-periosteali in assenza di tensione 2. segmentale (anestesia generale): asportazione a tutto spessore dell'osso coinvolto, incluso del periostio, per via intraorale esclusiva (mascellare) o intra extra-orale combinata (mandibola); conservazione dei tessuti molli (mucose e cute) nel sito di resezione ossea (consentita asportazione selettiva di fistole); ricostruzione mandibolare con placca in titanio in caso di emi-mandibulectomia; lembo di perone vascolarizzato in caso di mandibulectomia subtotale. Ricostruzione mascellare con lembo di Bichat per separazione delle cavità naso-sinusa; ricostruzione con lembo di perone vascolarizzato in caso di asportazione della mesostruttura; valutazione preoperatoria dei margini di resezione in tessuto osseo radiologicamente integro alla TC e MR; esame istologico separato dei margini di resezione. <p>Indicazione: per localizzazione mascellare di BRONJ, per recidiva BRONJ dopo resezione marginale della mandibola.</p> <p>Consigliabile: impiego di piezochirurgia e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo</p> <p>Dettaglio per Terapia antisettica:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ stadio 2a (assenza di suppurazione): clorexidina alcoolica 0.2% (2 sciacqui/die) dal giorno dell'operazione fino alla guarigione del sito di intervento; ▪ stadio 2b (in presenza suppurazione): clorexidina alcoolica 0.2% (2 sciacqui/die) iniziata 1 settimana prima dell'intervento e fino alla guarigione del sito di intervento <p>Dettaglio per terapia antibiotica sistemica:</p> <p>stadio 2a (assenza di suppurazione)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Molecola: sulbactam/ampicillina¹ [1gr x 3/die] o ceftriaxone³ associata a Metronidazolo² [500mgx 3/die]. In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina ▪ Via di somministrazione: sistemica e.v. ▪ Durata: dal giorno dell'intervento per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico <p>stadio 2b (presenza di suppurazione)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Molecola: preoperatorio: amoxicillina + acido clavulanico¹ [1gr x 3/die], o sultamicillina [750mg x 2/die] associata a metronidazolo² [500mgx 3/die] ▪ peri-postoperatorio: sulbactam/ampicillina¹ [1gr x 3/die] o ceftriaxone³ associata a metronidazolo² [500mgx 3/die] ▪ In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina ▪ Via di somministrazione: per os preoperatoria, sistemica post-operatoria ▪ Durata: da iniziarsi 1 settimana prima dell'intervento e continuare per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico <p>Dettaglio per sospensione NBP: è consigliabile la sospensione dell'NBP dal momento della chirurgia alla guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane), soprattutto nel caso di un paziente oncologico in terapia con NBP e.v. mensile, sentito il parere del medico prescrittore.</p> <p>Monitoraggio post-operatorio: visita di controllo a 1-3-6-12 mesi. Esame TC di controllo a 6 e 12 mesi. In caso di guarigione il paziente rientra nel follow-up.</p> <p>Protocolli alternativi: TERAPIA MEDICA NON CHIRURGICA. Da considerarsi dopo rifiuto da parte del paziente, o nell'impossibilità di applicazione del protocollo standard. La terapia medica non chirurgica consta di terapia antisettica di mantenimento con clorexidina 0.12% non alcoolica (2 sciacqui/die per 7 giorni al mese) e di terapia antibiotica come per stadio 1b, da iniziare alla comparsa di dolore e suppurazione e proseguire per 7-10 giorni. Utile associare i seguenti presidi:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ biostimolazione (ozonoterapia, laser) ▪ ossigenoterapia iperbarica ▪ teriparatide (solo in paziente osteoporotico)
---------------------------	--

Stadio 3 (ONJ complicata)	<p>Protocollo standard: TERAPIA MEDICO-CHIRURGICA COMBINATA</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chirurgia resettiva ▪ Terapia antisettica topica ▪ Terapia antibiotica sistemica perioperatoria ▪ Sospensione perioperatoria NBP <p><i>Dettaglio per Chirurgia resettiva:</i></p> <p>segmentale (anestesia generale): asportazione a tutto spessore dell'osso coinvolto, incluso del periostio, per via intraorale esclusiva (mascellare) o intra extra-orale combinata (mandibola); conservazione dei tessuti molli (mucose e cute) nel sito di resezione ossea (consentita asportazione selettiva di fistole); ricostruzione mandibolare con placca in titanio in caso di emi-mandibulectomia; lembo di perone vascolarizzato in caso di mandibulectomia subtotale. Ricostruzione mascellare con lembo di Bichat per separazione delle cavità naso-sinusal; ricostruzione con lembo di perone vascolarizzato in caso di asportazione della mesostruttura; valutazione preoperatoria dei margini di resezione in tessuto osseo radiologicamente integro alla TC e MR; esame istologico separato dei margini di resezione.</p> <p>Indicazione: pazienti in NBP per malattie oncologiche, ovvero recidiva BRONJ dopo resezione marginale, in pazienti con malattia di base giudicata stabile dal curante</p> <p>Consigliabile: impiego di piezochirurgia e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo</p> <p><i>Dettaglio per Terapia antisettica:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ clorexidina alcoolica 0.2% (2 sciacqui/die) dal giorno dell'operazione fino alla guarigione del sito di intervento <p>Consigliabile: in presenza di importante secrezione purulenta, terapia antisettica preoperatoria come per stadio 2b</p> <p><i>Dettaglio per terapia antibiotica sistemica:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Molecola: sulbactam/ampicillina¹ [1gr x 3/die] o ceftriaxone¹ associata a Metronidazolo² [500mgx 3/die]. In pazienti con allergia accertata a penicilline sono consigliabili eritromicina, clindamicina o difloxacina ▪ Via di somministrazione: sistemica e.v. ▪ Durata: dal giorno dell'intervento per 7-10 giorni o fino alla guarigione del sito chirurgico <p>Consigliabile: in presenza di importante secrezione purulenta, terapia antibiotica preoperatoria come per stadio 2b.</p> <p><i>Dettaglio per sospensione NBP:</i> è consigliabile la sospensione dell'NBP dal momento della chirurgia alla guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane), soprattutto nel caso di un paziente oncologico in terapia con NBP e.v. mensile, sentito il parere del medico prescrittore</p> <p>Monitoraggio post-operatorio: visita di controllo a 1-3-6-12 mesi. Esame TC di controllo a 6 e 12 mesi. In caso di guarigione il paziente rientra nel follow-up di prevenzione della BRONJ</p> <hr/> <p>Protocolli alternativi: TERAPIA MEDICA NON CHIRURGICA. Da considerarsi dopo rifiuto da parte del paziente, o nell'impossibilità di applicazione del protocollo standard. La terapia medica non chirurgica consta di terapia antisettica di mantenimento con clorexidina 0.12% non alcoolica (2 sciacqui/die per 7 giorni al mese) e di terapia antibiotica come per stadio 1b, da iniziare alla comparsa di dolore e suppurazione e proseguire per 7-10 giorni. Utile associare i seguenti presidi:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ biostimolazione (ozonoterapia, laser) ▪ ossigenoterapia iperbarica ▪ teriparatide (solo in paziente osteoporotico)
--------------------------------------	--

¹attivi contro Gram-negativi e Gram-positivi β-lattamasi resistenti

² prevenzione delle infezioni post-operatorie causate da batteri anaerobi, particolarmente Bacteroides e cocchi gram-positivi anaerobi

³attivi contro Gram-negativi o flora mista con presenza di Gram-negativi resistenti ai più comuni antibiotici - utile in pazienti defedati

Conclusioni

Importante è la gestione di questi pazienti in termini di prevenzione per coloro i quali non hanno ancora sviluppato lesioni e di terapia di quelli che, invece, hanno dimostrato la presenza di osteonecrosi dei mascellari. Fondamentale, pertanto, sarebbe la presenza di un ambulatorio odontoiatrico in questo presidio oncologico al fine di gestire routinariamente e con maggiore semplicità le frequenti complicanze orali di pazienti con neoplasie solide o emolinfoproliferative avanzate metastatizzanti che si sottopongono a terapie con farmaci anti-riassorbimento e antiangiogenici.

Bibliografia

- 1, Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. Position Paper American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. 2014
2. Kwon TG, Lee CO, Park JW, Choi SY, Rijal G, Shin HI. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. Clin Oral Implants Res 2012;25:
3. Vescovi P, Campisi GS Fusco V, et al. Surgery-triggered and non surgery-triggered Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): A retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study. OralOnc01. 2011;47:191-1

LINEA B

Valutazione degli effetti collaterali orali in pazienti in trattamento farmacologico per patologie neoplastiche.

Nello scorso decennio l'approfondimento e la comprensione dei principali meccanismi di oncogenesi ha permesso lo sviluppo e la messa in atto di una serie di protocolli diagnostici e terapeutici di nuova generazione che hanno rivoluzionato la gestione del paziente oncologico, aprendo nuovi scenari di cure ed effetti avversi delle stesse. In particolare, sono emersi numerosi bersagli che permettono di colpire in maniera specifica e mirata le alterazioni nella traduzione del segnale, nelle molecole chiave della vita cellulare e nei fattori di trascrizione più importanti per la trasformazione e la progressione della neoplasia. Target Therapies e Immune Checkpoint inhibitors hanno inoltre aperto un nuovo capitolo per quanto concerne gli effetti avversi delle terapie antineoplastiche ed in particolare gli effetti avversi per le mucose orali che, ad oggi, sono riportati per molte di queste terapie di nuova generazione. Il 20% dei pazienti in trattamento con terapie di nuova generazione presenta problematiche riportate come "stomatiti", "infiammazioni orali" e "mucositi" con ripercussioni significative in termini di qualità della vita e modifica della frequenza e dose del trattamento. È bene altresì sottolineare che queste lesioni orali indotte dalle Target Therapies e dagli Immune Checkpoint inhibitors risultano essere differenti dalle tradizionali lesioni associate a chemio/radioterapia e che non si è avuta una corretta caratterizzazione delle stesse come è avvenuto per il principale effetto avverso delle nuove terapie oncologiche, le lesioni cutanee T-Cells mediate. Il sistema immunitario ha acquisito un ruolo centrale nel corso dell'evoluzione circa la protezione, il discernimento delle minacce esterne al fine del mantenimento dello stato di equilibrio omeostatico. Questo avviene sia adottando specifiche risposte secondarie mediate dalla linea linfocitaria B e T, sia dall'immunità innata che costituisce senz'altro la prima linea di accorgimenti e azioni cellulari che contrastano il non self. Questo complesso di strutture e cellule che agisce in maniera così organica verso le minacce esterne ha però anche un ruolo contro le cellule che vengono ad essere slegate dai meccanismi di controllo cellulare e di inibizione tipiche delle controparti sane. In questo senso il sistema immunitario è ritenuto, già dagli inizi del Novecento come un sistema di sorveglianza della minaccia neoplastica. È stato, infatti, ben indagato che sono presenti "antigeni" associati al cancro e sono stati su questa scoperta sviluppati farmaci mirati per la prevenzione prima (vaccini terapeutici) e terapie specifiche poi. L'immunosorveglianza cioè il controllo del sistema immunitario sulla crescita incontrollata delle cellule è esercitato essenzialmente dalla linea cellulare dei linfociti T. Già normalmente ed in condizioni di fisiologia il sistema immunitario è capace di auto-regolarsi in senso negativo, temporale e di intensità per evitare che la sua azione arrechi danno all'organismo. Specifici recettori posti sui linfociti T come CTLA-4 e PD-1,

interagendo con i rispettivi ligandi permettono di bloccare la risposta immunitaria. Il fenomeno è stato indagato a tal punto che sono note anche le strategie di cancer immunoediting ovvero il complesso sistema di risposte che il tumore mette in atto verso l'immunosorveglianza, non esponendo segnali di danno o rilasciando fattori che impediscono la risposta del sistema immunitario stesso. Questa interazione ha esiti diversi che possono determinare l'eliminazione delle cellule neoplastiche, la loro resistenza (equilibrio) o la diffusione incontrollata in un tumore clinicamente rilevabile. I meccanismi messi in atto per evadere, eludere, inibire il sistema immunitario comprendono l'inibizione della presentazione di antigeni tumorali da parte delle antigen processing cells (APC), il reclutamento di cellule immunitarie regolatore ad azione immunosoppressiva (cellule T regolatorie), l'inibizione di cellule T già attivate attraverso pathways di controllo e la secrezione di TGF-Beta e fattori che tendono a sopprimere la risposta del sistema immunitario. Accanto ai tradizionali metodi chirurgico-radio-chemioterapici e alla terapia biologica è pertanto ben evidente che l'attività di stimolazione in senso positivo del sistema immunitario verso le cellule tumorali è una frontiera ben supportata da eventi biologici e cellulari. In questo senso l'uso dell'immunoterapia non specifica e l'uso degli anticorpi monoclonali specificamente ingegnerizzati appositamente per un bersaglio, così come i vaccini che prevengono da HPV e HBV costituiscono un esempio delle strategie applicate in campo terapeutico. La scoperta degli inibitori di checkpoint (ICI) ha aperto la strada all'uso di farmaci che hanno come bersaglio i meccanismi utilizzati in senso negativo dal tumore per dirottare, bloccare e limitare la risposta naturale del sistema immunitario verso le cellule trasformate. La stimolazione delle cellule T, che mediano la risposta immune antitumorale è sicuramente una importante strategia accanto a quella di intervenire sulle APC. Le cellule T non agiscono da sole ma, insieme alle cellule B e agli anticorpi che queste producono, possono attivare o sopprimere la risposta immunitaria. Già E. Jenner nel 1798 dimostrò l'uso del vaccino contro il vaiolo e Coley nel 1891 l'uso della tossina omonima a fine terapeutico. All'inizio del secolo poi alcune teorie già presupponevano che il corpo fosse in grado di identificare e contrastare le cellule tumorali (P. Ehrlich) e nel 1957 Burnet suggerì addirittura che una serie di manifestazioni subcliniche della neoplasia fossero dovute alla risposta protettiva del sistema immunitario. La medicina ha perfezionato trattamenti quali il trapianto di midollo allogenico, divenuto poi essenziale nelle malattie ematologiche oppure l'uso del Bacillo Calmette-Guerin (BCG) in pazienti affetti da melanoma o tumore superficiale della vescica. Altra pietra miliare nella creazione delle terapie di tipo mirato e immunologico si deve alla produzione di anticorpi monoclonali secondo il metodo di George Köhler e César Milstein nel 1975. Dal 1986 si è avuta una graduale autorizzazione dell' FDA di farmaci di questo tipo a partire dall' uso degli interferoni (IFNs) e dell' interleuchina di tipo 2 (IL-2), passando nel 2010 per l'approvazione del vaccino sipuleucet-T nel trattamento del carcinoma prostatico castrazione resistente, nel 2011 con l'uso dell' ipilimumab contro il melanoma e dell' nivolumab e del pembrolizumab tre anni più tardi

per la stessa patologia e nel 2015 per il carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico e del carcinoma renale. Generalmente la riduzione della massa tumorale con terapie attuate con strategia immunomediata è dilazionata nel tempo e può essere inizialmente accompagnata da un aumento della massa del tumore stesso proprio in virtù della peculiare azione indiretta di queste molecole. La risposta è generalmente attesa a 112 e 140 giorni ma è dovuta all'attivazione del sistema immunitario in senso positivo alla sopravvivenza del paziente, senza il rischio di instaurare meccanismi di selezione di cloni cellulari resistenti. Il potenziamento del sistema immunitario può condurre ad un aumento delle cellule immunitarie con conseguente rischio di effetti avversi.

OBIETTIVI

A seguito della raccolta di dati relativi anamnestici e clinici relativi a pazienti in trattamento con farmaci inibitori di checkpoint immunitario tipo PD1 (nivolumab, pembrolizumab) e PDL1 (atezolizumab, durvalumab, avelumab) e alla rilevazione delle lesioni orali e degli effetti avversi relativi a tali terapie verrà effettuata analisi dei dati per stabilire ed indagare circa lo sviluppo e la presenza di tali effetti avversi.

CONCLUSIONI

Questo progetto migliorerà la conoscenza circa gli effetti avversi orali in pazienti oncologici in trattamento con queste nuove terapie. Oggi, spesso questi eventi avversi sono sottovalutati e raramente segnalati e riportati opportunamente dal clinico.

Allegato 2

FINALITA' SPECIFICHE E MODALITA' ORGANIZZATIVE

L'obiettivo del progetto è consentire uno scambio reciproco e integrante tra i tre partner delle tecnologie innovative per migliorare lo stato di salute e la qualità della vita della popolazione attraverso l'erogazione di servizi e prestazioni in un settore di importanza rilevante ma poco accessibile sul territorio nazionale quale è quello delle malattie del distretto oro-facciale, nonché attraverso lo studio e la ricerca per la realizzazione di bio-farmaci e di alimenti funzionali per la terapia delle neoplasie del distretto testa-collo. L'integrazione di personale e strumentazioni garantirà al sistema della ricerca universitaria pugliese la condivisione di attrezzature scientifiche adeguate ai livelli tecnologici più avanzati in modo da migliorare complessivamente il proprio posizionamento in termini di competitività scientifica (**obiettivo a breve termine**). I centri forniranno anche servizi fruibili, sia dal personale universitario sia dal personale esterno del settore pubblico e privato. Il programma di condivisione e gestione delle attrezzature in linea di massima prevede l'impiego di personale tecnico specializzato e di dottorandi, assegnisti, contrattisti già afferenti al Corso di Laurea in Odontoiatria e Protesi Dentaria, dottorandi e specializzandi che saranno posti sotto il coordinamento dei Prof. Lo Muzio (UNIFG) e Favia (UNIBA) e in loco del dott. Michele Di Cosola (RTD-a di UNIFG – SSD MED29) e un odontoiatria specializzato in chirurgia orale (UNIBA) da assumere.

Obiettivi e organizzazione della sezione di patologia e chirurgia oro-maxillofacciale

Tale sezione si occuperà dell'individuazione di markers diagnostici e prognostici delle lesioni neoplastiche e preneoplastiche del cavo orale. Verrà altresì attentamente valutato l'impatto effettivo dei più noti fattori di rischio per queste patologie così come ne verranno indagati di nuovi. Inoltre, l'indagine riguardo l'utilizzo dei nuovi presidi della frontiera terapeutica, quali la terapia genica, si andrà ad aggiungere agli obiettivi della presente sezione. Fine ultimo è quindi l'individuazione di indicatori diagnostici e prognostici e di tecniche terapeutiche non chirurgiche di cui il paziente possa direttamente beneficiare. Scopo che verrà raggiunto anche attraverso l'attività clinica rivolta ai pazienti che andranno così a costituire un'ampia casistica. La presente sezione è stata, infatti, ideata anche come un servizio d'eccellenza rivolto ai cittadini operativo sul territorio regionale e che possa diventare un punto di riferimento a livello nazionale.

Il progetto si svilupperà in un periodo di cinque anni utilizzando le strutture e le risorse della dei due Dipartimenti coinvolti dell'Università di Foggia e di Bari e dell'IRCSS e richiede, inoltre, necessariamente:

- 20.000 euro per materiale di consumo per le attività di ricerca per anno.
- Un contratto triennale di consulenza scientifica di 25.000 euro per anno per il coordinatore locale del Progetto (RTD-A di UNIFG), rinnovabile.
- Un contratto triennale rinnovabile di Dirigente medico di primo livello a tempo definito per chiamata diretta per un odontoiatra specialista in chirurgia orale ed esperto nelle tematiche proposte, in possesso di ASN di II fascia per il settore MED28.
- Disponibilità presso l'IRCSS di una postazione di lavoro (riunito odontoiatrico e strumentario correlato)
- Utilizzo della bio-banca
- per stoccaggio campioni prelevati (es. saliva)