КОСКЕНА ОСТЕОНЕКРОЗА КАКО ПОСЛЕДИЦА НА БИСФОСФОНАТНА ТЕРАПИЈА

Двојаковска-Божовиќ Сузана[1], Поповиќ-Моневска Даница[1], Грчев Александар[1], Поповски Владимир[1], Бенедети Алберто[1], Идовска Санела[1]

1Универзитетска Клиника за Максилофацијална Хирургија - Скопје, Стоматолошки факултет - Скопје

АПСТРАКТ:

Вовед

BRONJ (Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw), остеонекроза на вилиците предизвикана од бисфосфонатна терапија, се појавува како оголување на коските во максилофацијалната регија која не зараснува ниту епителизира. Оваа состојба се среќава кај пациенти кои примаат интравенска бисфосфонатна терапија поради малигни заболувања или остеопороза.

Цел

Оваа студија претставува преглед на клиничките симптоми и факторите на ризик, и дава насоки во воспоставувањето на дијагнозата, и на стадиумот на болеста, како и оценка на резултатите на третманот на BRONJ.

Методи

Направено е ретроспективно истражување на 25 пациенти кои се третирани на Универзитетската клиника за максилофацијална хирургија во Скопје, кај кои постоеше постекстракциона рана со оголување на коска интраорално, или болен оток во

BISPHOSPHONATE-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAWS (BRONJ)

Dvojakovska-Bozovic S[1], Popovic-Monevska D[1], Grcev A[1], Popovski V[1], Benedetti A[1], Idovska S. [1]

1University Clinic for Maxillofacial Surgery-Skopje, Faculty of Dentistry, University "Ss Cyril and Methodius" Skopje, Republic of Macedonia

АПСТРАКТ:

Background

BRONJ appears as a non-healing exposed bone in the maxillofacial region. It may affect patients undergoing intravenous cancer-related bisphosphonate therapy or intravenous bisphosphonates for osteoporosis.

Objective: This study review the clinical symptoms and the risks factors, and provide guidelines in establishing the diagnosis, the stage, and evaluate the treatment outcomes of BRONJ.

Methods

This is a retrospective study comprising 2,5 years period in which 25 patients treated at the University Clinic for Maxillofacial Surgery in Skopje are included, presenting with non-healing post extraction wound, exposed bone intraorally or painful swelling of the jaw lasting more than 8 weeks. Clinically they were followed by orthopantomography and CT. Surgery procedures followed the primary antibiotic therapy.

Results: Most of the patients have a history of bisphosphonate treatment for bone metastasis and majority suf-

пределот на вилиците, која не заздравува во период подолг од 8 недели. Клинички беа испитувани со ортопантомографија или КТ. Третманот се состоеше од примарна антибиотска терапија.

Резултати

Најголем дел од пациентите имаа историја на третман со бисфосфонати поради коскени метастази и кај најголемиот дел се најдени се компликации после оралнохируршка интервенција. Во оваа фаза третманот на BRONJ вклучува употреба на системска антибиотска терапија за подолг период. Хируршкиот третман се состои од дебридман на коскената промена и се спроведе кај пациенти кои не реагираат на конзервативната антибиотска терапија.

Заклучок

Само соодветна дијагноза и евалуација на остеонекроза води до точна дијагноза и соодветна одлука за вистински третман. Екстракција на заби доведува до развој на вилична остеонекроза кај пациентите со бисфосфонатен третман.

Клучни зборови: Бифосфонати, вилицата, остеонекроза, рак

fer from complications after dento-alveolar surgery. The management of BRONJ included systemic antibiotics for a long period. A surgical bone debridement was performed in patients who did not respond to conservative antibiotic therapy.

Summary

Only an adequate diagnosis and evaluation of osteone-

ВОВЕД

Бисфосфонатите се лекови кои ја инхибираат коскената ресорпција. Тие се индицирани за третман на различни болести како: коскени метастази од рак на дојка и рак на простата, Paget-ова болест, како и спречување на остеопорозата од VII степен1. Покрај овие главни фактори, во патогенезата на BRONJ се асоцирани и бројни кофактори (на пример, дијабетес, пушење, стоматолошка екстракција, пародонтална болест и истовремениот лекови). Најчести фактори на ризик се едноставни оралнохируршки интервенции на пациентите во период од една година пред појавата на болеста.

Најчесто користени бисфосфонати се: памидронат, алендронат, ibandronate и золедронична киселина (ZometaTM). Тие може да се земе интравенски (IV) или орално. (во таблетарна форма). Интравенската администрација на бисфосфонати е многу почеста за карциноми (еднаш месечно во првите две години) во споредба со пациентите со остеопороза (само еднаш годишно). BRONJ е многу почест наод кај пациенти со бисфосфонатен третман кој трае 3-4 години, отколку кај оние со третман помалку од една година[2].

Механизмот со кој бисфосфонатите придонесуваат во развојот на виличната остеонекроза не е познат и не постои јасен доказ дали инфекцијата е примарна или секундарна во патогенезата. BRONJ се карактеризира со одумирање на коската како последица на широк спектар на системски и локални фактори кои го компромитираат протокот на крв[3]. Главната причина за коскена некроза е дефект во васкуларизацијата[4].

Слика 1.

BRONJ во моментов е дефинирана според 3 критериуми, кои се препорачуваат од страна AAOMS:

1 Површина на изложеноток коска во максилофацијалната регија;

2.Опстојува за повеќе од 8 недели и

3.Кај пациент со претходен или сегашен третман со бифосфонати без историја на радиотерапија на вилиците.

Слика 2.

crosis leads to an accurate diagnosis and adequate treatment decision. Dental extractions seem to contribute the development of jaw osteonecrosis in these patients.

Key words: Bisphosphonates, jaw, osteonecrosis, cancer

INTRODUCTION

Bisphosphonates are drugs that inhibit bone resorption. They are indicated in the management of diverse diseases like bone metastases caused by breast and prostate cancer, the Paget´s disease, as well as to prevent osteoporosis1. In addition to these main factors proposed in the pathogenesis, numerous cofactors are associated with BRONJ (e.g. diabetes, smoking, dental extraction, periodontal disease and concurrent medications). The most frequent risk factors are simple dentoalveolar procedures the patients underwent in the year before.

The most commonly used bisphosphonates are: pamidronate, alendronate, ibandronate and zoledronic acid (ZometaTM). They can be taken intravenously (IV) or orally (in form of pills). IV bisphosphonates are administered much more frequently for the cancer patients (once a month for the first two years) compared to osteoporosis patients (once a year only). BRONJ was much more likely in patients with bisphosphonate treatment lasting for 3 to 4 years than it those with less than a year2.

The mechanism by which bisphosphonates might contribute to the development of jaw osteonecrosis is not well understood and there is no clear evidence whether the infection is the primary or the secondary event in the pathophysiology. BRONJ is characterized by bone death as a consequence of a wide variety of systemic and local factors that compromise bone blood flow3 . The main cause of bone necrosis is a defect in its vascularization4.

Figure 1.

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) is currently defined according to the 3 criteria recommended by AAOMS: 1. Area of exposed bone in the maxillofacial region; 2. Persistence for more than 8 weeks and 3. In a patient with previous or current treatment with a bisphosphonates without history of radiation therapy of

Слика 3.

Слика 4.

Клиничката слика на BRONJ се градира во три стадиуми:

- Стадиум I: Отворена коскена некроза или мала орална улцерација без отворена коскена некроза, и без симптоми;
- Стадиум II: Отворена коскена некроза или мала орална фистула без отворена коскена некроза, со симптоми кои се контролираат со медицински третман;
- Стадиум III: Вилични скршеници, кожни фистули и остеолиза која ја зафаќа долната коскена ивица.

Симптомите најчесто се јавуваат на местото на претходната екстракција или други оралнохируршки интервенции, но исто така можат да се случат и спонтано. Кај некој пациенти може да се појават атипични симптоми од типот на "вкочанетост", чувството на "тешки вилица", и разни дисестезии. Објективни симптоми кои можат да се појават пред појава на комплетната клиничката слика на BRONJ вклучуваат ненадејна промена на состојбата на пародонтот или лигавицата, незараснување на оралната слузница, недијагностицирани орални болни состојби, луксација на заби, или мекоткивни инфекции.

Клиничката слика на BRONJ претставува спектар на симптоми, знаци со различен интензитет, од релативно асимптоматски, до многу силни лезии5. Ако се сомневаме на BRONJ, треба да се направат панорамски и томографски снимања за да се исклучат други причини (на пр. цисти, импактирани заби, или метастатска болест). Радиографските наоди кои укажуваат на BRONJ најчесто вклучуваат остеолиза со губење на коскената маса.

Слика 5.

Слика 6.

Слика 7.

Третманот на BRONJ во моментов е дубиозен и сè уште не е предложен ефикасен третман, а по сè изгледа дека прекинувањето на бисфосфонатната терапија не дава резултати во моментот. Употребата на

the jaws.

Figure 2. Figure 3. Figure 4.

Clinical staging of BRONJ:

Stage I: Exposed bone necrosis or small oral ulceration without exposed bone necrosis, and without symptoms;

Stage II: Exposed bone necrosis or a small oral fistula without exposed bone necrosis, with symptoms that are controlled with medical treatment;

Stage III: Jaw fractures, skin fistula, and osteolysis extending to the inferior border.

The symptoms most commonly occur at the site of previous tooth extraction or other dental surgical interventions, but may occur spontaneously, also. Some patients may present with atypical complaints such as "numbness", the feeling of a "heavy jaw", and various dysesthesias. Objective signs that may occur before frank clinical presentation of ONJ include a sudden change in the health of periodontal or mucosal tissues, failure of healing of the oral mucosa, undiagnosed oral pain, loose teeth, or soft-tissue infection. The clinical presentation of ONJ represents a spectrum of symptoms, signs, and severities, from relatively asymptomatic to more severe lesions5. If BRONJ is suspected, panoramic and tomographic imaging may be performed to rule out other causes (e.g. cysts, impacted teeth, or metastatic disease). The radiographic signs suggestive of ONJ most often involve osteolysis with bone loss.

Figure 5. Figure 6. Figure 7.

The management of BRONJ is a dilemma currently. No effective treatment has been developed yet and interrupting BPT does not seem to be beneficial. The use of oral antimicrobial rinses in combination with oral systemic antibiotic therapy such as penicillin, metronidazole, clindamycin, doxycycline or erythromycin are indicated for Stages I and II. The role of hyperbaric oxygen therapy is still unclear, but some benefits of this treatment have been described recently. Surgical treatment is reserved

орални антимикробни испирања, во комбинација со орални системски антибиотска терапија, како што се пеницилин, метронидазол, клиндамицин, доксициклин или еритромицин се индицирани за Фази I и II. Улогата на хипербарична терапија со кислород сè уште е нејасна, но во последно време се публикувани добри резултати со нејзина примена. Хируршки третман е резервиран за пациентите во BRONJ Стадиум III. Површниот дебридман е индициран и за намалување на иритациите во стадиум II (лезии кои не реагираат на антибиотска терапија). Агресивниот хируршки третман во комбинација со антибиотска терапија е индициран ако се зафатени поголеми области на изложена инфицирана коска или при постоење на патолошка фрактура. Хируршкиот дебридман или ресекцијата на коска може да понудат долгорочни палијативни ефекти со намалување на акутната инфекција и болката6.

ЦЕЛИ

Целите на оваа студија го потврдија односот на BRONJ со претходна оралнохируршка интервенција; со утврдување на класичен радиографски и КТ наод на остеонекроза; потврда за степенот на лезии и нивните клинички карактеристики; и утврдување на резултатите од третманот.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Во нашата ретроспективна студија, 58 пациенти, со хронични вилични лезии ONJ, со оголена коска или болен виличен оток подолг од 8 недели, беа третирани,во период од 2,5 години во просек. Повеќето од пациентите имаат претходна историја на зрачење поради сквамозен карцином или бисфосфонати третман на коските метастази, а поголемиот дел од нив беа со орални компликации по оралнохируршка интервенција.

Пациентите беа групирани според клиничката класификација за BRONJ од Руџеро8. Сите беа клинички проследени со ортопантомографија, КТ е изведена во четири случаи. Третманот на BRONJ вклучуваше симптоматска и палијативна терапија, со системски антибиотици, аналгетици, и строга орална хигиена, во

for patients in BRONJ Stage III. Superficial debridement is indicated to relieve soft tissue irritation in the stage II, also (lesions being unresponsive to antibiotic treatment). Aggressive surgical treatment in combination with antibiotic therapy is performed in larger areas of exposed and painful infected bone and pathological fractures. Surgical debridement or resection may offer long-term palliation with resolution of acute infection and pain6 .

The objectives of this study confirm the relations with previous history of dento-alveolar surgery procedures; determine the clinical-radiographic and CT aspects of osteonecrosis; confirm the stage of the lesions and their clinical features; and asses the treatment outcomes.

MATERIALS AND METHODS

In this retrospective study during a period of 2,5 years, 58 patients were treated, presenting with non-healing jaw lesions, exposed bone or painful jaw swelling for more than 8 weeks. Most of the patients have a previous history of irradiation due to squamous cell carcinoma or bisphosphonate treatment of bone metastasis, and majority of them were with oral complications after dento-alveolar surgery.

The patients were grouped according to the clinical classification of BRONJ by Ruggiero. All of them were clinically followed by orthopantomography; CT was performed in four cases. The BRONJ management included symptomatic and palliative therapy, with systemic antibiotics, pain control and strict oral hygiene, during long period of time. Surgical bone debridement or resections were performed in patients who did not respond to conservative treatment.

RESULTS

A total of 55 patients with ONJ (39 male and 16 female), the mean age was 68.6 years. The final diagnosis was BRONJ in 24 patients (43,6 %), osteoradionecrosis in 28 patients (50,9%), 2 patients were with spontaneously appearance (3,6%) and one patient (1,8%) was with malnutrition. From total 24 patients with BRONJ, 71% were diagnosed prima-

текот на долг временски период. Хируршки дебридман на коска или ресекција беа изведени кај пациенти кои не реагираат на конзервативен третман.

РЕЗУЛТАТИ

Беа третирани вкупно 55 пациенти со ONJ (39 машки и 16 женски), а средната возраст во групата беше 68,6 години. Конечната дијагноза беше: BRONJ кај 24 пациенти (43,6%), osteoradionecrosis кај 28 пациенти (50,9%), кај два пациента клиничката слика беше неиндуцирана односно спонтана (3,6%) и кај еден пациент (1,8%) беше поради малнутриција10.

Од вкупно 24 пациенти со BRONJ, 71% биле дијагностицирани со рак на простата основно, 25% со рак на дојка, 3% имале остеопороза и 1% мултипли миелом. Идентификувавме појава на BRONJ на 32 локации кај 24 пациенти, бидејќи 8 пациенти имале рецидив или појава на болеста на повеке локации. Според локациите на остеонекрозните жаришта, 11 беа во горната вилица и 21 во мандибулата. Орална употреба на бисфосфонати најдовме кај 5 пациентите, додека кај 19 апликацијата беше парентерална.

Во 71% од пациентите со дијагностициран BRONJ, причина за појава ба клиничката слика беше екстракција на заб во историја на болеста, од кој 19% поради периапикални инфекции, а 10% имале спонтани појава на симптомите. Кај 78% од пациентите оралнохируршките интервенции се изведени години пред појавата на првите симптоми.

ry with prostate cancer, 25% with breast cancer, 3% had osteoporosis and 1% multiple myeloma. We identified 32 sites of BRONJ in 24 patients, because 8 patients had recurrence or occurrence of the disease in other locations. According to the sites of osteonecrosis, 11 were in the maxilla and 21 in the mandible. 5 of the patients were taking oral bisphosphonate medications, whereas 19 were taking parenteral bisphosphonates.

In 71% of the patients diagnosed for BRONJ the initiating cause for clinical expression was with previous history of dental extractions, 19% of them were with periapical infections and 10% had spontaneous appearance. These procedures in 78% were performed years before the appearance of the first symptoms.

Only the adequate diagnosis through orthopantomographic and CT scans in some cases, leads to an accurate diagnosis and adequate treatment decision. The specific ortopantomographic and computed tomography (CT) findings associated with BRONJ throughout the stages are displayed in Table 1.

For all cases, orthopantomographic image diagnosis was quite obvious and cortical bone erosion was the most common finding revealing the bony destructions and the pathologic fractures. The occurrence of destruction decreases with the decrease of the BRONJ severity. Early graphic changes mimic classic periapical pathology, osteomyelitis, or raise the suspicion of primary (myeloma) or metastatic bone disease in cancer patients. Computerized

Стадиум	Пациенти	Радиолошки наод	Наод на Комплутеризирана Томографија
I	2	Генерализирано задебелување на lamina dura, фокална коскена склероза која се шири од коскениот кортекс.	Зголемена густина на коска, ограничена на proc.alveolaris (задебелување на трабекули, со фокална остеосклероза) со или без следните наоди: силно задебелена lamina dura, екстракциона рана која не зараснува, и кортикална лиза.
II	14	Мешана склерозација и лиза на коската која се протега и во proc. alveolaris и во базалните слоеви со секвестрирање на базата.	Зголемена густина на коска која се пртега до базата, (дифузна остеосклероза) со или без следните наоди: проминирачки канал на алвеоларниот нерв, периостална реакција, хроничен синузит, секвестри со или без ороантрална фистула.
III	8	Мешана склерозација и лиза на коската која се протега и во proc. alveolaris и во базалните слоеви со секвестрирање на базата, афекција на мандибуларниот канал, или антрумот на максиларниот синус, можни патолошки фрактури	Остеосклероза на зафатените коски, (зигоматична, тврдо непце), патолошки мандибуларни скршеници, остеолиза на подот на синусот.

Табела 1. Специфични ортопантомографски и компјутертомографски наоди кај Бисфосфонатната остеонекроза на вилиците

Table 1. *Specific ortopanoramic and computed tomography (CT) findings associated with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ)*

Само адекватна дијагноза преку ортопантомографски снимки и во некои поделикатни случаи КТ-скенови, доведува до точна дијагноза, точно одредување на стадиумот на болеста и соодветна одлука за третман на БРОНЈ. Специфичните ортопантомографски наоди и наодите од компјутеризираната томографија (КТ) поврзани со BRONJ низ фази се прикажани во Табела 1. Кај сите случаи, ортопантомографскиот наод беше потполно јасен. Кортикалната коскена деструкција со коскена ерозија беше најчест наод со можни патолошки скршеници. Коскената деструкција кореспондира со тежината на клиничката слика на заболувањето и е најголема кај најтешките форми со постоење на други симптоми. Коскената деструкција се намалува со намалување на општата симптоматологија и тежината на BRONJ.

Во почетните стадиуми на заболувањето радиографските промени наликуваат на класични периапикални процеси, или даваат слика на остеомиелитис, а во понатамошните фази треба да се диференцираат од основно (myeoma) или метастаско, малигно коскено заболување, посебно што пацеиентите веке боледуваат од карцином.

Компјутеризираната томографија може да обезбеди поточна тродимензионална слика за степенот на некрозата. Сепак, таа не е од голема полза за рана идентификација и диференцијација на процесот кај

tomography scans can provide more accurate three-dimensional information about the extent of the necrosis. However, it is not helpful for early identification of the process in asymptomatic individuals.

In BRONJ patients encouraging results have been achieved by surgical therapy performed in stage II and III, with valuable clinical success (82%), compared to the results obtained by medical therapy alone (no clinical nor symptomatic stable improvement for at least two months after treatment in stages II and III).

All the patients were treated with oral amoxycilin-clavulanic acid, Klindamycin, or Ceftriaxone administered intravenously for a long period of time. Efforts were made with surgical debridement maintaining the bone continuity. Resection was performed in 3 cases with pathological fractures (for patients in the III stage). In Table 2 we can follow the BRONJ stage, clinical presentation, treatment strategies and outcome of the patients.

БРОНЈ стадиум	пациенти	клиничка слика	протокол за лекување	добиени резултати
Стадиум I	2	Нема лезии на оголена коска или знаци на инфекција.	Системска аналгетика, евентуално киретажа на рана.	Комплетно заздравување, 100%
Стадиум II	14	Лезии на коскено оголување со болка, отоци и присатна инекција.	Орална антибиотика, испирање на уста со антисептици, системски аналгетици, Површен дебридман на меки ткива за намалување на иритацијата	Хируршки третман; Комплетно заздравување кај 75% од случаите, рецидиви или поминување во III стадиум кај 25 %.
Стадиум III	8	Широко оголени коскени лезии, со воспаление, отоци и болки, секвестри, афекција на максиларен синус, можни кожни фистули, ороантрални комуникации или патолошки скршеници.	Антибиотска терапија, испирање на уста, системска анагетика. Хируршки дебридман на лезии со секвестротомија или ресекција.	Хируршки третман; Без никави резултати кај 23% од пациентите, направени делумни ресекции на кскено ткаење.

Табела 2. Клиничка слика, третман и резултати кај пациенти со BRONJ
Table 2. *BRONJ stage description: clinical presentation, treatment outcome and achieved outcomes*

DISCUSSION

A uniform definition for BRONJ will serve to distinguish this new clinical entity from other delayed intraoral healing conditions and patients with previous history of squamous cell carcinoma irradiation. The patient history and clinical examination are the most sensitive diagnostic tools for this condition. A clinical staging system by the AAOMS criteria, has been developed in order to more accurately categorize patients with BRONJ, direct rational

асимптоматски индивидуи.

Кај пациентите со BRONJ подобри резулатати се постигнуваат со хируршка терапија во фаза II и III, со добар клинички успех (82%), во споредба со резултатите добиени исклучиво со медикамантозна терапија. Сите пациенти беа третирани со орални препарати на amoxycilin и клавулонска киселина, или Klindamycin, додека цефтриаксонот, беше даван интравенски за долг период на време.

Хируршкиот третман се состоеше од егзактен хируршки дебридман на патолошки променетото некротично ткаење во одреден сегмент, со примарна идеја за превенција на коскениот континуитет. Во случаите каде имавме патолошка скршеница тоа не беше можно, па беше направена и коскена ресекција. Ресекција беше изведена во 3 случаи со патолошки фрактури (за пациенти во фаза III на заболувањето). Во Табела 2 се прикажани: клиничката слика, стратегиите за третман и исходот на пациентите во однос на фазата на развој на BRONJ,

ДИСКУСИЈА

Точното дефинирање на клиничките карактеристики на BRONJ ќе го одвои овој клинички ентитет од други веке дефинирани меѓу кои би биле: компромитирано заздравување на интраорална лезија поради некои системски заболувања, или компромитирано заздравување поради претходна ирадијациона терапија. Историјата на пациентот и клинички преглед се од круцијално значење за да ги собереме овие информации. Клиничкиот стадиум на болест според AAOMS многу ни помага за поточно категоризирање на пациентите со BRONJ, ни овозможува рационална насока за избор на третман, и проценка за прогнозата кај пациенти кои се или биле третирани или се во фаза на третман со интравенски или орални бисфосфонати[3,7,8].

Оваа студија покажа дека остеонекрозата на виличните коски причинета од бисфосфонати се среќава во три различни клинички фази. Големината на зафатената област беше променлива и се движи од недостаток на епителизација на екстракциона рана, (Фаза I) до коскена експозицијата и некроза на целата вилица9.

treatment guidelines and collect data to assess the prognosis in patients who have used either intravenous (IV) or oral bisphosphonates[3, 7,8]. The present study showed that bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw bone occurs in three distinct clinical stages.

The size of the affected area was variable and ranged from a non-healing extraction site (Stage I) to exposure and necrosis of the entire jaw9. The area of the exposed bone was typically surrounded by inflamed erythematous soft tissue; purulent discharge at the site of the exposed bone was present when secondary infection occured (Stage II). Intraoral and extraoral fistula developed when necrotic jaw bone became secondarily infected (Stage III). Four patients complained of altered sensation in the affected area due to compressed neurovascular bundle from the inflamed surrounding bone. Chronic maxillary sinusitis secondary to osteonecrosis with an oral-antral fistula and sequestrum were presenting symptom in 2 patients with maxillary bone disintegration10. After prolonged exposure to the intravenous drugs in the more advanced stages of BRONJ11, in 3 patients, the osteolytic changes extended to the inferior border of the mandible resulting with pathologic fracture (Figure7).

In the majority of BRONJ cases, recent and simple dentoalveolar trauma was the most prevalent and consistent risk factor[4]. In most of the patients, this condition was a consequence of dental extractions following periapical infection, performed in the years before. Therefore, treatment strategies that optimize dental health have to be the main directive in managing patients who will receive or are receiving bisphosphonate therapy. It is important to ensure that all patients maintain good dental hygiene and see their dentists semiannually[3].

Standardization of diagnostic criteria for this new clinical entity is important in order to facilitate future clinical and treatment procedures.

The radiographic findings in patients with BRONJ include osteosclerosis, osteolysis, dense woven bone, a thickened lamina dura, subperiosteal bone deposition, and failure of postsurgical remodeling. Widening of the periodontal ligament space may also be noted radiographically.

Областа на експонираната коска беше обично опкружена со воспаление и еритем на околните меки ткива; со појава на гноен исцедок на местото на изложени коска кога некротичната коска при појава на секундарна инфекција (Стадиум II). Во овие случаи е веројатна појавата на интраорални и екстраорални фистули (Фаза III). Кај некои пациенти доаѓа до појава на невролошки сензации (парестезии, невритични болки) што се должи на компресија на невроваскуларниот сноп од околниот воспалителен процес[3].

Хроничен максиларен синузитис поради примарна остеонекроза со појава на оро-антралена фистула и коскени секвестри најдовме кај 2 пациенти со остеонекроза на максилата[10]. После пролонгиран интравенски третман, во понапредните фази на BRONJ, остеолитични промени беа проширени и на долниот мандибуларен раб, што кај 3 пациенти резултираше со патолошки фрактури (Слика 7)[11].

Во поголемиот дел од случаите со слика на BRONJ, неодамнешна дури и едноставна дентоалвеоларна траума беше најчест фактор на ризик. Кај повеќето од пациентите била направена едноставна екстракција на заб поради периапикална инфекција, понекогаш и години пред појавата на БРНЈ. Затоа, оптимална превенција на денталните заболувања и сочувување на здравјето на забите е најдобра стратегија за третман на пациентите кои ќе добијат или веќе добиваат бисфосфонатна терапија. Круцијално е да се обучат сите пациенти да одржуваат егзактна дентална хигиена и чести посети на матичен стоматолог, најмалку 2 пати годишно3.

Стандардизацијата на дијагностичките критериуми за овој нов клинички ентитет е важна олеснување на видот на клиничкиот третман во иднина. Радиографскиот наод кај пациенти со BRONJ вклучува: остеосклероза со делови на остеолиза, делови со згуснување на коскено ткиво, задебелување на lamina dura, субпериостално депозиција на коска и зони на неуспешно ремоделирање во случаи каде постоела хируршка интервенција. Видливо е и проширување на пародонталниот лигамент. Ортопантомограмот и КТ можат да обезбедат јасна слика за степенот на

Ortopanoramic and CT can provide accurate information about the extent of the necrosis and are often useful for planning surgical debridement procedures6. In general, these imaging modalities have not demonstrated any efficacy in assessing patients at risk for BRONJ.

If there is a strong clinical suspicion of metastatic disease within the jaw and the diagnosis of such will alter clinical treatment decisions[12], then a bone biopsy should be considered. Otherwise, bone biopsies in these patients who have been exposed to intravenous bisphosphonate therapy should not be performed given the potential for creating a non-healing bone wound.

The goals of therapy are to remove dead bone and eliminate or at least attenuate the proliferating pathogenic microorganisms through a combination of surgery and antibiotics, then give supportive care for healing like ensuring adequate nutrition (if necessary with a feeding tube). The BRONJ treatment algorithms that have been published are either a consensus of expert opinions or based on case series data[2,9,13] . These management strategies have varied according to the risk of developing BRONJ or the stage of disease. Nonetheless, the main emphasis at this time is to minimize the risk of developing BRONJ. The degree of risk depends on the route of administration of bisphosphonate, duration of exposure and previous history of dental procedures. For those patients with established BRONJ, treatment was basically directed by the symptoms14. Patients with Stage I are by definition asymptomatic and therefore no other interventions were needed; only periodic oral rinses, curettage, antibiotics and close clinical follow up. The patients with symptomatic disease (Stages II and III) required antibiotic therapy and/or surgical debridement. Mobile segments of bony sequestrum should be removed without exposing unaffected bone. If appears, affected bone portion may be resected. The surgery should be limited with removing necrotic debris, only. Surgeons should consider resection of necrotic bone of the maxilla and mandible in an advanced stages of the disease. In addition, refractory disease can be successfully managed with a more aggressive resection, specifically, a segmental resection of the mandible after a marginal

коскена некроза и се често се користи за планирање на хируршкиот дебридман[6]. Но, во принцип, можеме да кажеме дека овие рендгенграфски модалитети не ни се од никава помош при оценката на ризикот за појава на BRONJ кај поединечен пациент.

Ако во склоп на клиничката слика постои сомневање за метастатска болест во вилиците мора да направи предходна коскена биопсија[12]. Во другите случаи каде се сомневаме на БРОНЈ, коскена биопсија не е индицирана поради тоа што со тоа даваме можност за појава на уште една лезија со пореметено заздравување. Целите на терапијата се да се отстранат некротичните коскени ткива, да се елиминира, или барем да се ослаби размножувањето на патогени микроорганизми преку комбинација на хирургија и антибиотици, и да аплицира поголема сапортивна терапија и нега со регулирање на начинот на исхрана (ако е неопходно и со назогастрична сонда).

Досега објавените алгоритнми за третман на BRONJ се воглавно консензуални експертски мислења или искуства стекнати во поголеми серии на случаи[2,9,13]. Овие стратегии за третман се разликуваат најмногу според ризикот од развој на BRONJ, или одредени постулати во одредена фаза на болеста. Сепак, главниот акцент кај сите од нив, во овој момент, е да се минимизира ризикот од развој на BRONJ. Степенот на ризик зависи од начинот на употреба на бисфосфонати, времетраењето на изложеноста и историја на неопходни стоматолошки интервенции. За оние пациенти кај кој веке имаме развиена клиничка слика на BRONJ, третманот е секогаш воден од кардиналниот симптом и е насочен во правец на решавање на постоечките симптоми[14].

Пациентите во стадиум I се по дефиниција асимптоматски и затоа не беа потребни никакви други интервенции; само периодични орални испирања, плакнења, киретажа, антибиотска терпија и постојан клинички надзор.

Кај пациентите со развиена клиничка слика на болеста (Фази II и III) се бара антибиотска терапија и / или хируршки дебридман. Мобилните коскени секвестри треба да бидат одстранети без експонирање

resection of the mandible where refractory disease developed. Prospective data will provide a greater understanding of the pathogenesis and more studies should be developed to support the scientific bases for more effective therapy of BRONJ .

CONCLUSION

This paper brings to light the necessity for surgeons and oncologists for the awareness of the potential risk of developing BRONJ and working together with dentists for the prevention and early detection of the lesions. Therefore, before starting intravenous bisphosphonate therapy for a cancer patient, a detailed examination and panoramic x-ray of the oral cavity should be completed and patients should by educated on the benefits of prophylactic dental care avoiding later extractions.

We can conclude that the treatment of BRONJ of the jaw is currently focused on addressing local pain and treating secondary infection. Also, it is recommended that surgery should be limited on removing necrotic debris in Stage I and II. Only, refractory disease should be managed with a more aggressive marginal or segmental resections of the upper and lower jaw.

на непроменетата коска. Ако се појави, можат да се ресецираат и поголеми сегменти од коската, но хируршката интервенција мора да се лимитира само на отстранување на некротични ткива.

Комплетна ресекција на делови од максилата и мандибулата доаѓаат во предвид во напредната фаза на болеста или во случаи на рефрактерно заболување со многу рецидиви. Очекувано е дека идните истражувања ќе придонесат за поголемо разбирање на патогенезата на заболувањето, а со тоа и за поефикасна терапија на BRONJ.

ЗАКЛУЧОК

Овој труд во основа треба да ја дефинира неопходноста хирурзите и онколозите да бидат детално информирани за потенцијалните ризици од развој на BRONJ при третманот на малигните заболувања и неопходноста за тимска работа со матичните стоматолози за превенција и рано откривање на појавата на заболувањето. Потенцирано е дека пред започнување на интравенска бисфосфонатна терапија кај малигните заболувања, мора да се направи детален стоматолошки преглед и ортопантомограм, со искористување на сите можности на ресторативната стоматологија, а пациентите треба да бидат едуцирани за придобивките од профилактички стоматолошка заштита за избегнување подоцнежни екстракции.

Можеме да заклучиме дека третманот на BRONJ во моментов е фокусиран на решавање на симптомите и лекување на секундарна инфекција. Исто така, се препорачува дека сите интервенции треба да се ограничат исклучиво на отстранување на некротични остатоци во Фаза I и II. Само, рефракторните заболувања, со чести рецидиви, треба да се третираат со поагресивни маргинални или сегментални ресекции на горната или долната вилица.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Durie BGM, Katz M, Crowley J.Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. [Letter] N Engl J Med. 2009; 353: 99.
2. Şekerci AE, Sahman H, Ulu M, Etoz OA, Sisman Y.Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Report of two cases with breast cancer, a dental concern and review of the literature. Biodiscovery. 2012; 1:2.
3. Cheng A, Mavrokokki A, Carter G, et al.The dental implications of bisphosphonates and bone disease. Aust Dent J Med Suppl. 2009; 50: 4.
4. 4. Allen MR, Burr DB. The Pathogenesis of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: So Many Hypotheses, So Few Data. J Oral Maxillofac Surg. 2009; 67(5 Suppl): 61-70.
5. Cafro AM, Barbarano LA, Andriani A, et al. Osteonecrosis of the jaw associated with chronic bisphosphonate therapy: an Italian experience. Blood. 2005;106 Abstract #5152.
6. Kos M. Association of dental and periodontal status with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A retrospective case controlled study.
7. Arch Medical Sci. 2014; 10(1):117-23.
8. Khan A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw
9. Can Fam Physician. 2008; 54(7): 1019–1021.
10. Lo JC et al. Prevalence of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Oral Bisphosphonate Exposure. J Oral Maxillofac Surg. 2010; 68(2):243-253.
11. Cossío PI et al.Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008; 13(1): E52-5 .
12. Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. [Editorial] Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endond. 2009; 93: 259–60.
13. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V.
14. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonerosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg. 2012; 63: 1567–75.
15. Van Poznak C, Ward B. Osteonecrosis of the jaw. Current Opinion Orthopaedics. 2008; 17: 1–7.
16. Mehrotra B, Ruggiero SL. Bisphosphonate related osteonecrosis (BRON) of the jaw: single institutional update. Blood. 2011;106 Abstract #291.
17. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Rad Endod. 2006; 102(4): 433–44.

Слика 1. Потенцијален ризик за развој на остеонекроза
Figure 1. *Potential risk for the development of jaw osteonecrosis*

Слика 2. БОНВ (BRONJ) на горната вилица
Figure 2. *BRONJ in the upper jaw*

Слика 3. BRONJ на долната вилица
Figure 3. *BRONJ of the lower jaw*

Слика 4. BRONJ со фистули (3-ти стадиум)
Figure 4. *BRONJ fistulae (3 rd Stage)*

Слика 5. КТ на пациент со BRONJ
Figure 5. *CT in BRONJ*

Слика 6. Ортопантомограм на пациент со BRONJ
Figure 6. *Orthopantomograph in BRONJ*

Слика 7. Ортопантомограмски приказ на патолошка скршеница како последица на BRONJ
Figure 7. *Ortopantomograph feature of mandible fracture in BRONJ*