

Medication-related osteonecrosis of the jaw – case report and current therapeutic recommendations

Martwica kości szczęk zależna od leków (MRONJ) – opis przypadku i obecne zalecenia w leczeniu

Aneta Sadoń^{1,2}, Andrzej Kukwa^{2,3}, Marian Sulik⁴

¹ Laboratorium Badawczo-Rozwojowe Wad Twarzoczaszki, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Olsztynie, Polska
Research and Development Laboratory Disorders of the Face Defects, University Hospital in Olsztyn, Poland
Head: prof. A. Kukwa

² Oddział Chirurgii Szczękowo-Twarzowej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Olsztynie, Polska
Department of Maxillofacial Surgery, University Hospital in Olsztyn, Poland
Head: lek. stom. L. Dudziński

³ Klinika Otolaryngologii, Chorób Głowy i Szyi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Olsztynie, Polska
Department of Otolaryngology and Head and Neck Diseases, University Hospital in Olsztyn, Poland
Head: prof. A. Kukwa

⁴ Pracownia Patomorfologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Olsztynie, Polska
Laboratory of Pathomorphology, University Hospital in Olsztyn, Poland
Head: prof. M. Sulik

Abstract

Introduction. Medication-related osteonecrosis of the jaw – MRONJ is a disease characterised by presence of denuded bone in facial skeleton inside oral cavity or through fistulas, persisting for over 8 weeks, during or following concomitant either antiresorptive or antiangiogenic therapy, without previous radiotherapy in head and neck region in anamnesis according to American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS).¹ MRONJ is connected with several groups of drugs: bone metabolism modifying agents (bisphosphonates – BPs denosumab), antiangiogenic (sunitinib, bevacizumab) and used in organ transplantation and oncology (sirolimus, everolimus). Condition described usually affects patients treated due to disseminated solid cancers with skeletal involvement, when above mentioned drugs are applied to prevent skeletal-related events (SREs). **Case report.** Patient described in this paper had been treated with sunitinib at the beginning of chemotherapy because of disseminated renal-cell carcinoma with metastases to lungs and bones, followed with everolimus thereafter. The event prior to MRONJ occurrence had been teeth extractions in lateral aspect of the mandible on the right side. There was antibiotics therapy, conservative

Streszczenie

Wstęp. Martwica kości szczęk zależna od leków (Medication-related osteonecrosis of the jaw – MRONJ) jest chorobą charakteryzującą się obecnością odsłoniętej kości twarzoczaszki wewnątrzustnie lub poprzez przetoki, obecnej ponad 8 tygodni, w trakcie lub po przebytych leczeniu antyangiogennym lub przeciworesorpcyjnym, przy braku przebytej radioterapii w obszarze głowy i szyi w wywiadzie, według American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS). MRONJ związana jest ze stosowaniem różnych grup leków: zmieniających metabolizm kości (bisfosfoniany, denosumab) jak również antyangiogennych (sunitynib, bevacizumab), oraz stosowanych w przeszczepach narządowych i onkologii (sirolimus, everolimus). Opisywana choroba dotyczy zazwyczaj osób leczonych z powodu rozszianych litych raków z zajęciem układu szkieletowego, gdzie powyższe leki stosowane są w celu zapobiegania powikłaniom choroby związanym ze szkieletem (skeletal-related events – SREs). **Opis przypadku.** Pacjent opisany w niniejszej publikacji był początkowo leczony sunitynibem z powodu rozlanego raka nerkowo-komórkowego z przerzutami do płuc i kości, następnie

KEYWORDS:

bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, (MRONJ), aseptic necrosis of bone, jaw diseases

HASŁA INDEKSOWE:

martwica kości zależna od leków, (MRONJ), martwica antyseptyczna kości, choroby szczęk

as well as surgical treatment applied in treatment. Finally, fistula closure was obtained. **Discussion.** Exact, complex etiopathogenesis of MRONJ still remains unclear. Mechanisms of action in each groups of drugs (inhibiting potential of new blood vessels growth and wound healing), specificity of facial bones and existence of MRONJ „triggering event” in most cases are underlined by many authors.^{1-6,8,10,13} Conservative treatment based on symptomatic action and systemic prevention of infection and surgical debridement in advanced cases are used in therapy. The role of prophylaxis before introducing chemotherapy and special procedure protocol in cases when tooth extractions are necessary are underlined.⁸ **Conclusion.** MRONJ is a rare disease, worsening greatly patients' comfort of life, which etiology is still not exactly explained, demanding further study and adequate animal model.

Introduction

Osteonecrosis of the jaw (ONJ) is a well known disease, for the first time described by Marx in 2003, after application of pamidronate, a drug from a group of bisphosphonates. The term bisphosphonate-related necrosis of the jaw (BRONJ) was used to define the disease. Bisphosphonates (BPs) are used in medicine for over 40 years now, originally for treating osteoporosis, also for treating bone metastases and prevention of malignancy-related hypercalcemia with the time passing.¹⁻³ Despite being a rare condition, ONJ significantly worsens patients' life comfort and ONJ occurrence is becoming more often in malignancies with bone involvement. It was mainly related to therapy with other groups of drugs like: RANK ligand inhibitors (denosumab), antiangiogenic: monoclonal antibodies (bevacizumab) as well as tyrosine kinase inhibitors (sunitinib).^{1,2,4,5} In 2014 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) recognized the need of changing terminology and proposed a change of the term BRONJ for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ).¹ Similar statement was issued in 2015 in Korea.² According

ewerolimusem. Zdarzeniem poprzedzającym wystąpienie MRONJ były ekstrakcje zębów w bocznym odcinku żuchwy strony prawej. W terapii stosowano antybiotykoterapię, leczenie zachowawcze oraz chirurgiczne ostatecznie uzyskując zamknięcie przetoki zewnątrzustnej. **Dyskusja.** Dokładna, złożona etiopatogeneza MRONJ nie jest do końca poznana, podkreśla się sposoby działania poszczególnych grup leków (potencjał hamowania tworzenia nowych naczyń oraz gojenia ran) oraz specyfikę kości twarzoczaszki oraz wystąpienie zdarzenia wywołującego MRONJ w większości przypadków, co podkreśla wielu autorów. W terapii stosuje się leczenie zachowawcze polegające na działaniu objawowym, ogólnoustrojowym zapobieganiu infekcji oraz chirurgiczne w zaawansowanych przypadkach. Podkreślana jest rola profilaktyki przed wdrożeniem opisywanych leków, jak również podczas terapii oraz algorytm postępowania podczas ekstrakcji zębów, jeśli są one konieczne. **Podsumowanie.** MRONJ jest rzadką chorobą znacznie pogarszającą komfort życia pacjentów, o nie do końca wyjaśnionej etiologii, nadal wymagającej dalszych badań oraz adekwatnego modelu zwierzęcego.

Wstęp

Martwica kości szczęk (osteonecrosis of the jaw – ONS) jest dobrze znanym schorzeniem, po raz pierwszy opisanym po zastosowaniu leku z grupy bisfosfonianów i kwasu pamidronowego, przez Marxa w 2003 roku. Określono je terminem „martwica kości szczęk wywołana bisfosfonianami” (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – BRONJ). Bisfosfoniany stosowane są w leczeniu od ponad 40 lat, pierwotnie w leczeniu osteoporozy, następnie również w leczeniu przerzutów do kości oraz zapobieganiu związanej z nowotworami złośliwymi hiperkalcemii.¹⁻³ Pomimo, iż martwica kości szczęk jest rzadkim schorzeniem, znacznie pogarsza komfort życia pacjentów, a jej coraz częstsze występowanie stwierdzono u pacjentów leczonych z powodu nowotworów złośliwych z zajęciem układu kostnego. Było to w głównej mierze związane z terapią innymi grupami leków, takich jak: inhibitory ligandu RANK (denosumab), antyangiogennych: zarówno przeciwciał monoklonalnych (bevacizumab), jak i inhibitorów szlaku kinazy tyrozynowej (sunitinib).^{1,2,4,5} W 2014 roku Amerykańskie Stowarzyszenie Chirurgów Jamy Ustnej oraz

to AAOMS a term MRONJ defines denuded bone through intraoral or extraoral fistulas in craniofacial region with concomitant or previous antiangiogenic or antiresorptive therapy and no history of radiotherapy in head and neck area.¹ Pathomechanism of developing MRONJ is still not completely explained. Complex, multifactorial pathogenesis is presumed and is contributed with:

- disturbance in proper bone turnover cycle due to inhibition of osteoclasts activity,^{1,3,4}
- antiangiogenic action,^{4,6} which was not confirmed in case of denosumab administration,¹
- soft tissue toxicity – after BPs administration escalated apoptosis, slower proliferation of different cell types i.e. oral epithelium, cervical mucosal cells, and prostate as well as delayed migration of keratinocytes were stated. Thus these weren't noticed with denosumab,^{1,4,5}
- specific bacterial biofilm creation in oral cavity and on the surface of exposed bone modified both by applied therapy and concomitant conditions as diabetes or simultaneous steroids use. The role of the biofilm is underlined in pathogenesis of MRONJ as inflammation maintaining or even causing factor in the area affected by ONJ with the special role of *Actinomyces* species.^{1,3}

There is also possible role of innate or acquired immunological defects,¹ which may be confirmed by a fact that in the first animal model ONJ could be evoked only in association with corticosteroids.⁶ Bone-modifying groups of medications described above are applied in disseminated carcinomas in prophylaxis and treatment of skeletal-related events (SREs) which include: pathological fractures, spinal cord compression, need of surgical treatment, or radiotherapy to the skeleton.^{4,5,7,8} Bone-modifying agents are used in cases of bone metastases of solid cancers (breast cancer, lung cancer, renal cancer, gastrointestinal stromal tumors – GIST), antihormonal therapies increasing bone resorption (breast cancer, prostate cancer, in multiple myeloma) for reduction of concomitant hypercalcemia.^{4,7} According to different authors BPs application reduces major SREs incidence of more than 50%,⁷ and decrease potential risk

Szczękowo-Twarzowych (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons – AAOMS) uznało potrzebę zmiany nazewnictwa i zaproponowało zmianę terminu BRONJ na MRONJ (medication-related osteonecrosis of the jaw) – martwica kości szczęk zależna od leków,¹ podobne wnioski opublikowano w 2015 roku w Korei.² Według AAOMS obecnie mianem MRONJ określa się obnażoną kość przez wewnątrzustne lub zewnątrzustne przetoki w obszarze twarzoczaszki, które utrzymuje się powyżej 8 tygodni, pomimo towarzyszącego lub przebytego leczenia lekami antyangiogennymi lub zmniejszającymi resorpcję kości oraz braku przebytej radioterapii w obszarze głowy i szyi.¹ Mechanizm powstawania ONJ nie jest do końca zupełnie wyjaśniony. Zakłada się, że przyczynę stanowi złożona, wieloczynnikowa patogenezą, na którą wpływają:

- zaburzenia prawidłowego cyklu obrotu kości (bone turnover cycle) w wyniku zahamowania czynności osteoklastów,^{1,3,4}
- działanie antyangiogenne,^{4,6} które nie zostało potwierdzone w przypadkach stosowania denosumabu,¹
- toksyczności w stosunku do błony śluzowej jamy ustnej (po zastosowaniu bisfosfonianów stwierdzono zarówno *in vitro* jak i *in vivo* zwiększoną apoptozę i zmniejszenie proliferacji różnych typów komórek: nabłonka jamy ustnej, szyjki macicy, prostaty, jak również opóźnioną migrację keratynocytów, czego nie odnotowano po denosumabie.^{1,4,5}
- powstawanie specyficznego biofilmu bakteryjnego w jamie ustnej oraz na powierzchni kości, modyfikowanego przez stosowane leczenie, jak również współistniejące warunki jak np. cukrzyca czy jednoczesne stosowanie steroidów. W patogenezie procesu podkreśla się rolę biofilmu jako czynnika podtrzymującego lub nawet wywołującego zapalenie w okolicy dotkniętej ONJ, ze szczególną rolą gatunku *Actinomyces*.^{1,3}

Możliwa jest również rola wrodzonych lub nabytych defektów immunologicznych,¹ o czym świadczy również fakt, iż w pierwszym modelu zwierzęcym ONJ można było wywołać jedynie w połączeniu ze steroidami.⁶ Opiswane powyżej

of death of 35%.^{5,7} Medications reducing bone resorption – denosumab, BPs- apart from oncology, are applied in treatment of osteoporosis, Paget's disease, osteogenesis imperfecta.^{1,3,7}

Bone-modifying agents act in different mechanisms, what inflicts on risk of MRONJ development. BPs, throughout their high affinity to the bone inhibit osteoclasts activity plus increase osteoclasts' apoptosis. Denosumab, while inhibiting activation of membranous receptor in osteoclasts and preosteoclasts inhibits bone resorption. Similarly, antiangiogenic drugs like bevacizumab (fully humanized monoclonal antibody towards VEGF) and sunitinib (tyrosine kinase inhibitor) influence disorders included in MRONJ. However there were described cases of MRONJ after application of sirolimus (inhibitor of rapamycin pathway),¹ and ipilimumab (monoclonal antibody) in advanced melanoma stadiums.⁹ Nevertheless, as risk factors for developing MRONJ are concerned: simultaneous use of steroids,^{1,6} diabetes mellitus,^{6,10} anaemia, use of antiangiogenic drugs together with BPs.^{1,6} In literature, there exist some contradictions as for sex and age as risk factors: significant number of women in MRONJ studies comes from incidence of primary diseases, which are cured with above-mentioned medications (cancer of breast, lungs, osteoporosis) and yet, those diseases occur in elderly population. In the study of Brown on population of children treated with intravenous BPs, there was not any single case of MRONJ occurrence despite mean treatment duration period of 6,5 years. Therefore age is considered a risk factor.¹

There are four stages of MRONJ progression distinguished by AAOMS.¹ In 2014 stage 0 was added to draw attention towards patients in group at risk of developing MRONJ. The aim of MRONJ treatment is: minimalisation of ONJ development, control of concomitant infection and elimination of pain.^{1,4} In Table 1, both stages of MRONJ and recommended treatment according to AAOMS are shown.¹

Case report

66-year-old-patient with anamnesis of

grupy leków modyfikujących metabolizm kości (bone modifying agents) są stosowane w rozsia- nych chorobach nowotworowych w profilaktyce i leczeniu powikłań związanych z kośćcem (ske- letal-related events –SREs), do których należą: patologiczne złamania, ucisk rdzenia kręgowego, potrzeba chirurgicznego leczenia i radiote- rapii szkieletu.^{4,5,7,8} Leki modyfikujące metabo- lizm kości stosowane są w przypadku: przerzutów kostnych litych raków (rak piersi, prostaty, płuc, nerki, GIST), stosowania terapii antyhormonal- nych zwiększających resorpcję kości (rak pier- si, rak prostaty), w szpiczaku wielopostaciowym w celu redukcji towarzyszącej hiperkalcemii.^{4,7} Według różnych autorów stosowanie bisfosfo- nianów (BPs) redukuje główne SREs więcej niż o 50% oraz potencjalne ryzyko śmierci o 35%.^{5,7} Leki zmniejszające resorpcję kości – denosumab, BPs – są stosowane oprócz onkologii również w leczeniu osteoporozy, choroby Pageta, osteogene- sis imperfecta.^{1,3,7}

Leki zmieniające metabolizm kości działają w różnych mechanizmach, co przekłada się na ryzyko wystąpienia MRONJ. BPs poprzez swoje wysokie powinowactwo do kości hamują czyn- ność osteoklastów i zwiększają ich apoptozę. Denosumab hamując pobudzenie receptora bło- nowego preosteoklastów/osteoklastów hamuje re- sorpcję kości. Również leki antyangiogenne jak bewacizumab (w pełni zhumanizowane przeciw- ciało monoklonalne przeciwko VEGF) oraz suni- tynib (inhibitor kinazy tyrozynowej) również mają wpływ na powstawanie zaburzeń zaliczanych do MRONJ. Opisywane były również przypadki MRONJ po zastosowaniu sirolimusu (inhibitor szlaku rapamycyny)¹ oraz ipilimumabu (przeciw- ciało monoklonalne) w leczeniu zaawansowanych stadiów czerniaka.⁹ Jako czynniki ryzyka rozwi- nięcia MRONJ uważane są również: równoczesne stosowanie sterydów,^{1,6} cukrzyca,^{6,10} anemia, sto- sowanie leków antyangiogennych razem z BPs.^{1,6} W piśmiennictwie istnieją sprzeczności odnośnie płci i wieku jako czynników ryzyka. Duża liczba kobiet w badaniach nad MRONJ wynika z wystę- powania chorób pierwotnych, z powodu których opisywane leki są stosowane (rak piersi, płuc, osteoporoza), dotyczą one również pacjentów

Table 1. Staging and treatment of MRONJ according to AAOMS¹

Stages of MRONJ	Treatment Strategies
At Risk Group: lack of evident, visible necrotic bone in patients treated with oral or intravenous BPs	– no indication for treatment, – patient education on the disease
Stage 0: lack of clinical symptoms of necrotic bone, unspecific radiographic changes are present, radiological signs	systemic treatment including antibiotics and painkillers
Stage 1: denuded necrotic bone or fistulae leading to bone. Patients do not have symptoms, no signs of infection	– antibacterial mouthrinses, – clinical follow-up every three months, – consideration of indication for continuation of BPs treatment and patient education
Stage 2: as in stage 1, signs of infection demonstrated with pain, erythema of the mucosa in the area of denuded bone, with or without a presence of purulent drainage	– symptomatic treatment with oral antibiotics, – antibacterial mouth rinses, – pain control, – surgical debridement preventing soft tissue irritation and infection
Stage 3: denuded necrotic bone or fistula draining to bone. Patients in pain, with infection and one of the following: – necrotic bone spreading beyond alveolar process which may lead to pathological fracture, – extraoral fistula, – oro-antral or oro-nasal communications osteolysis reaching lower border of the mandible or maxillary sinus bottom	– antibacterial mouth rinses, – antibiotics and pain control, – debridement/ resection for diminishing pain and infection for a longer time

disseminated renal-cell cancer, previous nephrectomy 5 years earlier (pT2NxMx) with metastases to lungs, right iliac bone, vertebrae L2, L3, rib VII on the right side and left hip joint, after previous palliative sacral spine and right iliac bone radiotherapy, treated previously with sunitinib (Sutent), which was then exchanged with everolimus (Afinitor), with concomitant diseases: hypertension and benign prostate hyperplasia, was referred to out-patient clinic in maxillofacial surgery due to inflammatory infiltration of retromolar triangle and lateral part of lower alveolar process on the right side and unhealed tooth sockets in this area accompanied by pain irradiating to the right ear. Previously, 7 months and 2 months earlier patient had undergone teeth extractions in the lateral part of mandible on the right side due to spontaneous teeth mobility and inflammatory infiltration of right submandibular space. On

w zaawansowanym wieku. W badaniach Browna w populacji dzieci leczonych dożylnymi BPs nie stwierdzono ani jednego przypadku BRONJ, mimo średniego czasu trwania leczenia przez 6,5 roku – wiek jest uważany za czynnik ryzyka.

Wyróżniane są 4 stopnie zaawansowania MRONJ. W 2014 roku dodano stopień 0 w celu zwrócenia uwagi na pacjentów w grupie ryzyka wystąpienia MRONJ. Celem leczenia MRONJ są: minimalizacja rozwoju martwicy kości, kontrola towarzyszącej infekcji oraz eliminacja bólu.^{1,4}

W tabeli 1 przedstawiono stopnie zaawansowania MRONJ oraz zalecane leczenie według AAOMS.¹

Opis przypadku

66-letni pacjent z wywiadem rozsialego raka nerkowo-komórkowego nerki prawej, po przebytej nefrektomii prawostronnej 5 lat wcześniej

clinical examination swollen, inflammatory changed, painful mucosa in retromolar triangle was found together with exposed bone on the top and vestibular aspect of alveolar process measuring 5 mm in diameter. Necrotic bone was debrided within macroscopically healthy bone tissue, the wound was closed with a muco-periosteal flap from neighbourhood and continuation of ongoing therapy with antibiotics (clindamycin) supported with metronidazole was scheduled. Bony and soft tissue material obtained from debridement was referred to histopathologic examination, which excluded neoplastic infiltration of bone and chronic inflammation of mucosa with acantosis was diagnosed. During following follow-up visits significant relief in pain and delayed wound healing with granulation despite ideal oral hygiene was observed. After about 4 months treatment with everolimus was stopped due to neoplastic disease progression and replaced with interferon 2 α (Roferon α) three times a week subcutaneously. After the following 2 months the patient was admitted to maxillofacial surgery department because submandibular abscess on the right side had formed (Progression to stage 3 MRONJ staging according to AAOMS), there was also a mucosal fistula in retromandibular triangle with purulent drainage present in the oral cavity. Surgical treatment was applied: incision and drainage of abscess with elimination of potential tooth-borne infection foci was performed and material for microbiological and pathological examination was obtained. Empiric systemic antibiotics was introduced (amoxicillin with clavulanic acid and metronidazole), all undertaken measures led to improvement in local condition. In CT (computed tomography) examination, blurring in spongy bone structure of lateral part of mandible on the right side without definitely separated changes of sequestra was observed (Fig. 1, Fig. 2). After the inflammatory status had relieved, the patient was referred back to out-patient clinic. The result of microbiology was: physiological oral cavity flora; and pathology revealed chronic, purulent inflammation of connective tissue.

After 4 months patient showed in out-patient clinic due to strong pain of right half of the

(pT2NxMx) z przerzutami do płuc, prawej kości biodrowej, kręgow L2, L3, żebra VII po stronie prawej oraz lewego stawu biodrowego, po przebytej paliatywnej radioterapii odcinka krzyżowego kręgosłupa i prawej kości biodrowej, leczony w przeszłości sunitynibem (Sutent), następnie ewerolimusem (Afinitor), z chorobami współistniejącymi: nadciśnieniem tętniczym i przerostem prostaty, zgłosił się do Poradni Chirurgii Szczękowo-Twarzowej z powodu nacieku zapalnego błony śluzowej w okolicy trójkąta zatronowcowego i bocznego odcinka trzonu żuchwy w tej okolicy oraz niewygojonych zębodołów poekstrakcyjnych w tej okolicy i bólu promieniującego do ucha prawego. W wywiadzie 7 miesięcy wcześniej i 2 miesiące wcześniej przebyte ekstrakcje zębów w odcinku bocznym żuchwy po stronie prawej z powodu samoistnego rozchwiania oraz nacieku zapalnego przestrzeni podżuchwowej prawej. W badaniu klinicznym stwierdzono obrzękniętą, zapalnie zmienioną, tkliwą błonę śluzową okolicy trójkąta zatronowcowego oraz obnażoną kość na obszarze 5 mm w największym wymiarze położoną na szczycie wyrostka oraz przedsiomkowo. Usunięto martwiczo zmienioną kość w granicach makroskopowo zdrowych tkanek, ranę zamknięto płatem z sąsiedztwa oraz zalecono kontynuację dotychczasowej antybiotykoterapii (klindamycyna) dołączając metronidazol. Pobrany materiał kostny oraz fragment otaczającej błony śluzowej przekazano do badania histopatologicznego, w którym wykluczono nacieki nowotworowe kości oraz rozpoznano przewlekłe zapalenie błony śluzowej z cechami akantozy. Podczas kolejnych wizyt kontrolnych obserwowano znaczne zmniejszenie dolegliwości bólowych, opóźnione gojenie rany z ziarninowaniem, mimo prawidłowej higieny jamy ustnej. Po około 4 miesiącach leczenie ewerolimusem zostało przerwane z powodu progresji choroby nowotworowej, włączono terapię interferonem 2 α (Roferon α) 3 razy w tygodniu s.c. Po kolejnych 2 miesiącach pacjent był hospitalizowany w Oddziale Chirurgii Szczękowo-Twarzowej z powodu ropnia przestrzeni podżuchwowej prawej (progresja do stopnia 3 zaawansowania MRONJ według AAOMS), w jamie ustnej obecna była przetoka



Fig. 1. CT scan showing blurring of spongy bone structure of mandibular body on the right side. Axial CT scan
Skan CT pokazujący zatarcie struktury kości gąbczastej trzonu żuchwy po stronie prawej. Osiowy skan CT.

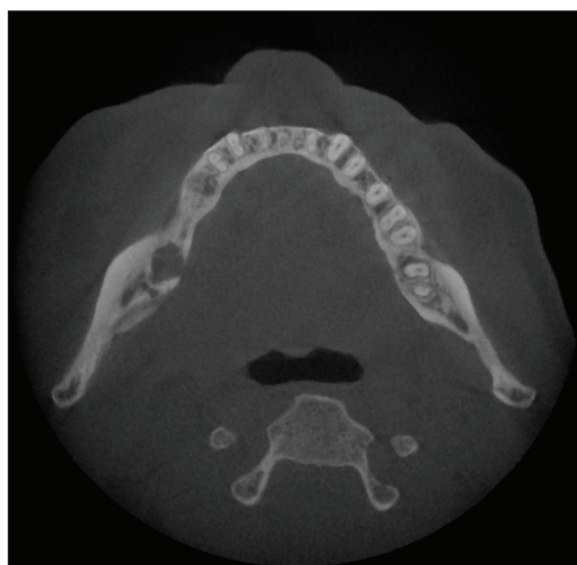


Fig. 2. CT scan showing complete change in spongy bone structure without defined bone sequestrum formation or evident demarcation between pathologically changed and healthy bone tissue. Axial CT scan
Skan CT obrazujący całkowite zatarcie struktury kostnej bez ewidentnego oddzielenia martwaka kostnego ani bez ewidentnego odgraniczenia zmienionej chorobowo i zdrowej tkanki kostnej. Osiowy skan CT.

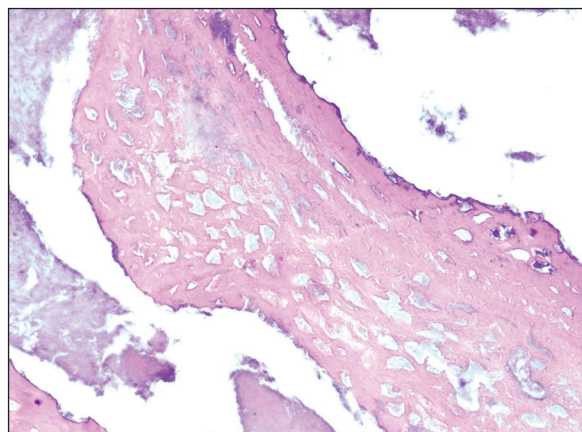


Fig. 3. Aseptic bone necrosis – shapeless bone trabecules without osteocytes. Staining H+E, magnification 200x
Martwica aseptyczna kości – bezpostaciowe beleczki kostne pozbawione osteocytów. Barwienie H+E, powiększenie 200 x.

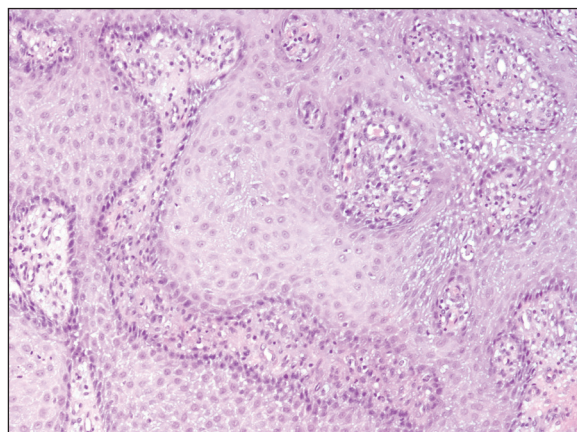


Fig. 4. Acanthotic hyperplasia of paraepidermoid epithelium of mucous membrane covering abscess in the area of bone necrosis. Staining H+E, magnification 100x
Akantotyczny rozrost nabłonka paraepidermoidalnego błony śluzowej pokrywającej ropień w okolicy martwicy kości. Barwienie H+E, powiększenie 100x.

mandible irradiating to temporal and occipital region on the right side. Patient had been taking 4x20mg of morphine p.o. and was undergoing blockages of inferior alveolar nerve on the right side (n.V3P) at local dental office for the last 2 weeks. Treatment applied brought short relief in pain. In clinical examination, denuded alveolar bone in the retromolar triangle on the

z wysiękiem ropnym w okolicy trójkąta zatrzonowcowego prawego. W leczeniu chirurgicznym zastosowano nacięcie i drenaż ropnia, eliminację potencjalnych zębopochodnych ognisk zakażenia, pobrano materiał do badania mikrobiologicznego oraz histopatologicznego, włączono empiryczną antybiotykoterapię (amoksycylina z kwasem klawulanowym oraz metronidazol) uzyskując popra-

right side was found of about 8mm in the greatest dimension with concomitant bloody-purulent drainage. There were feeling disorders present in area innervated by n.V3 with lymphadenopathy in submandibular lymph nodes, group B bilaterally and superficial cervical lymph nodes on the right side. Enlarged lymph nodes were painful, soft, mobile in relation with surrounding tissue. In radiological examination, orthopantomogram, a finding in character of bony sequestrum was present in the corpus of mandible of about 2x3 cm in size (again progression to stage 3 according to AAOMS). Surgical treatment was performed, sequestrectomy of the corpus of the mandible via intraoral approach, revision and debridement of the intraoral fistula, the wound was meticulously closed with stitches. Postoperative specimen was referred to histopathological examination and material for microbiological examination was obtained. In the postoperative period a significant reduction of pain and amount of opioid medications, gradual relieving of inflammatory infiltration and proper surgical wound healing. In the postoperative period antibiotic therapy was applied and after consultation with oncologist application of interferon 2 α was interrupted. Histopathologic examination result was as follows: necrosis aseptica ossis, hipercalcificatio dispersa (Fig. 3); in mucosal specimen: inflammation purulenta abscedens, hyperplasia epithelii plani per magna (Fig. 4); and microbiological cultures were aseptic. In clinical follow-up complete surgical wound healing was confirmed and hypoesthesia of area innervated by n. V3 and blurred projection of spongy bone in the body of the mandible on the right side on X-ray persisted. Patient is in continuous follow-up in out-patient clinic of maxilla-facial surgery department.

Discussion

Since the first BRONJ description by Marx in 2003, there has been multiple studies conveyed and many cases of osteonecrosis of the jaw after medication therapy were described and still exact MRONJ pathogenesis remains unclear. Many authors agree with multifactorial background of this process in facial skeleton with respect

wę stanu miejscowego. W badaniu CT widoczne nieznaczne zatarcie struktury gąbczastej kości, trzonu żuchwy strony prawej bez ewidentnie odgraniczonych zmian o charakterze martwaków kostnych. (Fig.1, 2) Po ustąpieniu stanu zapalnego pacjenta przekazano do leczenia ambulatoryjnego. W badaniu mikrobiologicznym uzyskano wynik: „flora fizjologiczna jamy ustnej”, w badaniu histopatologicznym: przewlekłe ropne zapalenie tkanki łącznej.

Po 4 miesiącach pacjent zgłosił się ponownie do Poradni z powodu silnego bólu prawej połowy żuchwy promieniującego do skroni oraz okolicy potylicznej strony prawej. Pacjent przyjmował morfinę 4x 20 mg p.o. oraz miał wykonywane blokady n.V3P u stomatologa w miejscu zamieszkania przez ostatnie 2 tygodnie. Stosowane leczenie przynosiło krótkotrwałe przerwanie bólu. W badaniu klinicznym stwierdzono odsłoniętą kość wyrostka zębodołowego żuchwy w okolicy trójkąta zatrzonowcowego strony prawej wielkości około 8 mm w największym wymiarze z towarzyszącym wysiękiem krwisto-ropnym. Wystąpiły zaburzenia czucia w zakresie n.V3P z limfadenopatią węzłów chłonnych podżuchwowych grupy B obustronnie oraz węzłów chłonnych szyjnych powierzchownych po stronie prawej. Powiększone węzły chłonne były tkliwe, miękkie, przesuwalne względem otaczających tkanek. W badaniu radiologicznym – ortopantomogram – widoczna była zmiana o charakterze sekwestru kostnego w trzonie żuchwy po stronie prawej wielkości około 1x2 cm (progresja do stopnia 3 wg AAOMS). Przeprowadzono leczenie operacyjne: sekwestrektomię trzonu żuchwy strony prawej z dostępu wewnątrzustnego, rewizję i oczyszczenie przetoki wewnątrzustnej, ranę starannie zamknięto szwami. Preparat operacyjny przekazano do badania histopatologicznego oraz pobrano materiał do badania mikrobiologicznego. W okresie pooperacyjnym uzyskano znaczną redukcję bólu oraz dawek przyjmowanych leków opioidowych, stopniowe ustępowanie stanu zapalnego oraz prawidłowe gojenie rany pooperacyjnej. Stosowano antybiotykoterapię w okresie pooperacyjnym, po konsultacji z prowadzącym onkologiem leczenie interferonem 2 α zostało wstrzymane. Wynik badania histopatologicznego

to following factors: faster bone metabolism and remodeling and their strong inhibition by medications applied, cummulation of microtrauma during normal everyday jaw bone function and disabled healing of microtrauma influenced by applied therapy, angiogenesis inhibition, soft tissue toxicity, immune system disorders.^{1-3,5} Major role is still credited to mechanisms of action in different medication groups. Antiangiogenic drugs are mainly tyrosine kinase inhibitors (sunitinib) and monoclonal antibodies against VEGF (vascular endothelial growth factor), which after receptor connection activates new vessels growth and reparation of endothelium of existing vessels and these are used to explain delayed wound healing and MRONJ development.^{1,2,5} Decreased levels of VEGF in blood stream were stated during treatment with BPs in solid carcinomas which was confirmed in *in vitro* studies. Antiangiogenic properties were not attributed to denosumab.¹

Antiresorptive medications, BPs and drugs with different mechanism of action – denosumab belong in this group. BPs' high affinity to bone tissue, inhibiting its both resorption and remodeling by blocking osteoclasts function. Due to minimal medication metabolism, BPs are considered as having little side effects. The longer BPs application the higher cummulation of medication in the organism which increases the risk of ONJ occurrence after period longer than 4 years with supply of BPs.^{1,2,6} In case of oncologic patients with skeletal system involvement, beneficial action of BPs include: significant pain reduction, number of pathological fractures and dimension of osteolytic changes.³ The most potent medication in this group is zoledronic acid.^{3,6,11} Mucosal toxicity is underlined as well as half life in organism which lasts 10-12 years.⁴

Denosumab is a monoclonal antibody directed against receptor activation for nuclear receptor kappa B ligand (RANK). RANK receptors are located in osteoclasts and pre-osteoclasts cell membranes. Antibody diminishes bone resorption by accelerating osteoclasts apoptosis.⁴ In 2010 Food and Drug Administration (FDA) in the USA approved denosumab for prevention of skeletal-related events (SREs) in patients with

był następujący: necrosis aseptica ossis, hiperkalcificatio dispersa (Fig. 3), w preparacie błony śluzowej: inflammatio purulenta abscedens, hyperplasia epithelii plani per magna (Fig. 4), wyniki badań mikrobiologicznych były jałowe. W kontrolnych badaniach klinicznych potwierdzono całkowite wygojenie się rany pooperacyjnej z powstałą niedoczulicą w obszarze zaopatrywanym przez N.V3 strony prawej oraz rozmycie struktury gąbczastej trzonu żuchwy strony prawej w badaniach radiologicznych. Pacjent pozostaje w stałej ambulatoryjnej kontroli klinicznej w Poradni Chirurgii Szcękowo-Twarzowej.

Dyskusja

Od czasu pierwszego opisu BRONJ przez Marxa w 2003 roku prowadzonych było wiele badań oraz opisano wiele przypadków polekowej martwicy kości, mimo to patogeneza MRONJ nadal pozostaje niejasna. Wielu autorów zgadza się z wieloczynnikowym podłożem tego procesu w szkieletcie twarzoczaszki ze względu na następujące czynniki: szybszy metabolizm i remodeling kości i jego silne zahamowanie przez stosowane leki, kumulację mikrourazów podczas normalnej funkcji kości szczęk oraz upośledzone gojenie mikrourazów pod wpływem leczenia, zahamowanie angiogenezy, toksyczność odnośnie tkanek miękkich oraz zaburzenia układu odpornościowego.^{1-3,5} Nadal główną rolę przypisuje się mechanizmom działania poszczególnych grup leków.

Leki hamujące angiogenezę są to głównie inhibitory szlaku kinazy tyrozynowej (sunitinib) oraz monoklonalne przeciwciała w kierunku VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyń), którego połączenie z receptorami powoduje wzrost nowych naczyń oraz naprawę uszkodzeń śródbłonna istniejących, czym tłumaczone jest opóźnienie gojenia ran oraz rozwój MRONJ.^{1,2,5} Zmniejszone poziomy VEGF we krwi krążącej stwierdzono podczas leczenia BPs w litych rakach, co potwierdzono również w badaniach *in vitro*. Właściwości antyangiogenne nie przypisywano stosowaniu denosumabu.¹

Leki o działaniu antyresorpcyjnym: należą do nich bisfosfoniany (BPs) oraz leki o odmiennym mechanizmie działania – denosumab. BPs posia-

bone metastases, in 2011 for bone loss prevention while treatment with aromatase inhibitors is applied in prostate and breast cancer. Half life of denosumab in blood stream is 26 days and drug does not cumulate in bone tissue. However, above mentioned reasons inflict on much more rapid development of ONJ and it does not depend on the dose applied compared to BPs.⁴ ONJ induced by denosumab application also have subsided faster after introducing treatment – in 7-8 months or have not progressed. Another group of medications, there are not many studies on them, are inhibitors of human rapamycin pathway – sirolimus and everolimus, used mainly in prevention of heart and kidneys transplant organ rejection. Mechanism of molecular action of these medication is based on disrupting mTOR pathway functioning, which mostly steers differentiation, growth and proliferation processes (which intensification takes place in many malignant neoplasms).¹²

Everolimus (Afinitor), applied in treatment of described patient, acts immunosupresively inhibiting proliferation of antigen activated T lymphocytes which leads to decreased VEGF concentration and angiogenesis inhibition. Everolimus is also growth inhibitor for fibroblasts and vascular smooth muscles cells, suppresses tumor cells glycolysis.¹² Bone necrosis is considered to be an effect of vascular disorders or lack of blood vessels – avascular necrosis, and that have been most probable pathomechanism of MRONJ occurrence in the case described. Surely, triggering factor was teeth extraction without primary wound closure. Odontogenic infection may also have been a factor, accelerating and promoting bone denudation (aseptic microbiological cultures or oral cavity physiologic flora in cultures), which could be considered controversial among some authors. Yet, according to most authors, triggering factor is periodontal disease or trauma such as teeth extraction, alveolar or periodontal surgery, implant placement,^{1-6,8,10} or wounds and suppressed mucosal healing due to misadjusted dental prostheses.^{10,13} Chronic periodontal or pulp inflammation or mucosal irritation due to repeated trauma are factors increasing risk of ONJ occurrence. Therefore some authors emphasize

dają wysokie powinowactwo do kości, hamując resorpcję kości, jak i jej remodeling poprzez blokowanie funkcji osteoklastów. Z powodu minimalnego metabolizmu uważane są za posiadające niewiele działań ubocznych. Stosowanie przez dłuższy okres czasu powoduje kumulację leku w organizmie, przez co zwiększa się ryzyko wystąpienia ONJ przy podaży dłuższej niż 4 lata.^{1,2,6} W przypadku pacjentów onkologicznych z zajęciem układu kostnego ich korzystne działanie dotyczy znacznej redukcji bólu, liczby patologicznych złamań i rozmiaru zmian osteolitycznych.³ Najsilniej działającym lekiem z tej grupy jest kwas zoledronowy.^{3,6,11} Podkreślana jest również toksyczność w stosunku do błony śluzowej oraz czas półtrwania w organizmie wynoszący 10-12 lat.⁴

Denosumab jest monoklonalnym przeciwciałem skierowanym przeciw aktywacji receptora dla ligandu jądrowego receptora kappa B (RANK). Receptory RANK znajdują się w błonie komórkowej preosteoklastów oraz osteoklastów. Przeciwciało przyspieszając apoptozę osteoklastów ogranicza resorpcję kości.⁴ W 2010 roku FDA zaakceptowało denosumab w zapobieganiu zdarzeniom dotyczącym szkieletu (SREs) u pacjentów z przerzutami do kości, a od 2011 roku w celu zapobiegania utracie masy kostnej przy leczeniu inhibitorami aromatazy w raku prostaty oraz piersi. Czas półtrwania denosumabu w krążeniu wynosi 26 dni, lek nie kumuluje się w kości. Jednakże z powodu wymienionych cech rozwój ONJ następuje znacznie wcześniej i niezależnie od dawki w porównaniu z BPs.⁴ Wywołana stosowaniem denosumabu ONJ również ustępowała szybciej po zastosowanym leczeniu – w ciągu 7-8 miesięcy lub nie ulegała progresji.

Oddzielną grupą leków, wobec których niewiele jest badań są inhibitory ludzkiego szlaku rapamycyny – sirolimus i ewerolimus, stosowane z cyklosporyną najczęściej w zapobieganiu odrzucenia przeszczepów serca i nerek. Mechanizm ich działania na poziomie molekularnym wiąże się z zaburzeniem funkcjonowania szlaku mTOR, który głównie steruje procesami różnicowania, wzrostu i proliferacji komórek (ich nasilenie występuje w wielu nowotworach złośliwych).¹²

Stosowany u opisanego pacjenta ewerolimus

prophylaxis: conservative treatment, extraction of teeth with poor prognosis for recovery also of those partially impacted, adjustment or rebasation of dental prostheses.^{1,5,10}

In his studies *Bodem et al.* showed that using proper treatment algorithm allows to prevent MRONJ in case of teeth extractions necessity. Procedures were performed under prophylactic antibiotics therapy (1,5 g of ampicillin with sulbactam at least 24 hours before the procedure, then continuation for 5 days after, in patients allergic to penicillin 3x600 mg of clindamicin was administered). The surgical procedures were performed as follows: 1. Preparation of supraperiosteal flap with relieving incisions on both sides if needed; 2. Teeth extractions, whenever extraction with forceps was impossible, additional osteotomy with bone plate removal was performed; 3. Tension-free wound closure around alveolus with stitches was performed. Postoperative oral hygiene was enhanced with 0,12% chlorhexidine solution mouth rinses. Proper wound healing was obtained in 99% of patients cases at risk of MRONJ development.⁸

AAOMS recommend conservative treatment with enhanced oral hygiene, systemic antibiotic therapy and pain control according to disease staging. Surgical treatment is recommended in cases of conservative treatment failure, disease progression (i.e. mucosal irritation by denuded bone or symptoms caused by inferior alveolar nerve, maxillary sinus involvement) – Table 1. The goal of treatment is restriction of disease progression, yet introduction of surgical treatment is not exactly stated. Hence, for more precise defining treatment strategies, in 2014 Franco introduced MRONJ staging based on dimensions of bone changes and combined with proposed treatment – Table 2.¹⁴

There are also reports on great facilities in complete necrotic bone resection with the use of bone fluorescence to distinguish a border between healthy bone and changed with disease, 8 as well as in treatment of post resection defects with the use of free flaps.¹⁴ Efficacy of therapy with teriparatide, recombined human parathormone, which is believed to stimulate bone remodeling

(Afinitor) działa immunosupresyjnie hamując proliferację aktywowanych antygenem limfocytów T, prowadzi to do obniżenia stężenia VEGF i zahamowania angiogenezy. Ewerolimus jest również inhibitorem wzrostu fibroblastów oraz komórek mięśni gładkich naczyń, hamuje glikolizę komórek guza.¹²

Martwica kości uważana jest za skutek zaburzeń naczyniowych lub braku naczyń – martwica awaskularna¹ i taki najprawdopodobniej był mechanizm wystąpienia MRONJ u opisanego pacjenta. Z pewnością czynnikiem wywołującym była ekstrakcja zębów bez pierwotnego zamknięcia rany. Infekcja zębopochodna mogła również być czynnikiem przyspieszającym i utrwalającym obnażenie kości (jałowe posiewy lub flora fizjologiczna jamy ustnej w badaniach mikrobiologicznych), teza ta według niektórych autorów wydaje się kontrowersyjna. Większość autorów jest zdania, iż czynnikiem wywołującym jest: choroba przyzębia, ekstrakcja zębów, chirurgia wyrostka zębodołowego i przyzębia, wszczepienie implantów,^{1-6,8,10} lub rany, upośledzenie gojenia błony śluzowej przez niedopasowane protezy zębowe.^{10,13} Czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia ONJ są przewlekłe stany zapalne przyzębia lub miazgi oraz przewlekłe drażnienie błony śluzowej jamy ustnej w wyniku powtarzających się urazów. Dlatego też część autorów kładzie nacisk na profilaktykę: leczenie zachowawcze, ekstrakcje zębów nierokujących wyleczenia także zębów częściowo zatrzymanych oraz dopasowanie, podścielenie ruchomych protez zębowych.^{1,5,10}

W swoich badaniach *Bodem i wsp.* wykazali, iż stosowanie odpowiedniego schematu postępowania pozwala zapobiegać MRONJ w przypadku konieczności ekstrakcji zębów. Zabiegi przeprowadzane były w osłonie antybiotykowej (1,5 g ampicylina z sulbaktamem minimum 24 h przed zabiegiem, następnie kontynuacja przez 5 dni po zabiegu; w przypadku alergii na penicyliny podawano 3x600 mg klindamycyny). Zabiegi były przeprowadzane następująco: 1. Preparacja nadkostnowego płata śluzówkowego z cięciami uwalniającymi obustronnie, jeśli była taka potrzeba, 2. Ekstrakcja zębów – w przypadku braku niemożliwości usunięcia zęba kleszczami, do-

Table 2. Staging MRONJ advancement on the basis of lesion dimensions and treatment according to Franca, after Favia¹⁴

	Clinical and radiological features of MRONJ	Treatment
Stage 0	Lack of denuded bone, nonspecific radiological symptoms like: osteosclerosis, periosteal reaction, also nonspecific symptoms – pain	Pharmacological treatment with clinical and radiological follow-up
Stage 1	Bone denudation and/or radiological presence of necrotic bone or persisted tooth socket, sized <2 cm in greatest dimension, may be accompanied by pain	Pharmacological treatment, surgical debridement, low frequency laser treatment (LDT)
Stage 2	Bone denudation and/or radiological presence of necrotic bone or persisted tooth socket, sized 2-4 cm in greatest dimension. Concomitant pain is not relieved after NSAIDs, possible abscesses	Pharmacotherapy and small surgical procedures from open access with use of piezosurgery at specimen margins
Stage 3	Bone denudation and/or radiological presence of necrotic bone or persisted tooth socket, sized >4 cm in greatest dimension, strong pain, not necessarily relieved by NSAIDs, abscesses, bony-cutaneous fistulae and/or n.V3 and maxillary sinus involvement	Pharmacotherapy with wide surgical resection from open access with bone margins elaboration with piezosurgery

and angiogenesis is also announced.^{2,16} However its action mechanism seems to be adverse to action used in tumour growth inhibition and SREs prophylaxis. There are also described positive aspects of treatment support with hyperbaric oxygen therapy (HBO),¹ vitamin D and calcium supplementation.^{1,2} Studies on new conservative treatment schedules are conveyed, such as combining of pentoxifillin with tocopherol.¹⁷ Yet, basic treatment method is still surgical debridement with infection control.

Indications as for drug holiday in antiresorptive treatment remain unclear as well. It seems that because of short half life suspension in denosumab treatment is justified,^{4,5} contraindicated in case of BPs.⁷ There were cases of MRONJ development in the area of dental implants placed previously, pre-implant MRONJ- PI-MRONJ, as well as cases of neoplastic disease progression in bone areas affected with MRONJ.¹⁸

Conclusion

Because of infrequent incidence of pharmacological therapy complication which is addressed as MRONJ, differing according to studies: 1,6-14,8% by Rosella, 1,8% with denosumab treatment and 1,3% with BPs according to Bodem, causes of treatment applied (osteoporosis and advanced stages of malignant

datkowo wykonywano osteotomię z usunięciem blaszki kostnej, 3. Zeszycie bez napięcia rany w okolicy zębodołu. Pozabiegowo higienę jamy ustnej wspomagano 0,12% płukankami roztworu chlorheksydyny. Prawidłowe gojenie ran uzyskano w 99% przypadków pacjentów zagrożonych rozwojem MRONJ.⁸

AAOMS w zależności od stopnia zaawansowania choroby oraz objawów zaleca się leczenie zachowawcze ze wzmoczoną higieną jamy ustnej, ogólnoustrojową antybiotykoterapią oraz kontrolą bólu. Leczenie chirurgiczne zalecane jest w przypadku niepowodzenia postępowania zachowawczego, dalszego postępu choroby (np. drażnienie błony śluzowej przez obnażoną kość, czy dolegliwości spowodowane zajęciem n. zębodołowego dolnego, zatoki szczękowej) – tabela 1. Celem leczenia jest ograniczenie progresji choroby, natomiast wdrożenie leczenia chirurgicznego nie do końca jest określone. W celu dokładniejszego zdefiniowania strategii leczniczej w 2014 roku Franco wprowadził stopniowanie MRONJ w oparciu na wielkości zmian kostnych łącząc z proponowanym leczeniem (tab. 2).¹⁴

Są również doniesienia o dużych ułatwieniach w całkowitej resekcji martwiczych zmian z użyciem fluorescencji kości dla odróżnienia granicy między kością zdrową a chorobowo zmienioną⁴ oraz skutecznego leczenia ubytków poredsekcyj-

neoplasms), most studies is retrospective and based on case reports.¹¹ The need of creating animal model of MRONJ with physiology and bone metabolism similar to those in humans is emphasized for reasons of better complex mechanisms lying at basis of the disease, its natural course and treatment understanding.^{6,11} MRONJ is a process which occurs quite rarely, still one should remember how it diminishes patients comfort of life when present.

nych z wykorzystaniem wolnych płatów.¹⁵ Podaje się również do wiadomości skuteczność terapii teriparatydem, rekombinowanym ludzkim parathormonem, któremu przypisuje się stymulację remodelingu kości oraz angiogenezy.^{2,16} Jednak mechanizm działania wydaje się być przeciwny niż działanie wykorzystywane do hamowania wzrostu guza i profilaktyki SREs. Opisywane są również pozytywne aspekty wspomagania leczenia tlenową terapią hiperbaryczną¹ oraz suplementacją witaminy D i wapnia.^{1,2} Prowadzone są badania nad nowymi schematami leczenia zachowawczego, jak np. połączenie pentoxyfiliny z tokoferolem.¹⁷ Jednakże nadal podstawowym sposobem leczenia pozostaje leczenie chirurgiczne połączone z kontrolą infekcji.

Istnieją również niejasności we wskazaniach do stosowania przerwy w stosowanym dotychczas leczeniu antyresorpcyjnym/antyangiogenym (drug holiday). Wydaje się, iż ze względu na krótki okres półtrwania wstrzymanie leczenia jest zasadne w przypadku denosumabu,^{4,5} a przeciwwskazane w przypadku BPs.⁷ Zdarzały się również przypadki pojawienia się MRONJ w okolicy wszczepionych wcześniej implantów zębowych, pre-implant MRONJ – PI-MRONJ, jak też progresji choroby nowotworowej w obszarze kości zajętej przez MRONJ.¹⁸

Podsumowanie

W związku z niedużą częstotliwością występowania powikłania terapii farmakologicznej, jakim jest MRONJ, różniącej się w zależności od badań: 1,6-14,8% wg *Rosella*, 1,8% po denosumabie i 1,3% po BPs wg *Bodem*, przyczyny stosowanej terapii (osteoporoza i zaawansowane nowotwory złośliwe), większość badań jest retrospektywna i opiera się na opisach przypadków.¹¹ Podkreślana jest potrzeba stworzenia modelu zwierzęcego MRONJ o fizjologii i metabolizmie kości podobnych do ludzkiego w celu lepszego poznania złożonych mechanizmów leżących u podstaw choroby oraz jej przebiegu i leczenia.^{6,11} MRONJ jest to proces, który występuje stosunkowo rzadko, jednak należy pamiętać, jak znacznie pogarsza jakość życia u pacjentów nim dotkniętych.

References

1. Ruggiero S, Dodson T, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al.: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper: Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2014 Update.
2. Kim K, Rhee Y, Kwon Y, Kwon T, Lee J, Kim D: Medication Related Osteonecrosis of the Jaw: 2015 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Metab* 2015; 22: 151-165.
3. Kos M, Kuebler J, Luczak K, Engelke W: Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws: A review of 34 cases and evaluation of risk. *J Craniomaxillofacial Surg* 2010; 38, 255-259.
4. Owosho A, Blanchard A, Levi L, Kadempour A, Rosenberg H, Yom S, et al.: Osteonecrosis of the Jaw in Patients Treated with Denosumab in Metastatic Tumours to the Bone: A Series of Thirteen Patients. *J Craniomaxillofacial Surg* 2016; 44: 265-270.
5. Saad F, Brown J, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer S, Stopeck A, et al.: Incidence, Risk factors and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012;23:1341-1347.
6. Voss P, Stoddart M, Ziebart T, Zeiter S, Nelson K, Bittermann G, et al.: Zoledronate induces osteonecrosis of the jaw in sheep. *J Craniomaxillofacial Surg* 2015; 43: 1133-1138.
7. Bodem J, Kargus S, Eckstein S, Saure D, Engel M, Hoffman J, et al.: Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in high-risk patients undergoing surgical tooth extraction. *J Craniomaxillofacial Surg* 2015; 43: 510-514.
8. Bodem J, Kargus S, Eckstein S, Saure D, Engel M, Hoffman J, et al.: Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in the high-risk patients undergoing surgical tooth extraction. *J Craniomaxillofacial Surg* 2015; 43: 510-514.
9. Owosho A, Scordo M, Yom S, Randazzo J, Chapman P, Hurgan J, et al.: Osteonecrosis of the jaw a new complication related to Ipilimumab. *Oral Oncol* 2015; 5: e100-e101.
10. Rosella D, Pappi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G: Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *J Int Soc Prev Community Dent* 2016; 6: 97-104.
11. Zandi M, Dahghan A, Malekzadeh H, Janbaz P, Ghadermazi K, Amini P: Introducing a protocol to create bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in rat animal model. *J Craniomaxillofacial Surg* 2016; 44: 271-278.
12. Czukowska L, Korzeniowska A, Ligeza A, Mądry K, Pogrzebielski A, Rogoż A, et al.: Ewerolimus, sunitynib. In: Czukowska L, editor. *Empendium baza danych leków*. Cholerzyn: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2016.
13. Crane H, Toedtling V: Pharmaceuticals: MRONJ and prostheses. *Br Dent J* 2016; 221: 279-280.
14. Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Maiorano E: Medication-related osteonecrosis of the jaws: Considerations on a new antiresorptive therapy (denosumab) and treatment outcome after a 13-year experience. *Int J Dent* 2016, 2016: 1801676.
15. Lee M, Chir R, Eslick G, Sritharan N, Paramaesvaran S: Outcomes of microvascular free flap reconstruction for mandibular osteoradionecrosis: a systematic review. *J Craniomaxillofacial Surg* 2016; 43: 2026-2033.
16. Yao M, Shimo T, Ono Y, Obata K, Yoshioka N, Sasaki A: Successful treatment of osteonecrosis-induced fractured mandible with teriparatide therapy: a case report. *International Journal of Surgery Case Reports* 2016; 21: 151-153
17. Owosho A, Estilo C, Huryn J, Yom S: Pentoxifyline and tocopherol in the management of cancer patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: an observational retrospective study of initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2016; 122: 455-459.
18. Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Piatelli A, Maiorano E: Metastatic Breast Cancer in medication-related osteonecrosis around mandibular implants. *Am J Case Rep* 2015; 16: 621-626.

Address: 10-082 Olsztyn, ul. Warszawska 30

Tel.: +4889 5245412

e-mail: aneta.sadon@gmail.com

Received: 21st January 2017

Accepted: 23rd April 2017