



## Бисфосфонатный остеонекроз челюстей у онкологических пациентов

Азнаур Казимович Эбзеев\*

Ставропольский государственный медицинский университет,  
г. Ставрополь, Россия

### Реферат

Обзор литературы посвящён последним разработкам в изучении проблемы остеонекроза челюстей у онкологических пациентов, принимающих бисфосфонаты. Назначение бисфосфонатов при метастатическом поражении костей скелета — оправданная и необходимая мера. Действие бисфосфонатов приводит к тому, что костная ткань становится более прочной, однако значительно теряет способность к ремоделированию, а соответственно и к репарации, становится уязвимой к механической травме и бактериальной инвазии. Уникальные анатомические и физиологические особенности челюстных костей обуславливают их избирательное поражение. Заболевание характеризуется прогрессирующим некрозом челюстной кости, хроническим воспалением окружающих тканей, осложнениями в виде патологического перелома и стойкого ороантрального соустья, отягощает хронический болевой синдром, приводит к ухудшению качества жизни больных. Возникновение бисфосфонатного остеонекроза челюстей — мультифакторный процесс. Наиболее часто встречается при длительном приёме препаратов золедроновой кислоты на фоне предшествовавшего удаления зуба. Неоспорим факт увеличения роста частоты остеонекроза по объективным причинам, главные из которых — рост онкологической заболеваемости, увеличение продолжительности жизни онкологических больных и необходимости в их терапии бисфосфонатами. В статье проанализированы литературные сведения о причинах заболевания, факторах риска и патогенезе заболевания. Приведены данные о частоте остеонекроза челюстей в разных странах. Освещены перспективные разработки и обобщены сведения об уже существующих методах диагностики бисфосфонатного остеонекроза челюстей. Рассмотрены вопросы о ключевых подходах в лечении заболевания, а также о новых экспериментальных методиках. Сформулированы основные проблемы профилактики бисфосфонатного остеонекроза челюстей.

**Ключевые слова:** остеонекроз, челюсть, бисфосфонаты.

**Для цитирования:** Эбзеев А.К. Бисфосфонатный остеонекроз челюстей у онкологических пациентов. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (2): 226–231. DOI: 10.17816/KMJ2020-226.

### Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) in cancer patients

A.K. Ebzeev

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

### Abstract

This literature review focuses on the latest advances in the study of osteonecrosis of the jaw in cancer patients taking bisphosphonates. Prescribing bisphosphonates for the treatment of metastatic bone disease is justifiable and unavoidable measure. The action of bisphosphonates leads to increase in bone tissue strength, but significantly suppressing normal bone remodelling, essential for repair, and becomes vulnerable to mechanical trauma and bacterial invasion. The unique anatomical and physiological features of the jaw bones determine their selective damage. The disease is characterized by progressive jaw necrosis, chronic inflammation of the surrounding tissues complicated by a pathological fracture and persistent oroantral fistula, which aggravates chronic pain and leads to a deterioration in the quality of life of patients. The occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is a multifactorial process. Most often, it occurs in patients with long term treatment with zoledronic acid preparations against after tooth extraction. The fact of an increase in the incidence of osteonecrosis is undeniable for objective reasons, the main of which are an increase in cancer, an increase in the life expectancy of cancer patients

and their need for bisphosphonate therapy. In the article, it was analyzed the latest scientific reports on the causes of the disease, risk factors and the pathogenesis of the disease. Data on the frequency of jaw osteonecrosis in different countries are presented. It was shown promising developments and summarizes information on existing methods for diagnosing jaw bisphosphonate osteonecrosis. Questions about the key approaches in the treatment of the disease, as well as about new experimental techniques, are examined. The main problems of the prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws are formulated.

**Keywords:** osteonecrosis, jaw, bisphosphonates, bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, BRONJ.

**For citation:** Ebzeev A.K. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) in cancer patients. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (2): 226–231. DOI: 10.17816/KMJ2020-226.

В онкологической практике бисфосфонаты применяют в комплексной терапии костных метастазов, синдрома злокачественной гиперкальциемии, остеопороза у онкологических больных старше 65 лет и на фоне овариальной супрессии, гормон-депривационной терапии, длительного приёма глюкокортикоидов [1]. В нашей стране и за рубежом бисфосфонаты назначают практически всем пациентам с выявленными костными метастазами [2, 3].

На сегодняшний день общепринято определение бисфосфонатного остеонекроза челюстей (БОНЧ), сформулированное Американской ассоциацией хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов в 2014 г., как осложнение терапии бисфосфонатами, характеризующееся омертвением и оголением участка челюстной кости, которое сохраняется более 8 нед, с последующим прогрессированием процесса, при условии отсутствия лучевой терапии на область головы в анамнезе [4].

Частота БОНЧ у онкологических пациентов зависит от множества факторов: типа препарата, способа его введения, длительности терапии, наличия несанированных очагов инфекции в полости рта, пользования зубными протезами, хирургических вмешательств в полости рта, сопутствующей патологии (например, сахарный диабет, анемия и лейкопения, гипертоническая болезнь, вторичный иммунодефицит) [5]. Чаще всего описывают возникновение патологического процесса на фоне внутривенного применения препаратов золедроновой кислоты приблизительно в течение 2 лет, основной фактор риска — экстракция зуба [6, 7].

Данные о частоте БОНЧ несколько различаются по оценкам исследователей различных стран: 2,6% — в Мексике [8], 3,6% — в Швеции [9], около 4% — в Италии [10], около 6% — в Норвегии [11], 6,7% — в США [12], 15% — в Канаде [6], около 17% — в Германии [13], а в Японии, где активно исследуют проблему осложнений бисфосфонатотерапии, в 2018 г. было зарегистрировано приблизительно 20-кратное увеличение количества случаев БОНЧ по срав-

нению с опросом 2011 г., что в итоге составило около 18% [7]. В России распространённость БОНЧ у онкологических больных составляет около 10% и растёт в последние годы [14, 15].

Причины возникновения остеонекроза, вероятно, кроются в глубинных внутриклеточных и внутриядерных процессах кости на фоне действия бисфосфонатов и развития характерных остеокластических аномалий. По данным исследований последних лет, NFATc1 (ядерный фактор активированных Т-клеток) и карбоангидразу II считают основными активаторами остеокластов, в то время как BCL6 (ядерный фосфобелок) действует как супрессор остеокластов [16].

Бисфосфонаты — представители «первой линии» препаратов, действие которых направлено против остеокласт-опосредованной потери костной массы путём подавления экспрессии генов NFATc1 и карбоангидразы II, а также активации BCL6 [17], следующее поколение — ингибиторы RANKL — моноклональные антитела (денозумаб и его аналоги) — также вызывают остеонекроз челюстных костей [18]. Кроме того, доказаны антиангиогенные свойства бисфосфонатов и их роль в патогенезе БОНЧ [19], негативное воздействие на слизистую оболочку полости рта [20].

Уникальные особенности челюстных костей обуславливают их избирательное поражение: наличие интенсивных процессов ремоделирования (физиологическая подвижность зубов, потеря зубов в разные возрастные периоды), закисление среды полости рта при приёме пищи и воспалительных процессах, — всё это способствует адгезии и накоплению бисфосфонатов в костной ткани челюстей [6, 15, 18].

Наибольшую диагностическую ценность при БОНЧ имеют современные рентгенологические методы исследования — мультиспиральная компьютерная томография, конусно-лучевая компьютерная томография и магнитно-резонансная томография лицевого скелета [21]. Рентгенологические признаки БОНЧ при начальных стадиях процесса разно-

образны: «пустые» лунки без признаков остеолизиса, очаги деструкции и резорбции костной ткани, не имеющие отношения к периапикальным тканям [22], утолщение кортикальных пластинок, уменьшение размера периодонтальной щели, уменьшение в диаметре отверстий выхода сосудисто-нервных пучков верхней и нижней челюстей [23], признаки неполноценной секвестрации [7]. Для поздних стадий характерен деструктивный процесс, распространяющийся за пределы альвеолярной части кости: поражение ветви нижнего края нижней челюсти, деструкция стенок верхнечелюстных околоносовых пазух и скуловой кости, наличие рентгенологических признаков патологического перелома нижней челюсти, ороантрального и ороназального соустьев [24].

Из новых методов диагностики БОНЧ в России описаны метод трансиллюминационной компрессионной ангиотензометрии губных и лицевых артерий [25], диагностическая эндovasкулярная реография при обширных остеонекротических поражениях челюстей [26].

Морфологическое исследование при БОНЧ признано обязательным при условии получения гистологических образцов от пациентов для обязательного исключения метастатического процесса в челюстных костях [4, 18, 19]. Обобщённое описание патогистологической картины при БОНЧ выглядит так: некротические фрагменты челюсти с признаками острого и хронического воспаления кости — инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, нейтрофилами, бактериальные колонии, чаще всего представленные актиномицетами [27].

Микробиологическое исследование служит важным диагностическим этапом в обследовании пациентов с БОНЧ. Доказано, что основные пародонтальные патогены (*Porphyromonas*, *Lactobacillus*, *Tannerella*, *Prevotella*, *Actinomyces*, *Treponema*, *Streptococcus* и *Fusobacterium*), а также банальная микрофлора полости рта (*Streptococcus hominis* и *Streptococcus mitis*, сапрофитные нейссерии, пептострептококки, а при обострении воспалительного процесса — *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) с их малой чувствительностью к антибактериальной терапии обуславливают трудности купирования воспалительного процесса при БОНЧ [28, 29].

На сегодняшний день доказали свою эффективность методики биохимического скрининга для пациентов с БОНЧ — определение уровней  $\beta$ -cross laps, тартрат-резистентной кислой фосфатазы, остеокальцина [30], позволяющих

проводить мониторинг основных параметров ремоделирования на любом этапе лечения [31].

Главный принцип консервативной терапии при БОНЧ — использование антибактериальных и антисептических средств [32]. Установлена эффективность следующих антибиотиков: защищённые пенициллины, цiproфлоксацин, левофлоксацин, доксициклин, клиндамицин, метронидазол в течение 7–14–21 дня, при обязательном проведении профилактики грибковой инфекции [33].

Наиболее часто выполняемыми видами вмешательства при БОНЧ с доказанной эффективностью служат операции секвестрэктомии и резекции в пределах здоровой челюстной кости [18, 34]. При выполнении обширных резекций, помимо тяжести самой операции и послеоперационного периода, для больного основной проблемой становится сложность реконструктивно-пластического этапа [35, 36].

В литературе описано использование различных экспериментальных и вспомогательных методик лечения при БОНЧ: флюоресцентная хирургия [37], антимикробная фотодинамическая терапия [38], эндоскопические технологии [39], вакуум-терапия [40], использование пьезохирургического оборудования [41], пересадка мезенхимальных стволовых клеток костного мозга [42], использование аутологичного концентрата тромбоцитов [43], лазеротерапия [44], озонотерапия [45], применение пентоксифиллина и токоферола [46], сулодексида [47], терипатида [48], витамина D [49].

Несмотря на то обстоятельство, что на сегодняшний день предложено немало оригинальных протоколов лечения, в целом, к сожалению, процент излечения при БОНЧ невысок и прямо пропорционален стадии заболевания [50]. По этой причине большое внимание исследователи уделяют проблеме профилактики заболевания. Методами с доказанной эффективностью служат антибактериальная терапия перед проведением оперативных вмешательств в полости рта и отмена бисфосфонатов на весь период лечения [33]. Наиболее эффективным способом профилактики на сегодняшний день признан стоматологический скрининг пациентов перед началом приёма бисфосфонатов [51].

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Манзюк Л.В., Багрова С.Г., Копп М.В. и др. Использование остеомодифицирующих агентов для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. *Злокачественные опухоли. Практические рекомендации*. 2017; 7 (3 S2): 477–485. [Manzyuk L.V., Bagrova S.G., Kopp M.V. et al. The use of osteomodifying agents for the prevention and treatment of bone tissue pathology in malignant neoplasms. *Zlokachestvennyye opukholy. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO*. 2017; 7 (3 S2): 477–485. (In Russ.)] DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-477-485.
2. Большакова С.А., Бычков Ю.М. Современные подходы в лечении метастазов в кости рака молочной железы: от бисфосфонатов к таргетной терапии. *Вестн. Рос. науч. центра рентгенодиагностики Минздрава России*. 2016; 16 (4): 1–28. [Bolshakova S.A., Bychkov Y.M. Modern treatment of breast cancer bone metastases: from bisphosphonates to targeted therapy. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenradiologii Minzdrava Rossii*. 2016; 16 (4): 1–28. (In Russ.)]
3. Leng S., Chen Y., Tsai W.Y. et al. Use of bisphosphonates in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2019; 17 (1): 22–28. DOI: 10.6004/jnccn.2018.7079.
4. Ruggiero S.L., Dodson T.B., Fantasia J. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw — 2014 update. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2014; 72 (10): 1938–1956. DOI: 10.1016/j.joms.2014.04.031.
5. McGowan K., Ivanovski S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Diseases*. 2018; 24 (4): 527–536. DOI: 10.1111/odi.12708.
6. Khan A.A., Morrison A., Kendler D.L. et al. Case-based review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and application of the International recommendations for management from the International Task Force on ONJ. *J. Clin. Densitom.* 2017; 20 (1): 8–24. DOI: 10.1016/j.jocd.2016.09.005.
7. Shibahara T., Morikawa T., Yago K. et al. National survey on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in Japan. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2018; 76 (10): 2105–2112. DOI: 10.1016/j.joms.2018.04.009.
8. Cuevas-González M.V., Díaz-Aguirre C.M., Echevarría-Y-Pérez E., Cuevas-González J.C. Prevalence of osteonecrosis of the jaw and oral characteristics of oncologic patients treated with bisphosphonates at the General Hospital of Mexico. *J. Korean Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* 2016; 42 (6): 365–369. DOI: 10.5125/jkaoms.2016.42.6.365.
9. Hallmer F., Andersson G., Götrick B. et al. Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw—a 4-year prospective study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2018; 126 (6): 477–485. DOI: 10.1016/j.oooo.2018.08.015.
10. Di Fede O., Panzarella V., Mauceri R. et al. The dental management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: New paradigm of primary prevention. *Biomed. Res. Int.* 2018; 16; 2018: 2684924. DOI: 10.1155/2018/2684924.
11. Tardast A., Sjomani R., Loes S., Abtahi J. Bisphosphonate associated osteomyelitis of the jaw in patients with bony exposure: prevention, a new way of thinking. *J. Appl. Oral Sci.* 2015; 23 (3): 310–314. DOI: 10.1590/1678-775720140506.
12. Dodson T.B. The frequency of medication-related osteonecrosis of the jaw and its associated risk factors. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015; 27 (4): 509–516. DOI: 10.1016/j.coms.2015.06.003.
13. Panya S., Fliefel R., Probst F. et al. Role of microbiological culture and polymerase chain reaction (PCR) of actinomyces in medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2017; 45 (3): 357–363. DOI: 10.1016/j.jcms.2017.01.006.
14. Виноградова Н.Г., Львов К.В., Харитонов М.П. Распространённость и клинические особенности медикаментозно ассоциированных остеонекрозов челюстей. *Пробл. стоматол.* 2017; 13 (4): 38–42. [Vinogradova N.G., L'vov K.V., Kharitonova M.P. Prevalence and clinical features of drug-related osteonecroses of the jaws. *Problemy stomatologii*. 2017; 13 (4): 38–42. (In Russ.)] DOI: 10.18481/2077-7566-2017-13-4-38-42.
15. Журавлёва М.В., Журавлёв Л.В., Фирсова И.В. Современный взгляд на проблему бисфосфонатного остеонекроза челюстей (обзорная статья). *Здоровье и образование в XXI веке*. 2018; 20 (5): 88–92. [Zhuravleva M.V., Zhuravlev L.V., Firsova I.V. Actual view on the problem of bisphosphonate related jaw osteonecrosis. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2018; 20 (5): 88–92. (In Russ.)] DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-5-88-92.
16. Gross C., Weber M., Creutzburg K. et al. Osteoclast profile of medication-related osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy: a comparison with osteoradionecrosis and osteomyelitis. *J. Transl. Med.* 2017; 15 (1): 128. DOI: 10.1186/s12967-017-1230-8.
17. Wehrhan F., Gross C., Creutzburg K. et al. Osteoclastic expression of higher-level regulators NFATc1 and BCL6 in medication-related osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy: a comparison with osteoradionecrosis and osteomyelitis. *J. Transl. Med.* 2019; 17 (1): 69. DOI: 10.1186/s12967-019-1819-1.
18. Yoneda T., Hagino H., Sugimoto T. et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J. Bone Miner. Metab.* 2017; 35 (1): 6–19. DOI: 10.1007/s00774-016-0810-7.
19. Kim S.M., Eo M.Y., Kim Y.S., Lee S.K. Histochemical observation of bony reversal lines in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2017; 123 (2): 220–228. DOI: 10.1016/j.oooo.2016.09.225.
20. Рева И.В., Рева Г.В., Толмачёв В.Е. и др. Механизмы остеонекроза челюстей при миеломной болезни. *Совр. пробл. науки и образования*. 2015; 5: 167. [Reva I.V., Reva G.V., Tolmachev V.E. et al. Mechanisms of osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 5: 167. (In Russ.)] DOI: 10.17513/spno.128-22105.
21. Devlin H., Greenwall-Cohen J., Benton J. et al. Detecting the earliest radiological signs of bisphosphonate-related osteonecrosis. *Br. Dent. J.* 2018; 224: 26–31. DOI: 10.1038/sj.bdj.2017.1001.
22. Жукова Н.А. Стадирование бисфосфонатного остеонекроза челюстей у больных злокачественными новообразованиями по данным мультисрезовой компьютерной томографии. *Мед. визуализация*. 2016; (3): 17–27. [Zhukova N.A. Staging of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws inpatients with malignant tumors according multislice computed tomography. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2016; (3): 17–27. (In Russ.)]
23. Goller-Bulut D., Ozcan G., Avci F. Changes in dimension of neurovascular canals in the mandible and maxilla: A radiographic finding in patients diagnosed with MRONJ. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 2018; 23 (3):

282–289. DOI: 10.4317/medoral.22274.

24. Kitagawa Y., Ohga N., Asaka T. et al. Imaging modalities for drug-related osteonecrosis of the jaw (3), Positron emission tomography imaging for the diagnosis of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Jpn. Dent. Sci. Rev.* 2019; 55 (1): 65–70. DOI: 10.1016/j.jdsr.2018.12.001.

25. Валиева М.М., Нестеров О.В., Уракова Е.В. и др. Ранняя диагностика бисфосфонатных остеонекрозов челюстей. *Практич. мед.* 2018; (7-2): 26–29. [Valieva M.M., Nesterov O.V., Urakova E.V. et al. Early diagnosis of bisphosphonate-related osteonecroses of a jaw. *Prakticheskaya meditsina.* 2018; (7-2): 26–29. (In Russ.)]

26. Слетов А.А., Михальченко Д.В., Жидовинов А.В. и др. Диагностика и прогнозирование хирургического лечения пациентов с остеонекрозами и асептическими остеомиелитами челюстных костей. *Крымский терапевтический ж.* 2018; (1): 73–77. [Sletov A.A., Mikhali'chenko D.V., Zhidovinov A.V. et al. Diagnostics and forecasting of surgical treatment of patients with osteonecrosis and aseptic osteomyelitis of the maximum bone. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal.* 2018; (1): 73–77. (In Russ.)]

27. Manea H.C., Urechescu H.C., Balica N.C. Bisphosphonates-induced osteonecrosis of the jaw — epidemiological, clinical and histopathological aspects. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2018; 59 (3): 825–831. PMID: 30534822.

28. Hallmer F., Bjornland T., Andersson G. et al. Bacterial diversity in medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol.* 2017; 123 (4): 436–444. DOI: 10.1016/j.oooo.2016.11.011.

29. Poxleitner P., Engelhardt M., Schmelzeisen R., Voss P. The prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2017; 114 (5): 63–69. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0063.

30. Слевак Е.М., Христофорандо Д.Ю., Давыдов А.Б. Оценка состояния костного метаболизма у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей. *Рос. стомат. ж.* 2017; 21 (4): 197–199. [Spevak E.M., Khristoforand D.Yu., Davydov A.B. Assessment of bone metabolism in patients with bisphosphonate osteonecrosis of the jaws. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal.* 2017; 21 (4): 197–199. (In Russ.)] DOI: 10.18821/1728-2802-2017-21-4-197-199.

31. Shin W.J., Kim C.H. Prognostic factors for outcome of surgical treatment in medication-related osteonecrosis of the jaw. *J. Korean Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* 2018; 44 (4): 174–181. DOI: 10.5125/jkaoms.2018.44.4.174.

32. Zirk M., Kreppel M., Buller J. et al. The impact of surgical intervention and antibiotics on MRONJ stage II and III — Retrospective study. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2017; 45 (8): 1183–1189. DOI: 10.1016/j.jcms.2017.05.027.

33. Bermúdez-Bejarano E.B., Serrera-Figallo M.A., Gutiérrez-Corrales A. et al. Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated with oral and intravenous bisphosphonates. *J. Clin. Exp. Dent.* 2017; 9 (1): 141–149. DOI: 10.4317/jced.53372.

34. Lopes R.N., Rabelo G.D., Rocha A.C. et al. Surgical therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: six-year experience of a single institution. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2015; 73: 1288–1295. DOI: 10.1016/j.joms.2015.01.008.

35. Caldrony S., Ghazali N., Dyalram D., Lubek J.E. Surgical resection and vascularized bone reconstruction in advanced stage medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2017; 46 (7): 871–876. DOI: 10.1016/j.ijom.2017.01.023.

36. García-de Marcos J.A., Rey-Biel J. Submental perforator flap for soft-tissue reconstruction in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Craniomaxillofac.*

*Trauma Reconstr.* 2017; 10 (4): 299–305. DOI: 10.1055/s-0036-1593472.

37. Otto S., Ristow O., Pache C. et al. Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2016; 44 (8): 1073–1080. DOI: 10.1016/j.jcms.2016.05.018.

38. Poli P.P., Souza F.A., Maiorana C. Adjunctive use of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: A case report. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2018; 23: 99–101. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2018.06.004.

39. Procacci P., Albanese M., Trevisiol L. et al. Medication-related osteonecrosis of the posterior maxilla: surgical treatment using a combined transnasal endoscopic and intraoral approach, our experience with seven consecutive patients. *Clin. Otolaryngol.* 2018; 43 (2): 685–691. DOI: 10.1111/coa.12999.

40. Laimer J., Steinmassl O., Hechenberger M. et al. Intraoral vacuum-assisted closure therapy — A pilot study in medication-related osteonecrosis of the jaw. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2017; 75 (10): 2154–2161. DOI: 10.1016/j.joms.2017.02.033.

41. Blus C., Giannelli G., Szmukler-Moncler S., Orru G. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) with ultrasonic piezoelectric bone surgery. A case series of 20 treated sites. *Oral Maxillofac. Surg.* 2017; 21 (1): 41–48. DOI: 10.1007/s10006-016-0597-7.

42. Voss P.J., Matsumoto A., Alvarado E. et al. Treatment of stage II medication-related osteonecrosis of the jaw with necrosectomy and autologous bone marrow mesenchymal stem cells. *Odontology.* 2017; 105 (4): 484–493. DOI: 10.1007/s10266-017-0295-4.

43. Del Fabbro M., Gallesio G., Mozzati M. Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. *Eur. J. Cancer.* 2015; 51 (1): 62–74. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.10.015.

44. Momesso G.A., de Souza Batista F.R., de Sousa C.A. et al. Successful use of lower-level laser therapy in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J. Lasers Med. Sci.* 2017; 8 (4): 201–203. DOI: 10.15171/jlms.2017.37.

45. Макеева И.М., Волков А.Г., Дикопова Н.Ж. и др. Лечение бисфосфонатных некрозов челюстей озоном, полученным с помощью ультрафиолетового излучения. *Голова и шея.* 2017; (3): 73–75. [Makeeva I.M., Volkov A.G., Dikopova N.Zh. et al. Treatment of bisphosphonate necrosis of the jaws with ozone obtained by ultraviolet irradiation. *Head and neck.* 2017; (3): 73–75. (In Russ.)]

46. Owosho A.A., Estilo C.L., Hury J.M. et al. Pentoxifylline 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.* 2016; 122 (4): 455–459. DOI: 10.1016/j.oooo.2016.06.019.

47. Петросян А.Л., Кутукова С.И., Чефу С.Г. и др. Сулодексид как выбор профилактики бисфосфонатно-остеонекроза. *Смоленский мед. альманах.* 2018; (4): 118–120. [Petrosyan A.L., Kutukova S.I., Chefu S.G. et al. Sulodexide as a choice of prevention of bisphosphonate osteonecrosis. *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh.* 2018; (4): 118–120. (In Russ.)]

48. Kakehashi H., Ando T., Minamizato T. et al. Administration of teriparatide improves the symptoms of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: preliminary findings. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2015;

44 (12): 1558–1564. DOI: 10.1016/j.ijom.2015.07.018.

49. Bedogni A., Bettini G., Bedogni G. et al. Is vitamin D deficiency a risk factor for osteonecrosis of the jaw in patients with cancer? A matched case-control study. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2019; 47 (8): 1203–1208. DOI: 10.1016/j.jcms.2019.03.007.

50. Hayashida S., Soutome S., Yanamoto S. et al. Evaluation of the treatment strategies for medication-related

osteonecrosis of the jaws (MRONJ) and the factors affecting treatment outcome: a multicenter retrospective study with propensity score matching analysis. *J. Bone Miner. Res.* 2017; 32: 2022–2029. DOI: 10.1002/jbmr.3191.

51. McDonnell F., Steel C. The importance of dental screening prior to commencing anti-resorptive therapy for treatment of cancer: A case report and discussion. *Prim. Dent. J.* 2018; 7 (3): 42–45. PMID: 30428967.