



## LES OSTÉONÉCROSES MAXILLO-MANDIBULAIRES INDUITES PAR LES BISPHOSPHONATES: A PROPOS DE 36 CAS

### BISPHOSPHONATE-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW: SERIES OF 36 CASES

Khalfi Lahcen <sup>1,\*</sup>, Squalli Abdellah <sup>2,\*\*</sup>, Fiqhi Mohamed Kamal <sup>3,\*</sup>, N'Diaye Abibou <sup>3,\*</sup>,  
Hamama Jalal <sup>1,\*</sup>, Elkhatib Karim <sup>4,\*</sup>

Assistant professor<sup>1</sup>, Consultant doctor<sup>2</sup>, Resident doctor<sup>3</sup>, Professor (Head)<sup>4</sup>

\* Department of Stomatology and Maxillofacial Surgery. 'Mohammed V' Teaching Armed Forces  
Hospital - Rabat - MOROCCO

\*\* Private sector- Marrakech- MOROCCO

#### RÉSUMÉ:

L'ostéonécrose maxillo-mandibulaire induite par les bisphosphonates (ONBP) est un effet indésirable décrit pour la 1<sup>ère</sup> fois en 2003.

La gestion de cette pathologie reste difficile compte tenu de la gravité de cette pathologie et la complexité de ses lésions.

A travers une étude marocaine sur 36 cas, les auteurs soulignent l'intérêt des mesures préventives et l'importance d'études prospectives avec un échantillonnage significatif, afin de mieux préciser les facteurs de risque associés à la survenue d'une ONBP et de déterminer les catégories des patients à risque nécessitant une adaptation de la prise en charge.

#### MOTS CLÉS:

Bisphosphonates, Ostéonécrose, Maxillaires.

#### INTRODUCTION:

L'ostéonécrose maxillo-mandibulaire induite par les bisphosphonates (ONBP) est un effet indésirable décrit pour la 1<sup>ère</sup> fois en 2003. Elle est définie comme une exposition osseuse dans la région oro-faciale qui ne cicatrise pas après 8 semaines d'évolution, chez un patient traité ou ayant été traité par bisphosphonates (BP) et qui n'a pas eu d'irradiation cervico-faciale.

La prescription des BP en intraveineux ou per os est devenue de plus en plus fréquente. Les indications reconnues de ces composés sont : l'hypercalcémie maligne, les métastases osseuses de tumeurs solides ou de myélomes multiples, la prévention et le traitement de l'ostéoporose. La prise en charge de cette pathologie reste difficile en rapport avec la gravité de cette pathologie et la complexité de ses lésions.

Devant l'absence de données nationales, ce travail a pour objectif de déterminer l'incidence de cette pathologie et de préciser les facteurs de risque propres à notre population marocain, afin d'optimiser la qualité de la prise en charge de nos patients mais surtout de diminuer l'incidence de cette pathologie

#### MATÉRIEL ET MÉTHODES :

Nous avons mené une étude rétrospective, sur une période de 08 ans, du 15 Janvier 2009 au 15 Janvier 2017, au sein du service de chirurgie Maxillo-faciale et stomatologie de l'hôpital Militaire Mohamed V de Rabat. On a inclut tous les dossiers des patients traités par BP. La fiche d'exploitation a permis de recueillir les renseignements épidémiologiques, cliniques, radiologiques, histopathologiques, thérapeutiques et évolutives des patients présentant une ONBP

Les dossiers incomplets et les dossiers des patients ayant

#### ABSTRACT:

*The bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is an undesirable effect which was mentioned by specialist literature for the first time in 2003.*

*The management of this pathology remains difficult considering the serious implications it can have and the complexity of its lesions.*

*through a Moroccan study of 36 cases, The authors would like to insist on the importance of preventative measures and recommend carrying out studies on a significant sample size, which would help identify the risk factors in case of BRONJ and the characteristics of at-risk patients who may need alternative therapy.*

#### KEY WORDS:

*Bisphosphonate, osteonecrosis, jaw.*

#### INTRODUCTION/BACKGROUND:

*The bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is an undesirable effect which was mentioned by specialist literature for the first time in 2003. BRONJ represents an exposed area of the bone structure in the oro-facial region which remains open after a period of eight weeks, in patients undergoing or having undergone treatment with bisphosphonates (BP), but who have not been under cervico-facial radiotherapy.*

*Prescribing intravenous or intraosseous BP to patients has become more and more frequent these last years. The most common indications are: malign hypercalcemia, bone metastasis of solid tumors or multiple myeloma, or the prevention and treatment of osteoporosis.*

*Due to a lack of national data, the objective of the present paper is to determine the incidence of this pathology and its risk factors among the Moroccan population. The aim is to optimize its management and more importantly to minimize the incidence of cases.*

#### MATERIALS AND METHODS:

*The authors have carried out a retrospective study over a period of eight years, from 15th January 2009 until 15th January 2017, within their maxillo-facial department.*

*It includes all the case studies of patients treated by BP.*

bénéficier d'une radiothérapie cervico-faciale ont été exclus.

La saisie des données a été réalisée par le logiciel excel 2010 et le traitement des données par le logiciel SPSS 13.0 dans un premier temps d'établir un diagnostic étiologique correct, afin d'adopter une attitude thérapeutique

*The present study excludes any incomplete patient files, or those of patients having undergone cervico-facial radiotherapy.*

*The data has been recorded using Microsoft Office Excel 2010 and has been processed using SPSS 13.0.*

**RÉSULTATS:**

**RESULTS:**

Localisation <i>Variables</i>	Conséquences cliniques <i>Data N=36 %</i>
Age moyen <i>Age median</i>	63 ans 5,3 63 years 5.3
Sexe masculin <i>Male patients</i>	27 75% 27 cases - 75%
Incidence BP <i>BP indications</i>	314 9,13%
Acide zolédronique (4 mg/21j par voie injectable) <i>Zoledronic acid (4mg/21 days - injections)</i>	25 cas 69,4% 25 cases - 69.4%
Acide ibandronique (50 mg/j peros) <i>Ibandronic acid (50mg/day intraosseous)</i>	11 cas 30.6% 11 cases - 30.6%
Facteurs déclenchants <i>Causing factors</i>	
Avulsion(s) dentaire(s) <i>Dental extraction(s)</i>	27 cas 75% 27 cases - 75%
Traumatisme gingival ( / prothèse) <i>Trauma of the soft tissue (/denture)</i>	02 cas 5,6% 02 cases - 5.6%
Indication BP <i>BP indications</i>	
Kc de la prostate <i>Prostate cancer</i>	11 cas 30,5% 11 cases - 30.5%
Kc du sein <i>Breast cancer</i>	09 cas 25% 09 cases - 25%
Myelome multiple <i>Multiple myelomas</i>	08 cas 22.2% 08 cases - 22.2%
Kc du poumon <i>Lung cancer</i>	06 cas 16.7% 06 cases - 16.7%
Kc rénal <i>Kidney cancer</i>	01 cas 2,8% 01 case - 2.8%
Kc de la vessie <i>Bladder cancer</i>	01 cas 2,8% 01 case - 2.8%
Mise en état bucco-dentaire (avant BP) <i>Oral rehabilitation (before BP)</i>	12 cas 33,3% 12 cases - 33.3%
Siège des lésions: <i>Lesion placement</i>	12 cas 33,3% 12 cases - 33.3%
Secteur prémolo-molaire mandibulaire <i>Mandibular premolar-molar region</i>	25 cas 69,4% 25 cases - 69.4%
Secteur molaire maxillaire <i>Maxillary molar region</i>	07 cas 19,4% 07 cases - 19.4%

Secteur incisif mandibulaire <i>Incisive mandibular region</i>	03 cas 8,3% 03 cases - 8.3%
Ostéite de la portion dentée mandibulaire <i>Osteitis in the mandibular bone crest (Fig.1)</i>	01 cas 2,8% 01 case - 2.8%
Stades (classification de l'AAOMS) <i>Stage (according to AAOMS)</i>	
Stade I <i>Stage I</i>	03 cas 8,3% 03 cases - 8.3%
Stade II <i>Stage II</i>	22 cas 61,1% 22 cases - 61.1%
Stade III <i>Stage III</i>	11 cas 30,6% 11 cases - 30.6%
Radiologie <i>Radiology</i>	
Panoramique dentaire <i>Panoramic radiograph</i>	31 cas 86,1% 31 cases - 86.1%
Scanner du massif facial <i>Facial CT scan</i>	36 cas 100% 36 cases - 100%
Étude histologique de la pièce opératoire <i>Pre-operative histological examination</i>	36 cas 100% 36 cases - 100%
Examen bactériologique peropératoire <i>Pre-operative bacterial examination</i>	36 cas 100% 36 cases - 100%
Attitude thérapeutique <i>Therapy options</i>	
Arrêt BP + ATB + BB +/- antalgiques <i>Stop BP + ATB + OR +/- analgesic</i>	36 cas 100% 36 cases - 100%
Chirurgie* <i>Surgical intervention*</i>	32 cas 88,9% 32 cases - 88.9%
Fermeture par lambeaux locorégionaux <i>Repair through locoregional flaps</i>	23 cas 63,9% 23 cases - 63.9%
Evolution <i>Evolution</i>	
Favorable ** <i>Favorable**</i>	26 cas 72,2% 26 cases - 72.2%
Lâchage des sutures <i>Suture dehiscence</i>	07 cas 19,4% 07 cases - 19.4%
PDV <i>Sight loss</i>	03 cas 8,3% 03 cases - 8.3%

ATB : antibiothérapie ; BB : bain de bouche ; \* : chirurgie à minima avec curetage des tissus nécrotiques et infectés, exérèse des séquestres osseux +/- avulsions dentaires ; \*\* : cicatrisation complète & disparition des douleurs et de la surinfection ; PDV : perdus de vue

ATB - antibiotic treatment; OR - oral rinse; \* - minimally invasive surgery with open scaling of the necrotic and infected tissue, exeresis of bone sequestrations +/- tooth extraction; \*\* - complete healing with no pain or signs of infection

Tableau 1 : Caractéristiques des patients présentant une ONBP  
Table 1 - Characteristics of patients diagnosed with ONBP

Stade 0 Stage 0	Pas d'évidence Clinique d'os nécrotique mais présence de symptômes et de signes cliniques aspécifiques <i>No necrotic bone evidence, but presence of symptoms and non-specific clinical signs</i>
Stade I Stage I	Lésions asymptomatiques avec exposition osseuse sans signe infectieux <i>Non-symptomatic lesions with bone exposure and no infection signs</i>
Stade II Stage II	Os exposé, douleur, infection et tuméfaction <i>Exposed bone, pain, infection and tumefaction</i>
Stade III Stage III	Os exposé, douleur, inflammation, atteinte des sinus maxillaires, fistules cutanées, fractures pathologiques <i>Exposed bone, pain, inflammation, affected maxillary sinuses, cutaneous fistulae, pathological fractures</i>

Tableau 2: Stades de l'ONBP  
Table 2: Stages of BRONJ

**DISCUSSION:**

- Les BP sont des analogues structuraux des pyrophosphates inorganiques. Ils possèdent une action anti-tumorale et agissent contre la résorption osseuse, ce qui leur confère une utilité dans le traitement des affections ostéolytiques bénignes et malignes.
- Actuellement, il existe deux classes de BP : BP non-azote qui sont moins puissants (étidronate et clodronate) et BP-azote qui sont très puissants. Ces derniers contiennent une fraction d'azote (pamidronate, acide zolédronique, alendronate, risédronate, ibandronate et autres) [1] et sont les plus incriminés dans l'ostéonécrose [2]
- Les premiers cas des ONBP ont été rapportés en 2003 et toutes les observations initiales ont souligné le rôle potentiel des BP administrés par voie intraveineuse (IV) [3, 4].
- Sur la base des données publiées à ce jour, il apparaît
  - o Le premier facteur important est la maladie de base du patient: ce sont surtout les patients atteints d'une tumeur maligne qui présentent un risque d'ONBP. A cet égard, le risque chez les patients atteints de myélome multiple semble particulièrement élevé [5]
  - o Le deuxième étant le BP lui-même : la puissance de la molécule, la forme d'administration et la durée du traitement par BP sont en corrélation avec l'apparition de l'ostéonécrose maxillaire. Selon les cas rapportés jusqu'ici, le risque le plus élevé est lié au traitement par l'acide zolédronique, un BP très puissant administré par voie intraveineuse. Par contre, le risque d'ostéonécrose est moins élevé chez les patients traités par des BP administrés par voie orale [6]
  - o Les autres facteurs sont représentés par la perturbation du remodelage osseux, les traumatismes locaux, les pathologies dentaires préexistantes, les thérapies du cancer concomitantes, l'angiogenèse réduite et la surinfection qui conduisent à un microenvironnement osseux perturbé sujettes à l'ostéonécrose [7, 8, 9]. Le rôle exact de ces différents facteurs dans le processus pathogénique reste bien à établir.

**DISCUSSION:**

- BP are structurally similar to inorganic pyrophosphates. They have anti-tumoral properties and can prevent bone resorption, are often used in the treatment of benign as well as malign osteolytic conditions.
- There are two groups of BP: non-azote BP (etidronate and clodronate) which is less powerful and azote-BP which is very powerful. The latter contains a fraction of azote (pamidronate, zoledronic acid, alendronate, risedronate, ibandronate and others) [1] and is thought to be responsible for most cases of osteonecrosis [2].
- The first cases of BRONJ were reported in 2003 and all initial observations highlighted the potential role of intravenous-administered BP [3, 4].
- Currently available data indicates that the pathogenic process is influenced by multiple factors:
  - o The first factor is the patient illness: the patients with the highest risk of BRONJ are those who present a malign tumour. Among them, the risk in patients with multiple myeloma is particularly high [5].
  - o The second factor is the BP itself: the strength of the molecule, the routes of medication administration and the duration of the treatment are all closely connected to the appearance of maxillary osteonecrosis. Based on the cases reported so far, the highest risk is presented by treatment with zoledronic acid, a very strong BP administered intravenously. On the other hand, the lowest risk of osteonecrosis was observed in patients who received orally-administered BP [6].
  - o The other factors are the perturbation of bone structure, local traumatismes, pre-existing dental pathologies, other simultaneous cancer therapies, reduced angiogenesis and over-infection, which can all disturb the microenvironment of the bones [7, 8, 9]. The exact role of these factors in the pathogenic process is not yet known.

- Plusieurs études indiquent une incidence comprise entre 2 et 9% [10, 11, 12]. Dans notre série, celle-ci était de l'ordre de 9,13. Cette augmentation par rapport à la littérature peut s'expliquer par le fait que tous nos patients ont une pathologie maligne d'une part. D'autre part, 69,4 % de nos patients ont reçu l'acide zolédronique par voie intraveineuse.
- La mandibule et le maxillaire semblent être les plus touchés par rapport aux autres parties du squelette. L'ONBP siège le plus souvent au niveau de la mandibule (63 % à 80 % des cas) (Fig. 1) [12]. En effet, les mâchoires sont les seuls os dans le corps humain qui sont fréquemment en contact avec le monde extérieur et sont soumis à des micro-traumatismes répétés (dents, forces de mastication). Aussi, le remodelage de l'os alvéolaire est plus élevé par rapport aux os longs [2]. Dans notre série, la localisation préférentielle de l'ONBP était la mandibule, ce qui concorde avec les données de la littérature.
- Le diagnostic de l'ONBP est basé principalement sur des critères cliniques et radiographiques. Les signes cliniques sont très variables en fonction du stade évolutif. Elle peut être asymptomatique pendant longtemps ou se manifester par des douleurs, une enflure des tissus mous, une infection (trismus, halitose, abcès récurrents, sinusite), un déchaussement des dents ou une fistule. (Fig. 2) [16, 13]. Les complications observées de l'ONBP sont, par ordre de fréquence : la fistule cutanée, la sinusite maxillaire avec les communications bucco-sinusiennes (Fig. 3) et bucco-nasales et la fracture pathologique de la mandibule [2].

- Literature indicates an incidence BRONJ cases rate between 2 and 9%. The cases incidence presented in this paper is 9.13%, which can be both explained by the fact that all the patients included in this study already had a malign pathology and 69.4% of them received intravenous zoledronic acid treatment.
- The mandibula and maxilla seem to be the most affected parts of the skeletal system, with most cases of BRONJ (63% - 80%) occurring in the mandibula (Fig.2) [12]. Indeed, the jaw bones are the only bones in the body in permanent contact with external factors and therefore exposed to repeated micro-traumatism (caused by mastication forces, teeth). In addition, the bone structure in the alveolar bone is higher than the long bone one [2]. The findings of this study - that the BRONJ is most frequently located in the mandibula - is in correlation with literature results.
- The BRONJ diagnosis is mainly based on clinical and radiological findings. The clinical signs are very much influenced by the stage of the disease. It may either be asymptomatic or cause symptoms such as pain, soft tissue swelling, infections (trismus, halitosis, recurrent abscesses, sinusitis), fistula or receding gums (Fig.2) [16, 13]. The complications arising from BRONJ can be, in the order of their frequency: cutaneous fistulae, maxillary sinusitis with oral-sinus (Fig.3) and oral-nasal communications, and the pathological fracture of the mandibula [2].



Fig 1: Ostéonécrose du corps mandibulaire  
Fig 1: Osteitis in the mandibular bone crest



Fig 2: Ostéonécrose après extraction dentaire  
Fig 2: Osteonecrosis after tooth extraction



Fig 3: Coupe scannographique montrant une communication bucco-sinusienne  
Fig.3 : Scannographic section showing a communication oroantral

- L'imagerie repose, essentiellement, sur l'orthopantomogramme et la tomодensitométrie. Les signes radiologiques se traduisant généralement par un remaniement osseux modéré, un élargissement de l'espace desmodontal ou par la persistance de l'alvéole après extraction dentaire [14, 15]. A un stade avancé, l'ostéonécrose se présente comme une image radio-claire mal définie, associée ou non à un séquestre osseux radio-opaque. Cet aspect radiologique est non spécifique et doit être différencié d'une ostéomyélite chronique, d'une ostéoradionécrose infectée, d'une pathologie tumorale osseuse primaire (myélome) ou métastatique et d'une fracture pathologique des maxillaires [16]. Les images scannographiques permettent d'apprécier l'étendue de la nécrose osseuse, rechercher les complications (ostéolyse avec réaction périostée et séquestration osseuse) [16] et évaluer la réponse au traitement [17]. Dans notre expérience, les aspects radiologiques les plus fréquents au moment du diagnostic étaient : l'image ostéolytique associée à un retard de cicatrisation sur les alvéoles d'extraction et la séquestration osseuse.

- L'examen histopathologique montre une nécrose osseuse associée à une surinfection bactérienne et du tissu de granulation [14]. Le diagnostic d'actinomycose doit être corrélé avec les résultats de la culture bactérienne [14]. La biopsie tissulaire n'est pas toujours nécessaire et ne doit être réalisée que si la maladie métastatique est suspectée. [7, 13].

- Actuellement, le traitement préconisé pour l'ostéonécrose est essentiellement symptomatique et conservateur avec arrêt du BP incriminé. Il consiste à réaliser des rinçages buccaux antiseptiques (chlorhexidine aqueuse 0,1%), une antibiothérapie en cas de surinfection locale, d'abcès ou de fistulisation, l'oxygénothérapie hyperbare, la thérapie d'ozone, la thérapie au laser et le traitement chirurgical (débridement de l'os nécrosé à type d'ablation des esquilles ou des séquestres osseux mobiles, résection interrompue de la mandibule en cas d'ostéonécrose étendue). Néanmoins, ces différentes modalités thérapeutiques ne semblent pas être très efficaces [7, 18, 19, 20].

- L'AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) a proposé une stratégie thérapeutique selon le stade de l'ONBP (tableau 1) :

- Stade I et II : le but du traitement est de prévenir la progression des lésions et de limiter les complications liées à l'infection chronique [7]. La séquestrectomie est préconisée afin d'éliminer le tissu nécrosé (source d'irritation des tissus mous). D'autres thérapeutiques peuvent être utilisées: l'irrigation locale avec de la povidone iodée, le rinçage buccal antiseptique quotidien, l'antibiothérapie et les antalgiques. Récemment, des études ont montré que l'administration des antibiotiques à long terme sans prise en charge chirurgicale, est efficace pour contrôler la progression de la maladie [2].

- o Stade III : résection segmentaire avec reconstruction

- Dans notre série : 22 patients étaient au stade II, 11 au stade III et 3 au stade I.

- Ainsi, le meilleur traitement à préconiser avant de démarrer les BP reste la prévention:

- o Elle comprend un examen dentaire soigneux, l'extraction préventive des dents candidats avec guérison complète (avant de débuter un traitement par BP).

- *Imagery diagnosis mainly includes orthopantomograms and CT scans. Radiologically, the symptoms can be a moderate bone restructure, a widening of the desmodontal space or alveolar remains after tooth extraction (Fig.4) [14, 15]. In later stages, osteonecrosis has an undefined radio-translucent shape, which can be associated or not to a radio-opaque bone sequestration. This radiological appearance is not specific to BRONJ and needs to be differentiated from chronic osteomyelitis, infected osteoradionecrosis, primary bone tumour (myeloma) or metastatic bone tumour, as well as pathological maxillary pathology [16]. CT scan images facilitate the assessment of the area affected by the bone necrosis, any potential complications (osteolysis with periosteal reaction and bone sequestration) [16] and the response to treatment. In the authors' experience, the most frequent radiological aspects at the moment of diagnosis are osteolytic image associated with a delay in the forming of scar tissue in the extraction alveolus and bone sequestration.*

- *Histopathological examination shows a bone necrosis associated with a bacterial and granulation tissue over-infection. [14] A diagnosis of actinomycosis needs to be correlated with the results of the bacteria culture test [14]. Tissue biopsy is not always necessary and will only be carried out if the patient is at risk of a metastatic condition [7, 13].*

- *Presently, the recommended treatment for osteonecrosis is essentially symptomatic and conservative, with immediate stopping of the BP. It consists of oral antiseptic mouthwash (chlorhexidine aqueous solution 0.1%), antibiotic treatment in case of over-infection, abscess or fistulation, hyperbaric therapy, ozone therapy, laser and surgical treatments (necrotic bone debridement through the ablation of bone fragments and bone sequestration, interrupted resection of the mandibula in case of spread osteonecrosis). Nevertheless, all these various methods have low efficiency [7, 18, 19, 20].*

- *The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) recommends a therapeutic strategy according to the stage of the BRONJ (table 1).*

- o *Stages I and II: the purpose of the treatment is to prevent the progress of the lesions and minimise the complications linked to the chronic infection [7].*

- o *Bone sequestration is recommended in order to eliminate the necrotic tissue (irritation source for the soft tissues). Other therapies might be used: local irrigation with povidone-iodine, daily mouthwash with antiseptic solutions, antibiotic and analgesic treatment. Recent studies demonstrated that prolonged antibiotic treatment without surgical intervention can control the condition efficiently [2].*

- o *Stage III: segmental resection with reconstruction.*

- *In the present study, 33 patients were in stage II, 11 in stage III and 3 in stage I.*

- *Also, prevention is the best treatment before starting administration of BP. It consists of:*

- o *Preventative extraction of all teeth which may potentially cause problems and complete healing (before beginning a BP treatment)*

- o Les patients prenant les BP doivent être informés des avantages et des effets indésirables du traitement et doivent être encouragés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire (y compris des visites régulières chez le dentiste) [7].
  - La prise en charge doit être multidisciplinaire, faisant intervenir oncologue, chirurgien maxillo-facial et odontologiste. Le traitement doit être le plus conservateur possible.
  - Soulignons l'intérêt des mesures préventives et l'importance d'études prospectives avec un échantillonnage significatif afin de mieux préciser les facteurs de risque associés à la survenue d'une ONBP et de déterminer les catégories des patients à risque nécessitant une adaptation de cette thérapeutique.
- o *All patients undergoing BP treatment must be well informed of all the benefits but also the undesired effects of BP and must be encouraged to maintain good oral hygiene (including regular visits to the dentist) [7]*
  - *The management of the condition must be pluri-disciplinary and involve an oncologist, an oromaxillofacial surgeon and a dental specialist. The choice of treatment must be as less invasive as possible.*
  - *The authors would like to insist on the importance of preventative measures and recommend carrying out studies on a significant sample size, which would help identify the risk factors in case of BRONJ and the characteristics of at-risk patients who may need alternative therapy.*

## RÉFÉRANCES / REFERENCES:

1. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart JM et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302:1055-61.
2. Francesco Beninati, Riccardo Pruneti, Giuseppe Ficarra. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013 Sep 1;18 (5):e752-8.
3. Wang, J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2003;61:1104-7.
4. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA et al. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006;81(8):1047-53.
5. Marx RE et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(11):1567-75.
6. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006;21:349-53.
7. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May;67(5 Suppl):2-12.
8. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.* 2006;144:753-61.
9. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone.* 2007;41:318-20.
10. Bamias A et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 1;23(34):8580-7.
11. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353:99-102
12. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:415-23.
13. Ficarra G, Beninati F. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an update on clinical, pathological and management aspects. *Head Neck Pathol.* 2007;1:132-40.
14. Ruggiero S L, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006 ; 102 : 433-41.
15. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkei G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 2008 ; 44 : 857-69.
16. Vieillard MH, Maes JM, Penel G et al. Thirteen cases of jaw osteonecrosis in patients on bisphosphonate therapy. *Joint Bone Spine* 2008;75:34-40.
17. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007;22:1479-91.
18. Junquera L, Gallego L, Cuesta P, Pelaz A, de Vicente JC. Clinical experiences with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: analysis of 21 cases. *Am J Otolaryngol.* 2009;30:390-5.
19. Williamson RA. Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39:251-5.
20. Lobato J et al. Jaw avascular osteonecrosis after treatment of multiple myeloma with zoledronate. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008 ; 61 : 99-106.