

FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ
FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ
INSTITUTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO PARNAÍBA

GÊMYNNA THALITA DE SOUSA SILVA
BEATRIZ CRISTINE DE OLIVEIRA SANTOS
BEATRIZ MIRANDA MARTINS COELHO
ANTÔNIO VICTOR AZEVEDO SENA

OSTEONECROSE MANDIBULAR ASSOCIADA A PACIENTE COM CÂNCER
DE MAMA: RELATO DE CASO

PARNAIBA-PI

2023

GÊMYNNA THALITA DE SOUSA SILVA
BEATRIZ CRISTINE DE OLIVEIRA SANTOS
BEATRIZ MIRANDA MARTINS COELHO
ANTÔNIO VICTOR AZEVEDO SENA

**OSTEONECROSE MANDIBULAR ASSOCIADA A PACIENTE COM CÂNCER
DE MAMA: RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) - Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP), como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Linha de pesquisa: Osteonecrose mandibular associada a paciente com câncer de mama: relato de caso

Orientador: Prof(a). Antonione Santos Bezerra Pinto

PARNAIBA-PI

2023

GÊMYNNA THALITA DE SOUSA SILVA
BEATRIZ CRISTINE DE OLIVEIRA SANTOS
BEATRIZ MIRANDA MARTINS COELHO
ANTÔNIO VICTOR AZEVEDO SENA

**OSTEONECROSE MANDIBULAR ASSOCIADA A PACIENTE COM CÂNCER
DE MAMA: RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) - Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP), como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Linha de pesquisa: Osteonecrose mandibular associada a paciente com câncer de mama: relato de caso

Orientador: Prof(a). Antonione Santos Bezerra Pinto

Aprovado em 02 de dezembro de 2023

BANCA EXAMINADORA

Antonione S. B. Pinto

Prof(a). (Orientador)

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) - Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)

Ana Beatriz Araújo

Prof(a). (CONVIDADO)

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) - Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)

Any Carolina C.G. Vasconcelos.

Prof(a). (CONVIDADO)

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) - Instituto
de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)

OSTEONECROSE MANDIBULAR ASSOCIADA A PACIENTE COM CÂNCER DE MAMA: RELATO DE CASO

Mandibular osteonecrosis in a patient with metastatic breast cancer treated with bisphosphonate: a case report

Gêmyna Thalita De Sousa Silva¹

Beatriz Cristine De Oliveira Santos²

Beatriz Miranda Martins Coelho³

Antônio Victor Azevedo Sena⁴

Giuliano da Paz Oliveira⁵

Moara e Silva Conceição Pinto⁶

Antonione Santos Bezerra Pinto⁷

RESUMO

INTRODUÇÃO: Uma das principais opções terapêuticas para metástases de câncer de mama, são fármacos sintéticos análogos ao pirofosfato endógeno, chamados de bisfosfonatos. Estas substâncias atuam inibindo a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos e podem ser aplicadas em pacientes com lesões ósseas metastáticas do câncer de mama, mesmo sendo consideradas seguras, podem cursar com alguns efeitos adversos, sendo o principal e mais grave deles, a osteonecrose mandibular. **OBJETIVO:** Investigar a eficácia do tratamento intervencionista e avaliar os resultados clínicos e exames complementares em um paciente com osteonecrose mandibular após uso de bisfosfonatos. **METODOLOGIA:** O presente estudo trata-se de um relato de caso clínico aprovado pelo comitê de ética em pesquisa sob nº5.841.893. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A osteonecrose pode apresentar-se de maneira assintomática por semanas, meses ou até mesmo, anos. Entretanto, quando esta situa-se próximo a regiões ulceradas ou através de lesões infectadas, pode cursar com dor intensa e pode levar à exposição do osso mandibular. No presente caso clínico, a paciente apresentou sintomas característicos da osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos, incluindo exposição óssea na região do molar inferior esquerdo, secreção purulenta ativa e presença de sequestros ósseos. Esses achados são consistentes com os critérios diagnósticos estabelecidos na literatura. **CONCLUSÃO:** O caso clínico apresentado está em consonância com os achados descritos na literatura

científica sobre osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos. A abordagem terapêutica multidisciplinar adotada, incluindo a remoção cirúrgica dos sequestros ósseos, controle da infecção com antibioticoterapia e terapia com laser de baixa potência, reflete as estratégias atualmente empregadas para tratar essa complicação grave. No entanto, são necessários mais estudos clínicos e revisões sistemáticas para fornecer evidências mais robustas e diretrizes claras para o manejo da osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos.

PALAVRAS-CHAVE/DESCRITORES: Osteonecrose. Câncer de mama. Bisfosfonatos.

ABSTRACT

INTRODUCTION: One of the main therapeutic options for breast cancer metastases are synthetic drugs analogous to endogenous pyrophosphate, called bisphosphonates. These substances act by inhibiting bone resorption mediated by osteoclasts and can be applied to patients with metastatic bone lesions from breast cancer. Even though they are considered safe, they can cause some adverse effects, the main and most serious of which is mandibular osteonecrosis. **OBJECTIVE:** To investigate the effectiveness of interventional treatment and evaluate the clinical results and complementary exams in a patient with mandibular osteonecrosis after the use of bisphosphonates. **METHODOLOGY:** The present study is a clinical case report approved by the research ethics committee under number 5,841,893. **RESULTS AND DISCUSSION:** Osteonecrosis can present asymptotically for weeks, months or even years. However, when it is located close to ulcerated regions or through infected lesions, it can cause intense pain and can lead to exposure of the mandibular bone. In the present clinical case, the patient presented characteristic symptoms of osteonecrosis of the jaw induced by bisphosphonates, including bone exposure in the lower left molar region, active purulent secretion and the presence of bone sequestra. These findings are consistent with the diagnostic criteria established in the literature. **CONCLUSION:** The clinical case presented is in line with the findings described in the scientific literature on osteonecrosis of the jaw induced by bisphosphonates. The multidisciplinary therapeutic approach adopted, including surgical removal of bone sequestrations, infection control with antibiotic therapy and low-level laser therapy, reflects the strategies currently employed to treat this serious complication. However, more clinical studies and systematic reviews are needed to provide more robust evidence and clear guidelines for the management of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw.

KEYWORDS/DESCRIPTORS: Osteonecrosis. Breast cancer. Bisphosphonates.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama ocasiona-se devido a uma desordenada multiplicação celular no tecido mamário, gerando assim, um tumor proliferativo em decorrência de modificações genéticas. Estas modificações podem ser oriundas de uma carga hereditária ou mesmo adquirida por exposição ambiental ou fisiológica².

Este tipo de neoplasia é a segunda mais frequente no mundo e a que mais acomete o público feminino. No contexto nacional, observou-se um aumento de 40% na incidência de câncer de mama entre os anos de 1990 e 2017, fato este que pode ser reflexo do crescimento e envelhecimento populacional, bem como associa-se também ao aumento da exposição aos fatores de risco relacionados ao desenvolvimento socioeconômico².

Ao longo do tempo, muito estudou-se sobre as modalidades terapêuticas para esse tipo de neoplasia e em consequência disso percebe-se um avanço significativo nas políticas de prevenção e rastreamento, bem como nas opções de drogas usadas nas formas clássicas da terapia, como as quimioterapias, manipulações hormonais e nos moduladores da resposta biológica¹.

Uma das principais opções terapêuticas da atualidade, são fármacos sintéticos análogos ao pirofosfato endógeno, chamados de bisfosfonatos. Estas substâncias atuam inibindo a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos e podem ser aplicadas em pacientes com lesões ósseas metastáticas do câncer de mama e próstata bem como em casos de mieloma múltiplo ou osteoporose. O principal representante desta classe de fármacos é o Zoledronato ou ácido zolendronico, este que pode ser utilizado inclusive em casos de metástases de mama, ósseas ou de outros sistemas, como os que acometem pulmão e próstata³.

O efeito antitumoral dessa droga se dá em consequência da inibição da proliferação, da adesão e da invasibilidade celular, bem como através da indução da apoptose de células neoplásicas. Além disso, atua inibindo a angiogênese, característica preditiva de metástase em tumores malignos. O Zoledronato também é capaz de estimular a secreção de fatores de crescimento e citocinas na área tumoral, favorecendo uma resposta biológica efetiva no micro-ambiente acometido. De maneira sistêmica, essa droga é capaz de reduzir a dor em casos de metástases ósseas do câncer de mama bem como podem diminuir

a incidência de novas metástases ou fraturas³.

Apesar de ser uma droga bem tolerada, alguns efeitos colaterais, como distúrbios gastrointestinais, dores ósseas e úlceras pépticas podem ser relatados. Entretanto, há um evento adverso demasiado grave e de difícil manejo que merece atenção durante o uso deste fármaco, a osteonecrose mandibular⁹.

Pacientes submetidos ao tratamento oncológico geralmente encontram-se com o sistema imunológico comprometido e em virtude disso, são mais susceptíveis a infecções de maior gravidade. Associado às drogas anti-neoplásicas agressivas alguns fatores de risco como: extrações dentárias, traumas por próteses, infecções periodontais ou mesmo uma higiene bucal inadequada podem predispor a osteonecrose⁷.

A associação da osteonecrose mandibular em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos para terapêutica do câncer de mama é relativamente nova, entretanto é um evento de difícil manejo e que cursa com um prognóstico complicado, se não houver uma intervenção rápida e efetiva. Dessa maneira, fica evidente a relevância de prover cuidados específicos para estas pacientes, objetivando a continuidade do tratamento e a redução da morbidade⁵.

Este estudo tem como objetivo investigar a eficácia do tratamento intervencionista, utilizando sequestrotomia associada a protocolos de controle da infecção e laser de baixa potência, no manejo da osteonecrose associada ao uso de zometa em paciente com sequestros ósseos em região de molar inferior esquerdo (37). Avaliar os resultados clínicos, histopatológicos e radiográficos do tratamento, bem como fornecer orientações e recomendações para o manejo dessa condição clínica complexa.

RELATO DO CASO CLÍNICO

Paciente, sexo feminino 54 anos, com histórico de câncer de mama em uso de zometa, é encaminhada ao consultório de bucomaxilofacial para tratamento cirúrgico exploratório e intervencionista para remoção de sequestros ósseos (Figura 01) em região de molar inferior esquerdo (37), evidenciando osteonecrose.

Ao exame físico observou-se edema na região do corpo mandibular esquerdo, ausência dos dentes 38, 37 e 36, e reparo alveolar defeituoso com

exposição óssea e secreção purulenta ativa (Figura 01).



Figura 01. Área de exposição óssea em região molar inferior esquerdo (37). Fonte: Autoria própria (2023).

Em exame tomográfico evidenciou ausência dos dentes 36, 37 e 38 além de imagem heterogênea na região correspondente ao dente 37, imagem condizente com sequestros ósseos em virtude da hiper densidade disposta irregularmente, sugerindo processo inflamatório/ infeccioso ósseo com intensa reação periosteal das corticais ósseas vestibular, lingual e de base de mandíbula (Figura 02).



Figura 02. A – reconstrução tridimensional evidenciando áreas de erosão óssea. B – cortes transversais demonstrando presença de sequestros ósseos e reação periosteal. Fonte: Autoria própria (2023).

Associado a isso, a paciente também apresentava áreas de descontinuidade e adelgaçamento da cortical óssea alveolar vestibular e lingual, fazendo com o que a mesma perdesse o limite cortical do canal mandibular esquerdo (Figura 03).

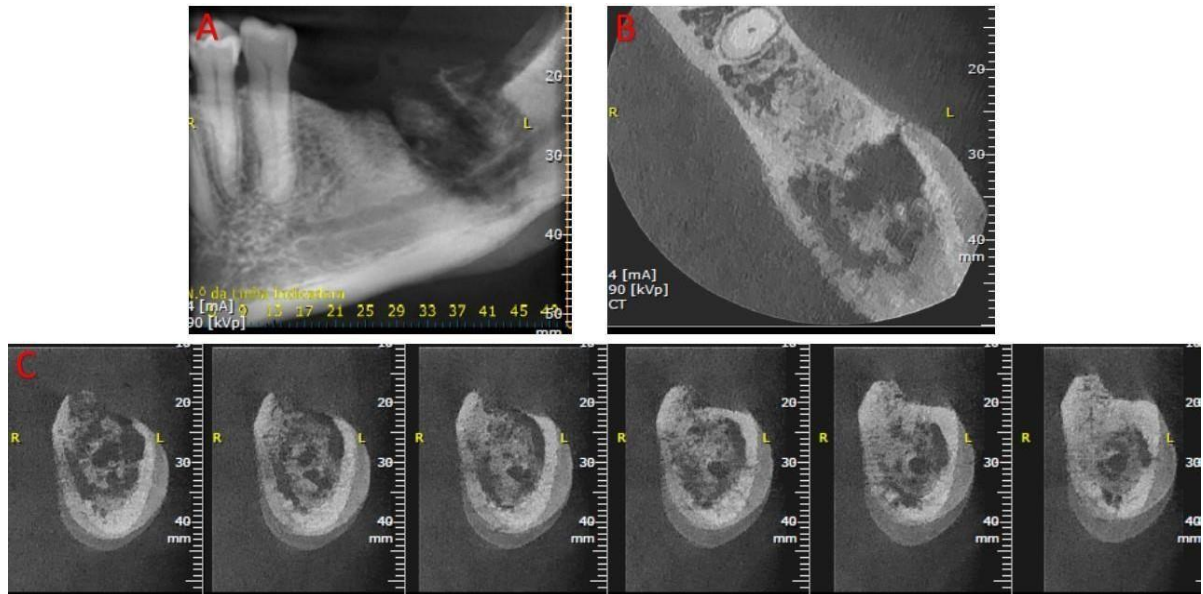


Figura 03. A – reconstrução panorâmica e corte axial apresentando relação com o canal mandibular esquerdo. B – cortes transversais demonstrando perda de definição das corticais do canal mandibular esquerdo. Fonte: Autoria própria (2023).

Paciente encaminhada para tratamento cirúrgico exploratório e intervencionista para remoção de sequestros ósseos em região de molar inferior esquerdo (37), com área de osteonecrose (histórico de uso de zometa) (Figura 04).

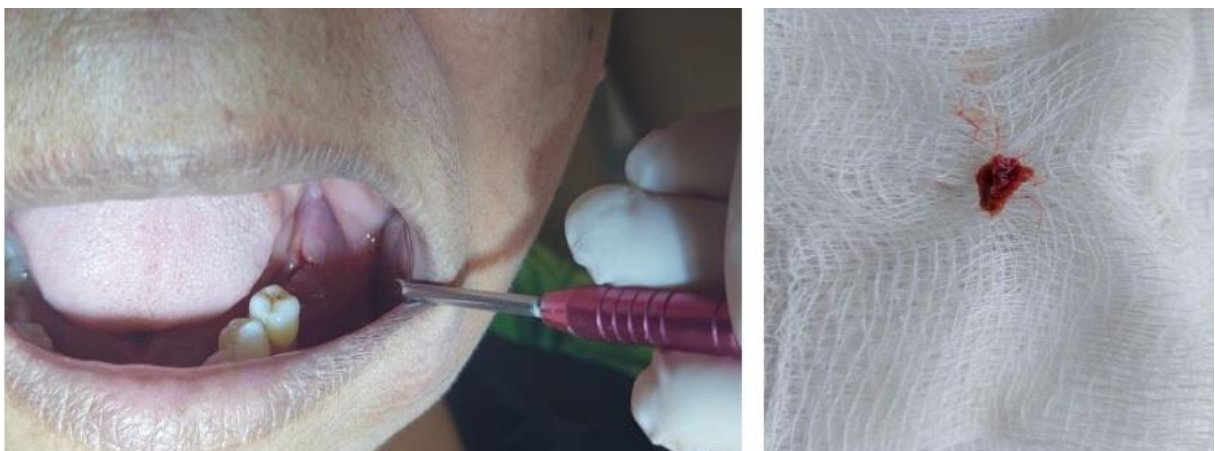


Figura 4. Região afetada após sequestrotomia e sequestro ósseo após procedimento cirúrgico. Fonte: Autoria própria (2023).

O material foi encaminhado para análise microscópica, onde os cortes histológicos desmineralizados (Figura 05) revelaram fragmento de tecido ósseo lamelar exibindo lacunas sem a presença de osteócitos. Na periferia do tecido ósseo, observam-se extensas áreas de reabsorção, regiões com severo processo inflamatório constituído em sua maioria por neutrófilos. Colônias bacterianas completam o quadro histológico.

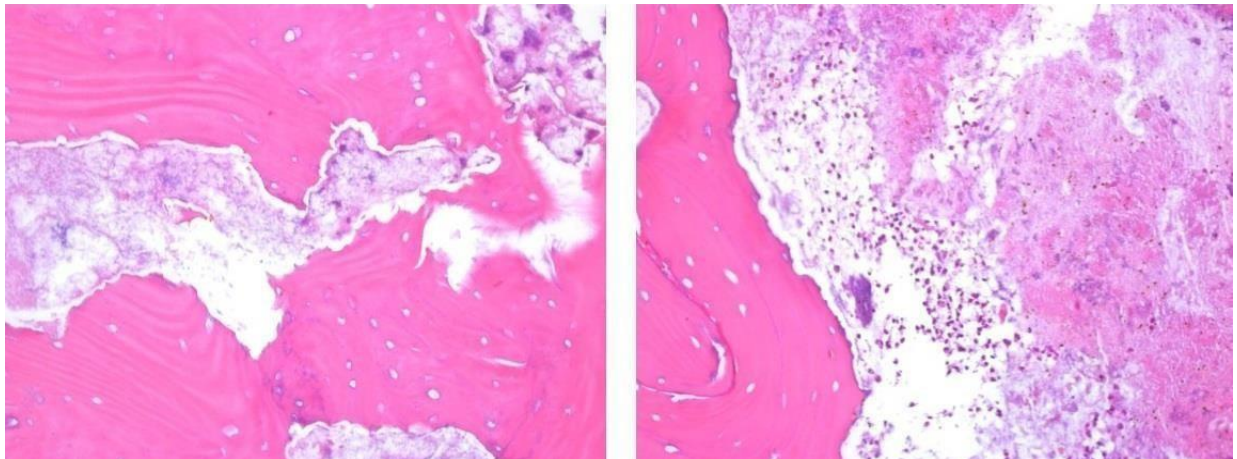


Figura 5. Cortes histológicos desmineralizados evidenciando ausência de osteócitos, infiltrado inflamatório polimorfonuclear e colônias bacterianas. Fonte: Autoria própria (2023).

Após realização do procedimento de sequestrotomia a paciente realizou protocolo para controle da infecção, onde foi prescrito um antibiótico de amplo espectro (Amoxicilina 500mg + Clavulanato de Potássio 125mg).

Foi realizado também protocolo de laser de baixa potência (Laser DMC TherapyEC) com laser de diodo em uma faixa de comprimento de onda vermelho de 630nm e infravermelho de 808nm na potência de 100mW, usando os seguintes parâmetros de tratamento:

Dose: iniciou-se com uma dose baixa ($2-4 \text{ J/cm}^2$) e ajustes de acordo com a resposta do paciente.

Frequência: realizou-se as sessões de tratamento de 3 vezes por semana inicialmente e, posteriormente, espaçou-se de acordo com o avanço da melhora clínica.

Modo de aplicação: realizou-se o laser em modo contínuo.

Técnica de aplicação: posicionou-se o aplicador do laser perpendicularmente à região afetada da mandíbula e também realizou-se movimentos circulares e de

varredura para abranger toda a área comprometida.

Orientações ao paciente: explicou-se ao paciente os benefícios e expectativas do tratamento com laser. Orientou-se sobre a importância de comparecer às sessões de tratamento conforme agendado e instruções sobre a manutenção da higiene bucal adequada e evitar traumas na região afetada.

Após a realização do protocolo de terapia com laser de baixa potência, a paciente apresentou uma melhora significativa em relação à sua condição inicial. Os resultados obtidos foram promissores, demonstrando uma redução no processo inflamatório e uma aceleração no processo de cicatrização. Clinicamente, observou-se uma redução do edema na região mandibular esquerda, além da diminuição da exposição óssea e da secreção purulenta ativa. A paciente relatou melhora na qualidade de vida, com redução da dor e do desconforto (Figura 06).



Figura 06: A – apresentação inicial da paciente evidenciando presença de edema na região afetada. B e C – diminuição do edema após sequestrotomia, antibioticoterapia e protocolo de laserterapia.

DISCUSSÃO

A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos, como o zometa, é uma complicação rara, porém grave, que tem sido relatada na literatura científica. Essa condição é mais comumente observada em pacientes que recebem terapia com bisfosfonatos devido a doenças malignas, como o câncer de mama, como é o caso da paciente em questão^{8; 9}.

No presente caso clínico, a paciente apresentou sintomas característicos da osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos, incluindo exposição óssea na região do molar inferior esquerdo, secreção purulenta ativa e presença de sequestros ósseos. Esses achados são consistentes com os critérios diagnósticos estabelecidos na literatura^{8; 9; 10}.

Os achados radiográficos, como a reação periosteal intensa nas corticais ósseas vestibular, lingual e de base da mandíbula, e a perda do limite cortical do canal mandibular, também são consistentes com os relatos anteriores de osteonecrose dos maxilares associada aos bisfosfonatos. Essas alterações radiográficas refletem a resposta inflamatória e a perda de vitalidade óssea decorrentes do uso prolongado desses medicamentos^{11; 12}.

A análise histológica dos fragmentos ósseos revelou a ausência de osteócitos e a presença de reabsorção óssea extensa, bem como um infiltrado inflamatório agudo composto principalmente por neutrófilos. Esses achados histopatológicos são semelhantes aos descritos em estudos anteriores que investigaram a osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos^{11; 12}.

Em relação ao tratamento, a remoção dos sequestros ósseos por meio de sequestrotomia é uma abordagem comumente adotada para controlar a infecção e promover a cicatrização. Além disso, a terapia com antibióticos de amplo espectro, como a amoxicilina-clavulanato prescrita à paciente, tem sido recomendada para combater a infecção bacteriana associada à osteonecrose^{13; 14; 15}.

Além disso, a terapia com laser de baixa potência tem sido investigada como uma abordagem adjuvante no tratamento da osteonecrose dos maxilares. O uso do laser com comprimento de onda adequado pode estimular a regeneração tecidual, reduzir a inflamação e promover a cicatrização. Embora haja relatos de sucesso na literatura, ainda são necessários estudos adicionais para avaliar a eficácia dessa abordagem terapêutica^{16; 17}.

Comparando os achados clínicos e radiológicos deste caso com os estudos disponíveis na literatura, observamos uma concordância significativa. A presença de exposição óssea, secreção purulenta e sequestros ósseos são achados frequentemente relatados em pacientes com osteonecrose dos maxilares induzida

por bisfosfonatos. Além disso, a reação periosteal intensa nas corticais ósseas e a perda do limite cortical do canal mandibular são características radiográficas comumente observadas nessa condição^{11; 12; 13; 14; 15; 16}.

A análise histológica também está em concordância com estudos prévios, que demonstram a ausência de osteócitos, reabsorção óssea extensa e infiltrado inflamatório agudo, principalmente composto por neutrófilos. A presença de colônias bacterianas é uma complicação frequente em casos de osteonecrose dos maxilares, evidenciando a infecção secundária associada à condição¹¹.

Em relação ao tratamento, a abordagem cirúrgica para remoção dos sequestros ósseos é amplamente descrita como uma opção terapêutica eficaz. A terapia com antibióticos de amplo espectro, como o prescrito à paciente, tem como objetivo controlar a infecção bacteriana presente na área afetada^{14; 15; 16}.

A terapia com laser de baixa potência é uma abordagem em desenvolvimento no tratamento da osteonecrose dos maxilares. Embora ainda haja uma falta de consenso na literatura sobre sua eficácia, estudos preliminares têm mostrado resultados promissores na estimulação da cicatrização e redução da inflamação. No caso da paciente em questão, a aplicação do laser de diodo em uma faixa de comprimento de onda específica foi adotada como parte do protocolo terapêutico, juntamente com orientações sobre higiene bucal e prevenção de traumas na região afetada^{16; 17}.

CONCLUSÃO

Em conclusão, o caso clínico apresentado está em consonância com os achados descritos na literatura científica sobre osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos. A abordagem terapêutica multidisciplinar adotada, incluindo a remoção cirúrgica dos sequestros ósseos, controle da infecção com antibioticoterapia e terapia com laser de baixa potência, reflete as estratégias atualmente empregadas para tratar essa complicação grave. No entanto, são necessários mais estudos clínicos e revisões sistemáticas para fornecer evidências mais robustas e diretrizes claras para o manejo da osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhang YN, Xia KR, Li CY, Wei BL, Zhang B. Review of Breast Cancer Pathological Image Processing. **Biomed Res Int**. 2021 Sep 20;2021:1994764. doi: 10.1155/2021/1994764. PMID: 34595234; PMCID: PMC8478535.
2. Budny A, Starosławska E, Budny B, Wójcik R, Hys M, Kozłowski P, Budny W, Brodzik A, Burdan F. Epidemiologia oraz diagnostyka raka piersi [Epidemiology and diagnosis of breast cancer]. **Pol Merkur Lekarski**. 2019 May 27;46(275):195-204. Polish. PMID: 31152530.
3. Zavala VA, Serrano-Gomez SJ, Dutil J, Fejerman L. Genetic Epidemiology of Breast Cancer in Latin America. **Genes (Basel)**. 2019 Feb 18;10(2):153. doi: 10.3390/genes10020153. PMID: 30781715; PMCID: PMC6410045.
4. Ben-Dror J, Shalamov M, Sonnenblick A. The History of Early Breast Cancer Treatment. **Genes (Basel)**. 2022 May 27;13(6):960. doi: 10.3390/genes13060960. PMID: 35741721; PMCID: PMC9222657.
5. Eisen A, Somerfield MR, Accordini MK, Blanchette PS, Clemons MJ, Dhesy-Thind S, Dillmon MS, D'Oronzo S, Fletcher GG, Frank ES, Hallmeyer S, Makhoul I, Moy B, Thawer A, Wu JY, Van Poznak CH. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: ASCO-OH (CCO) Guideline Update. **J Clin Oncol**. 2022 Mar 1;40(7):787-800. doi: 10.1200/JCO.21.02647. Epub 2022 Jan 18. PMID: 35041467.
6. O'Carrigan B, Wong MH, Willson ML, Stockler MR, Pavlakis N, Goodwin A. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. **Cochrane Database Syst Rev**. 2017 Oct 30;10(10):CD003474. doi: 10.1002/14651858.CD003474.pub4. PMID: 29082518; PMCID: PMC6485886.

7. Hata H, Imamachi K, Ueda M, Matsuzaka M, Hiraga H, Osanai T, Harabayashi T, Fujimoto K, Oizumi S, Takahashi M, Yoshikawa K, Sato J, Yamazaki Y, Kitagawa Y. Prognosis by cancer type and incidence of zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw: a single-center retrospective study. **Support Care Cancer**. 2022 May;30(5):4505-4514. doi: 10.1007/s00520-022-06839-4. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35113225.
8. Zhang C, Shen G, Li H, Xin Y, Shi M, Zheng Y, Wang M, Liu Z, Zhao Y, Zhao F, Ren D, Zhao J. Incidence rate of osteonecrosis of jaw after cancer treated with bisphosphonates and denosumab: A systematic review and meta-analysis. **Spec Care Dentist**. 2023 May 23. doi: 10.1111/scd.12877. Epub ahead of print. PMID: 37219080.
9. Peng J, Wang H, Liu Z, Xu ZL, Wang MX, Chen QM, Wu ML, Ren XL, Liang QH, Liu FP, Ban B. Real-world study of antiresorptive-related osteonecrosis of jaw based on the US food and drug administration adverse event reporting system database. **Front Pharmacol**. 2022 Oct 19;13:1017391. doi: 10.3389/fphar.2022.1017391. PMID: 36339548; PMCID: PMC9627332.
10. Peng J, Wang H, Liu Z, Xu ZL, Wang MX, Chen QM, Wu ML, Ren XL, Liang QH, Liu FP, Ban B. Real-world study of antiresorptive-related osteonecrosis of jaw based on the US food and drug administration adverse event reporting system database. **Front Pharmacol**. 2022 Oct 19;13:1017391. doi: 10.3389/fphar.2022.1017391. PMID: 36339548; PMCID: PMC9627332.
11. Ogura I, Minami Y, Ono J, Kanri Y, Okada Y, Igarashi K, Haga-Tsujimura M, Nakahara K, Kobayashi E. CBCT imaging and histopathological characteristics of osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw. **Imaging Sci Dent**. 2021 Mar;51(1):73-80. doi: 10.5624/isd.20200230. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33828964; PMCID: PMC8007393.
12. Wongratwanich P, Shimabukuro K, Konishi M, Nagasaki T, Ohtsuka M, Sui Y, Nakamoto T, Verdonschot RG, Kanesaki T, Sutthiprapaporn P, Kakimoto N. Do various imaging modalities provide potential early detection and diagnosis of

- medication-related osteonecrosis of the jaw? A review. **Dentomaxillofac Radiol.** 2021 Sep 1;50(6):20200417. doi: 10.1259/dmfr.20200417. Epub 2021 Jan 15. Erratum in: *Dentomaxillofac Radiol.* 2022 May 1;51(4):20200417c. PMID: 33411572;PMCID: PMC8404513.
13. De Santis D, Gelpi F, Luciano U, Zarantonello M, Poscolere A, Modena N, Faccioni P, Causarano G, Finotti M, Zotti F, Magi M, Iurlaro A, Nocini PF, Alberti C, Zangani A, Capocasale G, Donadello D, Nocini R, Bernardello F. New trends in adjunctive treatment and diagnosis in medication-related osteonecrosis of the jaw: A 10-year review. **J Biol Regul Homeost Agents.** 2020 Nov-Dec;34(6 Suppl. 2):37-48.PMID: 33541063.
 14. Yamada SI, Kurita H, Kondo E, Suzuki S, Nishimaki F, Yoshimura N, Morioka M, Ishii S, Kamata T. Treatment outcomes and prognostic factors of medication-related osteonecrosis of the jaw: a case- and literature-based review. **Clin Oral Investig.** 2019 Aug;23(8):3203-3211. doi: 10.1007/s00784-018-2743-0. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30406491.
 15. Lončar Brzak B, Horvat Aleksijević L, Vindiš E, Kordić I, Granić M, Vidović Juras D, Andabak Rogulj A. Osteonecrosis of the Jaw. **Dent J (Basel).** 2023 Jan 9;11(1):23. doi: 10.3390/dj11010023. PMID: 36661560; PMCID: PMC9858620.
 16. AlRowis R, Aldawood A, AlOtaibi M, Alnasser E, AlSaif I, Aljaber A, Natto Z. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Review of Pathophysiology, Risk Factors, Preventive Measures and Treatment Strategies. **Saudi Dent J.** 2022 Mar;34(3):202-210. doi: 10.1016/j.sdentj.2022.01.003. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35935720; PMCID: PMC9346931
 17. Torres AA, de Freitas BL, Carneiro PP, de Sousa ALA, Arêa Leão Ferraz MÂ, de Pinho Mendes J, Costa ALF, Pinto ASB. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw and Low-Level Laser Therapy as Adjuvant Treatment: A Case Report. **J Lasers Med Sci.** 2020 Fall;11(4):497-499. doi: 10.34172/jlms.2020.78. Epub 2020 Oct 3. PMID: 33425304; PMCID: PMC7736.