

UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

**Aspecte clinice și terapeutice
în osteonecroza de maxilar
indusă iatrogen**

Conducător de doctorat : **Prof. univ. Dr. Ion Bordeianu**

Doctorand : **Dr. Daniel Vlad**

CONSTANȚA 2019

Introducere

Osteonecroza de maxilar indusă iatrogen reprezintă o entitate clinică cu o frecvență din ce în ce mai mare în activitatea clinică.

Evoluția aceste afecțiuni este gravă, cu un prognostic nefavorabil. Rezultatele obținute constau de obicei în ameliorarea simptomatologiei, remisiuni temporare, vindecarea fiind dificil de obținut. Datorită frecvenței crescute, a complexității tratamentului, cazurile de osteonecroză sunt foarte consumatoare de timp și resurse.

Definiția osteonecrozei de maxilar a suferit modificări în ultimii ani, ceea ce a condus la o variație importantă a numărului de cazuri și a incidenței afecțiunii între diverse studii clinice publicate în literatura de specialitate.

O importantă modificare a numărului de cazuri s-a înregistrat prin creșterea frecvenței osteonecrozei la paciențele care au urmat tratament pentru osteoporoză raportată la pacienții care au primit agenți antiosteoclastici pentru tratamentul afecțiunilor oncologice.

Tratamentul osteonecrozei de maxilar este de asemenea în continuă perfecționare, noi metode de tratament fiind recent introduse în practica medicală. Aceste noi achiziții au dus la o lipsă de standardizare a tratamentului, la lipsa unor protocoale unanim acceptate.

Scopul prezentei cercetări este reprezentat de realizarea analizei parametrilor specifici epidemiologiei, diagnosticului și tratamentului osteonecrozei de maxilar induse de bifosfonați raportată la populația din zona Dobrogei și realizarea unui algoritm terapeutic în funcție de stadiul evolutiv al osteonecrozei induse de bifosfonați.

Parte generală

I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Primele rapoarte cu privire la osteonecroza maxilarului indusă de bifosfonați au apărut în 2003, însă s-au observat cazuri similare de manifestare la lucrători în minele de fosfor alb și în fabricile de chibrituri descrise încă din anul 1899.

Bifosfonații prezintă o utilizare largă în afecțiuni care evoluează cu distrucție osoasă prin creșterea resorbției mediate de osteoclaste (osteoporoza, metastaze osoase secundare unor neoplazii).

II. TERAPIA CLINICĂ CU BIFOSFONAȚI

Bifosfonații sunt o clasă de medicamente cu efect anti-osteoclastic utilizată în terapia osteoporozei, a metastazelor osoase și a afecțiunilor osoase cu distrucție tisulară (mielom multiplu, boala Paget etc.).

Prima utilizare medicală a fost înregistrată în 1968, când etidronatul de sodiu, a fost folosit în tratamentul unui copil cu miozită osificantă progresivă (fibrodisplazie osificantă progresivă).

Unul dintre cele mai grave efecte adverse ale bifosfonaților este osteonecroza maxilarului, definită ca o zonă expusă a osului în regiunea maxilo-facială care persistă timp de cel puțin 8 săptămâni.

III. ETIOPATOGENIA NECROZEI OASELOR MAXILARE INDUSĂ DE BIFOSFONAȚI

Etiopatogenia osteonecrozei oaselor maxilare indusă de bifosfonați este incomplet elucidată, existând patru teorii cu privire la prevalența acestei afecțiuni; nici una dintre teorii nu este în măsură să explice de ce țesutul maxilarului este ținta exclusivă a osteonecrozei.

Teoria general acceptată cu privire la etiopatogenia osteonecrozei oaselor maxilare indusă de bifosfonați susține drept cauză supresia remodelării osoase induse de bifosfonați. Premisele acestei teorii sunt reprezentate de: rata ridicată de remodelare

osoasă a oaselor maxilarului în comparație cu alte oase și suprimarea remodelării osoase de către bifosfonați

IV. DIAGNOSTICUL OSTEONECROZEI DE MAXILAR INDUSE DE BIFOSFONAȚI

Standardizarea criteriilor de diagnostic pentru necroza oaselor maxilare indusă de bifosfonați este importantă în vederea facilitării viitoarelor cercetări clinice și epidemiologice.

Definirea în mod uniform a necrozei oaselor maxilare induse de bifosfonați servește la distingerea acestei entități clinice de alte condiții care stau la baza vindecării întârziate a diferitelor plăgi din cavitatea orală. Asociația Americană de Chirurgie Orală și Maxilo-Facială (AAOMS) a stabilit o definiție de lucru pentru necroza oaselor maxilare indusă de bifosfonați, care este destul de concisă și specifică.

Diagnosticul imagistic - OPG, CT, CB-CT, RMN - reprezintă un real ajutor în diagnosticul afecțiunii și mai ales în alcătuirea unui plan de tratament cât mai eficient. Informațiile obținute sunt complementare, asocierea mai multor metode imagistice crescând acuratețea diagnosticului.

V. TRATAMENTUL OSTEONECROZEI DE MAXILAR INDUSĂ DE BIFOSFONAȚI

Tratamentul variază în funcție de stadiul afecțiunii, prevenirea declanșării osteonecrozei fiind de importanță esențială.

Managementul tratamentului osteonecrozei în evoluție este încă un subiect aflat în dezbateri, fără a exista un protocol terapeutic unanim acceptat.

Ameliorarea simptomatologiei, a durerii și infecției locale, reprezintă cel mai accesibil obiectiv, vindecare fiind un deziderat dificil de atins, în special la pacienții oncologici.

Parte personală

I. ARGUMENT

La momentul actual se constată o creștere importantă procentului de cazuri de osteonecroză la pacienții non-oncologici, în special la pacienții cu osteoporoză și chiar cu osteopenie. Acest aspect este favorizat de introducerea în utilizarea clinică a bifosfonaților cu potență din ce în ce mai mare, de scăderea vârstei de la care se administrează și de includerea în categoria medicilor prescriptori a mai multor specialități medicale, inclusiv medicii de familie. Având în vedere că pacienții cu osteoporoză au o speranță de viață superioară pacienților oncologici cu metastaze, rezultă o durată mai mare de administrare și ca urmare, un risc în creștere de apariție a osteonecrozei de maxilar.

II. OBIECTIVE

1. Primare

1. Identificarea cazurilor osteonecroză de maxilar indusă iatrogen în cazul pacienților din județul Constanța.
2. Realizarea unui algoritm terapeutic specific osteonecrozei de maxilar indusă de bifosfonați.

Tratamentul osteonecrozei de maxilar reprezintă munca unei echipe pluridisciplinare (medici oncologi, reumatologi, chirurghi de Chirurgie orală și maxilofacială sau chirurgie orală, medici dentiști, medici de familie).

2. Secundare

1. Evaluarea clinică a osteonecrozei de maxilar indusă de bifosfonați.
2. Analiza relațiilor existente între osteonecroza maxilarelor și terapia cu bifosfonați.
3. Protejarea alveolei postextractionale cu A-PRF și monitorizarea evoluției postoperatorii.

4. Aplicarea diferitelor tehnici chirurgicale de tratament în osteonecroza de maxilar indusă de bifosfonați și evaluarea rezultatelor.

III. MATERIAL ȘI METODĂ

Lotul studiat a cuprins 88 de pacienți, de ambele sexe, care s-au prezentat în Compartimentul de Chirurgie Orală și Maxilo-Facială a Spitalului Clinic Județean de Urgență „Sf. Apostol Andrei” Constanța în perioada ianuarie 2013 - decembrie.2018 și care au fost diagnosticați cu osteonecroză de maxilar în diferite stadii.

IV. REZULTATE

Distribuția pe sexe a lotului studiat este următoarea:

78,4% - pacienți de sex feminin (ponderea cea mai mare);

21,6% - pacienți de sex masculin

Analizând distribuția pe categorii de vârstă a pacienților participanți la studiu cea mai mare pondere - 42% a fost înregistrată în 37 de cazuri (42%) corespunzătoare grupei de vârstă de 60-69 ani, la polul opus, cele mai puține cazuri, respectiv 2 (2,3%) au fost aferente grupei de vârstă de peste 80 de ani.

DISCUȚII

În ultimii ani incidența osteonecrozei de maxilar indusă iatrogen înregistrează o creștere abruptă, în special datorită numărului cazurilor noi tratate pentru osteoporoză și chiar osteopenie.

Stabilirea unei definiții stabile, luând în considerare criteriile clinice dar și cele imagistice, vor conduce la realizarea unor studii comparabile și la aprecierea mult mai exactă a incidenței acestei afecțiuni.

Multitudinea noilor opțiuni terapeutice necesită studii suplimentare pentru organizarea, sistematizarea și verificarea unui algoritm terapeutic actual.

Evaluarea eficienței protejării osului alveolar cu A-PRF

În studiul efectuat, evaluarea eficienței protejării osului alveolar cu A-PRF a fost realizată la un lot de 34 pacienți diagnosticați cu osteonecroză în stadiul 0. În urma colectării datelor, s-a realizat comparația între cele două loturi din punct de vedere al vindecării și al prezenței complicațiilor postextractionale, observându-se scăderea complicațiilor în cazul grupului de pacienți la care s-a aplicat A-PRF în comparație cu procentul înregistrat în cazul grupului la care nu s-a utilizat A-PRF

Valoarea tratamentului chirurgical în osteonecroza de maxilar indusă de bifosfonați

Afecțiunea a evoluat favorabil în 21 cazuri, cu reducerea simptomatologiei și trecerea într-un stadiu evolutiv inferior și nefavorabil în 5 cazuri, în care afecțiunea a progresat, cu mărirea suprafețelor de osteonecroză și denudarea acestora, iar în 11,54% în urma efectuării de rezecții radicale cu reconstrucție evoluția a fost nefavorabilă.

CONCLUZII

Osteonecroza oaselor maxilare este o afecțiune gravă, invalidantă, cu un important efect negativ asupra calității vieții.

Fistulele cutanate faciale, asimetriile faciale marcate, mirosul neplăcut datorat supurațiilor recurente afectează viața socială a pacientului cu un psihic deja fragilizat de un diagnostic grav, de efectele secundare ale chimioterapiei și radioterapiei.

Ameliorarea calității vieții reprezintă un obiectiv cheie la pacienții cu osteonecroză de maxilar indusă de bifosonați, vindecarea fiind dificil de atins.

Prevenirea osteonecrozei oaselor maxilare induse de bifosfonați reprezintă elementul esențial în îmbunătățirea calității vieții pacienților supuși tratamentului cu bifosfonați.

Managementul pacienților care urmează tratament cu bifosfonați trebuie realizat de o echipă pluridisciplinară (medici oncologi, reumatologi, chirurghi de chirurgie orală și maxilofacială), iar evaluarea stării de sănătate orală, tratarea tuturor focarelor infecțioase și iritative anterior inițierii tratamentului antiosteoclastic prezintă o importanță majoră.

Întreruperea tratamentului cu bifosfonați înaintea intervențiilor chirurgicale nu a reprezentat o soluție eficientă în prevenirea declanșării osteonecrozei, conform experienței noastre; întreruperea terapiei cu bifosfonați a condus în toate cazurile la extensia metastazelor, cu manifestări clinice de acompaniament și la dureri osoase de intensitate foarte mare.

Din studiu rezultă că, în peste jumătate din cazuri osteonecroza de maxilar a survenit după o perioadă de administrare a bifosfonaților mai mare de trei ani.

Osteonecroza de maxilar este mai frecventă la femei (78,40%), atât datorită prevalenței osteoporozei, cât și a metastazelor osoase după cancerul de sân.

Cea mai frecventă afecțiune, în studiul nostru, pentru care s-au administrat bifosfonați a fost cancerul de sân cu metastaze osoase 34,01%, urmat de osteoporoză 31,81%, iar în cazul bărbaților, de metastazele osoase după cancerul de prostată 14,77%.

Ca afecțiuni asociate osteonecrozei, în lotul nostru, prevalența majoră a fost de 31% hipertensiune arterială, urmată de diabet zaharat în 14,8% din cazuri.

În funcție de localizarea leziunilor de osteonecroză, în proporție de 65,91% acestea au fost depistate la nivelul mandibulei, 25% la maxilar, iar 9,09% la ambele maxilare, leziunile unice reprezentând un procent de 77,3% din cazuri.

Utilizarea A-PRF și a lambourilor locale, deși efectul toxic al bifosfonaților se manifestă și asupra gingivo-mucoasei cu implicații directe asupra vindecării plăgii, cresc șansele vindecării primare a plăgilor după intervențiile asupra oaselor maxilare.

Marcarea fluorescentă a oaselor maxilare reprezintă un real ajutor pentru stabilirea limitelor de osteotomie, însă experiența chirurgului este esențială în sensul realizării unei integrări într-un tot unitar a informațiilor imagistice cu aspectul intraoperator în lumină naturală și ultravioletă.

Tratamentul chirurgical este indispensabil în fazele avansate, fracturile pe os patologic, apariția de sechestre masive ale oaselor maxilare cu comunicari oro-antrale și oro-nazale fiind o evoluție comună.

În urma evaluării evoluției postoperatorii, am constatat că, în 11,54% din cazuri evoluția a fost nefavorabilă după efectuarea de rezecții radicale cu reconstrucție, iar în cazul sechestrectomiilor limitate evoluția a fost favorabilă în majoritatea cazurilor, ca și în cazul sechestrectomiilor radicale. În situația rezecțiilor radicale cu reconstrucție, în 15,38% din cazuri evoluția a fost favorabilă; cele cinci cazuri de evoluție nefavorabilă au fost în totalitate corelate cu existența factorilor de risc asociați (fumatul).

Din studiu rezultă că la 4 pacienți (4,54%) am observat apariția neoosteogenezei periostale confirmată, pe lângă aspectul clinic, de examinările CT.

Ca perspectivă, considerăm că sunt necesare studii suplimentare pentru a determina factorii care induc această evoluție particulară (favorabilă) la un procent atât de mic din pacienții studiați.

BIBLIOGRAFIE

1. Marx RE (2003) Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 61:1115–1117
2. Dearden WF (1899) Fragilitas Ossium amongst Workers in Lucifer Match Factories. *Br Med J* 2:270–271
3. Kennel KA, Drake MT (2009) Adverse Effects of Bisphosphonates: Implications for Osteoporosis Management. *Mayo Clin Proc* 84:632–638
4. Xie J, Tong A, Kim SC (2015) Patterns of Bisphosphonates Utilization in Patients under Age 45 in a Large Cohort of Commercial Insurance Beneficiaries in the United States. *PLOS ONE* 10:e0115091
5. (2007) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 65:369–376
6. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B (2009) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 67:2–12
7. Pichardo SEC, van Merkesteyn JPR (2013) Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: spontaneous or dental origin? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 116:287–292
8. O’Ryan FS, Lo JC (2012) Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Oral Bisphosphonate Exposure: Clinical Course and Outcomes. *J Oral Maxillofac Surg* 70:1844–1853
9. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G (2008) Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: Prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 44:857–869
10. Filleul O, Crompton E, Saussez S (2010) Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 136:1117–1124
11. Olutayo J, Agbaje JO, Jacobs R, Verhaeghe V, Velde FV, Vinckier F (2010) Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw Bone: Radiological Pattern and the Potential Role of CBCT in Early Diagnosis. *J Oral Maxillofac Res*. doi: 10.5037/jomr.2010.1203
12. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, Taguchi A, Toyosawa S, Nagata T, Urade M (2010) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab* 28:365–383
13. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update - *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. [https://www.joms.org/article/S0278-2391\(14\)00463-7/fulltext](https://www.joms.org/article/S0278-2391(14)00463-7/fulltext). Accessed 24 Jun 2019
14. Russell RGG (2011) Bisphosphonates: The first 40years. *Bone* 49:2–19
15. Roelofs AJ, Coxon FP, Ebetino FH, et al (2010) Fluorescent risedronate analogues reveal bisphosphonate uptake by bone marrow monocytes and localization around osteocytes in vivo. *J Bone Miner Res* 25:606–616
16. Lewiecki EM, Miller PD (2007) Renal safety of intravenous bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Drug Saf* 6:663–672
17. Tan AJ, del Pino-Montes J, Ralston SH, Corral-Gudino L (2017) Bisphosphonates for Paget’s disease of bone in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. doi: 10.1002/14651858.CD004956.pub3

18. Howie RN, Borke JL, Kurago Z, et al (2015) A Model for Osteonecrosis of the Jaw with Zoledronate Treatment following Repeated Major Trauma. PLOS ONE 10:e0132520
19. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V (2005) Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. J Oral Maxillofac Surg 63:1567–1575
20. Thumbigere-Math V, Tu L, Huckabay S, Dudek AZ, Lunos S, Basi DL, Hughes PJ, Leach JW, Swenson KK, Gopalakrishnan R (2012) A retrospective study evaluating frequency and risk factors of osteonecrosis of the jaw in 576 cancer patients receiving intravenous bisphosphonates. Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials 35:386–392
21. Almășan HA, Băciuț M, Rotaru H, Bran S, Almășan OC, Băciuț G (2011) Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates. Discussion over 52 cases. Romanian J Morphol Embryol Rev Roum Morphol Embryol 52:1233–1241
22. Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ (2007) Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. J Oral Maxillofac Surg 65:2397–2410
23. Ruggiero SL (2007) Guidelines for the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). Clin Cases Miner Bone Metab 4:37–42
24. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O’Ryan F (2014) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. J Oral Maxillofac Surg 72:1938–1956
25. Berg B-I, Mueller AA, Augello M, Berg S, Jaquiéry C (2016) Imaging in Patients with Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ). Dent J. doi: 10.3390/dj4030029
26. Fleisher KE, Welch G, Kottal S, Craig RG, Saxena D, Glickman RS (2010) Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology 110:509–516
27. Guggenberger R, Fischer DR, Metzler P, Andreisek G, Nanz D, Jacobsen C, Schmid DT (2013) Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw: Comparison of Disease Extent on Contrast-Enhanced MR Imaging, [18F] Fluoride PET/CT, and Conebeam CT imaging. Am J Neuroradiol 34:1242–1247
28. Sanford B, Paul DM (2009) Perspective: Assessing the Clinical Utility of Serum CTX in Postmenopausal Osteoporosis and Its Use in Predicting Risk of Osteonecrosis of the Jaw - Baim - 2009 - Journal of Bone and Mineral Research - Wiley Online Library. J Bone Miner Res Volume24:Pages 561-574
29. BUCUR A, DINCĂ O, TOTAN C, VLĂDAN C, BUCUR M-B, MECULESCU M, DERIOIU M (2011) Osteonecroza oaselor maxilare consecutivă terapiei cu bifosfonați. Viata Medicala 1100:
30. Dincă O, Bucur A Actualități în abordarea patologiei chirurgicale oro-maxilo-faciale – Societatea de Stomatologie Estetică din România. Programul Sect. Dezvoltarea Resur. Um. 2007 - 2013
31. Matsui A, Kurihara J, Morishima H, Suzuki H, Sato S, Yamauchi K, Takahashi T (2015) Medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A retrospective survey of a series of patients treated according to the AAOMS guidelines. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol 27:757–763
32. Ohbayashi Y, Miyake M, Sawai F, Minami Y, Iwasaki A, Matsui Y (2013) Adjunct teriparatide therapy with monitoring of bone turnover markers and bone scintigraphy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 115:e31–e37

33. Epstein MS, Wicknick FW, Epstein JB, Berenson JR, Gorsky M (2010) Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 110:593–596
34. Pautke C, Bauer F, Bissinger O, et al (2010) Tetracycline bone fluorescence: a valuable marker for osteonecrosis characterization and therapy. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg* 68:125–129
35. Sharawy M, Misch CE, Weller N, Tehemar S (2002) Heat generation during implant drilling: The significance of motor speed. *J Oral Maxillofac Surg* 60:1160–1169
36. Stübinger S, Kuttenger J, Filippi A, Sader R, Zeilhofer H-F (2005) Intraoral piezosurgery: preliminary results of a new technique. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg* 63:1283–1287
37. Gabrić Pandurić D, Bago I, Katanec D, Zabkar J, Miletić I, Anić I (2012) Comparison of Er:YAG laser and surgical drill for osteotomy in oral surgery: an experimental study. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg* 70:2515–2521
38. Wang FS, Yang KD, Chen RF, Wang CJ, Sheen-Chen SM (2002) Extracorporeal shock wave promotes growth and differentiation of bone-marrow stromal cells towards osteoprogenitors associated with induction of TGF-beta1. *J Bone Joint Surg Br* 84:457–461
39. Forriol F, Solchaga L, Moreno JL, Canadell J (1994) The effect of shockwaves on mature and healing cortical bone. *Int Orthop* 18:325–329
40. Tamma R, dell’Endice S, Notarnicola A, Moretti L, Patella S, Patella V, Zallone A, Moretti B (2009) Extracorporeal Shock Waves Stimulate Osteoblast Activities. *Ultrasound Med Biol* 35:2093–2100
41. Vulpiani MC, Vetrano M, Trischitta D, Scarcello L, Chizzi F, Argento G, Saraceni VM, Maffulli N, Ferretti A (2012) Extracorporeal shock wave therapy in early osteonecrosis of the femoral head: prospective clinical study with long-term follow-up. *Arch Orthop Trauma Surg* 132:499–508
42. Kong F, Liang Y, Qin S, Li J, Li X (2010) [Clinical application of extracorporeal shock wave to repair and reconstruct osseous tissue framework in the treatment of avascular necrosis of the femoral head (ANFH)]. *Zhongguo Gu Shang China J Orthop Traumatol* 23:12–15
43. CHOUKROUN J, DISS A, Binderman I, CHENAITIA H, Mariottini JP Use of shock waves for the treatment of osteonecrosis of the mandible. A non-invasive approach.
44. Albanese A, Licata ME, Polizzi B, Campisi G (2013) Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. *Immun Ageing A* 10:23
45. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolp BW, Moon RE, Piantadosi CA (2012) What Is the Role of Hyperbaric Oxygen in the Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Randomized Controlled Trial of Hyperbaric Oxygen as an Adjunct to Surgery and Antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg* 70:1573–1583
46. Porcaro G, Amosso E, Scarpella R, Carini F (2015) Doxycycline fluorescence-guided Er:YAG laser ablation combined with Nd:YAG/diode laser biostimulation for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 119:e6–e12
47. Shibahara T, Morikawa T, Yago K, Kishimoto H, Imai Y, Kurita K (2018) National Survey on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws in Japan. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg* 76:2105–2112