

MODULO RICHIESTE AUTORE

	Rivista: IOS	Si prega di trasmettere questo modulo per e-mail o per fax a:
	Articolo numero: 88	Paola Farina - e-mail: p.farina@elsevier.com Fax: +39 02 93661579 or +39 02 88184.342

Egregio Prof./Dott.

Nella preparazione del suo manoscritto per l'impaginazione sono stati riscontrati alcuni problemi nel testo che abbiamo dettagliato nella sezione Domande e/o segnalazioni* (vedi sotto). La invitiamo a effettuare un attento controllo della bozza, inserendo le revisioni direttamente nel file PDF oppure nella sezione Risposte Autore** (v. sotto). Le revisioni possono essere trasmesse anche via mail o in un file di word separato dettagliando il n. di pg, colonna e riga dove effettuare le correzioni o trascrivendole nel PDF cartaceo e inviandole per fax ai numeri sopra indicati. La invitiamo a consultare il sito: <http://www.elsevier.com/artworkinstructions> nel caso le immagini o i tratti a corredo del testo necessitano di particolari requisiti tecnici.

Utilizzo dei file elettronici (a cura di ELSEVIER)

Si segnala che il file elettronico dell' articolo e/o le immagini non erano elaborabili; abbiamo pertanto proceduto:

- Scannerizzando (parte) del suo articolo Ridigitando (parte) del suo articolo
 Scannerizzando le immagini

Domande e/o segnalazioni

Voci bibliografiche non citate nel testo: Per favore, si assicuri che tutti i riferimenti bibliografici citati in Bibliografia siano stati inseriti nel testo. Inserisca nel testo le voci omesse oppure le elimini dalla lista bibliografica alla fine del lavoro.		
Riferimenti bibliografici non citati in Bibliografia: Per favore, si assicuri che tutte le voci bibliografiche citate nel testo siano presenti nella sezione Bibliografia alla fine del lavoro. Inserisca in bibliografia le voci omesse oppure le elimini dal testo.		
Segnalazioni nell'articolo	*Domande/segnalazioni	**Risposte Autore
	Nessuna domanda.	

La ringraziamo per la sua cortese collaborazione.

**Ricevuto il:**

23 luglio 2011

Accettato il:

19 settembre 2011

Disponibile online:

xx xx xxxx

Osteonecrosi spontanea dei mascellari in relazione all'assunzione di bisfosfonati endovenosi: caso clinico

Spontaneous osteonecrosis of the jaws related to intravenous bisphosphonate therapy: a case report

F. Carini^a, K. Pavanello^b, V. Pisapia^{b,*}, G. Gatti^c, G. Porcaro^d

^a Responsabile Reparto di Chirurgia Odontostomatologica, Scuola di Specializzazione in Chirurgia Odontostomatologica, Università degli Studi Milano-Bicocca, Monza

^b Laureato in Odontoiatria e Protesi Dentaria Scuola di Specializzazione in Chirurgia Odontostomatologica, Università degli Studi Milano-Bicocca, Monza

^c Specializzando presso la Scuola di Specializzazione in Chirurgia Odontostomatologica, Università degli Studi Milano-Bicocca, Monza

^d Specialista in Chirurgia Odontostomatologica, Scuola di Specializzazione in Chirurgia Odontostomatologica, Università degli Studi Milano-Bicocca, Monza

Parole chiave:

Bisfosfonati endovenosi
Osteonecrosi
dei mascellari
Osteonecrosi spontanea
Tumore maligno
Trattamento non
chirurgico dell'ONJ

Key words:

Intravenous
bisphosphonates
Osteonecrosis of the jaw
Spontaneous
osteonecrosis
Malignancy
Nonsurgical treatment
of ONJ

***Autore di riferimento:**

kv.pavapia@gmail.com
(V. Pisapia)

Riassunto

Obiettivi: L'osteonecrosi dei mascellari (*osteonecrosis of the jaw*, ONJ) rappresenta un possibile effetto collaterale connesso all'assunzione dei bisfosfonati. L'incidenza di ONJ tra i pazienti che ricevono bisfosfonati per via endovenosa (e.v.) supera quella registrata nei pazienti trattati con bisfosfonati orali. L'obiettivo di questo studio è documentare la possibilità di sviluppo spontaneo di osteonecrosi dei mascellari in relazione all'assunzione di bisfosfonati endovenosi. **Materiali e metodi:** Si descrive un caso clinico di osteonecrosi mandibolare spontanea in una paziente sottoposta ad avulsioni chirurgiche prima dell'inizio del trattamento con bisfosfonati. **Risultati:** Nel presente caso clinico l'esposizione ossea si è risolta, mostrando così che i pazienti con ONJ, in terapia con bisfosfonati e.v. e in presenza di altri fattori di rischio possono guarire in modo adeguato con una terapia tempestiva e appropriata.

Conclusioni: I pazienti che devono essere sottoposti a terapia con bisfosfonati e.v. devono essere informati dei potenziali rischi e inseriti

Abstract

Objectives: Osteonecrosis of the jaw (ONJ) is one of the multiple side effects of bisphosphonate therapy. The incidence of ONJ among patients receiving intravenous (IV) bisphosphonates exceeds that recorded in patients treated with oral bisphosphonates. We report a case of spontaneous ONJ related to intravenous administration of bisphosphonates.

Materials and methods: We describe a case of spontaneous mandibular osteonecrosis in a female patient who underwent dental surgery before beginning therapy with bisphosphonates.

Results: The patient's bone exposure was resolved, which illustrates that prompt, effective treatment can produce cures in patients with ONJ on IV bisphosphonate therapy and with other risk factors.

Conclusions: Patients scheduled to undergo IV bisphosphonate therapy should be informed of its potential risks and treated in accordance with a precise therapeutic procedure that includes a dental evaluation before treatment. This approach ensures rapid resolution of possible

V. Pisapia et al.

all'interno di un iter terapeutico ben preciso che garantisca una valutazione dentale prima del trattamento e un'attenta e rapida soluzione delle eventuali complicanze mediante il consulto e la collaborazione delle diverse branche mediche specialistiche.

© 2011 Elsevier Srl. Tutti i diritti riservati.

treatment-related complications via consultation and collaboration of various medical specialists.

© 2011 Elsevier Srl. All rights reserved.

CLINICAL IMPLICATIONS

La ONJ è una complicanza correlata all'assunzione di bisfosfonati di cui medici e odontoiatri devono essere informati. La prudenza è oltre modo necessaria se si impiegano pamidronato e acido zoledronico, che risultano tra i principali fattori di rischio. L'approccio e la risoluzione di tale lesione non sempre sono di semplice gestione. Il presente caso propone un trattamento di tipo non chirurgico volto ad alleviare il dolore e a ridurre la dimensione della lesione, l'infiammazione e/o l'infezione dei tessuti duri e molli. Nel futuro, nuovi studi ed esperimenti clinici potrebbero rivolgersi verso l'accertamento dell'efficacia a lungo termine di un trattamento conservativo della lesione osteonecrotica che, in questo caso e in altri riportati in letteratura, sembrerebbe aver dato buoni risultati.

ONJ is a complication of bisphosphonate therapy that doctors and dentists should be aware of. Special care is warranted when prescribing pamidronic or zoledronic acid, which are the main risk factors for ONJ. Successful management of this complication is not always simple. This report suggests a nonsurgical treatment aimed at alleviating pain and reducing lesion size, soft and hard tissue inflammation and/or infection. Future studies should assess the long-term efficacy of conservative forms of treatment for osteonecrosis, which (in this case and others) seem to lead to good results.

Introduzione

I bisfosfonati endovenosi (e.v.) comprendono l'acido clodronico, l'acido pamidronico e l'acido zoledronico. A oggi i più efficaci a livello clinico sono i derivati nitrogenati o aminobisfosfonati (bisfosfonati endovenosi di seconda generazione, ovvero l'acido pamidronico e l'acido zoledronico), i quali, come affermano Magremanne et al. [1], sono da 10 a 100 volte più efficaci dei derivati non nitrogenati (bisfosfonati endovenosi di prima generazione) [2]. La loro azione si esplica attraverso l'induzione dell'apoptosi osteoclastica e l'interruzione del riassorbimento osteoclastico di osso mineralizzato e di cartilagine. Essi si fissano ai cristalli di idrossiapatite

e vengono incorporati definitivamente nella matrice ossea [3,4].

Gli aminobisfosfonati, grazie alle loro proprietà antiangiogeniche e alla loro capacità di bloccare l'invasione tumorale, hanno un effetto diretto sui tumori: inducono l'apoptosi cellulare e impediscono l'adesione delle cellule maligne alla matrice extracellulare dell'osso [5,6]. Le loro indicazioni riguardano il trattamento dell'ipercalcemia moderata o grave associata ai processi tumorali, metastasi osteolitiche associate al carcinoma della mammella, mieloma multiplo e a tutti i tumori solidi [1,7,8]. Consentono la riduzione del dolore osseo, dell'ipercalcemia, del rischio di fratture, permettendo un decremento del ricorso a radioterapia o chirurgia ossea, con un correlato aumento della qualità di vita.

L'evento avverso più comunemente riportato, associato ai bisfosfonati e.v. somministrati in congiunzione alla terapia del cancro, è una breve reazione di fase acuta, caratterizzata da sintomi simil-influenzali. Altre complicanze includono insufficienza renale, sindrome nefrosica, squilibrio elettrolitico, ipocalcemia e osteonecrosi dei mascellari (ONJ) [3,9].

La ONJ da bisfosfonati, descritta per la prima volta nel 2003 da Marx [10], è definita come una patologia che si manifesta a carico delle ossa mascellari, originando dall'osso alveolare ed estendendosi successivamente all'osso basale o al ramo. Questo può essere giustificato, come riferito da Dixon et al. [8], dalla maggior velocità di rimodellamento dell'osso a livello della cresta alveolare rispetto a quella di altri siti ossei con conseguente incremento dell'uptake di bisfosfonati in tale sede.

La manifestazione clinica consiste in una lesione simile all'osteoradionecrosi, sebbene i pazienti non siano stati sottoposti a terapia radiante. A tal proposito, alcuni autori parlano di *osteochemionecrosi* [11,12]. L'aspetto clinico consiste in osso necrotico esposto senza evidenza di guarigione per almeno otto settimane nella zona maxillo-facciale, associato a ulcerazione della mucosa orale. Il sintomo più importante è il dolore, che in alcuni casi è molto intenso, anche se la lesione iniziale può essere asintomatica. Altri sintomi comuni sono la perdita di denti e dolore e gonfiore gengivali [12].

Sebbene diverse indagini abbiano mostrato una possibile connessione tra la ONJ e i bisfosfonati orali, l'incidenza rimane considerevolmente minore tra questi pazienti rispetto a quelli che ricevono bisfosfonati e.v. [13]. Tra i più importanti fattori predisponenti per la ONJ si considerano il tipo, la dose totale e la durata della terapia con bisfosfonati, nonché, anche se meno frequentemente, fattori che modificano la vascolarizzazione locale, come le emoglobinopatie, i disordini metabolici, il LES, fattori ambientali e sociali (tabacco e alcol), la gravidanza, un'età superiore a 60 anni e il sesso femminile [1]. Una storia di chirurgia dentale, trauma o infezione è stata ipotizzata essere un fattore precipitante [3,12].

Questo caso clinico descrive un'osteonecrosi dei mascellari spontanea, identificata in una paziente sottoposta ad avulsioni chirurgiche prima dell'inizio del trattamento con bisfosfonati.

Caso clinico

In data 25/11/2009 si è presentata alla nostra attenzione, presso la Clinica Odontoiatrica dell'ospedale "S. Gerardo" di Monza, la signora P.G., di 48 anni, sotto richiesta del suo oncologo. Quest'ultimo, in data 19/11/2009 aveva programmato chemioterapia con taxolo settimanale più bevacizumab e terapia con acido zoledronico in considerazione del quadro di neoplasia in evoluzione, dell'età, delle condizioni generali e dei pregressi trattamenti cui la paziente era stata sottoposta. Si trattava infatti di una paziente oncologica che era stata trattata già nel 2006 con intervento combinato chirurgico-chemioterapico a causa di un carcinoma duttale infiltrante a livello della mammella destra. Il suddetto trattamento era stato associato a terapia ormonale con LHRH analogo trimestrale e letrozolo, 1 cp/die.

In seguito al riscontro di progressione tumorale a livello della cresta iliaca sinistra, nel giugno 2009 la paziente era stata sottoposta a RT mediante tecnica 3D conformazionale con due campi AP-PA di fotoni X 18 MV per una dose di 39 Gy su 13 frazioni. La chemioterapia programmata dall'oncologo nel novembre 2009 mirava al trattamento dei multipli secondarismi ossei riscontrabili nell'esame TC/PET datato settembre 2009.

Durante la visita odontoiatrica, agli esami clinico e radiografico, è stata rilevata edentulia parziale e compromissione severa degli elementi 26, 28, 31, 32, 41, 46 e 47 (fig. 1).

Il consenso informato alla procedura chirurgica è stato firmato dalla paziente e si è quindi proceduto all'esecuzione delle estrazioni programmate: gli elementi 28, 26 e 46 in data 2/12/2009 e gli elementi 32, 31, 41 e 47 in data 9/12/2009. Al momento della rimozione delle suture è stata valutata la qualità della guarigione

Fig. 1



Fig. 1

Situazione clinica iniziale.

V. Pisapia et al.

Fig. 2

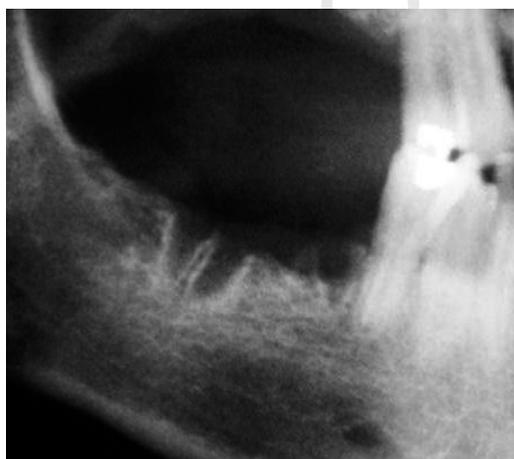
Situazione clinica a distanza di 14 giorni dall'intervento.

Fig. 2**Fig. 3**

Osteonecrosi.

Fig. 3**Fig. 4**

Particolare ingrandito dell'ortopantomografia eseguita a cinque mesi dall'intervento che mostra osteorarefazione in sede 46, 47.

Fig. 4**Fig. 5**

Sezione panorex della TC con Dentascan a distanza di cinque mesi dall'avulsione.

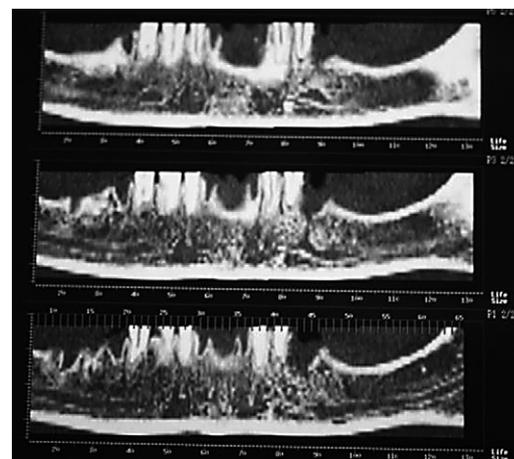
dei tessuti, che è risultata nella norma (*fig. 2*).

A guarigione completata, la paziente ha iniziato la terapia prescritta dall'oncologo, che comprendeva la somministrazione di acido zoledronico 4 mg e.v.

È stato fissato un successivo controllo a distanza di due mesi, durante il quale non sono state apprezzate alterazioni mucosali. In questo arco temporale (dicembre 2009), la paziente è stata sottoposta a trattamento radioterapico dorsale per una dose di 8Gy in una seduta con fotoni X 15 MV dopo il riscontro radiografico di un nodulo ipoecogeno di 14 mm al QSI destro. Contestualmente, è stato eseguito un trattamento radioterapico su rachide cervicale per una dose totale di 20Gy in cinque sedute con fotoni X 6 MV.

Durante il controllo odontoiatrico effettuato a tre mesi di distanza dal precedente, l'ispezione intraorale ha permesso di scoprire un'area di esposizione ossea in sede 46, 47, edema ed eritema dei tessuti molli, accompagnati da essudato sieroso e alitosi (*fig. 3*). La paziente non presentava né febbre né linfadenopatia, era asintomatica e inconsapevole dell'esposizione ossea.

L'aspetto della lesione, la sintomatologia riferita, l'anamnesi positiva per metastasi ossee da carcinoma mammario con concomitante assunzione di acido zoledronico (4 mg e.v.) e gli esami radiografici più recenti (OPT e TC) deponevano per una diagnosi di osteonecrosi da bisfosfonati. Si evidenziava infatti un'osteorarefazione in corrispondenza della regione molare del quarto quadrante, compatibile con una mancata guarigione degli alveoli postestrattivi (*figg. 4 e 5*). All'anamnesi e all'esame intraorale,

Fig. 5

inoltre, non si identificavano altri fattori locali irritanti, traumatici o predisponenti all'insorgenza di lesioni di tale tipo. È importante ricordare che la paziente, prima dell'avulsione degli elementi dentari severamente compromessi, non era mai stata sottoposta a terapia radiante di testa e collo.

È stata dunque prescritta una terapia antibiotica sistemica costituita da amoxicillina e acido clavulanico 500mg ogni 8 ore per 15 giorni, associata a metronidazolo 250mg ogni 8 ore per 15 giorni e sciacqui di clorexidina allo 0,2%. In seguito però alle problematiche sistemiche che si sono manifestate, legate alla stadio di sviluppo del carcinoma e alla chemioterapia cui è stata sottoposta, la paziente è stata ricoverata presso l'Azienda Ospedaliera "S. Gerardo". Durante i giorni di ricovero, data la difficoltà personale della paziente ad assumere farmaci per via orale, è stata interrotta dopo otto giorni l'antibiotico-terapia per via orale, sostituendola con la somministrazione per via parenterale di ampicillina associata a cortisone per 10 giorni. Il cortisone svolge infatti un eccellente ruolo di antinfiammatorio e antiedemigeno, contrastando dunque due tra le condizioni favorevoli allo sviluppo di ONJ.

Terminato il ricovero ospedaliero, la paziente si è ripresentata alla nostra attenzione per un controllo clinico e radiografico. Dall'esame clinico è stato possibile osservare come la terapia antibiotica assunta dalla paziente abbia contribuito alla risoluzione della lesione (fig. 6). Da allora la paziente viene sottoposta a richiami periodici trimestrali

presso il nostro reparto per poter monitorare la situazione ed eventualmente intervenire in modo tempestivo.

Gli autori dichiarano che lo studio presentato è stato realizzato in accordo con gli standard etici stabiliti nella Dichiarazione di Helsinki e che il consenso informato è stato ottenuto da tutti i partecipanti prima del loro arruolamento allo studio.

Discussione

La paziente del caso clinico riportato stava assumendo acido zoledronico da meno di cinque mesi nel momento in cui si è manifestata la lesione ossea. Nel presente caso, il motivo dell'insorgenza di ONJ era associabile ai seguenti fattori di rischio, concomitanti all'assunzione di bisfosfonati per via endovenosa: chemioterapia, carcinoma della mammella con metastasi ossee e assunzione di corticosteroidi. Diversi studi hanno già riportato la connessione tra ONJ e chemioterapia: Statz et al. [3,14] riportano una rassegna di 225 pazienti in cura con bisfosfonati di IV generazione e affetti da ONJ, in cui il 74,5% veniva sottoposto a chemioterapia e di cui il 38,2% assumeva anche steroidi.

Una maggiore incidenza di ONJ è stata segnalata nei pazienti con neoplasia, in particolare in quelli affetti da mieloma multiplo e carcinoma della mammella [15–18]. Nel caso in esame non si rileva la presenza concomitante di fattori precipitanti.

Il tipo di bisfosfonato potrebbe giocare un ruolo nello sviluppo della ONJ. Questa complicità è stata infatti descritta esclusivamente dopo la somministrazione dei bisfosfonati acido pamidronico e zoledronico. Il rischio cumulativo di sviluppare ONJ è significativamente maggiore con trattamento con acido zoledronico [19] rispetto ad acido pamidronico o acido pamidronico associato ad acido zoledronico [15–17]. La ragione di questa differenza è sconosciuta [18].

Nel presente caso clinico, l'esposizione ossea si è risolta, mostrando così che pazienti con ONJ in terapia con bisfosfonati e.v. e in presenza di altri fattori di rischio possono guarire in modo adeguato con una terapia tempestiva e appropriata. Dallo studio di Thumbigere et al. [15] emerge che le lesioni

Fig. 6



Fig. 6

Situazione clinica a distanza di sei mesi dall'avulsione.

V. Pisapia et al.

spontanee, oltre a essere di dimensioni inferiori, presentano una migliore risposta al trattamento. La gestione della paziente in esame è stata diretta ad alleviare e a ridurre l'infiammazione dei tessuti duri e molli. Il trattamento è stato di tipo non chirurgico e ha incluso terapia antibiotica associata a risciacquo della lesione con una soluzione antimicrobica. La paziente è stata inoltre istruita a migliorare la propria igiene orale.

Conclusioni

La ONJ è una complicanza correlata all'assunzione di bisfosfonati di cui medici e odontoiatri devono essere informati [1]. La prudenza è oltre modo necessaria se si impiegano acido pamidronico e zoledronico. L'efficacia di questi farmaci, tuttavia, è sostenuta dall'importante diminuzione di dolore e fratture a livello dello scheletro extraorale e dal netto incremento della qualità di vita che essi determinano. I pazienti candidati a questa terapia devono essere informati dei potenziali rischi e sottoposti a una valutazione dentale. Gli odontoiatri devono collaborare con i medici per ridurre al minimo i rischi di ONJ.

I pazienti ai quali sia stata diagnosticata un'osteonecrosi dei mascellari devono essere inseriti all'interno di un iter terapeutico ben preciso che garantisca loro un'attenta e rapida soluzione delle eventuali complicanze connesse alle cure a cui vengono sottoposti, mediante il consulto e la collaborazione delle diverse branche mediche specialistiche. Tali pazienti devono poi essere inseriti in programmi di follow-up in modo da monitorare lo stato di raggiunta e di conservata salute dei tessuti orali nel tempo.

Nel futuro, nuovi studi ed esperimenti clinici potrebbero rivolgersi verso l'accertamento dell'efficacia a lungo termine di un trattamento conservativo della lesione osteonecrotica che, in questo caso e in altri riportati in letteratura [1,3,15], sembrerebbe aver dato buoni risultati. Sarebbe inoltre interessante sviluppare un'analisi più dettagliata della correlazione di ciascun fattore di rischio e comparsa di ONJ spontanea su un campione di studio più ampio. E ancora, poiché il rischio di ONJ aumenta con l'aumentare del dosaggio e della durata della terapia, sarebbe necessario che studi futuri determinassero dose

ottimale, lunghezza e frequenza della terapia con bisfosfonati per massimizzare i benefici e ridurre al minimo gli effetti avversi. Particolare attenzione potrebbe essere posta all'impatto che un'eventuale interruzione del farmaco avrebbe sull'evoluzione della necrosi.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non aver nessun conflitto di interessi.

Finanziamenti allo studio

Gli autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti istituzionali per il presente studio.

Bibliografia

- Magremanne M, Vervae C, Dufrasne L. Bisphosphonates et osteo(chimio)nécrose maxilla-mandibulaire. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2006;107:423-8.
- Marx R. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
- Statz TA, Guthmiller JM, Humbert LA, Johnson G. Intravenous bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *J Periodontol* 2007;78:2203-8.
- Fleish H. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res* 2002;4:30-4.
- Green JR. Bisphosphonates: preclinical review. *Oncologist* 2004;9:3-13.
- Heymann D, Ory B, Gouin F, Green JR. Bisphosphonates: new therapeutic agents for the treatment of bone tumors. *Trends mol Med* 2004;10:337-43.
- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-34.
- Dixon RB, Tricker ND, Garetto LP. Bone turnover in elderly canine mandible and tibia. *J Dent Res* 1997;76:336 (Abstract 2579).
- Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol* 2006;17:897-907.

10. Marx RE. Pamidronate- (Aredia) and zoledronate (Zometa)-induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
11. Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonates osteochemionecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:682-9.
12. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:2-12.
13. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative (corrected) review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-61.
14. Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorken JB. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy. *Ann Oncol* 2006;17:1197-204.
15. Thumbigere V, Sabino M, Gopalakrishnan R, Huckabay S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical features, risk factors, management and treatment outcomes of 26 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:1904-13.
16. Dunstan CR, Felsenberg D, Seibel MJ. Therapy insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:42-55.
17. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008;23:826-36.
18. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23:8580-7.
19. Haidar A, Jønler M, Folkmar TB, Lund L. Bisphosphonates (zoledronic acid)-induced osteonecrosis of the jaw. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43:442-4.

UNCORRECTED PROOF