

ОСТЕОНЕКРОЗ ЩЕЛЕПИ, АСОЦІЙОВАНИЙ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ БІСФОСФОНАТІВ, В ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ: ГІСТОПАТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Волос Л.І. <https://orcid.org/0000-0002-1733-589X>
Столяр Г.Л. <https://orcid.org/0000-0002-9454-8442>

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна
Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівське обласне патологоанатомічне бюро»

Liliya.volos@gmail.com

Актуальність. Остеонекроз щелепи, пов'язаний із застосуванням бісфосфонатів, таких як золедроновна кислота, виникає у хворих на злоякісні пухлини з метастатичним ураженням кісток і є важким ускладненням, яке значно знижує якість життя та виживання пацієнтів.

Ціль: встановити патоморфологічні особливості бісфосфонатного остеонекрозу щелепи, асоційованого із золедроновною кислотою, у пацієнтів з онкологічною патологією та метастатичним ураженням кісток.

Матеріали та методи. Проведене патоморфологічне дослідження хірургічних зразків, отриманих від пацієнтів після секвестрєктомії щелепи з бісфосфонатним остеонекрозом в клініці хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Пацієнти отримували внутрішньовенно золедроновну кислоту для лікування метастазів у кістках; в одному випадку основним діагнозом був рак передміхурової залози, в іншому випадку – рак нирки, причому у пацієнтів не було онкологічного захворювання щелеп і хворі не проходили променевою терапією в цій ділянці в минулому. Зразки тканин щелепи, забрані після хірургічного лікування, фіксували в 10% нейтральному забуференому розчині формаліну, проводили декальцинацію з наступним зневодненням у спиртах зростаючої концентрації і заливкою в парафін за стандартною методикою. З парафінових блоків зі зразками тканини на ротаційному мікротомі Leica RM2235 виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5 ± 1 мкм, які наносили на предметні скельця з адгезивним покриттям. Для морфологічної діагностики препарати фарбували гематоксилін-еозином за стандартною методикою. Гістологічну оцінку операційного матеріалу проводили із застосуванням універсального оптичного мікроскопа Leica DM750 (Leica Microsystems GmbH).

Результати. Бісфосфонатний некроз щелепи виявляється переважно в нижніх щелепах і на пізніх стадіях його розвитку, причому тригерним фактором часто є видалення зубів. Патогістологічне дослідження фрагментів, зібраних після хірургічного лікування шляхом секвестрєктомії, встановило розширені міжкісткові лакуни, остеони в стані некробіозу-некрозу, відсутність остеобластів та остеокластів, наявність безструктурного детриту, в тому числі в розширених лакунах з геморагіями. Морфологічними ознаками була відсутність запального інфільтрату та бактеріальних колоній і судинної реакції.

Висновок. Бісфосфонатний некроз щелепи, що виникає у хворих на злоякісні пухлини, які отримують золедроновну кислоту, є прогностично не сприятливою ознакою перебігу захворювання. Ризик розвитку остеонекрозу, а також його ускладнень потрібно контролювати шляхом ретельного моніторингу пацієнтів, які отримують лікування бісфосфонатами, у стоматологічних клініках.

Ключові слова: щелепа, резорбція кістки, Гаверсові канали, остеони, остеобласти, остеокласти, остеонекроз, бісфосфонат, золедроновна кислота, онкологія, секвестрєктомія, детрит, гістопатологія.

Актуальність. Злоякісні онкологічні захворювання, такі як рак передміхурової і грудної залози, рак легень, нирок, сечового міхура, шлунково-кишкового тракту, множинна мієлома, які перебігають з метастатичним ураженням кісток, а також остеопороз, гіперкальціємія і хвороба Педжета є станами, що викликають остеорезорбцію у пацієнтів [1].

Лікування таких ускладнень спрямовані на застосування антирезорбтивних та антиангіогенних препаратів, таких як золедренова кислота, ін'єкційний бісфосфонат [2]. Бісфосфонати, які є синтетичними аналогами неорганічних пірофосфатів, що містяться в кістковому матриксі, діють шляхом пригнічення резорбції кістки [3], накопичуючись у лакунах резорбції, розташованих поблизу остеокластів. Під час резорбції кістки бісфосфонати вивільняються локально та поглинаються остеокластами, що призводить до гальмування дозрівання остеокластів, послаблення їх активності і апоптозу [4]. Бісфосфонати не відновлюють наявне пошкодження кістки, але допомагають запобігти утворенню нових літичних уражень. У фізіологічних умовах нормальний ріст і підтримка кістки включає тісно пов'язаний процес резорбції кістки остеокластами та ремоделювання остеобластами.

За даними авторів, у хворих із злоякісними пухлинами терапія золедреновою кислотою при метастазах у кістки може тривати кілька років, і зазвичай препарат призначають щомісяця внутрішньовенно в дозі 4 мг у комбінації з кортикостероїдами [5]. Побічним ефектом і серйозним ускладненням застосування азотомісних бісфосфонатів є бісфосфонатний остеонекроз щелепи [6, 7].

Першим спеціалістом, який повідомив про розвиток остеонекрозу щелеп, був професор хірургії та керівник відділу стоматологічної та щелепно-лицевої хірургії медичної школи Міллера Університету Маямі (США, Флорида) Роберт Е. Маркс, який опублікував у 2003 році першу статтю про несприятливий ефект, що виникає в метастазах кісток у пацієнтів, яких лікували бісфосфонатами, і першим дав визначення процесу, який зараз відомий у всьому світі як остеонекроз бісфосфонатеїну у щелепі [8].

Згодом Американська асоціація щелепно-лицевих хірургів (AAOMS) у 2007 році [9] сформулювала визначення остеонекрозу як бісфосфонатний остеонекроз щелепи. У 2014 році Американська асоціація щелепно-лицевих хірургів змінила назву на медикаментозний остеонекроз щелепи, оскільки цей несприятливий ефект також спостерігався при застосуванні інших типів антирезорбтивних препаратів (інгібітори ліганд рецептора-активатора ядерного фактора-каппа В) та антиангіогенної терапії не лише бісфосфонатами [10]. Варто зазначити, що ліганд рецептор-активатор ядерного фактора-каппа В є кінцевим медіатором здійснюваної остеокластами резорбції кісткової тканини.

Остеонекроз щелепи, пов'язаний із застосуванням бісфосфонатів, таких як золедренова кислота, виникає у хворих на рак у різних відсотках залежно від тривалості лікування (від 0,4% до 1,6% після 1 року терапії; від 0,8% до 2,1% через 2 роки; і 1,0% до 2,3% після 3 років застосування [11] і впливає на якість життя пацієнтів [12]. Він найчастіше може бути спровокований стоматологічними операціями, такими як екстракція зубів [13], а також запальними захворюваннями порожнини рота, пародонтозом, періапикальними ускладненнями карієсу зубів та демографічними, системними і генетичними факторами [14].

У той же час нерідко бісфосфонатні ураження кісткової тканини розвиваються без участі патологічно змінених зубних тканин або слизової оболонки ротової порожнини. Є ще багато невирішених питань стосовно патогенезу, проте автори вважають, що інфекції також можуть відігравати основну роль у розвитку медикаментозного остеонекрозу щелепи [15]. Необхідні подальші дослідження остеонекрозу щелепи з урахуванням гістопатологічних аспектів.

Ціль: встановити патоморфологічні особливості бісфосфонатного остеонекрозу щелепи у пацієнтів з онкологічною патологією та метастатичним ураженням кісток.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами було проведене патоморфологічне дослідження хірургічних зразків, отриманих від двох пацієнтів після секвестректомії щелепи з бісфосфонатним остеонекрозом в клініці хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Пацієнти отримували внутрішньовенно золедронову кислоту для лікування метастазів у кістках; в одному випадку основним діагнозом був рак передміхурової залози, в іншому випадку – рак нирки, причому у пацієнтів не було онкологічного захворювання щелеп, і хворі не проходили променеву терапію в цій ділянці в минулому. Після появи болю у нижній щелепі з оголенням некротизованої кістки, після клінічного та рентгенографічного підтвердження діагнозу бісфосфонатного остеонекрозу щелепи та його стадії пацієнти отримували відповідне до протоколу лікування. Хворі надали свою інформовану згоду щодо використання їх персональних та клінічних даних для дослідницьких цілей. Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Зразки тканин щелепи, забрані після хірургічного лікування, фіксували в 10% нейтральному забуференому розчині формаліну, проводили декальцинацію з наступним зневодненням у спиртах зростаючої концентрації і заливкою в парафін за стандартною методикою. З парафінових блоків зі зразками тканини на ротаційному мікротомі Leica RM2235 виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5 ± 1 мкм, які наносили на предметні скельця з адгезивним покриттям. Для морфологічної діагностики препарати фарбували гематоксилін-еозином за стандартною методикою. Гістологічну оцінку операційного матеріалу проводили із застосуванням універсального оптичного мікроскопа Leica DM750 (Leica Microsystems GmbH).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Так як медикаментозний остеонекроз щелепи, асоційований із застосуванням бісфосфонатів, є рідкісним і серйозним ускладненням у пацієнтів з онкологічною патологією та метастатичними ураженнями кісток, ми подаємо два випадки патогістологічного дослідження твердих тканин хірургічних зразків, отриманих від пацієнтів з бісфосфонатним остеонекрозом щелепи.

Випадок 1

60-річний чоловік звернувся зі скаргами на оголення кістки у ділянці нижнього моляра зліва, які з'явилися місяць тому. Під час збору анамнезу було встановлено, що 4,5 роки тому пацієнту діагностований метастатичний рак передміхурової залози, тоді ж виконано двобічну орхіектомію і призначено тривале лікування золедроновою кислотою. В клініці хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії проведене обстеження пацієнта. В ротовій порожнині виявлене оголення кістки в ділянці нижньої щелепи зліва. Пальпаторно ділянка кістки рухома, больовий симптом відсутній. Комп'ютерна томографія щелеп виявила деструкцію і резорбцію кісткової тканини нижньої щелепи зліва розмірами 12-13мм. Була встановлена 2 стадія остеонекрозу щелепи. Хворому виконано секвестректомію нижньої щелепи зліва. Післяопераційний період перебігав без ускладнень. В гістологічну лабораторію надіслано два фрагменти кісткової тканини по 12-13мм. Для гістопатологічного дослідження були виготовлені декальциновані парафінові зрізи зі зразків твердих тканин. Мікроскопічно фрагменти містили кісткову тканину з розширеними міжтрабекулярними просторами, остеонами і судинами у формі «тіней». Міжтрабекулярні простори заповнені безструктурною субстанцією без запальних клітин з локальними крововиливами (рис.1, рис.2, рис.3, рис.4). Було встановлено патогістологічний діагноз – бісфосфонатний некроз кісткової тканини без судинної та запальної реакції.

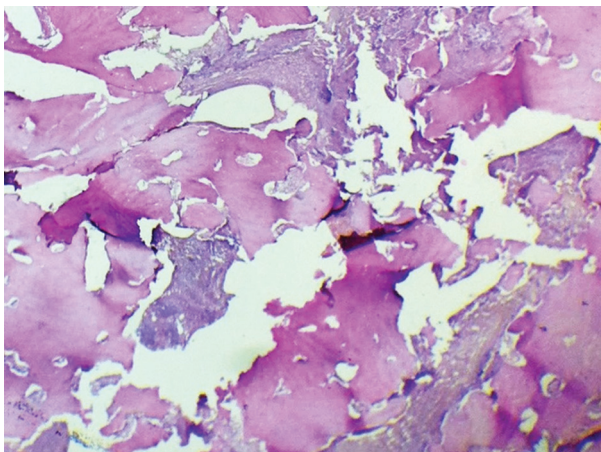


Рис. 1. Бісфосфонатний остеонекроз щелепи. Розширені міжтрабекулярні пазухи, частково заповнені безструктурною речовиною. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$

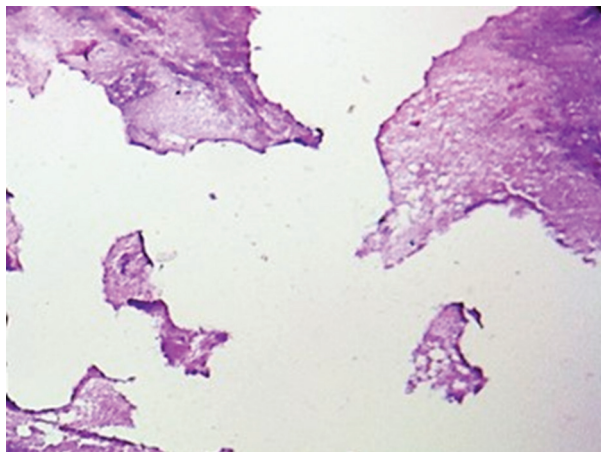


Рис. 2. Бісфосфонатний остеонекроз щелепи. Розширені міжтрабекулярні пазухи, кісткова тканина в стані некробіозу-некрозу. В окремих полях зору остеонекроз неоднорідний, з вакуольним виглядом ділянок, ніби «поїдених міллю». Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$

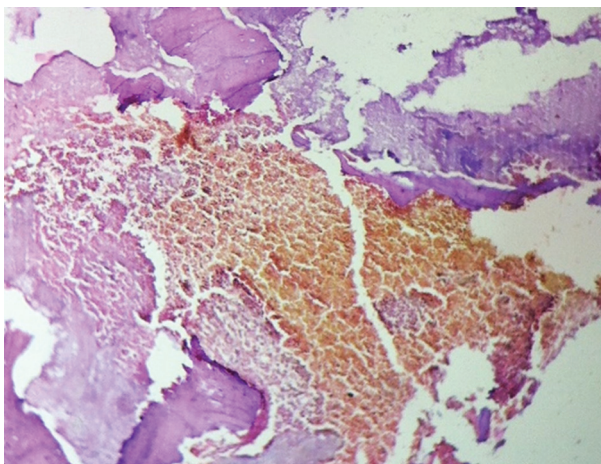


Рис. 3. Бісфосфонатний остеонекроз щелепи. Крововиливи в розширених міжтрабекулярних пазухах. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$

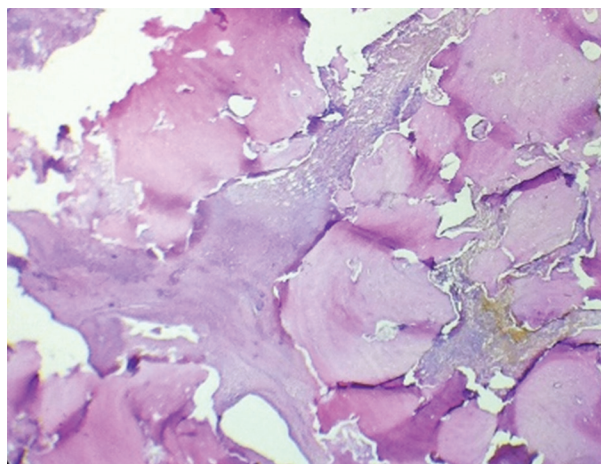


Рис. 4. Бісфосфонатний остеонекроз щелепи. Великі та нерівномірні лакуни резорбції пластинчастої кістки, тіні остеонів. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$

Випадок 2

У клініку хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії звернувся чоловік 56 років зі скаргами на оголення кістки та біль у підборідковій ділянці справа, які з'явилися три тижні тому. При вивченні анамнезу захворювання було встановлено, що у пацієнта три роки тому діагностовано метастатичний рак правої нирки, хворому внутрішньовенно призначено золедронову кислоту. На фоні лікування видалені зуби, після чого розвинувся бісфосфонатний некроз нижньої щелепи справа. В порожнині рота спостерігалось оголення кістки, що поширювалося від правого нижнього ікла до другого моляра. Ортопанорамна рентгенографія виявила прогресуючий остеоліз і пов'язаний з ним патологічний перелом нижньої щелепи справа. На КТ-зображеннях бісфосфонатний некроз нижньої щелепи виглядав як прозорі ділянки остеолізу. На момент операції

у зв'язку з наявністю патологічного перелому діагностована 3 стадія остеонекрозу нижньої щелепи. Розлади жування і больовий синдром зумовили необхідність хірургічного втручання. Хворому виконано секвестректомію підборідкової ділянки справа. В гістологічну лабораторію скеровано два фрагменти кісткової тканини 3 см та 5 см, товщиною до 1 см. Для мікроскопічного дослідження були виготовлені декальциновані парафінові зрізи зі зразків твердих тканин. При забарвленні препаратів гематоксиліном та еозином мікроскопічно у зразках кісткової тканини були типові гістологічні ознаки, включаючи вогнища некрозу з контурами стоншених кісткових балок, з розширеними міжтрабекулярними просторами, дрібними крововиливами, причому запальний інфільтрат, як і гіфи грибів, були відсутні (рис.5, рис.6, рис.7, рис.8). Патогістологічний діагноз: ареактивний некроз, остеоліз.

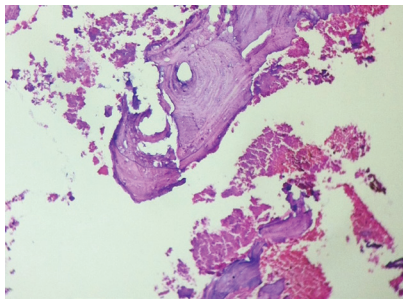


Рис. 5. Бісфосфонатний остеонекроз щелепи. Збережені окремі остеони серед детриту та крововиливів. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$

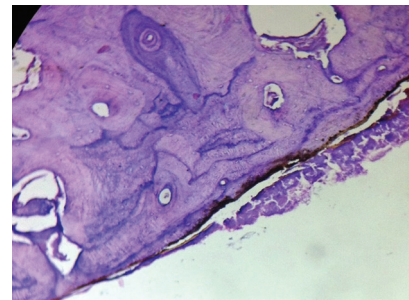


Рис. 6. Бісфосфонатний остеонекроз щелепи. Збережені остеони з базофільними лініями, прилеглим детритом та чорно-коричневим стороннім пігментом. Відцентрова резорбція кістки Гаверсових каналів, які мають широкі та нерівні контури. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$

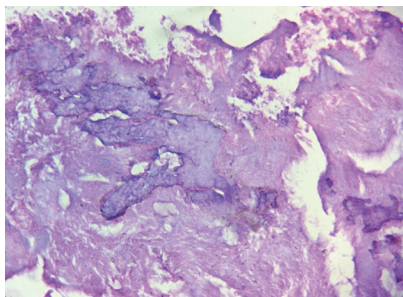


Рис. 7. Бісфосфонатний остеонекроз щелепи. Суцільний безструктурний детрит з контурами кісткових балок в стані остеолізу з відсутністю остеокластів та остеобластів. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$

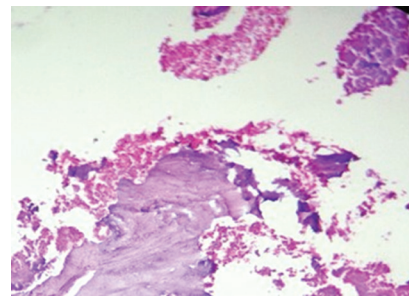


Рис. 8. Бісфосфонатний остеонекроз щелепи. Крововиливи в розширених міжтрабекулярних лакунах. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$

ДИСКУСІЯ

Бісфосфонатний остеонекроз щелепи виникає у пацієнтів із злоякісними пухлинами з кістковими метастазами і є частим ускладненням пероральної та внутрішньовенної антирезорбтивної та антиангіогенної терапії, яке іноді може прогресувати до повної деструкції щелепи [16, 17]. Поширеність бісфосфонатного остеонекрозу щелепи вища при лікуванні золедреновою кислотою порівняно з іншими бісфосфонатами [17]. У наших досліджених двох випадках бісфосфонатного некрозу щелепи пацієнти раніше щомісяця внутрішньовенно отримували золедренову кислоту з приводу асоційованих метастазів у кістках.

AlRowis зі співавтор. (2022) на підставі проведених досліджень було встановлено, що бісфосфонатний остеонекроз діагностується частіше у нижній щелепі, яка є менш васкуляризованою. Так, у 73% випадків остеонекрозом була уражена нижня щелепа, а в 22,5% випадків – верхня щелепа [18]. Крім того, було показано, що зрідка бісфосфонатний остеонекроз може виникати одночасно в обох щелепах [19]. У наших випадках локалізація бісфосфонатного некрозу була у задній ділянці нижніх щелеп і в одному з них остеонекроз розвинувся після видалення зуба. У рандомізованому дослідженні H.G. Jeong зі співавтор. (2017) повідомили про частоту бісфосфонатного некрозу після видалення зуба верхньої щелепи лише у 0,82% порівняно з частотою 5,24% після видалення зуба нижньої щелепи, реєструючи статистично значущу достовірність [20].

За результатами досліджень А. Марсіанò (2020) задня ділянка щелеп частіше уражалася бісфосфонатним некрозом, ніж передня [21]. У наших випадках також уражалися задні ділянки нижньої щелепи. Роберт Е. Маркс пояснив таке явище високим механічним навантаженням на кістку в цих зонах. Механічне навантаження спричиняє зниження секреції остеоцитами остеопротегерину та збільшене залучення остеокластів для резорбції кістки [22].

Згідно з рекомендаціями Італійського консенсусу (2020), хірургічне лікування повинне проводитися на ранніх стадіях бісфосфонат-

ного некрозу з метою зменшення хірургічної травми у пацієнтів і прискорення загоєння [23]. Клінічні дослідження показали, що хірургічне лікування за допомогою резекції кістки проводилося після виявлення несприятливого ефекту консервативного лікування [24]. Проте через серйозні наслідки резекції та складнішу реабілітацію цей тип лікування поступово був обмежений та замінений на мінімально інвазивну хірургію. У результаті замість резекцій кістки проводили секвестректомію [23]. У наших описуваних випадках хірургічне лікування включало секвестректомію разом із вишкрібанням залишкової кістки до появи кровотечі.

Гістопатологічний аналіз зібраних кісткових фрагментів проводився у пацієнтів відповідно до Італійського консенсусу 2020 [23]. Оскільки бісфосфонати починають свою діяльність на рівні Гаверсових каналів, які містять кровonosні судини, саме некроз кісткової тканини починається на рівні цих каналів. Некроз кістки починається з демінералізації, загибелі клітин остеокластів у їх лакунах, загибелі остеобластів і остеокластів і руйнування кістки до стадії тотального некрозу. У дослідженні А. Bedogni зі співавторами зразки ділянок з остеонекрозом мали велику частину нежиттєздатної кістки з рівними краями та порожніми лакунами. Остеобласти та остеокласти і ремоделювання кістки були практично відсутні, кровonosні судини рідкісні [25]. Крім того, згідно з результатами досліджень F. Petia, зовнішній вигляд ділянок прогресуючого остеонекрозу був неоднорідним, з нерівними краями [26]. У нашому дослідженні ділянки некрозу чергувалися з ділянками кісткової тканини на різних стадіях руйнування, починаючи від інтактної до повністю некротичної кісткової тканини, в окремих полях зору остеонекроз також був неоднорідним, з вакуольним виглядом ділянок, ніби «поїдених міллю». М. Paparella зі співавторами також помітив мозаїчний вигляд кістки [27]. Крім того, автори виявили випадки бісфосфонатного некрозу щелеп, гістологічно подібні до остеомієліту, з кістковим мозком, заміщеним клітинним детритом з бактеріальними колоніями та запальним інфільтратом. Деякі трабекули були товстіші за рахунок кістково-

го склерозу і були подібні на хворобу Педжета з ознаками ремоделювання. Ці ознаки зумовлювали мозаїчний малюнок кістки з погіршенням її кровопостачання та життєздатності, сприяючи розвитку остеонекрозу [27]. G. Favia зі співавторами виявили кілька остеокластів, що прилягають до залишкових кісткових трабекул в зонах некрозу. Остеокласти були невеликими з трьома-п'ятьма ядрами. Запальний інфільтрат складався з поліморфно-ядерних лейкоцитів, плазматичних клітин, моноцитів, лімфоцитів, безклітинного некротичного детриту, тонкостінних розширених кровеносних судин і залишкових інтенсивно базофільних кісткових трабекул. Мала місце деструкція кістки та масивна резорбція у вигляді ніш з нерівними краями, так званих лакун Хаушипа. У ділянках некрозів кісткова структура була ацелюлярною, Гаверсові канали широкі, з нерівними контурами та запальним інфільтратом [28]. У нашому дослідженні клітини запального інфільтрату не виявлялися, проте R. Sabatino зі співавторами описували в інфільтраті макрофаги в невеликій кількості, що пояснюється негативним впливом бісфосфонатів на антигенпрезентуючу активність макрофагів з відповідною підвищеною чутливістю кістки до інфекції [29]. Проте адекватний моніторинг пацієнтів, які отримують бісфосфонати, може знизити ризик остеонекрозу та запобігти ускладненням.

ВИСНОВКИ

1. Бісфосфонатний некроз щелепи, що виникає у хворих на злоякісні пухлини, які отримують золедронову кислоту, є важливим ускладненням, яке значно знижує якість життя та виживаність пацієнтів. Бісфосфонатний некроз щелепи виявляють переважно в нижніх щелепах і на пізніх стадіях його розвитку, причому тригерним фактором часто є видалення зубів.
2. Патогістологічне дослідження фрагментів, зібраних після хірургічного лікування шляхом секвестректомії, виявило розширені міжкісткові лакуни, остеони в стані некробіозу-некрозу, відсутність остеобластів та

остеокластів, наявність безструктурного детриту, в тому числі в розширених лакунах з геморагіями. Морфологічними ознаками також була відсутність запального інфільтрату та бактеріальних колоній і судинної реакції.

3. Ризик розвитку остеонекрозу, а також його ускладнень потрібно контролювати шляхом ретельного моніторингу пацієнтів, які отримують лікування бісфосфонатами, в стоматологічних клініках.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. He F, Matsumoto Y. Basic and clinical associations between bone and cancer. *Immunol Med.* 2020 Sep;43(3):103-106. DOI: 10.1080/25785826.2020.1754084.
2. Chen J, Zhou L, Liu X, Wen X, Li H, Li W. Meta-analysis of clinical trials to assess denosumab over zoledronic acid in bone metastasis. *Int J Clin Pharm.* 2021 Feb;43(1):2-10. DOI: 10.1007/s11096-020-01105-1.
3. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, Frith JC. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer.* 2000 Jun 15;88(12 Suppl):2961-78. DOI: .1002/1097-0142(20000615)88:12+<2961::aid-cncr12>3.3.co;2-c.
4. Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD, Mundy GR, Boyce BF. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res.* 1995 Oct;10(10):1478-87. DOI: 10.1002/jbmr.5650101008.
5. Goldvaser H, Amir E. Role of Bisphosphonates in Breast Cancer Therapy. *Curr Treat Options Oncol.* 2019 Mar 14;20(4):26. DOI: 10.1007/s11864-019-0623-8.
6. Chien HI, Chen LW, Liu WC, Lin CT, Ho YY, Tsai WH, Yang KC. Bisphosphonate-Related

- Osteonecrosis of the Jaw. *Ann Plast Surg.* 2021 Feb 1;86(2S Suppl 1): S78-S83. DOI: 10.1097/SAP.0000000000002650.
7. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022 May;80(5):920-943. DOI: 10.1016/j.joms.2022.02.008. Epub 2022 Feb 21.
8. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Sep;61(9):1115-7. DOI: 10.1016/s0278-2391(03)00720-1.
9. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Mar;65(3):369-76. DOI: 10.1016/j.joms.2006.11.003.
10. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Oct;72(10):1938-56. DOI: 10.1016/j.joms.2014.04.031.
11. Limones A, Sáez-Alcaide LM, Díaz-Parreño SA, Helm A, Bornstein MM, Molinero-Mourelle P. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020 May 1;25(3): e326-e336. DOI: 10.4317/medoral.23324.
12. Fusco V, Campisi G, Bedogni A. One changing and challenging scenario: the treatment of cancer patients with bone metastases by bisphosphonates and denosumab, the cost-benefit evaluation of different options, and the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Support Care Cancer.* 2022 Sep;30(9):7047-7051. DOI: 10.1007/s00520-022-06982-y.
13. Soutome S, Otsuru M, Hayashida S, Murata M, Yanamoto S, Sawada S, Kojima Y, Funahara M, Iwai H, Umeda M, Saito T. Relationship between tooth extraction and development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Sci Rep.* 2021 Aug 26;11(1):17226. DOI: 10.1038/s41598-021-96480-8.
14. Yang G, Singh S, McDonough CW, Lamba JK, Hamadeh I, Holliday LS, Wang D, Katz J, Lakatos PA, Balla B, Kosa JP, Pelliccioni GA, Price DK, Van Driest SL, Figg WD, Langaee T, Moreb JS, Gong Y. Genome-wide Association Study Identified Chromosome 8 Locus Associated with Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Clin Pharmacol Ther.* 2021 Dec;110(6):1558-1569. DOI: 10.1002/cpt.2397.
15. Brody A, Scheich B, Dobo-Nagy C. Targeted histological evaluation shows high incidence of actinomyces infection in medication-related osteonecrosis of the jaws. *Sci Rep.* 2022 Mar 1;12(1):3406. DOI: 10.1038/s41598-022-07375-1.
16. Mauceri R, Coppini M, Attanasio M, Bedogni A, Bettini G, Fusco V, Giudice A, Graziani F, Marcianò A, Nisi M, Isola G, Leonardi RM, Oteri G, Toro C, Campisi G. MRONJ in breast cancer patients under bone modifying agents for cancer treatment-induced bone loss (CTIBL): a multi-hospital-based case series. *BMC Oral Health.* 2023 Feb 4;23(1):71. DOI: 10.1186/s12903-023-02732-6.
17. Wei LY, Kok SH, Lee YC, Chiu WY, Wang JJ, Cheng SJ, Chang HH, Lee JJ. Prognosis of medication-related osteonecrosis of the jaws in metastatic prostate cancer patients. *Oral Dis.* 2022 Jan;28(1):182-192. DOI: 10.1111/odi.13737.
18. 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.
19. Son HJ, Kim JW, Kim SJ. Pharmacoepidemiology and clinical characteristics of medication-

- related osteonecrosis of the jaw. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2019 Jul 23;41(1):26. DOI: 10.1186/s40902-019-0210-8.
20. Jeong HG, Hwang JJ, Lee JH, Kim YH, Na JY, Han SS. Risk factors of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in osteoporotic patients on oral bisphosphonates. *Imaging Sci Dent*. 2017 Mar;47(1):45-50. DOI: 10.5624/isd.2017.47.1.45.
 21. Marciàno A, Rubino E, Peditto M, Mauceri R, Oteri G. Oral Surgical Management of Bone and Soft Tissues in MRONJ Treatment: A Decisional Tree. *Life (Basel)*. 2020 Jun 29;10(7):99. DOI: 10.3390/life10070099.
 22. Marx RE. A decade of bisphosphonate bone complications: what it has taught us about bone physiology. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014 Mar-Apr;29(2): e247-58. DOI: 10.11607/jomi.te61.
 23. Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, Consolo U, Di Fede O, Favia G, Fusco V, Gabriele M, Lo Casto A, Lo Muzio L, Marciàno A, Mascitti M, Meleti M, Mignogna MD, Oteri G, Panzarella V, Romeo U, Santarelli A, Vescovi P, Marchetti C, Bedogni A. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Aug 18;17(16):5998. DOI: 10.3390/ijerph17165998.
 24. Ciobanu GA, Gheorghiu MI, Petrescu OM, Popescu SM, Staicu IE. Mandibulectomy Reconstruction with Pectoralis Major Island Flap Associated with Primary Reconstruction Plate for Mandibular Medication-Related Osteonecrosis. *Curr Health Sci J*. 2021 Jan-Mar;47(1):117-122. DOI: 10.12865/CHSJ.47.01.19.
 25. Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, Palumbo C, Ragazzo M, Ferrari F, Tregnaghi A, Pietrogrande F, Procopio O, Saia G, Ferretti M, Bedogni G, Chiarini L, Ferronato G, Ninfo V, Lo Russo L, Lo Muzio L, Nocini PF. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 Mar;105(3):358-64. DOI: 10.1016/j.tripleo.2007.08.040.
 26. Petia F, Elena G, Nikolai V, Bakardjiev AG. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws – Diagnosis and Management. In *A Textbook of Advanced Oral and Maxillofacial Surgery*. InTech: London, UK, 2013, Edition I, Chapter 10, p.279-300. DOI: 10.5772/53858
 27. Paparella ML, Brandizzi D, Santini-Araujo E, Cabrini RL. Histopathological features of osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonates. *Histopathology*. 2012 Feb;60(3):514-6. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.04061.x.
 28. Favia G, Pilolli GP, Maiorano E. Histologic and histomorphometric features of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an analysis of 31 cases with confocal laser scanning microscopy. *Bone*. 2009 Sep;45(3):406-13. DOI: 10.1016/j.bone.2009.05.008.
 29. Sabatino R, Antonelli A, Battistelli S, Schwendener R, Magnani M, Rossi L. Macrophage depletion by free bisphosphonates and zoledronate-loaded red blood cells. *PLoS One*. 2014 Jun 26;9(6): e101260. DOI: 10.1371/journal.pone.0101260.

Article history:

Received: 10.10.2024

Revision requested: 15.10.2024

Revision received: 25.10.2024

Accepted: 25.12.2024

Published: 30.12.2024

BISPHOSPHONATE-INDUCED OSTEONECROSIS OF THE JAW IN CANCER PATIENTS: A HISTOPATHOLOGICAL STUDY

Volos L.I., Stoliar H.L.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Communal Non-Commercial Enterprise of Lviv Regional Council «Lviv Regional Pathology Bureau».

Liliya.volos@gmail.com

Background. Osteonecrosis of the jaw associated with the use of bisphosphonates, such as zoledronic acid, occurs in patients with malignant tumors with metastatic bone lesions and is a severe complication that significantly reduces the quality of life and survival of patients.

Aim: to investigate pathomorphological features of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in oncologic patients with metastatic cancer in the bones who used zoledronic acid.

Materials and methods. We performed a pathomorphological study of surgical specimens after sequestrectomy of the jaw with bisphosphonate osteonecrosis in patients with metastatic cancer. Patients were treated with intravenous zoledronic acid; in one case the main diagnosis was prostate cancer, in the other case renal cancer, and the patients did not have oncological disease of the jaws and patients had not been treated with radiotherapy to this area in the past. Jaw tissue samples were fixed in 10% neutral buffered formalin solution, decalcified, dehydrated in alcohols of increasing concentration, and embedded in paraffin according to the standard method. Histological sections with a thickness of $5 \pm 1 \mu\text{m}$ were made from paraffin blocks with tissue samples on a Leica RM2235 rotary microtome, placed on glass slides with an adhesive coating. For histological analysis, the preparations were stained with hematoxylin-eosin. Histological evaluation of the surgical material was performed using a Leica DM750 universal light optical microscope (Leica Microsystems GmbH).

Results. Bisphosphonate-induced necrosis of the jaw was diagnosed in the mandibles and at later stages of development, and the trigger factor was tooth extraction. Pathohistological examination of fragments of the jaw after surgical treatment by sequestrectomy revealed dilated interosseous lacunae, osteons in a state of necrobiosis-necrosis, absence of osteoblasts and osteoclasts, presence of structureless detritus, including in dilated lacunae with hemorrhages. Morphological signs were the absence of inflammatory infiltrate, bacterial colonies and vascular reaction.

Conclusion. Bisphosphonate-induced necrosis of the jaw occurs in patients with malignant tumors with metastasis in the bones and with used treated zoledronic acid, which is a prognostically unfavorable sign of the course of the disease. The risk of osteonecrosis, as well as its complications, should be controlled by careful monitoring of patients receiving bisphosphonate treatment in dental clinics.

Key words: jaw, bone resorption, Haversian canals, osteons, osteoblasts, osteoclasts, osteonecrosis, bisphosphonates, zoledronic acid, oncology, sequestrectomy, detritus, histopathology.