

- **Paolo Appendino** Dirigente I livello
- **Lorenzo Basano** Dirigente I livello
- **Alessandro Chiarelli** Dirigente I livello
- **Marco Ottavio Giardino** Dirigente I livello
- **Ernesto Scatà** Dirigente I livello
- **Franco Goia** Direttore S.C. di Odontostomatologia

Istituto di appartenenza:

S. C. Odontostomatologia A.S.O. Ordine Mauriziano di Torino

Direttore: Dott. Franco Goia

Tel. 011.50.82.830

E-mail: fgoia@mauriziano.it



Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Paolo Appendino,
S. C. Odontostomatologia
A.S.O. Ordine Mauriziano di Torino,
Largo Turati 62, 10129 Torino
Tel. 011.50.82.389 Fax 011.50.82.378
E-mail: paappen@tin.it

Osteonecrosi dei mascellari associata all'assunzione di bifosfonati

Introduzione

L'osteonecrosi dei mascellari è una importante complicanza ben conosciuta come esito di radioterapia dei tumori capo-collo. Colpisce generalmente la mandibola, segue nel 50% dei casi ad una estrazione dentaria ed è debilitante e difficile da trattare.

Altre cause rare di osteonecrosi dei mascellari sono le infezioni fungine, le infezioni virali di natura erpetica, le fratture esposte esito di trauma, le sclerometaplasie necrotizzanti e l'esposizione ad alcuni agenti chimici

quali, ad esempio, i derivati arsenicali usati un tempo in endodonzia.

Negli ultimi anni sono comparse ed aumentate rapidamente segnalazioni cliniche di osteonecrosi in pazienti sottoposti ad assunzione endovenosa di bifosfonati. I bifosfonati (Alendronato, Pamidronato e Zoledronato) sono farmaci inibitori del riassorbimento osseo utilizzati nel trattamento dell'ipercalcemia neoplastica, del mieloma multiplo e delle secondarietà ossee, in particolare della prostata e della mammella. Lo scopo del loro utilizzo è quello di ridurre le complica-

Parole chiave:
Osteonecrosi;
Bifosfonati;
Metastasi ossee.

I bifosfonati sono farmaci ampiamente usati nel trattamento dei pazienti affetti da mieloma multiplo o da metastasi ossee secondarie a tumori del seno o della prostata. Recentemente ed in maniera crescente si è evidenziata nei pazienti sottoposti a tale terapia la comparsa di aree di osteonecrosi con esposizione ossea a carico dei mascellari. Tale complicanza, quasi sempre scatenata da un evento traumatico quale un'estrazione o un decubito protesico, è dolorosa, invalidante per il paziente ed è di difficile risoluzione. Gli Autori, dopo una sintetica revisione della letteratura, presentano le proprie esperienze cliniche ed i propri protocolli terapeutici. Le conclusioni cui giungono confermano il ruolo fondamentale della prevenzione in tali pazienti e la necessità di informare gli odontoiatri su tale temibile complicanza.

ze scheletriche da metastasi ossee (fratture, compressioni midollari, aumento del dolore, necessità di radioterapia palliativa) e allontanare il tempo della comparsa di tali complicanze migliorando quindi la qualità della vita dei pazienti. Sono inoltre ampiamente usati per prevenire e trattare l'osteoporosi e nella cura di alcune malattie ossee come il morbo di Paget.

Il meccanismo di azione di tali farmaci non è ancora completamente chiarito ma già si conoscono alcuni fenomeni correlati all'assunzione. Innanzitutto tali farmaci, unendosi strettamente all'idrossiapatite, riducono il riassorbimento osseo osteoclastico senza però interferire nei processi di formazione e mineralizzazione ossea. Inibiscono inoltre l'attività osteoclastica, inducendo apoptosi in tali cellule e riducono la liberazione di calcio osseo indotta da fattori rilasciati da cellule tumorali. Infine si è recentemente visto che i farmaci di ultima generazione, che incorporano nitrogene nella loro molecola, mostrano un effetto inibitore della proliferazione cellulare tumorale e della neoangiogenesi. Prima di approfondire tale argomento è curioso ricordare come la sintomatologia delle osteonecrosi da bifosfonati ricordi una patologia osservata nell'Ottocento e nei primi anni del Novecento in soggetti che venivano a contatto per ragioni di lavoro con il fosforo bianco (fabbriche di fiammiferi, di fuochi artificiali e di munizioni). Tale patologia, nota come necrosi da fosforo o "fossy jaw" era caratterizzata da deturpazioni del viso, refrattarietà ad ogni trattamento e dolore talmente intenso da condurre al suicidio alcuni pazienti¹.

È altresì curioso un case report del 1999 di Bagan, uno dei più accreditati studiosi di tale fenomeno, che segnalava due casi di estese ulcerazioni a carico del palato duro e della lingua in pazienti in cura con alendronato per severe osteoporosi².

L'articolo, pur ricordando il potenziale effetto irritante sulle mucose del farmaco (induce sperimentalmente ulcere nel coniglio), segnalava come fattore scatenante il traumatismo sulle mucose di protesi mobili superiori che i due pazienti non avevano mai rimosso nel corso della terapia.

Solo nel 2003 è comparso in letteratura, ad opera di Wang, un case report di tre pazienti con metastasi da carcinoma mammario in terapia con bifosfonati che avevano sviluppato osteonecrosi a carico dei mascellari³.

Le prime revisioni scientifiche ampie su questa complicanza furono pubblicate successivamente da Marx⁴ con 36 casi di osteonecrosi con esposizione ossea nel 2003, Migliorati⁵ 5 casi nel 2003, Ruggiero⁶ 63 casi nel 2004. Da allora le segnalazioni sono aumentate inducendo l'azienda farmaceutica produttrice, Novartis⁷, e la FDA⁸ nel Settembre del 2004 a realizzare un comunicato dove si informavano gli operatori medici ed i pazienti di tale rischio.

A fronte di un iniziale ottimismo, derivante dalla piccola percentuale di casi segnalati in rapporto all'elevato numero di pazienti che assumono tali farmaci, si sta passando ad una maggiore incertezza sulla reale incidenza di tale complicanza che sembra essere più significativa del previsto.

A conferma di tale crescente allarmismo della comunità scientifica sottolineiamo la frase di Lugassy⁹ che sull'Am. J. of Medicine parla di "crescente epidemia" di osteonecrosi.

Un nuovo articolo di Marx¹⁰ del 2005 segnala 119 nuovi casi a fronte dei 36 che il medesimo autore aveva riscontrato nel 2003.

Brian¹¹ nel 2004 in una review su 812 pazienti con mieloma multiplo segnala 46 casi di osteonecrosi mandibolare certa e 46 sospetta per un totale di 92 pazienti pari all'11,4%.

L'analisi della letteratura^{6,10,12-15} da noi analizzata ha fornito le seguenti indicazioni:

- la maggior parte delle osteonecrosi sono scatenate da estrazioni dentarie (percentuali oscillanti tra il 70 ed il 90% a seconda degli Autori). Altra causa frequente è il trauma da protesi incongrue. Vi sono tuttavia casi in cui manca un chiaro evento scatenante;
- la sede preferenziale è la mandibola (circa 75% casi), seguita dal mascellare superiore (circa 20%) e dalle lesioni combinate nel mascellare superiore e nella mandibola (5%). L'elevata percentuale di casi mandibolari è spiegabile con il fatto che tale osso ha una irrorazione arteriosa terminale;
- la sintomatologia riferita più frequente è il dolore che si accompagna all'esposizione ossea (Figg. 1, 2). La zona esposta spesso si sovrainfetta, soprattutto se l'igiene orale è scarsa, con conseguenti suppurazioni purulente, difficoltà nel parlare e nel masticare, alitosi. Altri sintomi meno frequenti sono parestesie



Fig. 1 Osteonecrosi mandibolari.



Fig. 2 Osteonecrosi mascellare superiore.

del labbro inferiore, sensazione di "mandibola pesante", trisma, fistole e CBS;

- il tempo medio di insorgenza tra l'assunzione di bifosfonati e la lesione ossea oscilla a seconda degli Autori tra 12 e 18 mesi. Vi sono tuttavia segnalazioni di casi insorti dopo poche settimane ed altri dopo svariati anni;
- la guarigione delle zone di necrosi ossea è molto difficile e l'obiettivo degli attuali protocolli terapeutici consiste prevalentemente nel controllo della sovrainfezione e del dolore.

A tutt'oggi non esiste in letteratura un trattamento efficace definitivo quando l'osteonecrosi è ormai in atto. Tutti i principali Autori concordano sulla necessità di eseguire un delicato courettage osseo per rimuovere la zona sequestrata più superficiale. Tale procedura va abbinata a prolungata terapia antibiotica (amoxicillina con acido clavulanico 1 gr ogni 12 ore per 30 giorni) ed antinfiammatoria (nimesulide 100 mg ogni 12 ore per 7 giorni). L'igiene orale domiciliare va integrata con sciacqui quotidiani di collutorio a base di clorexidina 0,12%.

I casi trattati con chirurgia ossea resettiva più estesa unita ad ossigenoterapia iperbarica non hanno dato risultati confortanti poiché è difficile ottenere margini chirurgici con tessuto osseo ben vascolarizzato^{6,10,14,15}.

Recentemente è stata proposta l'utilizzo del laser Nd:YAG sulle lesioni osteonecrotiche in aggiunta alla terapia medica e chirurgica. Tale presidio viene utilizzato a basso dosag-

gio (Low Level Laser Therapy) per sfruttare l'effetto eutrofico che si tradurrebbe in un aumento dell'attività osteoblastica, in un aumento dell'indice di mineralizzazione ed in una aumentata angiogenesi. Il laser ha inoltre un effetto decontaminante utile per combattere la superinfezione microbica della zona esposta¹⁶.

La sospensione del farmaco, ancorché possibile, non sembra influire sul decorso delle lesioni né sembra essere un efficace strumento di prevenzione. Tale aspetto si spiegherebbe con il fatto che il farmaco si fissa in maniera particolarmente elevata nelle zone di osso mineralizzato circostante gli osteoclasti con conseguente concentrazione nelle lacune ossee. Poiché i bifosfonati non vengono metabolizzati, tali alte concentrazioni permangono per un lungo periodo di tempo indipendentemente dalla sospensione. Va segnalato peraltro che l'International Myeloma Foundation consiglia comunque la sospensione del farmaco per 2-4 mesi qualora si decida di procedere al courettage osseo e alle terapie viste nel precedente protocollo.

In considerazione del fatto che l'evento precipitante è quasi sempre una estrazione dentaria assume particolare importanza nella gestione di questi pazienti una visita odontostomatologica da eseguire prima della terapia al fine di eliminare tutti i possibili foci, curare le carie presenti e raggiungere un elevato grado di igiene orale. Il mantenimento dell'igiene orale va perse-

guito con particolare attenzione qualora si presentasse l'osteonecrosi poiché i principali problemi derivano dalla sovrainfezione batterica dell'osso esposto.

Materiali e metodi

Da marzo 2005 a marzo 2006 la S. C. di Odontostomatologia dell'A. S. O Ordine Mauriziano, operante presso la sede dell'ospedale Umberto I di Torino e l'IRCC di Candiolo, ha intercettato 110 pazienti trattati con bifosfonati. Di essi 16 presentavano una patologia tumorale di origine prostatica, 55 di origine mammaria, 21 erano affetti da mieloma multiplo e 18 da altre patologie.

Tutti i pazienti sono stati seguiti con il seguente protocollo: esame anamnestico su una scheda dedicata, richiesta OPT, esame obiettivo intraorale.

Nei pazienti in cui si è rilevata osteonecrosi è stata valutata la sintomatologia, la sede di insorgenza, l'evento scatenante e il tempo intercorso tra l'inizio della terapia e la comparsa della lesione. A seconda dell'entità del quadro clinico i pazienti sono stati seguiti con follow-up variabile da 1 settimana a 1 mese.

Il protocollo adottato presso la nostra Struttura per trattare tali lesioni si articola nei seguenti punti:

- courettage osseo delicato della zona necrotica più esposta. Particolarmente utile nell'eseguire tale manovra è l'utilizzo della chirurgia piezoelettrica che

rispetto agli strumenti rotanti tradizionali è meno invasiva, più controllabile e non provoca stimoli termici all'osso;

- amoxicillina ed ac. Clavulanico 1 gr ogni 12 ore per 30 gg;
- nimesulide 100 mg ogni 12 ore per 7 gg;
- irrigazioni locali con Clindamicina;
- sciacqui con clorexidina 0,12% per 60" 3 volte al dì;
- rimozione di ogni eventuale traumatismo protesico ed applicazione, a guarigione avvenuta, di reliners morbidi;
- follow up ogni 2 settimane.

Risultati e Discussione

I casi di osteonecrosi riscontrati sono 23 su 110 pazienti esaminati con una percentuale del 20,9%. Di questi 20 sono in cura con Zolendronato e 3 con Alendronato.

La sintomatologia dolorosa riscontrata è di entità variabile ed è influenzata soprattutto dalle sovrainfezioni batteriche che, oltre ad esacerbare la componente algica, sono causa di alitosi e di difficoltà nell'alimentazione. Sono stati inoltre riscontrati casi di temporanee parestesie all'emilabbro inferiore omolaterale alla zona di osteonecrosi.

I differenti tumori hanno presentato peculiarità nella sede di insorgenza (Fig. 3), nelle cause predisponenti e nella causa scatenante l'osteonecrosi (Fig. 4).

Ca prostata. 16 pazienti esaminati (100% dei pazienti in cura presso l'Oncologia medica).

In essi appaiono evidenti i seguenti punti:

- 5 casi di osteonecrosi pari al 31 % sulla dei pazienti seguiti;
- maggiore incidenza nella mandibola (80%);
- causa predisponente presente in 7 casi tra i 16 esaminati (43,75%);
- 4 casi con presenza di foci;

Fig. 3 Osteonecrosi in rapporto alla patologia di base, percentuale di insorgenza e sede di insorgenza: rapporto percentuale tra mascellare superiore e mandibola.

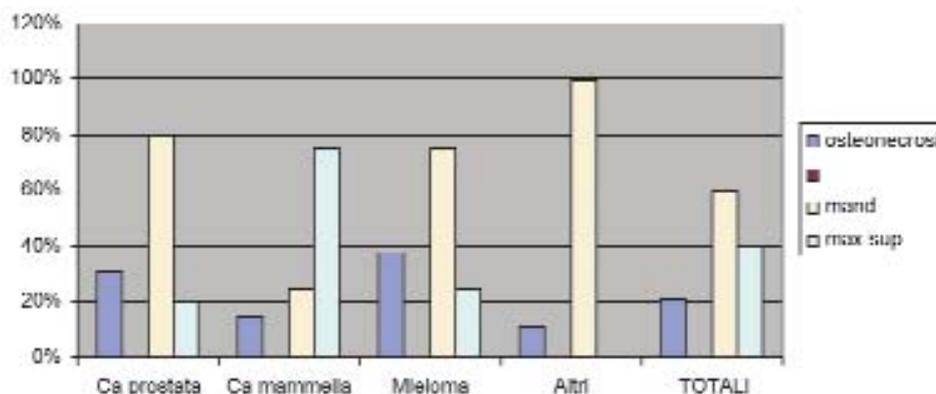
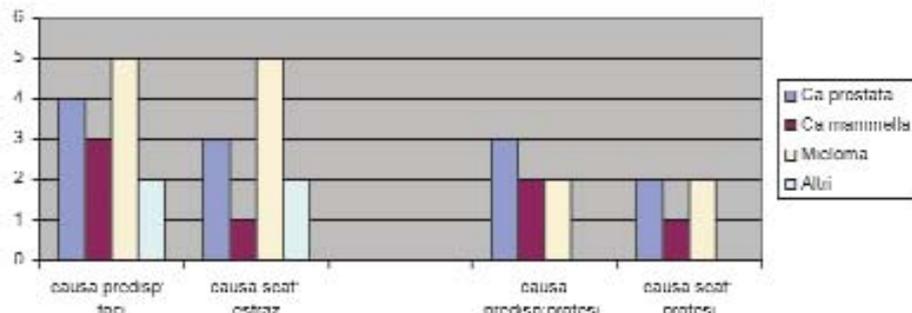


Fig. 4 Casi clinici di osteonecrosi: cause predisponenti e cause scatenanti.



- 3 casi portatori di protesi;
- causa scatenante presente in tutti i 5 casi (100%) di osteonecrosi 3 casi in seguito ad estrazioni dentarie di denti affetti da foci.
- 2 casi per decubito da protesi

Ca mammella. 55 pazienti esaminate (100% delle pazienti in cura presso l'Oncologia medica).

In esse appaiono evidenti i seguenti punti:

- 8 casi di osteonecrosi pari al 14,5 % delle pazienti controllate;
- maggiore incidenza a livello a livello del mascellare superiore (75%);
- causa predisponente presente in 5 casi tra i 55 esaminati (9,1%);

- 3 casi con presenza di foci;
- 2 casi portatore da protesi;
- causa scatenante in 2 degli 8 casi di osteonecrosi riscontrati (25%), 1 caso di estrazione e 1 caso di decubito protesico.

Mieloma multiplo. 21 pazienti esaminate (non è ancora stato effettuato un follow-up su tutti i pazienti in cura).

In essi appaiono evidenti i seguenti punti:

- 8 casi di osteonecrosi pari al 38 % dei pazienti seguiti;
- maggiore incidenza nella mandibola (75%);
- causa predisponente presente in 7 casi tra i 21 esaminati (33,3%);
- 5 casi con presenza di foci;
- 2 casi portatore da protesi;

- causa scatenante in 7 degli 8 casi di osteonecrosi riscontrati;
- 5 casi di estrazione;
- 2 casi di decubito protesico;

Altre patologie. 18 pazienti esaminate. In esse appaiono evidenti i seguenti punti:

- 2 casi di osteonecrosi pari all'11% delle pazienti controllate;
- maggiore incidenza a livello della mandibola (100%);
- causa predisponente presente in 2 casi tra i 18 esaminati (11,1%);
- 2 casi con presenza di foci;
- causa scatenante estrazione dentaria in 2 degli 8 casi di osteonecrosi riscontrati (11,1%);



Figg. 5, 6 OPT e quadro clinico di osteonecrosi mandibolare.



Figg. 7, 8 Risoluzione radiografica e clinica del caso precedente.

Alla luce dei risultati ottenuti la nostra casistica evidenzia come sede di insorgenza la mandibola nel 60% dei casi ed il mascellare superiore nel rimanente 40%. Tali percentuali si discostano significativamente da quanto visto precedentemente in letteratura ove la mandibola è sede elettiva nel 75-80% dei casi. In realtà se si esaminano i casi di osteonecrosi nei pazienti affetti da mieloma e da Ca della prostata tale percentuale è rispettata. I valori vengono spostati dai risultati ottenuti nelle pazienti affetti da Ca mammario dove la sede di insorgenza è stata nel 75% dei casi il mascellare superiore. Per quanto concerne la presenza di una causa predisponente questa si è evidenziata in 21 casi di osteonecrosi sui 23 analizzati (91,3%) ed è rappresentata in 14 casi dalla presenza di foci odontogeni ed in 7 casi dalla presenza di protesi mobili.

La causa scatenante si è rilevata in 16 casi dei 23 esaminati (70%) ed è rappresentata in 11 casi da estrazioni dentarie ed in 5 casi da traumi protesici.

La comparsa della lesione è in rapporto alla durata della terapia e la nostra casistica ha evidenziato 12 casi insorti dopo 20 applicazioni, 7 insorti dopo un numero variabile tra 10 e 20 applicazioni e 4 dopo un numero inferiore a 10 applicazioni.

Il nostro protocollo terapeutico ha portato ad un miglioramento della sintomatologia algica in tutti i pazienti. In alcuni casi si è arrivati ad una guarigione clinica della lesione con ricopertura mucosa dell'area di osso esposta (Figg. 3-6). I casi andati incontro a tale regressione presentavano come dato anamnestico comune la sospensione da più di 18 mesi del farmaco.

Alla luce di quanto esposto sin ora consigliamo all'odontoiatra che intercettasse tale situazione clinica nel proprio studio il seguente atteggiamento operativo:

- pazienti che devono iniziare un trattamento con bifosfonati e che giungono preventivamente in visita: richiedere OPT, eliminare tutti i foci dentari presenti, eseguire una accurata igiene orale ed un'adeguata motivazione al mantenimento della stessa, eseguire le terapie conservative più urgenti, rimuovere eventuali traumatismi protesici e ribasare con siliconi morbidi le protesi mobili eventualmente presenti. Mantenere uno stretto follow up dopo l'inizio della terapia per ribadire l'igiene orale e per intercettare precocemente eventuali lesioni cariose.
- pazienti già in trattamento ma non affetti da lesioni osteonecrotiche: richiedere OPT, valutare eventuali foci presenti e monitorarli nel tempo, mantenere un'ottima igiene orale e controllare la congruità dei manufatti protesici presenti come illustrato precedentemente.

Qualora un foce diventasse sintomatico e si rendesse necessaria una estrazione è importante eseguire una attenta copertura antibiotica (amoxicillina ed ac. clavulanico 1 gr ogni 12 ore) iniziando la settimana precedente l'estrazione e continuando per le tre settimane successive. L'alveolo residuo va courettato attentamente, eventualmente con l'ausilio della chirurgia piezoelettrica, e chiuso con un piccolo lembo a spessore parziale per interferire il meno possibile con la vascolarizzazione ossea.

Tali pazienti vanno successivamente seguiti con follow up ravvicinato per intercettare precocemente eventuali complicanze.

- pazienti con osteonecrosi ormai in atto: mettere in atto le procedure operative precedentemente segnalate nel nostro protocollo e, qualora la situazione clinica non si risolvesse o peggiorasse, inviare il paziente ad un centro ospedaliero di riferimento per facilitare l'approccio interdisciplinare che spesso tale emergenza richiede

Conclusioni

L'osteonecrosi dei mascellari indotta da bifosfonati costituisce una complicanza grave, insidiosa, difficile da trattare ed in costante espansione.

L'analisi della letteratura e la nostra esperienza clinica evidenziano come sia importante la prevenzione di tale patologia, anche in considerazione delle scarse strategie terapeutiche a disposizione.

Diventa pertanto fondamentale una stretta e costante collaborazione tra l'oncologo che ha in cura il paziente e l'odontoiatra. In particolare è importante che il paziente che inizia la terapia con bifosfonati venga sottoposto preventivamente ad una attenta visita odontostomatologica al fine di bonificare i foci infettivi e valutare le condizioni delle protesi eventualmente presenti.

Esistono tuttavia ancora molte questioni che andranno approfondite in futuro:

- la reale incidenza di tale complicazione considerando che nel 2003 circa 2.500.000 pazienti nel mondo erano in cura con tali farmaci;
- la possibilità di intercettare precocemente l'insorgere del danno osseo prima dell'osteonecrosi. Al momento attuale non vi sono indagini radiologiche che lo permettano;
- la possibilità che tale patologia si manifesti anche nei pazienti in trattamento con bifosfonati meno potenti per la cura dell'osteoporosi come già segnalato in letteratura da Ruggiero che riferisce 7 casi di osteonecrosi in pazienti in trattamento con bifosfonati per os per osteoporosi⁶.

Bibliografia

1. Miles AE. Phosphorus necrosis of the jaw: "phossy jaw". *British Dental Journal* 1972;133:203-6.
2. Bagan JV, Gonzalez MA. Alendronate related oral mucosa ulcerations. *Journal of Oral Pathology and Medicine* 1999;29:514-8.
3. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 2003;61:1104-7.
4. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 2003;61:1115-8.
5. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21:4253-4.
6. Ruggiero SJ, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 2004;62:257-34.
7. Novartis Pharmaceuticals Co. Updated safety: possible relationship of Aredia and/or Zometa with osteonecrosis of the jaw (letter to health care professionals). Ottawa: Health Canada; Nov 2004. Available at: www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/aredia_zometa_hpc_e.html.
8. US Food and Drug Administration. Medwatch 2004 safety alert. Zometa injection. Available at: <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#zometa>
9. Lugassy G, Shaham R, Nemets A, Ben-Dor D, Nahlieli O. Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity. *American Journal of Medicine* 2004;15:440-1.
10. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 2005;63(11):1567-75.
11. Brian GM, Durie MD. Zometa and osteonecrosis of the jaws: a new update Jul 2004. Available on <http://myeloma.org/main.jsp.aredia>.
12. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, Silvestre FJ, Scully C. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *Journal of Oral Pathology and Medicine* 2005;34:120-3.
13. Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, Pini Prato G. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *Journal of Clinical Periodontology* 2005;32:1123-8.
14. Migliorati CA. Bisphosphonate associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005;104(1):83-93.
15. Soriano YJ, Bagan JV. Bisphosphonates as a new cause of drug induced jaw osteonecrosis: an update. *Oral Med and Pathology* 2005;10 Suppl 2:E88-91.
16. Vescovi P. L'utilizzo del laser nella terapia dell'osteonecrosi da bifosfonati. *Giornale dell'Odontoiatra* 2006;11(XXII):11.

Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates

Bisphosphonates are drugs widely used in the treatment of patients affected by multiple myeloma or bone metastasis from breast and prostate cancer. Recently osteonecrosis of jaws is being increasingly reported in these patients. This pathology, overall caused by a traumatic event like tooth extraction, is painful, invalidating and difficult to resolve. The Authors presents their clinical experiences and therapeutic protocols. The conclusions confirm the fundamental role of prevention and the necessity of informing all dentists about this dramatic complication.

Keywords: Osteonecrosis; Bisphosphonates; Bone metastasis.