

## Fracaso por una anamnesis insuficiente: osteonecrosis del maxilar asociada a bifosfonatos después de una extracción dentaria

Valérie G. A. Suter, Dr. med. dent.<sup>a</sup>, Peter A. Reichart, Prof. Dr. med. dent.<sup>a</sup>, Tateyuki Iizuka, Prof. Dr. med. Dr. med. dent.<sup>b</sup>, y Michael M. Bornstein, Priv.-Doz. Dr. med. dent.<sup>a</sup>

*En función de la descripción de un caso se ilustra cómo la recogida incompleta de datos para la anamnesis dio lugar a una osteonecrosis de la mandíbula después de una extracción dentaria en una paciente con cáncer de mama metastásico sometida a tratamiento con dosis altas de bifosfonatos intravenosos. En este artículo se abordan las indicaciones de los bifosfonatos a dosis altas así como los distintos factores locales y sistémicos que favorecen la osteonecrosis inducida por bifosfonatos. Además, se pretende mostrar al odontólogo las medidas odontológicas preventivas y terapéuticas a implantar antes, durante y después del tratamiento con bifosfonatos intravenosos.*

(Quintessenz. 2010;61(12):1475-81)

### Introducción

En los países industrializados la existencia de una asistencia sanitaria de más calidad permite con frecuencia, además de prolongar la vida, lograr otros objetivos. La disponibilidad de medicamentos eficaces contribuye a mejorar la calidad de vida y la movilidad de muchos pacientes. Esto hace que el colectivo de pacientes que acude a la consulta dental en busca de un tratamiento adecuado esté integrado por un número cada vez mayor de personas mayores y enfermas. Por esta razón es importante que el odontólogo documente adecuadamente las diferentes enfermedades y las medicaciones de sus pacientes y que además conozca los respectivos efectos farmacológicos y reacciones adversas. Además debe saber también en qué casos puede llevar a cabo determinados tratamientos, en qué casos pueden producirse complicaciones y qué tratamientos están contraindicados en función del estado de salud del paciente.

Desde hace 5 años se acumulan las notificaciones de una complicación desconocida hasta el momento en la cavidad oral, la osteonecrosis del maxilar asociada a bifosfonatos<sup>12,14</sup>. En base a la descripción del caso siguiente se relata cómo la recogida incompleta de datos para la anamnesis provocó una osteonecrosis de la mandíbula que no se diagnosticó y trató hasta una fase avanzada.

### Presentación del caso

La paciente de 61 años de edad fue visitada por primera vez en la Clínica de Cirugía oral y Estomatología de la Universidad de Berna en octubre de 2009. La paciente visitaba regularmente al odontólogo y fue derivada a nuestra clínica por su odontóloga de cabecera por un trastorno de cicatrización de una herida postextracción.

<sup>a</sup>Clínica de Cirugía oral y Estomatología. Clínicas Odontológicas de la Universidad de Berna, Suiza.

<sup>b</sup>Clínica Universitaria de Cirugía craneomaxilofacial. Inselspital. Hospital Universitario de Berna, Suiza.

Correspondencia: P.A. Reichart.  
Freiburgstrasse 7. CH-3010 Berna, Suiza.  
Correo electrónico: valerie.suter@zmk.unibe.ch



*Figura 1a.* Paciente de 61 años con carcinoma de mama metastásico en tratamiento desde 2003 con bifosfonatos (Zometa®) intravenosos a dosis altas. La radiografía periapical del 24/7/2007 muestra la situación después de la obturación del conducto radicular del diente 45.



*Figura 1b.* En el diente 45 (radiografía periapical del 19/1/2009) se podía observar una imagen radiolúcida redondo-ovalada, de contornos difusos que se extendía desde la zona crestral prácticamente hasta el ápice. El espacio periodontal del diente 45 mostraba un ensanchamiento mesial con transición a la imagen radiolúcida en la zona distal.



*Figura 1c.* La imagen radiolúcida difusa alrededor del diente 45 había aumentado de tamaño en la radiografía del 12/5/2009 y rodeaba toda la raíz del diente 45.



*Figura 1d.* Cinco meses después de la extracción del diente 45, en la radiografía practicada el 21/10/2009, se observaba en el antiguo alvéolo una imagen radiolúcida que se extendía hasta la región del diente 46 y también en sentido caudal.

Durante el interrogatorio sobre su estado de salud, la paciente refirió que en 2003 se le diagnosticó un carcinoma de mama metastásico por el que actualmente estaba recibiendo quimioterapia a intervalos de 3 semanas. Entre los otros antecedentes patológicos destacaba una diabetes e hipertensión.

La paciente tenía problemas para indicar correctamente la medicación que tomaba. Sin embargo, se supuso que debido a su cáncer de mama metastásico estaría recibiendo tratamiento con bifosfonatos intravenosos. El término bifosfonatos no le resultó familiar a la paciente, pero al preguntar por nombres comerciales concretos reconoció el medicamento Zometa® (principio activo: ácido zoledrónico/zoledronato). En una consulta urgente

con el oncólogo responsable, este confirmó el diagnóstico médico de un carcinoma de mama metastásico en tratamiento actual con el sexto ciclo de quimioterapia paliativa así como con infusiones periódicas de Zometa® desde hacía seis años. La diabetes mellitus de tipo II se trataba con Humalog® (un análogo de la insulina de acción corta) y con Lantus® (un análogo de la insulina de acción prolongada) y la hipertensión con Acepril® (enalapril) y con el diurético Hygroton® (clortalidona).

El historial odontológico era amplio. En el verano de 2007 se trató el diente 45 con una endodoncia (fig. 1a) y se restauró posteriormente con una corona. En diciembre de 2008 se detectó por primera vez una periodontitis marginal localizada en el diente 45. La radiografía pe-

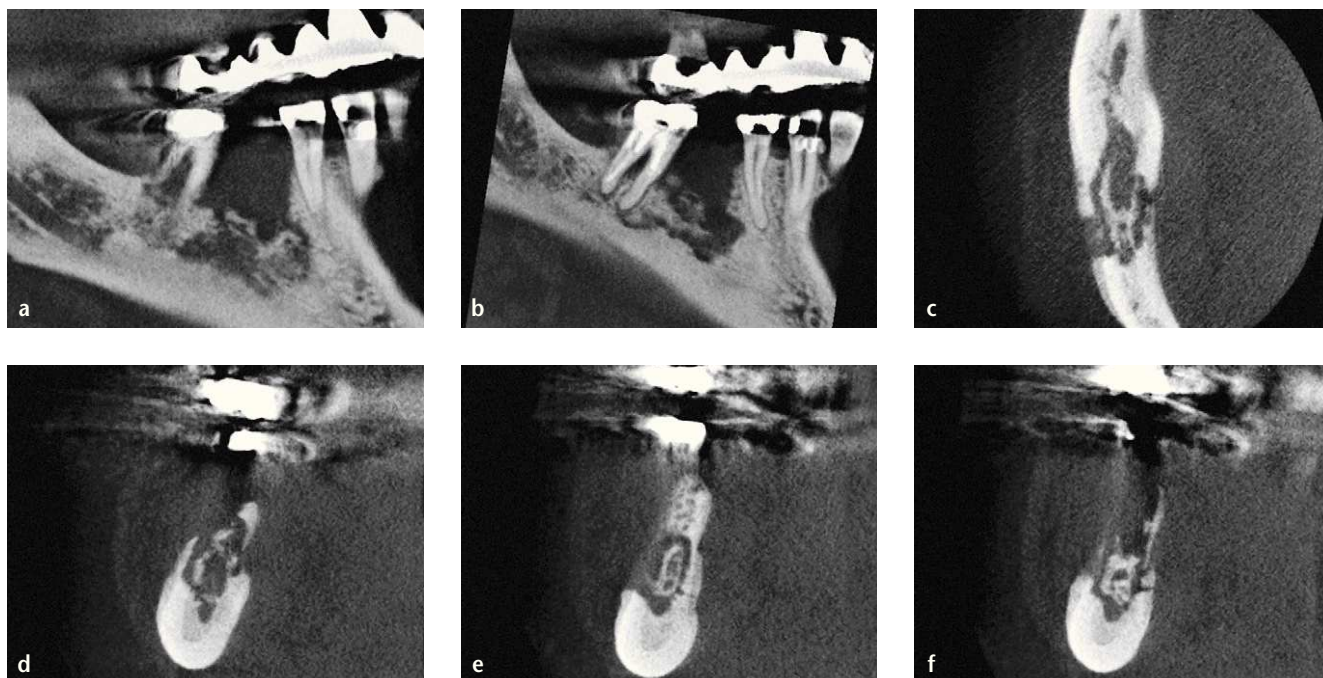
riapical del diente 45 del 19/1/2009 (fig. 1b) mostraba una imagen radiolúcida redondo-ovalada de contornos difusos que se extendía desde la zona crestal prácticamente hasta el ápice. Se llevó a cabo un tratamiento convencional de la periodontitis con administración del antibiótico Clamoxyl® (amoxicilina). Ante la falta de mejoría se practicó una nueva radiografía periapical en mayo de 2009 (fig. 1c) en la que destacaba el aumento de tamaño de la imagen radiolúcida difusa que abarcaba la totalidad de la raíz del diente 45. Se decidió extraer el diente 45. En octubre de 2009, cinco meses después de la extracción, la odontóloga de cabecera observó una persistencia del alvéolo que contenía tejido de granulación y supuraba. En la radiografía practicada (fig. 1d) se constató un nuevo aumento de la imagen radiolúcida. Ante la situación creada, se derivó a la paciente a la Clínica de Cirugía oral y Estomatología.

En la exploración extraoral no se observaron alteraciones destacables. El nervio dentario inferior tenía la sensibilidad conservada y no existían signos de tumefacción extraoral o dolor a la palpación. En la exploración intraoral se constató la presencia de una dentadura saneada con obturaciones y coronas. No se observaron hinchazones ni tumefacciones. En la región del 45 llamó la atención un alvéolo abierto con exposición del



*Figura 2.* La misma paciente de las figuras 1a a 1d. Clínicamente existía un alvéolo abierto en la región del 45, en la que se podía palpar hueso expuesto y apreciar salida de pus. El tejido blando adyacente era hipertrófico y granulomatoso. Fístula en la cara vestibular del 46.

hueso, supuración y un exceso de tejido de granulación (fig. 2) en la zona crestal. Se detectó una fístula en vestibular del diente 46 y el sondaje periodontal practicado dio como resultado una profundidad de 7 mm. La profundidad de sondaje en distal del diente 44 también es-



*Figuras 3a a 3f.* La misma paciente de las figuras 1a a 1d y 2. Tomografía volumétrica digital (volumen: 6 x 6 x 6 cm) de la mandíbula derecha distal de octubre de 2009. a y b: cortes sagitales; c: corte horizontal; d, e y f: cortes frontales. Llamó la atención la disolución irregular extensa de la estructura ósea. En el interior de la imagen radiolúcida se podían observar islotes óseos, lo que sugería la existencia de un secuestro óseo. El techo del conducto mandibular y la cortical ósea vestibular y lingual habían desaparecido en algunas zonas.

taba aumentada. El resto de dientes de las arcadas superior e inferior no mostraban signos de periodontitis y los dientes no endodonciados reaccionaron positivamente a la prueba de sensibilidad con nieve carbónica.

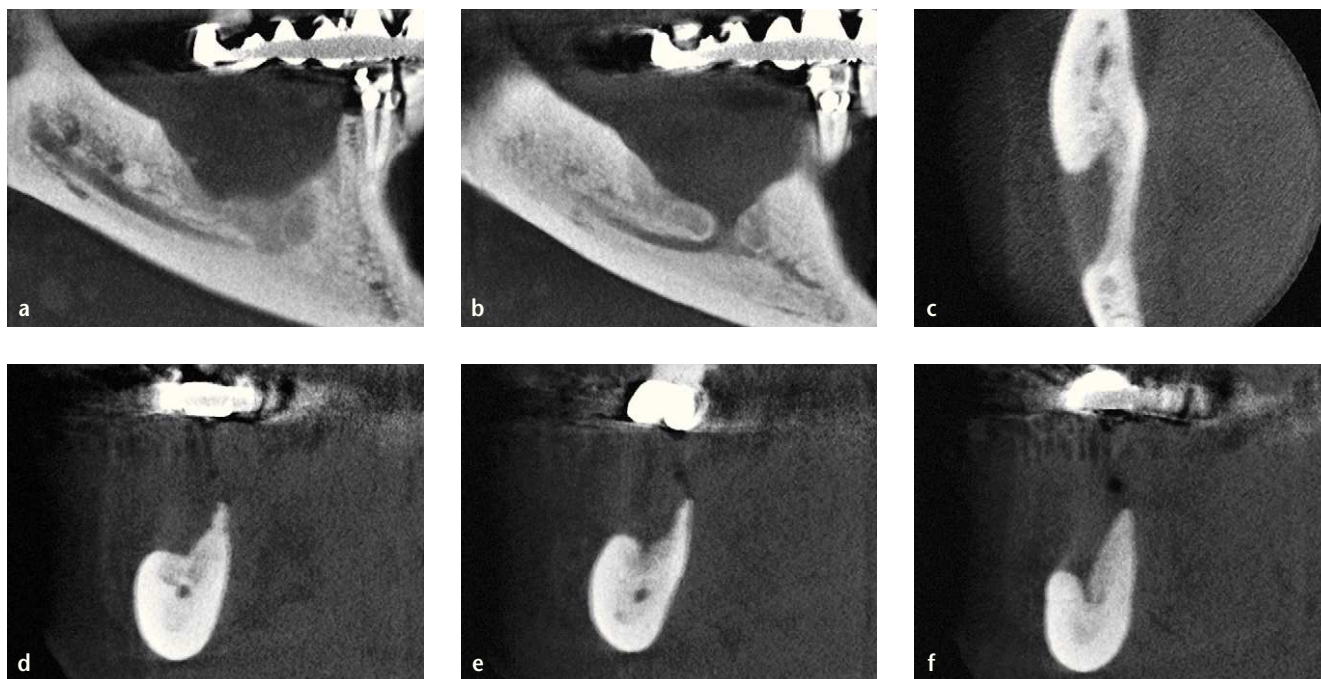
Se adquirió una tomografía volumétrica digital (Accuitomo, Morita, Kyoto, Japón) con un volumen de  $6 \times 6 \times 6$  cm para evaluar radiográficamente la mandíbula derecha (figs. 3a a 3f). Se observó una imagen radiolúcida heterogénea, extensa, con islotes óseos que abarcaba desde la región del 44 a la región del 46. El techo del conducto mandibular estaba destruido en la región del 45. Se observaron zonas de desestructuración ósea alrededor de la raíz del diente 46 y en distal de la raíz del diente 44. En la zona crestral de la región del 45 llamó la atención una imagen radiolúcida marcada en forma de cuenco, apreciándose además una destrucción de la cortical vestibular y lingual. En el resto de las zonas existían paredes corticales delgadas.

En función de la anamnesis y a los exámenes clínicos y radiográficos se estableció el diagnóstico de una osteonecrosis extensa progresiva asociada a bifosfonatos de la mandíbula derecha. Como primera medida de urgencia se practicó una irrigación y drenaje local (drenaje con yodoformo y vaselina) de la zona de la herida. Para continuar el tratamiento se remitió a la paciente a

la Clínica Universitaria de Cirugía craneomaxilofacial del Inselspital de Berna. Al cabo de 2 semanas se practicó una decorticación, legrado y secuestrectomía de la mandíbula derecha y extracción de los dientes 44 y 46 con anestesia general y antibioterapia intravenosa perioperatoria con Augmentine® (amoxicilina y ácido clavulánico). La cicatrización postoperatoria evolucionó sin complicaciones. El control clínico y radiográfico practicado en agosto de 2010 mostró una situación estable sin alteraciones (figs. 4a a 4f).

### La osteonecrosis asociada a bifosfonatos

Los bifosfonatos se desarrollaron hace aproximadamente 40 años como análogos de los pirofosfatos anorgánicos presentes en la naturaleza. A diferencia de los pirofosfatos, los bifosfonatos no se hidrolizan, por lo que se acumulan en el hueso y presentan una semivida extremadamente larga. Los bifosfonatos actúan inhibiendo la actividad de los osteoclastos<sup>16</sup>. Las indicaciones de los bifosfonatos a dosis altas incluyen las metástasis óseas, las neoplasias osteolíticas (como el mieloma múltiple), la enfermedad de Paget y las hipercalcemias. Actualmente se administran a menudo los potentísimos aminobifosfonatos, entre ellos sobre todo el zolendronato. Para el



**Figuras 4a a 4f.** La misma paciente de las figuras 1a a 1d, 2 y 3. Tomografía volumétrica digital (volumen:  $6 \times 6 \times 6$  cm) de la mandíbula derecha distal de agosto de 2010. a y b: cortes sagitales; c: corte horizontal; d, e y f: cortes frontales. Se observó un defecto óseo bien delimitado en la mandíbula derecha. La estructura ósea circundante no mostraba alteraciones destacables. Se pudo localizar el agujero mentoniano en sentido crestral.



tratamiento de la osteoporosis se utilizan bifosfonatos a dosis bajas<sup>13,17</sup>.

Se puede afirmar que existe, por definición, una osteonecrosis asociada a bifosfonatos en presencia de hueso necrótico expuesto durante al menos 8 semanas, ausencia de radioterapia previa y antecedentes de tratamiento con bifosfonatos en la anamnesis<sup>5,17</sup> (fig. 5). No se conoce bien la patogénesis exacta de la osteonecrosis, pero se supone que la inhibición de las células endoteliales altera la angiogénesis intraósea. Como consecuencia de ello se produce una necrosis avascular del hueso maxilar afectado, el cual pierde la capacidad de reaccionar ante infecciones o traumatismos y evoluciona hacia una osteonecrosis clínicamente sintomática<sup>1,14,15</sup>.

Como en el presente caso, la osteonecrosis asociada a bifosfonatos se asemeja al menos inicialmente en los pacientes dentados a una periodontitis marginal. La extracción de un diente en estos pacientes provoca alteraciones de la cicatrización y, posteriormente, una osteonecrosis rápidamente progresiva. En los pacientes edéntulos se suelen afectar los segmentos de proceso alveolar crestal expuestos a la carga masticatoria de las prótesis<sup>2</sup>. Otros factores que favorecen la osteonecrosis asociada a bifosfonatos incluyen la quimioterapia concomitante, el tratamiento con inmunosupresores, el tabaco, el alcohol y la diabetes mellitus, como en el presente caso<sup>5,10,17</sup>.

Los estudios prospectivos a largo plazo realizados han mostrado que hasta un 28% de los pacientes oncológicos tratados con bifosfonatos potentes y a dosis elevadas tienen un riesgo alto de padecer osteonecrosis asociada a bifosfonatos<sup>5</sup>. Un estudio retrospectivo reciente llevado a cabo en 75 pacientes con carcinoma de mama metastásico mostró una prevalencia de la osteonecrosis asociada a bifosfonatos del 5,3%<sup>18</sup>. Comparativamente, el riesgo asociado a los bifosfonatos administrados a dosis bajas para el tratamiento de la osteoporosis es bajo, con cifras entre el 0,01 y el 0,3%<sup>5,17</sup>.

El tratamiento de la osteonecrosis asociada a bifosfonatos sigue representando un gran reto debido a la posible presencia de zonas de hueso resistentes al tratamiento o a la aparición de recidivas. Se recomienda efectuar el tratamiento en función de una clasificación reconocida por estadios (estadio 0 a 3). El tratamiento abarca desde medidas conservadoras sencillas, como un tratamiento con antibióticos y desinfecciones tópicas periódicas, hasta la resección marginal radical, pasando por un desbridamiento de la zonas necróticas<sup>7,17</sup>. Los médicos se muestran reacios a interrumpir el tratamiento con bifosfonatos a dosis altas en pacientes con cáncer. Y además, el efecto de esta interrupción («drug holiday»)



*Figura 5.* Osteonecrosis asociada a bifosfonatos en un paciente de 62 años con un carcinoma de células renales metastásico y tratamiento con bifosfonatos intravenosos a dosis altas (Zometa®). Zona extensa de hueso expuesto durante más de 8 semanas en la mandíbula izquierda edéntula.

también es discutible por la semivida larga de los bifosfonatos.

Lo realmente importante en pacientes sometidos a tratamiento con bifosfonatos intravenosos a dosis altas son las medidas preventivas. Por este motivo se recomienda al paciente someterse a un examen odontológico exhaustivo para la búsqueda y el tratamiento de posibles procesos inflamatorios intraorales antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos. Esto exige una comunicación fluida entre los oncólogos y los odontólogos. Y el paciente también debe ser informado adecuadamente sobre los riesgos y los posibles síntomas de una osteonecrosis. Asimismo debe someterse a revisiones odontológicas periódicas al menos cada 6 meses durante el tratamiento. Con ello se pretende mantener la salud periodontal y realizar lo antes posible los tratamientos endodónticos y conservadores necesarios. Una vez iniciado el tratamiento con bifosfonatos, las extracciones dentarias necesarias deben llevarse a cabo en clínicas especializadas o por especialistas (cirujanos orales o cirujanos maxilofaciales) bajo profilaxis antibiótica sistémica<sup>5,7,15,17</sup>.

### Metástasis óseas y sus consecuencias

Si bien todos los tumores malignos que metastatizan por vía hematogénea pueden dar lugar a metástasis óseas, determinados cánceres como el cáncer de mama y el cáncer de próstata metastatizan preferentemente en el esqueleto<sup>4,9</sup>. La mayoría de las metástasis óseas son destructivas, osteolíticas u osteolítico-osteoblásticas mixtas. Las metás-

tasis óseas osteoblásticas (formadoras de hueso), como las del carcinoma de próstata, son raras. La columna vertebral, pelvis, costillas, zona proximal del húmero y del fémur son estructuras bien irrigadas y son localizaciones habituales de las metástasis óseas<sup>4,9</sup>. En términos absolutos, las metástasis en los maxilares son menos frecuentes, si bien se describen con cierta asiduidad en la bibliografía. Esto significa que en presencia de imágenes radiolúcidas o radioopacas atípicas en la zona de los maxilares se ha de incluir las metástasis óseas en el diagnóstico diferencial. Algunos signos clínicos como una tumefacción de crecimiento rápido, dolor o parestias pueden ser sugestivos de un proceso de este tipo<sup>6,8</sup>.

Las metástasis osteolíticas primarias estimulan la actividad osteoclástica a través de factores tumorales<sup>4,9</sup>. La reabsorción ósea conlleva un aumento de la liberación de calcio a la sangre, lo que permite medir niveles elevados del mismo en la sangre. La hipercalcemia puede provocar síntomas en diversos sistemas orgánicos como el corazón (arritmias), riñones (deshidratación, insuficiencia renal), estómago e intestino (vómitos) y el sistema nervioso con debilidad muscular, trastornos de la conducta y diversos grados de alteración del estado de consciencia, desde la obnubilación al coma. Además, las metástasis constituyen puntos débiles en el esqueleto y, en determinadas circunstancias, pueden provocar frac-

turas patológicas. El uso de bifosfonatos puede frenar la reabsorción ósea y mejorar la calidad de vida de los pacientes<sup>4,9,13</sup>.

### Trascendencia de la anamnesis para el odontólogo

El paciente que refiere una enfermedad oncológica en la anamnesis general debe ser sometido a un interrogatorio más exhaustivo por el odontólogo. Si el paciente está en tratamiento oncológico o lo ha finalizado recientemente y en todos los casos de carcinomas metastásicos es imprescindible que el odontólogo se ponga en contacto lo antes posible con el oncólogo. Se solicitarán todos los informes actuales o pasados de exploraciones realizadas por el oncólogo, por otros especialistas y por el médico de cabecera.

Las osteonecrosis pueden ser una consecuencia grave de intervenciones quirúrgicas orales no controladas realizadas por no disponer de los datos anamnésicos pertinentes en las patologías siguientes: procesos cancerosos en la región de la cabeza y del cuello tratados con radioterapia, cánceres metastásicos tratados con bifosfonatos intravenosos a dosis altas y cánceres en quimioterapia actual o reciente.

La radioterapia aplicada en la zona maxilofacial provoca diversos efectos adversos intraorales además de la citólisis tumoral deseada<sup>3</sup>. Algunos efectos adversos son reversibles como la oligosialia o la xerostomía, mucositis oral, candidiasis oral, hipogeusia y disgeusia. En cambio, la lesión actínica del hueso es irreversible. El daño directo de los vasos sanguíneos (fibrosis) altera habitualmente de por vida los mecanismos de reparación y de defensa del hueso maxilar, lo que es más acusado en la mandíbula, peor irrigada. Esto permite el desarrollo de osteorradionecrosis siempre que se genere una puerta de entrada como la debida a lesiones de la mucosa secundarias a puntos de presión de una prótesis, periodontitis marginales o apicales y sobre todo después de extracciones dentarias (fig. 6).

En la quimioterapia antineoplásica se combinan diferentes principios activos y se administran de acuerdo con una pauta cronológica determinada. Además de la citólisis tumoral perseguida, la quimioterapia provoca una serie de efectos adversos importantes. La aplasia medular conlleva una disminución de la inmunidad celular y una alteración de la cicatrización normal. Se han descrito numerosos casos de osteonecrosis secundaria a la quimioterapia<sup>19</sup>. Por consiguiente, no se deberían llevar a cabo intervenciones quirúrgicas dentales durante ni inmediatamente después de una quimioterapia o realizarlas, en caso de ser imprescindibles, en centros es-



*Figura 6.* Detalle de una radiografía panorámica de una paciente de 63 años después de ser sometida a radioterapia (dosis total: 64 Gray) por una recidiva tumoral de un adenoma pleomórfico de la parótida izquierda. El diente 37 fue extraído por el odontólogo de cabecera. Se observó una imagen radiolúcida mal delimitada en la región del 37 y alrededor de la raíz del diente 36. Clínicamente destacó una ligera tumefacción vestibular y un alvéolo pútrido con hueso necrótico. Se diagnosticó una osteorradionecrosis progresiva de la mandíbula distal izquierda.

pecializados. Las condiciones tampoco son ideales para llevar a cabo intervenciones de cirugía oral en pacientes con un cáncer hematológico como la leucemia, dado que la trombocitopenia altera la hemostasia y la leucopenia aumenta el riesgo de infección y de cicatrización retardada. Una quimioterapia en curso puede empeorar aún más la situación<sup>11,20</sup>.

### Conclusiones para la práctica clínica

- La obtención de una anamnesis completa es una condición indispensable en la consulta dental. De este modo se evitan complicaciones y se previenen errores terapéuticos.

- Si el paciente proporciona datos poco claros o incompletos, el odontólogo debe ponerse en contacto con los médicos que atienden al paciente.

- El riesgo de desarrollar una osteonecrosis asociada a bifosfonatos depende de la potencia, la dosis y la duración del tratamiento con bifosfonatos. La radioterapia, la quimioterapia y el tratamiento concomitante con esteroides pueden agravar la situación.

- Antes de iniciar un tratamiento con bifosfonatos intravenosos a dosis altas se debe acudir a una visita de control con el odontólogo para identificar y sanear posibles procesos odontológicos activos.

- Siempre que sea posible se evitará realizar extracciones dentarias o, si son inevitables, practicarlas en un centro especializado durante el tratamiento con bifosfonatos intravenosos a dosis altas.

- En caso de sospecharse una osteonecrosis asociada a bifosfonatos se debe derivar al paciente a un centro especializado.

### Bibliografía

1. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(Suppl 5): 61-70.
2. Bornstein MM. Bisphosphonatassoziierte Osteonekrose des Kieferknochens – Neuer Risikofaktor in der Oralchirurgie und der oralen Implantologie. *Quintessenz* 2008; 59:533-538.
3. Bornstein MM, Filippi A, Buser D. Früh- und Spätfolgen im intraoralen Bereich nach Strahlentherapie. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2001;111:61-68.
4. Clezardin P, Teti A. Bone metastasis: pathogenesis and therapeutic implications. *Clin Exp Metastasis* 2007;24:599-608.
5. Fedele S, Kumar N, Davies R, Fiske J, Greening S, Porter S. Dental management of patients at risk of osteochemonecrosis of the jaws: a critical review. *Oral Dis* 2009; 15:527-537.
6. Frei M, Bornstein MM, Schaller B, Reichart PA, Weimann R, Iizuka T. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw combined with jaw metastasis of prostate adenocarcinoma: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:863-867.
7. Grötz KA, Kreusch T. Zahnärztliche Betreuung von Patienten unter/nach Bisphosphonat-Medikation. Wissenschaftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK). *Dtsch Zahnärztl Z* 2006;60:510-521.
8. Hirschberg A, Shnaiderman-Shapiro A, Kaplan I, Berger R. Metastatic tumours to the oral cavity – pathogenesis and analysis of 673 cases. *Oral Oncol* 2008;44:743-752.
9. Käkönen SM, Mundy GR. Mechanisms of osteolytic bone metastases in breast carcinoma. *Cancer* 2003;97(Suppl 3):834-839.
10. Khamaishi M, Regev E, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, Elad S. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1172-1175.
11. Koulocheris P, Metzger MC, Kesting MR, Hohlweg-Majert B. Life-threatening complications associated with acute monocytic leukaemia after dental treatment. *Aust Dent J* 2009;54:45-48.
12. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-1118.
13. Mehrotra B. Bisphosphonates – role in cancer therapies. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(Suppl 5):19-26.
14. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003;21:4253-4254.
15. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006;7:508-514.
16. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000 15;88 (Suppl 12):2961-2978.
17. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5 Suppl):2-12.
18. Walter C, Al-Nawas B, du Bois A, Buch L, Harter P, Grötz KA. Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients. *Cancer* 2009;115:1631-1637.
19. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1104-1107.
20. Williford SK, Salisbury PL 3rd, Peacock JE Jr et al. The safety of dental extractions in patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 1989;7:798-802.