ОСТЕОРАДИОНЕКРОЗА НА ЧЕЛЮСТИТЕ: ОБЗОРНА СТАТИЯ

Ралица Йоцова[1], Мадлен Али[1], Цветалина Герова-Вацова[2], Константин Костадинов[2], Янко Янков[3]

[1]Катедра „Орална хирургия“, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Варна
[2]Катедра „Пародонтология и дентална имплантология“, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Варна
[3]Катедра „Обща и оперативна хирургия“, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна, Клиника по лицево-челюстна хирургия, УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД – Варна

OSTEORADIONECROSIS OF THE JAW: A REVIEW ARTICLE

Ralitsa Yotsova[1], Madlen Ali[1], Tsvetalina Gerova-Vatsova[2], Konstantin Kostadinov[2], Yanko Yankov[3]

[1]Department of Oral Surgery, Faculty of Dental Medicine, Medical University of Varna
[2]Department of Periodontology and Dental Implantology, Faculty of Dental Medicine, Medical University of Varna
[3]Clinic of Maxillofacial Surgery, St. Marina University Hospital, Varna, Department of General and Operative Surgery, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Увод: *Радионекрозата на челюстите е рядко, но тежко усложнение при пациенти след проведена лъчетерапия на глава и шия. Състоянието е описано за първи път от Рього през 1922 г. с термина „остеорадионекроза“ (ОРН). Дефинира се като „открита невитална кост в поле на облъчване, която не зараства повече от три месеца и липсват данни за първичен тумор, туморен рецидив или метастази“.*

Цел: *Целта на настоящата обзорна статия е обобщение на епидемиологичните данни, етиопатогенезата, предложените системи за класификация и стадиране, клиничната картина и диагностицирането на ОРН, както и критичен анализ на методите за лечение и превенция и съвременните тенденции в областта.*

Материали и методи: *За целите на настоящия обзор се извърши разширено търсене в PubMed, Scopus и Web of Science със следните ключови думи: ((osteoradionecrosis) OR (radionecrosis) OR (post-radiation necrosis) OR (post-radiation osteomyelitis)) AND (jaw). След анализ и обобщаване на получените данни в настоящия обзор са включени 33 статии.*

ABSTRACT

Introduction*: Radionecrosis of the jaw is a rare but serious complication in patients who undergo head and neck radiation therapy. The condition was first described by Regaud in 1922 with the term „osteoradionecrosis“ (ORN). It is defined as „exposed non-vital irradiated bone that does not heal for more than three months and there is no evidence of a primary tumor, tumor recurrence, or metastases.“*

Aim*: This review article aims to summarize the epidemiological data, etiopathogenesis, classification, staging systems, clinical findings, and diagnosis of ORN, as well as provide a critical analysis of the treatment and prevention methods.*

Materials and Methods*: An extensive search was performed in PubMed, Scopus, and Web of Science databases using the following keywords: ((osteoradionecrosis) OR (radionecrosis) OR (post-radiation necrosis) OR (post-radiation osteomyelitis)) AND (jaw). After analyzing the obtained data, 33 articles were included in this review.*

Results and Discussion*: The exact pathogenetic mechanisms for the development of ORN are not fully understood, but the etiology is assumed to be multifactorial. Treatment depends on the stage of ORN, typi-*

Резултати и обсъждане: *Точните патогенетични механизми за развитие на ОРН не са напълно изяснени, но се предполага, че етиологията е мултифакторна. Лечението зависи от стадия на ОРН. Обикновено се прилага комбинация от консервативни и хирургични методи. Основна роля в превенцията има денталният лекар, който трябва да санира съзъбието и да извърши своевременна зъбна екстракция при показания за това.*

Заключение: *Остеорадионекрозата е сериозно усложнение, което може да настъпи след проведено лъчелечение в областта на главата и шията. Лечението му налага мултидисциплинарен подход. Усилията трябва да са насочени на първо място към добра превенция и профилактика на състоянието и след това - към оптимизиране на познатите лечебни протоколи и търсене на нови такива.*

Ключови думи: *остеорадионекроза, радионекроза, пострадиационна некроза, пострадиационен остеомиелит, челюсти*

cally involving a combination of conservative and surgical methods. Dentists play a key role in prevention through timely dental treatment and tooth extraction when indicated.

Conclusion*: Osteoradionecrosis is a serious complication that can occur after head and neck radiotherapy. Its treatment requires a multidisciplinary approach. Efforts should aim for effective prevention and prophylaxis of the condition, optimization of conventional treatment protocols, and the adoption of new ones.*

Keywords: *osteoradionecrosis, radionecrosis, post-radiation necrosis, post-radiattion osteomyelitis, jaw*

УВОД

Радионекрозата на челюстите е рядко, но тежко усложнение при пациенти след проведена лъчетерапия на глава и шия (1). Състоянието е описано за първи път от Рього през 1922 г. (2) с термина „остеорадионекроза“ (ОРН). Юинг първи използва термина „радиационен остеит“ (3), за да опише промените в костта след лъчелечение. През 1983 г. Маркс (4) описва ОРН като „поле от открита кост с размер над 1 см, появило се в зона на облъчване и без проява на оздравителен процес в продължение на поне 6 месеца“. Епщайн и съавт. (5) дефинират ОРН като „улцерация или некроза на лигавицата с оголване на некротична кост, незарастваща повече от 3 месеца“. Алтернативни наименования са: „радионекроза“, „аваскуларна костна некроза“ и „остеомиелит на облъчената кост“ (6). Последват още изследвания и дефиниции на състоянието до достигане на използваното днес определение, а именно „открита невитална кост в поле на облъчване, която не зараства повече от три месеца и липсват данни за първичен тумор, туморен рецидив или метастази“ (7). Към момента на диагностициране некрозата може да ангажира костта повърхностно или в дълбочина, да прогресира бавно или с висока скорост, криейки риск от патологични фрактури (8). ОРН може значително да влоши качеството на живот на пациентите (9,10).

Данните за честотата и разпространението на ОРН са различни според отделните източници и варират в широки граници - между 0.5% и 55%, като най-често се докладват стойности между 2% и 15%. Обикновено се касае за пациенти на възраст над 55 г. и при радиационна доза над 60 Gy (6). Честотата е три пъти по-висока при пациенти с налични зъби в сравнение с изцяло обеззъбени пациенти (11), както и в долна челюст (85%) в сравнение с горна челюст (15%) (12,13).

През последните 100 години се отчита значително намаляване в честотата на ОРН (2%–5%) (6), което вероятно се дължи на технологичния напредък в лъчелечението; по-високата информираност и подготовка на клиницистите; профилактични грижи и превенция от страна на денталните лекари, оралните и лицево-челюстните хирурзи, радиолози; по-добрата информираност и култура на пациентите (6,14).

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

За целите на настоящия обзор се извърши разширено търсене в PubMed, Scopus и Web of Science със следните ключови думи: [(osteoradionecrosis) OR (radionecrosis) OR (post-radiation necrosis) OR (post-radiation osteomyelitis)] AND (jaw). След ана-

лиз и обобщаване на получените данни в настоящия обзор са включени 33 статии.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Точните патогенетични механизми за развитие на ОРН не са напълно изяснени, но се предполага, че етиологията е мултифакторна. Съществуват множество теории (6). Според Маркс състоянието се дължи на радиационен артериит с последващи хипоксия, хиповаскуларизация и хипоцелуларност. Хипоксията възпрепятства по-нататъшното възобновяване на тъканите и оздравителните процеси (15). Тази теория лежи в основата на лечението на това състояние с хипербарна оксигенация (14).

Мейер съобщава, че радиацията причинява необратими увреждания на костта - полета от костни некрози и влошена васкуларизация, които увеличават риска от инфекция при травма на костта. Във финалните етапи се разгръща хроничен лъчево-индуциран остеомиелит и хронична остеонекроза (6). Тази теория обяснява ролята на антибиотичната терапия при ОРН (14).

Друга теория гласи, че ОРН представлява исхемична некроза, породена от лъчево-индуцирана облитерация на интраосалните артерии, напр. на arteria alveolaris inferior и клоновете й, докато реваскуларизацията от други съдове (arteria facialis) е по-слабо нарушена. В резултат настъпва локализирана остеонекроза в най-уязвимите участъци - букалната компакта в моларната и премоларната област на долна челюст (6).

Съществува и теорията, че ОРН е в резултат на лъчево-индуцирана фиброза. Според нея радиотерапията променя фибробластната активност, увреждa ендотелните клетки и стимулира отделянето на свободни радикали и цитокини. Количеството на клетки в костта намалява и костният матрикс се замества с фиброзна тъкан (15,16). Засягането на меките тъкани от радиацията се изразява в склерозиране на мускулите, слюнчените жлези и изменения в твърдите зъбни тъкани. Тази теория обяснява приложението на пентоксифилин и токоферол (витамин Е) като лечебни средства, тъй като те проявяват синергичен антифиброзен ефект (14,17).

Рискови фактори за развитие на ОРН, свързани с диагнозата и провежданото лечение, са: вид, локализация на туморния процес и степен на костна инвазия, обща радиационна доза, фракциониране, провеждане на брахитерапия, големина на полето, съпътстваща химиотерапия, предшестващо или последващо хирургично лечение и др. (6).

Рискови фактори, свързани с пациента, са: лоша орална хигиена, пародонтално заболяване, употреба на алкохол, тютюнопушене, недохранване и др. (6). Зъбната екстракция се смята за сериозен рисков фактор за развитие на ОРН, но състоянието може да настъпи и спонтанно при радиационна доза над 70 Gy (17).

За редуциране на риска от усложнения се препоръчва елиминиране на патологичните огнища от зъбен произход и своевременна екстракция на зъбите с лоша и съмнителна прогноза преди лъчетерапия в областта на глава и шия.

Хирургичният протокол в тези случаи се изразява в атравматична зъбна екстракция с първично затваряне на меките тъкани. Екстракциите се извършват поне 10–14 дни (14) преди лъчетерапията, като се целят достатъчно дълги срокове за постигане на оздравителен процес на ниво меки тъкани, без да остават открити участъци от кост.

Основният риск от ОРН се свързва със зъбни екстракции, проведени след лъчетерапията в полето на радиация и при радиационни дози над 60 Gy. Рискът за развитие на ОРН след екстракция на зъби след лъчетерапия е 7% (18,19) и нараства плавно, достигайки пик 5 години след лъчетерапията (15,20). При екстракция между втората и петата година след облъчването рискът е 22.6%, след което спада до 16.7%. Според тези данни рискът е най-нисък през първата година след лъчетерапията, което някои автори отдават на частично запазена кръвна циркулация в костта. Въпреки това не съществува консенсус относно най-безопасното време за извършване на зъбна екстракция в пострадиационния период (15).

ОРН може да се появи дори 10 години след провеждане на лъчелечение в лицево-челюстната област (ЛЧО). Средният времеви интервал е 13 месеца. Най-често се проявява през първите няколко години след края на лечението (в 70–94%) с латентен период средно между 12 и 24 месеца. Ранните прояви на ОРН (през първите 24 месеца) се свързват с радиационни дози над 60 Gy, като може да настъпи спонтанно или след дентоалвеоларна хирургия. Късна изява на ОРН се свързва с травма на тъкани с хронична хипоксия (14). За най-рисков се смята периодът между втората и петата година след лъчелечението (15). Риск съществува през целия живот при тези пациенти, което налага консулт и съвместна работа с лекуващия онколог/радиолог при провеждане на зъбни екстракции и костна хирургия в областта.

ОРН може да се прояви дълго време след лъчетерапия. Клинично може да се изяви само с

оголена кост вследствие на лигавична и кожна улцерация. Чести клинични симптоми са: болка, дизестезия или анестезия на n. alveolaris inferior, дисгеузия, задръжка на хранителни остатъци и плака, тризмус, халитоза и подвижност на зъбите. Възможни са и други симптоми на инфекция - като едем и супурация, и риск от усложнения като абсцедиране и дори сепсис (6, 8,14,15).

Съседните на дефекта тъкани са еритемни и оточни. Често се наблюдават патологични фрактури, интра- и екстраорални фистули, затруднения в преглъщането, дъвкателната и говорната функция (11).

Долната челюст се засяга по-често поради някои анатомични особености, като по-дебела компакта и по-слабо кръвоснабдяване.

Съществуват няколко класификации на ОРН според клиничното протичане и отговора към приложеното лечение.

Morton and Simpson диференцират три типа ОРН. Първата група (лека форма) се манифестира с улцерация и открита кост, като раната зараства спонтанно за няколко месеца. Втората група (средно тежка ОРН) се презентира с оголена кост, при която подобрението настъпва след 6 месеца до 1 година от приложението на консервативното лечение. Третата група (тежка форма) се характеризира с екстензивно костно оголване с висок риск за фрактури и формиране на фистули. Тази форма обикновено прогресира бързо, персистира повече от година и изисква хирургично лечение (21).

Kagan and Schwartz предлагат 3-стадийна система, основаваща се на клиничната оценка. Първият стадий съответства на повърхностно засягане на костта, при което само една от компактните пластини е некротична и мекотъканните улцерации са малки. Лечението в този стадий е предимно консервативно. Вторият стадий съответства на открити кортикална кост и малки участъци от спонгиоза. Тази група се подразделя на случаи с минимални мекотъканни улцерации и на такива с обширни мекотъканни некрози и екстраорални фистули. Лечението е предимно консервативно с малки хирургични намеси. Третият стадий включва случаите със засягане на цялата дебелина на костта, с наличие на патологични фрактури и фистули. Възможни са и кожни некрози. Този стадий също се подразделя на две подгрупи, сходни с описаните във втори стадий. Лечението е хирургично (15,16).

Предложени са редица класификации въз основа на различни критерии като клинични и рентгенографски белези, прогресия на заболяването, степен на костно засягане, време, за което костта остава оголена, наличие на фистули, патологични фрактури и лечение (14).

Според класификацията, предложена от Notani (22), ОРН може да се раздели в три стадия: първи стадий - ОРН в границите на алвеоларната кост; втори стадий - ОРН в границите на алвеоларната кост и над нивото на мандибуларния канал; трети стадий - ОРН под долната граница на мандибуларния канал, с фистула или костна фрактура.

Диагностичните критерии за поставяне на диагноза ОРН са следните:

1. Засегнатата област е в зоната на облъчване в ЛЧО;
2. Наблюдава се оголване на костта и неуспешно зарастване на меките тъкани;
3. Оголената кост е некротична;
4. Костта остава непокрита в продължение на поне 3 месеца;
5. Няма данни за туморен рецидив/метастази в засегнатата зона.

Въпреки че тези критерии са широко използвани, те не обясняват случаите с рентгенографски установена ОРН при интактни меки тъкани (14).

Образната диагностика е водеща в определянето на степента на засягане на костта. Често използвани методи са ортопантомографията и триизмерните образни изследвания (компютърна томография (КТ) и конично-лъчев компютърен томограф). Други възможни методи са ядрено-магнитен резонанс, доплерова сонография, инфрачервена спектроскопия и позитронно-емисионна томография. Последната служи за диференциране на ОРН от туморен рецидив, но трябва да се разчита внимателно поради риск от фалшиво позитивиране на възпалителния процес при радионекрозата (6,15,23).

В ранните фази ОРН не дава характерен рентгенографски образ или данните не корелират с тежестта на състоянието. Рентгенографски могат да се наблюдават увеличена костна плътност (в ранния стадий), остеолитични зони (зони на просветление), смесени зони на просветление и засенчване (костни секвестри и патологични фрактури).

Данните от КТ могат да сочат към костна резорбция, прекъсване на компактата, променен строеж на спонгиозата, плътна влакнеста кост и задебеляване на меките тъкани. Патологичните фрактури и секвестри също са видими на КТ (6).

ОРН може да се наблюдава като просветление около постекстракционната алвеола, което персистира повече от 12 месеца (14).

Някои автори смятат, че хистологичното проследяване на оголената кост и околните тъкани е определящо за поставянето на диагноза ОРН, за да се изключи злокачествен процес. Вземането на биопсия трябва да се извършва с изключително внимание, за да не се увеличи рискът от остеонекроза. Хистологичният анализ разкрива област от некротична кост, хипоцелуларност (липса на остеобласти, остеокласти и нуклеоли), хиповаскуларност (смърт на ендотелни клетки, хиалинизация и съдова тромбоза), фиброза на лигавицата, периоста и кожата (МО*).

Лечението на ОРН зависи от стадия. Предложени са различни терапевтични подходи. Обикновено се прилага комбинация от консервативни и хирургични методи. Консервативното лечение включва средства за орална хигиена, антибиотици (амоксицилин с клавуланова киселина, клиндамицин), НСПВС, антифиброзни средства, ултразвук, хипербарна оксигенация и др. (24). Хирургичното лечение се изразява с некректомия, кюретаж, секвестректомия и понякога резекция (и реконструкция при възможност за такава) (15,16). В първи стадий лечението е консервативно, като се включват и антисептични средства като хлорхесидин. Във втори стадий се прилагат антибиотични средства и почистване на раната. Извършва се некректомия в здрави граници и раните се зашиват или покриват чрез пластика с мекотъканни ламба по съседство. В трети стадий се отстранява засегнатият сегмент и се извършва реконструкция със свободни миоосални ламба. Някои автори препоръчват хипербарна оксигенация при пациенти в първи и втори стадий с 20 сеанса предоперативно и 10 сеанса постоперативно (25). Литературните данни за ползите от хипербарната оксигенация все още са противоречиви (15,26).

По време на лечението се изключват прием на алкохол, тютюнопушене и носенето на протези. Системна антибиотична терапия се назначава при остър инфекциозен възпалителен процес и при необходимост се включват обезболяващи и противовъзпалителни средства (27).

Като алтернатива на хипербарната оксигенация може да се извърши физиотерапия с ултразвук, която стимулира ангио-, колагено- и остеогенезата. Освен това УЗ може да се прилага и като профилактика, преди да се извърши екстракция на зъб след лъчетерапия (15).

Докладвано е и успешно лечение на ОРН с комбинация от пентоксифилин и токоферол (витамин Е) със/без клодронат. Пентоксифилинът стимулира ангиогенезата, намалява тромбоцитната агрегация и потиска възпалението, а токоферолът има изразено антиоксидантно действие. Клодронат инхибира макрофагите и стимулира остеогенезата (15). Необходимо е провеждане на допълнителни рандомизирани контролирани клинични проучвания, които да потвърдят или отхвърлят ефикасността на посочените средства (15,28,29).

Показанията за провеждане на хирургично лечение има при трети стадий на ОРН, ангажиране на ръба на долната челюст, патологични фрактури и неуспех на консервативната терапия. Хирургичното лечение се изразява в пълна некректомия, реконструкция с кости и остеокутанни микроваскуларизирани ламба от фибула, скапула или илиачна кост. Основната цел на хирургичния подход е възстановяване на долната лицева трета и на функционалността на долната челюст (15).

Рискът от развитие на ОРН трябва да се намали максимално чрез различни техники за превенция. Първата стъпка към това е мултидисциплинарният подход при тези пациенти и своевременният консулт с дентален лекар, който да определи необходимостта от санация на съзъбието и дали има зъби с лоша и съмнителна прогноза (16,30), които следва да се екстрахират преди старта на лъчелечението. Провежда се професионална орална хигиена и лечение на зъбите с добра прогноза. Пациентите трябва да бъдат добре информирани за всички рискове от предстоящото лечение и инструктирани как да поддържат добра орална хигиена, както и за мерките, които се прилагат при нежелани реакции след лъчетерапията (31).

Зъбната екстракция трябва да се извърши поне 2–3 седмици преди облъчването, за да се осигури достатъчно време за възстановяване на тъканите (15). Ако това е невъзможно, екстракцията следва да се извърши в първите 4 месеца след приключването на лъчетерапията под антибиотична защита (32). Не се препоръчва извършването им по време на провеждане на лъчелечението, тъй като може да наложат прекъсването му, а и провеждането им може да се затрудни от появата на мукозит (33). Пациентите се проследяват до пълен оздравителен процес в постекстракционните алвеоли, а провеждането на лъчетерапията трябва да се отложи, ако все още има открити костни участъци (до пълно мекотъкан-

но зарастване) (15). Най-често използваните антибиотични средства в тези случаи са: амоксицилин (със/без клавуланова киселина) и клиндамицин. Антибиотичната терапия трябва да стартира 24 часа преди екстракцията и да продължи поне 5 дни след нея (според някои източници - 14 дни постоперативно). Изписва се и антибактериална вода за уста. Недобре изработените протези следва да се подменят или коригират и по време на лъчелечението се използват само при хранене. Могат да се изготвят индивидуални шини за всекидневна апликация на флуоридни гелове и кремове за предпазване на остатъка от съзъбието. Провеждат се контролни прегледи на всеки месец по време на лъчетерапията и поне веднъж на три месеца от орален хирург (15,30).

Предложени са и други профилактични мерки и лечебни средства като хипербарна оксигенация, лазерна терапия, приложение на автоложни тромбоцитни концентрати и др. Приложението им следва да бъде по-подробно изследвано, за да се утвърдят като ефективни техники.

ИЗВОДИ

Остеорадионекрозата е тежко усложнение, което може да настъпи след проведено лъчелечение в областта на главата и шията. Лечението му налага мултидисциплинарен подход, включващ радиолози, лицево-челюстни хирурзи, орални хирурзи, дентални лекари и физиотерапевти. Усилията трябва да са насочени на първо място към добра превенция и профилактика на състоянието и след това към оптимизиране на познатите лечебни протоколи и търсене на нови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Atalay B, Yalcin S, Emes Y, Aktas I, Aybar B, Issever H, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery? Lasers in medical science. 2011;26:815-23.
2. Regaud C. Sur la sensibilité du tissu osseux normal vis-à-vis des radiations X et sur le mécanisme de l'ostéoradionécrose. C R Seances Soc Biol Fil. 1922;87:629-932.
3. Eiving J. Radiation osteitis. Acta Radiologica. 1926;6(1-6):399-412.
4. Marx RE. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. J Oral Maxillofac Surg. 1983;41:351–357.
5. Epstein JB, Rea G, Wong FL, Spinelli J, Stevenson-Moore P. Osteonecrosis: study of the relationship of dental extractions in patients receiving radiotherapy. Head & neck surgery. 1987;10(1):48-54.
6. Kün-Darbois JD, Fauvel F. Medication-related osteonecrosis and osteoradionecrosis of the jaws: Update and current management. Morphologie. 2021;105(349):170-87.
7. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. International journal of oral and maxillofacial surgery. 2011;40(3):229-43.
8. Chronopoulos A, Zarra T, Ehrenfeld M, Otto S. Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. International dental journal. 2018;68(1):22-30.
9. Jacobson AS, Zevallos J, Smith M, Lazarus CL, Husaini H, Okay D, et al. Quality of life after management of advanced osteoradionecrosis of the mandible. Int J Oral Maxillofac Surg. 2013; 42:1121–8. doi: 10.1016/j.ijom.2013.03.022
10. Rogers SN, D'Souza JJ, Lowe D, Kanatas A. Longitudinal evaluation of healthrelated quality of life after osteoradionecrosis of the mandible. Br J Oral Maxillofac Surg. 2015; 53:854–7. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.07.008
11. Chrcanovic BR, Reher P, Sousa AA, Harris M. Osteoradionecrosis of the jaws--a current overview--part 1: Physiopathology and risk and predisposing factors. Oral Maxillofac Surg. 2010;14:3-16.
12. Akashi M, Wanifuchi S, Iwata E, Takeda D, Kusumoto J, Furudoi S et al. Differences between osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw. Oral Maxillofac Surg 2018;22:59-63.
13. Grisar K, Schol M, Schoenaers J, Dormaar T, Coropciuc R, Vander Poorten V et al. Osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw: similarities and differences. Int J Oral Maxillofac Surg 2016;45:1592-99.
14. Singh A, Huryn JM, Kronstadt KL, Yom SK, Randazzo JR, Estilo CL. Osteoradionecrosis of the jaw: A mini review. Frontiers in oral health. 2022;3:980786.
15. Lončar Brzak B, Horvat Aleksijević L, Vindiš E, Kordić I, Granić M, Vidović Juras D, et al. Osteonecrosis of the Jaw. Dentistry journal. 2023;11(1):23.
16. Frankart AJ, Frankart MJ, Cervenka B, Tang AL, Krishnan DG, Takiar V. Osteoradionecrosis: Exposing the evidence not the bone. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2021;109(5):1206-18.
17. Delanian S, Depondt J, Lefaix JL. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and

tocopherol: a phase II trial. Head Neck. 2005; 27:114–23. doi: 10.1002/hed.20121

18. Nabil S, Samman N. Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: A systematic review. Oral Surgery Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. 2012; 113, 54–69.

19. Kubota H, Miyawaki D, Mukumoto N, Ishihara T, Matsumura M, Hasegawa T, et al. Risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Radiat. Oncol. 2021;16, 1.

20. Wang TH, Liu CJ, Chao TF, Chen TJ, Hu YW. Risk factors for and the role of dental extractions in osteoradionecrosis of the jaws: A national-based cohort study. Head Neck 2017; 39, 1313–1321.

21. Morton M, Simpson W. The management of osteoradionecrosis of the jaws. Br. J. Oral Maxillofac. Surg. 1986;24, 332–341.

22. Notani K, Yamazaki Y, Kitada H, Sakakibara N,Nakamura M.Management of mandibular osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. Head Neck. 2003;25:181–6. doi: 10.1002/hed.10171

23. Fortunato L, Bennardo F, Buffone C, Giudice A. Is the application of platelet concentrates effective in the prevention and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review. J Cranio-Maxillofac Surg 2020;48:268-85.

24. Rice N, Polyzois I, Ekanayake K, Omer O, Stassen L. The management of osteoradionecrosis of the jaws—A review. Surg. 2015; 13, 101–109.

25. Jacobson AS, Buchbinder D, Hu K, Urke ML. Paradigma shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. Oral Oncol. 2010; 46, 795–801.

26. Little J, Falace D, Miller C, Rhodus N. Dental Management of the Medically Compromised Patient, 8th ed.; Mosby: St. Louis, MO, USA, 2012

27. Kün-Darbois JD, Fauvel F. Medication-related osteonecrosis and osteoradionecrosis of the jaws: Update and current management. Morphologie. 2021:105, 170–187.

28. Haroun K, Coblens OM. Reconstruction of the mandible for osteoradionecrosis. Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2019; 27, 401–406.

29. Martos-Fernández M, Saez-Barba M, López-López J, Estrugo-Devesa A, Balibrea-Del-Castillo JM, Bescós-Atín C. Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: A systematic review. Oral Surgery Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. 2018; 125, 431–439.

30. Dumoulin S, van Maanen A, Magremanne M. Dental prevention of maxillo-mandibular osteoradionecrosis: A ten-year retrospective study. J. Stomatol. Oral Maxillofac. Surg. 2020; 122, 127–134.

31. Muraki Y, Akashi M, Ejima Y, Hasegawa T, Miyawaki D, Shinomiya H, et al. Dental intervention against osteoradionecrosis of the jaws in irradiated patients with head and neck malignancy: A single-arm prospective study. Oral Maxillofac. Surg. 2019;23,297–305.

32. Nadella KR, Kodali RM, Guttikonda LK, Jonnalagadda A. Osteoradionecrosis of the jaws: clinico-therapeutic management: a literature review and update. J Maxillofac Oral Surg 2015;14:891-901.

33. Friedman, R.B. Osteoradionecrosis: Causes and prevention. NCI Monogr. 1990;9,145–149.

Адрес за кореспонденция:
Ралица Йоцова
Катедра по Орална хирургия
Факултет по дентална медицина
Медицински университет – Варна
бул. „Цар Освободител“ 84
Варна, 9000
e-mail: r.yotsova@abv.bg