



Mandibular osteonecrosis due to bisphosphonate use

Bifosfonat kullanımına bağlı mandibuler osteonekroz

Ahmet Şalvarcı¹, Serdar Altınay²

ABSTRACT

Due to their efficient osteoclastic inhibitor effect in bone metabolism and antiangiogenic activity, bisphosphonates are widely used in many cancer diseases particularly in prostate cancers with bone metastasis, lung cancer, breast cancer and multiple myeloma, as well as in systemic diseases such as osteoporosis, osteopenia, Paget disease and osteogenesis imperfecta for the last 13 years. Prostate cancer is a common cancer in males and it is the leading cause of bone metastasis. Mandibular metastasis is rarely encountered during the course of prostate cancer. Mandibular osteonecrosis as well has begun to be observed along with the availability of more efficient and stronger formulations developed following the use of bisphosphonates. Zolendronic acid, which has been used also by our patient, has widely come into practice as a 3rd generation bisphosphonate. Because of prostate cancer and widespread bone metastases, our patient has been receiving zolendronic acid with maximum androgen blockage for 4 years. Tomography of the patient, who has undergone intensive treatment because of submandibular abscess, demonstrated extensive osteonecrosis in the fovea sublingual region of the mandible corpus. In large series, although, mandibular osteonecrosis was widely seen due to bisphosphonate use for the metastases of lung and breast cancers, this rate was between 9.6% and 11% for prostate cancer within the series. Although our patient had no mandibular metastasis before, mandibular necrosis was observed due to long-term bisphosphonate use. We are going to present our patient who had this rare complication with his clinical picture.

Key words: Bisphosphonate; mandibular; metastatic prostate cancer; osteonecrosis.

ÖZET

Bifosfonatlar son 13 yıldır kemik metabolizmasında etkin osteoklastik inhibitör ve ayrıca antianjiyogenik etkileri nedeniyle özellikle kemik metastazı olan prostat, akciğer, meme, multipl miyelom gibi kanserlerde yine osteoporoz, osteopeni, Paget hastalığı osteogenezis imperfecta gibi sistemik hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Prostat kanseri erkeklerde sık rastlanan ve en sık kemik metastazı yapan kanserdir. Mandibula metastazı prostat kanserinde nadiren gözlenir. Bifosfonat kullanımının başlamasından sonra daha etkin ve güçlü formülasyonların üretilmesiyle mandibula osteonekrozu da gözlenmeye başlamıştır. Hastamızın da kullandığı zolendronik asit 3. kuşak bifosfonat olarak yaygın bir şekilde pratiğimize girmiştir. Hasta 4 yıldır prostat kanseri tanısı ve yaygın kemik metastazları nedeniyle maksimal androjen blokajı ile zolendronik asit tedavisi almaktadır. Önceden submandibuler apse nedeniyle yaygın tedavi gören hastanın tomografisinde mandibula korpusunda fovea sublingual bölgede yaygın osteonekroz izlenmiştir. Geniş serilerde akciğer, meme metastazlarına bifosfonat kullanımına bağlı mandibula osteonekrozu yaygın olarak görülmesine rağmen prostat kanserinde bu oran seriler içinde %9,6-11 arasında görülmüştür. Hastamızda önceden mandibula metastazı olmamasına rağmen uzun dönem bifosfonat kullanıma bağlı mandibular osteonekroz gözlenmiştir. Nadiren gözlenen hastalığı olan bu hastamızı kliniğiyle sunmaya çalışacağız.

Anahtar kelimeler: Bifosfonat; mandibüler; metastatik prostat kanseri; osteonekroz.

Giriş

Erkeklerde prostat kanseri en sık rastlanan ve kemiğe en sık metastaz yapan tümörlerdendir.^[1] Prostat kanserlerinde visceral organ tutulumu %15-20 iken kemik tutulumları %80-90 oranında izlenebilir. Yüz bölgesindeki kanser tutulumlarında tüm serilerde meme kanserleri birinci sırada iken, %9-11 oranında prostat kan-

serinde de yüze metastaz olabilir.^[2] Metastatik prostat kanserlerinde bifosfonatlar yaygın olarak kullanılırlar. Bifosfanatlar kimyasal olarak kemiğin hidroksiapatit yapısına bağlı pirifosfatların analoglarıdır. Vücutta enzimatik parçalanmaya ve metabolik bozulmaya dirinçlidirler.^[3,4] Bifosfanatlar özellikle osteoklastik aktivitenin güçlü inhibitörleridir. Metabolik değişime uğramadan böbreklerden atılırlar. Gastrointestinal emilimlerinde zayıftırlar.

¹Department of Urology, Konya Hospital, Konya, Turkey

²Department of Pathology, Bağırcılar Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Submitted:
25.09.2013

Accepted:
23.06.2014

Correspondence:
Ahmet Şalvarcı,
Department of Urology, Konya Hospital, Konya, Turkey
Phone: +90 332 350 37 77
E-mail: drsalvarci@hotmail.com

©Copyright 2015 by Turkish Association of Urology

Available online at
www.turkishjournalofurology.com

[1-5] Bifosfanatlar değişime uğramadan iskelet sisteminde uzun yıllar kalabilirler.^[6] Tümör hücrelerinin apoptosisini tetikler, hücreler arası bölgeye tümör hücre adezyonunu önler ve tümör invazyonunu inhibe edebilirler.^[6] Ayrıca antianjiyogenez özelliğe sahiptirler ve T hücrelerini aktive edebilirler.^[7] Sonuçta bifosfanatlar kemik döngüsünü baskılayarak biyomekanik yetersizlik oluştururlar ve sert kolay kırılabilen iskelet yapısı meydana gelebilir. Bifosfanat kullanımı sırasında böbrek fonksiyonlarında bozulma, ateş, hipokalsemi, ösofajiyal erezyon, osteoklastları baskılanmasına bağlı alt çene, üst çenede osteonekroz gibi komplikasyonlar gelişebilir.^[8] Mandibula osteonekrozu yeni nesil güçlü bifosfanat kullanımıyla daha çok rapor edilmeye başlanılmıştır.^[8] Osteonekroz oluşmasında ilacın uzun dönem kullanımı, ileri yaş, kötü oral hijyen en önemli risk faktörleri olması yanında spontan olarak da ilaca bağlı osteonekroz gelişebilmektedir.^[9,10] Osteonekroz oluşurken bifosfanatlar bölgesel kan damarlarında obliterasyona yol açarak avasküler kemik nekrozu oluştururlar.^[9] Bifosfonata bağlı osteonekroz gelişen ve spontan iyileşme dönemine giren, mukozal bütünlüğü ek tedaviye gerek kalmadan konservatif sağlanan hasta sunulmaya çalışılacaktır.

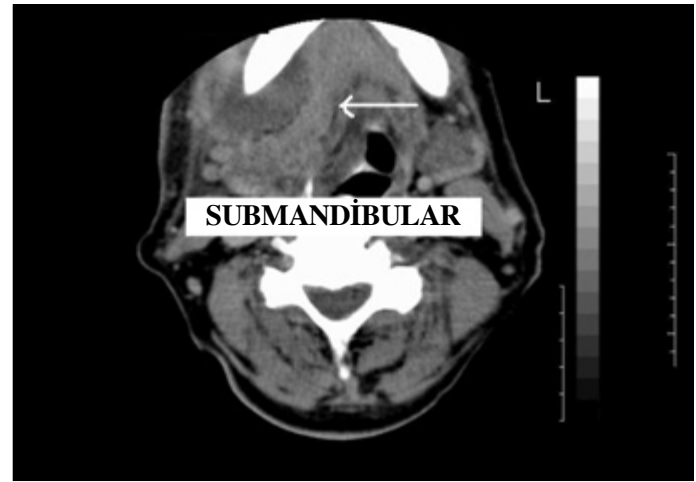
Olgu sunumu

Alt üriner sistem şikayetleri ile başvuran 64 yaşındaki hastaya; 4 yıl önce yapılan fizik muayenede yaygın sert prostatının olması ve total prostat spesifik antijen (PSA) 16,3 ng/mL çıkması üzerine transrektal ultrasonografi eşliğinde on iki kadran prostat iğne biyopsisi planlandı. Patoloji incelemede Gleason skoru 4+5 prostat adenokarsinom tanısı konuldu. Tüm vücut sintigrafisinde sağ ve sol humerus başında, lumbal vertebralarda, sol klavikula da prostat kanserine bağlı yaygın kemik metastazları gözlemlendi. Metastatik prostat kanseri tanısı konulan hastaya maksimal androjen blokajı (löprolid asetat 22,5 mg/3 aylık ve bicalutamid 50 mg/günlük) ve 3. kuşak bifosfonat zolendronik asit tedavisi başlandı. Tedavinin 36. ayında hastanın alt çenesinde yaygın şişme ve ağzında yara oluşması üzerine kulak burun boğaz bölümüne başvurduğu ve yapılan tomografi sonucunda yaygın submandibuler apse tanısı alındığı ve tedavi edildiği öğrenildi (Resim 1). Submandibuler apse tedavisinden 3 ay sonrası ürolojik değerlendirme için başvuran hasta çene ağrısının devam ettiğini ve çiğnemede zorlandığını söyledi. Sorgulamada 11 yıldır alt ve üst çene için total diş protez kullandığını düzenli ağız ve protez bakımlarını yaptırdığını söyleyen hastanın muayenede önceden oluşan oral mukozal açıklığının devam ettiği gözlemlendi (Resim 2). Total PSA 0,02 ng/mL total testosteron 0,1 ng/dL olarak ölçüldü. Hastaya tekrar planlanan tomografide alt çene cisminde fovea sublingual bölgede kemik nekrozu olduğu söylenildi (Resim 3). Hastaya alt çenesinde ortaya çıkan kemik dokusundan parça alınarak bunun hastalığına mı? yoksa ilaca mı? bağlı olduğunu anlamak ve elde edilen bilgilerin ve resimlerinin yayınlanacağı konusunda onam alınarak mukozal bütünlüğü bozulmuş mandibuler kemikten biyopsisi yapıldı. Patolojik incelemede boş osteosit lakünleri ile karakterize

alanlar görülmesi üzerine nekrotik kemik tanısı konuldu (Resim 4). Yine mukoza açıklığından alınan kültür normal ağız florası olarak değerlendirildi. Hastanın mandibuladaki osteonekrotik mukozal açıklığına yönelik ek cerrahi girişime gerek kalmadan 3 aylık oral antiseptik solusyon ve lokal ajanlarla mukozada spontan iyileşme gözlemlendi (Resim 5). Bifosfonata bağlı mandibular osteonekroz tanısı konulan hastada zolendronik asit tedavisi kesilerek paratiroid hormon tedavisi başlandı.

Tartışma

Bifosfanatların kullanımına bağlı osteonekroz oluşumu geniş serilerde alt çenede %65, üst çenede %26 ve her iki çenede %9 oranında görülebiliirliği yanında hastaların 1/3'ünün ağrısız



Resim 1. Submandibuler apse, maxillofasial bilgisayarlı tomografi



Resim 2. Mandibulada foveo sublingual osteonekroz, maxillofasial bilgisayarlı tomografi



Resim 3. Mandibulada bifosfonat osteonekroz odağı



Resim 4. Osteonekrotik kemik, patoloji görüntü

ve semptomsuz olabileceği ifade edilmiştir.^[11,12] Bifosfonatlara bağlı kemik nekroz gelişiminde önemli risk faktörleri arasında ilacın çeşidi, kullanım yolu, dozu ve tedavi süresi vardır.^[10] Food and drug administration (FDA) tarafından Eylül 2008'e kadar bildirilen osteonekroz olgularının %93'ünün intravenöz bifosfonata bağlı olduğu ve diğer olguların osteoporoz nedeniyle oral bifosfonat kullanan olgular olduğu söylenilmiştir. Bifosfonat kullanımına bağlı çenelerde osteonekroz görülme oranları farklı yayınlarda %1-21 arasında olduğu ifade edilmiş ve klinik olarak



Figure 5. Healing of the mandibular mucosa after a period of follow-up

osteonekroz gözlenebilirken bazen de radyolojik tanının gerekli olduğu söylenilmiştir.^[13,14] Bir çalışmada bifosfonatlara 39,3 ay (11-86 ay) maruz kalan ve ortalama 35 kez infüzyon alıp osteonekroz gelişmeyen grup ile 19 ay (4-85 ay) kullanımda 15 kez infüzyon alıp osteonekroz gelişen grup karşılaştırıldığında; 1 yıl içinde %1 ve 4 yıl tedavi alanlarda %11'den fazla osteonekroz gelişme sıklığı bildirilmiş ve bu oranın zolendronik asit kullananlarda daha fazla olduğu bulunulmuştur.^[15] Özellikle zolendronik asite bağlı osteonekroz oluşumunun 350 hastalık seride alt çenede daha yaygın gözlemlendiği söylenilmiştir.^[16] Mandibula osteonekrozu 1997'den beri bifosfonat kullanan 252 hastalık çalışmada %6,7 oranında bulunmuştur.^[17] İntravenöz zolendronate kullanan hastalarda osteonekroz sıklığı %8,6, pamidronate kullanan hastalarda ise %7,3 olarak bildirilmiştir ve her iki ilacın kombine kullanılması durumunda bu oranın %21'e çıktığı gözlenilmiştir.^[12,18,19]

Meme, akciğer kanseri ve mandibulanın kendi tümörleride en yaygın primer odak mandibula iken prostat kanserinde %9,6 oranında primer odak mandibula olarak saptanılmıştır.^[18] Bifosfonatlara bağlı mandibula ve maxillada osteonekroz gelişmesine sebebi olarak daimi çiğneme işlevi, oral mikrobiyolojik çeşitlilik, mukozanın frajil olup (2 mm kalınlık) hemen periosttan kolayca sıyrılabilmesi iddia edilmiştir.^[20]

Bifosfonat kullanıma bağlı osteonekroz tedavisi ile ilgili net bir görüş mevcut değildir. Ağrının giderilmesi, yumuşak dokuda oluşan enfeksiyonun kontrolü ve hastalığın ilerlemesinin engellenmesi tedavilerin hedefleridir. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOOMS) ekspoz kemiklerde klorheksidin glukonat, süperfisyal küretaj, kültüre uygun antibiyotik kullanımı bazen kemik gerilemesi önerilmektedir.^[21] Yine AAOOMS bu hastalara eğer bifosfonat başlanacak ise invaziv

işlemleri dahil tüm dental tedavileri sonrası bifosfonat terapisini uygun görmektedir. Penisilin veya ikinci jenerasyon sefalosporinler, klorheksidin gargaraları, periyodik debritlemeler, yara yerinin düzenli lavajı 125 vakalı seride hastalara uygulanmıştır.^[22] Yine diğer bir seride hiperbarik oksijen tedavisi ile anaerob ortamın kaldırılıp neovaskülarizasyonu indükleyerek çevre dokuların kontrol altına alınması sağlanabileceği söylenmesine rağmen onkoloji hastalarında hiperbarik oksijenin anjiyogenik etkisinde dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmıştır.^[23-25] Tüm tedavilere rağmen çoğu zaman yanıt alınmadığında laser biyostimülasyon tedavisinin özellikle yumuşak dokuda gelişen enflamasyonun kontrol altına alıp ağrının azaltılmasında önemli katkılar sağladığı bildirilmiştir.^[24-26] Hastamızda mandibuladaki osteonekrotik mukozal açıklığa yönelik ek cerrahi girişime gerek kalmamıştır. Oral 3 aylık antiseptik solüsyon, sistemik oral sefalosporin ve lokal epitelize ajanlarla mukozada spontan iyileşme sağlanmıştır.

Sonuçta kemik metastazları nedeniyle bifosfonat kullanan hastalarda çene ve yüz bölgesinde şişlik, ağrı olması durumunda bunun mandibula yada maxilla kemik nekrozu olabileceği düşünülmelidir! Bifosfanatların kemik metastazı olan kanser hastalarında ciddi faydaları vardır. Bu fayda osteonekroz gelişim riskine göre daha önemlidir. Bifosfanat kullanımı ile kemik metastazlarına bağlı oluşabilecek ciddi komplikasyonlar azaltılabilir. Bazen bu hastalarda bifosfonat başlamadan önce diş hekimlerinden öneri alınarak dental ve çene ile ilgili koruyucu tedbirler almak gerekebilir. Bifosfonat alan hastaların oral hijyen eğitiminin osteonekroz oluşmasındaki riski azaltmak için faydalı sağlayacağı idda edilmesine ve tüm önlemler alınmasına rağmen yine de çenelerde bifosfonata bağlı osteonekroz gelişebileceğinin unutulmaması gerektiği söylenilmiştir.^[1,11,27]

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patient who participated in this case.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - A.Ş.; Design - A.Ş., S.A.; Supervision - A.Ş., S.A.; Funding - A.Ş.; Materials - A.Ş.; Data Collection and/or Processing - A.Ş.; Analysis and/or Interpretation - A.Ş., S.A.; Literature Review - A.Ş.; Writer - A.Ş., S.A.; Critical Review - A.Ş.

Acknowledgements: The authors would like to thank İdris Çıldır, MD from Ear & Nose & Throat department for his clinical follow-up of the patient during the submandibular abscess and supply for CT images, and again thank to Dt. Şener Taşdemir, for his evaluation of the pathology of the mandible.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastadan alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.Ş.; Tasarım - A.Ş., S.A.; Denetleme - A.Ş., S.A.; Kaynaklar - A.Ş.; Malzemeler - A.Ş.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - A.Ş.; Analiz ve/veya yorum - A.Ş., S.A.; Literatür taraması - A.Ş.; Yazıyı yazan - A.Ş., S.A.; Eleştirel İnceleme - A.Ş.

Teşekkür: Hastanın submandibuler apse dönemindeki klinik takibi ve çekilen tomografisi temininde yardımcı olan Kulak Burun Boğaz Uzmanı Dr. İdris Çıldır ve yine mandibulaya ait patolojinin değerlendirilmesinde yardımcı olan diş hekimi Dts Şener Taşdemire teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Akarslan ZZ, Kahraman SA. Kemik metastazı yapmış prostat kanseri tedavisinde kullanılan bifosfonata bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz: vaka raporu ve literatür derlemesi. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg 2008;18:105-10.
2. Carlin BI, Andriole GL. The naturel history, skeletal complications and managment of bone metastases in patients with prostate carcinoma. Cancer 2000;88:2989-94. [\[CrossRef\]](#)
3. Bock O, Felsenberg D. Bisphosphonates in the managment of postmenopausal osteoporosis -optimizing efficacy in clinic practice. Clin interv Aging 2008;3:279-97.
4. Mashiba T, Mori S, Burr DB, Komatsubara S, Cao Y, Manabe T, et al. The effects of suppressed bone remodelling by bisphosphonates on microdamage accumulation and degree of mineralization in the cortical bone of grog rib. J Bone Miner Metab 2005;23:36-42. [\[CrossRef\]](#)
5. Saridoğan M. Postmenopozal osteoporoz tedavisi: bifosfonatlar. Akad Geriatri 2010;183-8.
6. Lin JH, Russell G, Gertz B. Pharmacokinetics of alendronate:an overview. Int J Clin Pract Suppl 1999;101:18-26.
7. Vincenzi B, Santini D, Dicuonzo G, Battistoni F, Gavasci M, La Cesa A, et al. Zolendronic acid-related antiangiogenesis modifications and survival in advanced breast cancer patients. J Interferon Cytokine Res 2005;25:144-51. [\[CrossRef\]](#)
8. Ott SM. Long-term safety biphosphonates. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1897-9. [\[CrossRef\]](#)
9. Oh HK, Chanbers MS, Garden AS, Lim HJ, Park HJ. Osteoradionecrosis of the mandible: treatment outcomes and factors influencing the progress of osteoradionecrosis. J Oral Maxillofac Sur 2009;67:1378-86. [\[CrossRef\]](#)
10. Assaf AT, Smeets R, Riecke B, Weise E, Gröbe A. Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in consideration of primary diseases and concomitant therapies. Anticancer Res 2013;33:3917-24.

11. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Biphosphanates-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws:risk factors,recognition,prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567-75. [\[CrossRef\]](#)
12. Levin L, Luder L. Jaw lesion and discomfort. *JAMA* 2013;310:2195-6. [\[CrossRef\]](#)
13. Assoline-Dayana Y, Chang C, Greenspn A, Shenfeld Y, Gershwith ME. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:94-124. [\[CrossRef\]](#)
14. Ruggiero S, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of th jaws associated with the use of bisphosphonates:a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-34. [\[CrossRef\]](#)
15. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment bisphosphonates:incidence and risk factor. *J Clin Oncol* 2005;23:8580. [\[CrossRef\]](#)
16. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcene A, Devy L, Foidart JM, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:1055-61. [\[CrossRef\]](#)
17. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Malekopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrozs of the jaw in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:415-23.
18. Luckman SP, Coxon FP, Ebetino FH, Russell RG, Rogers MJ. Heterocycle-containing bisphosphonates cause apoptosis and inhibit bone resorption by preventing protein prenylation: evidence from structure-activity relationships in J774 macrophages. *J Bone Miner Res* 1998;13:1668-78. [\[CrossRef\]](#)
19. Marx RE. Oral & intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of jaw. History, etiology, prevention, and treatment, Illinois: Quintessence Publishing Co. Inc. 2007.p.67-9.
20. Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bisphosy jaw: is this phosy jaw of the 21st century? *J Oral and Maxillo Fac Surg* 2005;63:682-9. [\[CrossRef\]](#)
21. American Associated of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-related ostenonecrosis of the jaws. Advisory Task Force on Bisphosphonat-Related Ostenonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:369-76. [\[CrossRef\]](#)
22. Marx RE, Oral intravenous biphosphonates-induced osteonecrosis of the jaws: History. Etiology, prevention and treatment. Hanover Park: Quintessencw Books 2006.p.68-70.
23. Çevik P. Bifosfonat kullanılan hastalarda oral cerrahi uygulamalarda karşılaşılabilecek sorunlar ve tedavisi. İ.Ü. Diş Hekimliği Fak. Öğrenci Bitirme Tezi. Danışman; Prof. Dr. Özen Doğan Onur 2009.
24. Pourzarandian A, Watanabe H, Aokia A. Histological an TEM examination of early stage of bone healing Er: YAG laser irradiation: Photomed Laser Surg 2004;22:342-50. [\[CrossRef\]](#)
25. Fleish H. Biphosphonates: mechanism of action. *Endocr Rev* 1998;19:80-100. [\[CrossRef\]](#)
26. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Hury JM, et al. Practical guidlines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrsis of the jaw in patients with cancer. *J Clin Pract* 2006;2:7-14.
27. Hirshberg A, Shnaiderman-Shapiro A, Kaplan I, Berger R. Metastatic tumours to the oral cavity-pathogenesis and analysis of 673 cases. *Oral Oncol* 2008;44:743-52. [\[CrossRef\]](#)