

**ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ**

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑ ΣΤΟΜΑΤΟΣ



Διπλωματική Εργασία

**ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ ΤΩΝ ΓΝΑΘΩΝ
ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ
ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ ΚΩΝΙΚΗΣ ΔΕΣΜΗΣ – ΠΡΟΚΑΤΑΡΚΤΙΚΗ
ΜΕΛΕΤΗ**

Ρογής Γεώργιος

ΑΘΗΝΑ 2020

Επιβλέπων Καθηγητής για την εκπόνηση της Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας :

Τσιχλάκης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α.

Τριμελής Επιτροπή για την Αξιολόγηση της Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας:

1.Τσιχλάκης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α.

2.Παπαδάκης Ευάγγελος, Επίκουρος Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α.

3.Βάρδας Εμμανουήλ, Επίκουρος Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α.

Πίνακας περιεχομένων

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	1
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	2
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	4
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Γενικά για την Οστεονέκρωση των Γνάθων από φάρμακα.....	5
Ορισμός.....	5
Υπεύθυνα Φάρμακα.....	5
Επιδημιολογία.....	8
Παθοφυσιολογία.....	8
Ιστολογική Εικόνα.....	12
Σταδιοποίηση της ΟΝΓ.....	14
Προτεινόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση.....	16
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Απεικονιστικά ευρήματα της ΟΝΓ.....	18
Οπισθοφατνιακές Ακτινογραφίες.....	18
Πανοραμική Ακτινογραφία.....	20
Αξονική Τομογραφία (CT).....	21
Μαγνητική Τομογραφία.....	24
Πυρηνική απεικόνιση με σπινθηρογραφία και τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET scan).....	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Υπολογιστική Τομογραφία Κωνικής Δέσμης στην ΟΝΓ.....	31
Βασικά Χαρακτηριστικά.....	31
Απεικονιστικά Ευρήματα.....	31
Ποσοτικοποίηση των απεικονιστικών ευρημάτων.....	33
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	37
ΣΚΟΠΟΣ.....	38
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	38
Κριτήρια επιλογής:.....	38
Κριτήρια αποκλεισμού:.....	38
Σχεδιασμός της μελέτης.....	40
Στατιστική Ανάλυση.....	47
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	49
Συντελεστής Kappa (Cohen's Kappa Coefficient).....	49
Περιγραφή των Δημογραφικών & Απεικονιστικών Ευρημάτων του Συνολικού Δείγματος.....	51
Διερεύνηση της συσχέτισης των δημογραφικών χαρακτηριστικών με τον δείκτη CRIm.....	59
Διερεύνηση της διαφοροποίησης της μέσης βαθμολογία του δείκτη CRIm, ανάλογα με την εντόπιση.....	61
Διερεύνηση της διαφοροποίησης της μέσης βαθμολογία του δείκτη CRIm, ανάλογα με την εντόπιση.....	65
Διερεύνηση της μεταβλητότητας των επιμέρους ακτινογραφικών ευρημάτων στο δείκτη CRIm.....	75
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	77
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	82
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	83
SUMMARY.....	86
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	89

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Στα πλαίσια ολοκλήρωσης της διπλωματικής μου εργασίας και των μεταπτυχιακών σπουδών μου, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλους όσους συνέβαλαν στην εκπόνηση αυτής της εργασίας.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή και Διευθυντή της Κλινικής Διαγνωστικής και Ακτινολογίας Στόματος της Οδοντιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Κώστα Τσιχλάκη, για την επιλογή του να με δεχτεί στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα και για την καθοδήγηση στην εκπόνηση αυτής της εργασίας. Οι γνώσεις που αποκόμισα από τον κ. Τσιχλάκη και η γενικότερη επιρροή κατά τη διάρκεια των σπουδών μου με ωφέλησε πέρα από κάθε προσδοκία, τόσο ως μελλοντικό ακτινολόγο όσο και ως άτομο.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στη στατιστικολόγο κ. Κωνσταντίνα Δημακοπούλου. Οι γνώσεις της και η επιμέλειά της, αποτελούν βασικές αιτίες για την άρτια ολοκλήρωση αυτής της εργασίας.

Θερμά θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές και τους συνεργάτες της έδρας μας για την επιρροή κατά τις σπουδές μου. Ιδιαίτερω οφείλω να ευχαριστήσω την υποψήφια διδάκτωρ Ζαφειρούλα Υφαντή για την άρτια συνεργασία μας και τη συνέπειά της. Επιπλέον αυτών, θα ήταν παράλειψή μου να μην εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον κ. Ιωάννη Φουρμούζη που αποτελεί πραγματικό δάσκαλο για εμένα.

Κλείνοντας θα ήθελα να ευχαριστήσω πρώτα τους γονείς μου και έπειτα την οικογένειά μου, τη Φανή και τους φίλους μου. Δίχως στήριξη, δημιουργικές συνομιλίες και πίστη καμία πρόοδος δε θα ήταν εφικτή.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οστεονέκρωση της γνάθου είναι μια σχετικά σπάνια παθολογική κατάσταση που μπορεί να συμβεί μετά τη λήψη διφωσφονικών (ΔΦ) , αντιαγγειογενετικών ή άλλων φάρμακων(1). Τα πρώτα περιστατικά που δημοσιεύτηκαν το 2003, αναφέρονταν σε ασθενείς με νεκρωμένο οστό στις γνάθους και κοινό σημείο ήταν η προτέρα χρήση ενδοφλέβιων διφωσφονικών. Η κλινική εικόνα των ασθενών αυτών έμοιαζε με οστεομυελίτιδα, τραύμα από οδοντοστοιχία ή απόστημα(2). Εξαιτίας του ιστορικού των ασθενών, αρχικά η παθολογική αυτή οντότητα περιγράφηκε ως Οστεονέκρωση των Γνάθων από Διφωσφονικά (Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw _ BRONJ). Από το 2014 η Αμερικανική Γναθοχειρουργική Εταιρεία θεώρησε τον ορισμό σε Οστεονέκρωση των Γνάθων από Φάρμακα (Medication Related Osteonecrosis of the Jaw _ MRONJ) (ΟΝΓ) και η αλλαγή είναι δικαιολογημένη, καθώς ήταν συνεχώς αυξανόμενος ο αριθμός περιπτώσεων οστεονέκρωσης της άνω και της κάτω γνάθου, που σχετίζονται με τη λήψη δενοσουμάμπης και άλλων αντιαγγειογενετικών φαρμακευτικών σκευασμάτων(3).

Τα απεικονιστικά ευρήματα αν και δεν αποτελούν μέρος των κριτηρίων για την ΟΝΓ(3), παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με το μέγεθος και την εξέλιξη της νόσου. Δεν είναι χαρακτηριστικά για κάθε στάδιο της νόσου, ούτε υπάρχει μια διαγνωστική μέθοδος για τον εντοπισμό των ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο ή των ασθενών με υποκλινική νόσο(4). Η οπισθοφατνιακή ακτινογραφία, η πανοραμική ακτινογραφία, η υπολογιστική τομογραφία κωνικής δέσμης (Cone Beam Computed Tomography - CBCT), η αξονική τομογραφία (CT), η μαγνητική τομογραφία (MRI) συγκαταλέγονται μεταξύ των μορφών απεικόνισης που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να

προσδιορίσουν την έκταση της ασθένειας και την ανταπόκριση στην θεραπεία. Επίσης είναι σημαντική η χρησιμότητά τους στη διαφορική διάγνωση άλλων παθολογικών διεργασιών που παρουσιάζουν κοινά σημεία με αυτά της ΟΝΓ.(5)

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η χρήση της Υπολογιστικής Τομογραφίας Κωνικής Δέσμης (ΥΤΚΔ) για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της εξέλιξης της ΟΝΓ. Αποτελεί τρισδιάστατη μέθοδο απεικόνισης και χρησιμοποιεί πολύ λιγότερη ακτινοβολία σε σχέση με την κλασσική αξονική τομογραφία, ενώ έχει τη μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα για την απεικόνιση του οστού(6). Τα χαρακτηριστικά απεικονιστικά ευρήματα της ΟΝΓ, όπως η οστεόλυση, η οστεοσκλήρυνση η ύπαρξη οστικών απολυμάτων κ.ά., μέσω της ΥΤΚΔ μπορούν να αναγνωριστούν σε πολύ αρχικό στάδιο, πράγμα απαραίτητο για τη σωστή αντιμετώπιση της νόσου(7).

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Γενικά για την Οστεονέκρωση των Γνάθων από φάρμακα

Ορισμός

Σύμφωνα με τα κριτήρια που αναθεώρησε η Αμερικανική Εταιρεία Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής το 2014(3), οι ασθενείς για να θεωρηθεί ότι έχουν ΟΝΓ πρέπει συνυπάρχουν όλα τα παρακάτω χαρακτηριστικά :

- Τρέχουσα ή προηγούμενη θεραπεία με αντι-απορροφητικούς ή αντι-αγγειογενετικούς παράγοντες.
- Εκτεθειμένο οστό ή οστό που μπορεί να ανιχνευτεί μέσω ενδοστοματικού ή εξωστοματικού συριγγίου στην περιοχή της γναθοπροσωπικής περιοχής και που έχει παραμείνει για περισσότερο από 8 εβδομάδες.
- Απουσία ιστορικού θεραπείας με ακτινοβολία στις γνάθους ή εμφανούς μετάστασης στις γνάθους.

Όπως φαίνεται η διάγνωση της ΟΝΓ βασίζεται στην κλινική εικόνα και στο ιστορικό των ασθενών. Οι απεικονιστικές μέθοδοι (πανοραμική, CB/CT, CT-Scan κλπ) αν και παρέχουν πολλές πληροφορίες επιπλέον της κλινικής εξέτασης, δεν περιλαμβάνονται στον ορισμό.

Υπεύθυνα Φάρμακα

Τα **διφωσφονικά** (ΔΦ) αποτελούν συνθετικά ανάλογα του πυροφωσφορικού οξέος και διακρίνονται σε αζωτούχα και μη. Ανεξαρτήτως της οδού χορήγησης, εισέρχονται στην αγγειακή κυκλοφορία και συγκεντρώνονται στο

ανόργανο υπόστρωμα του οστού. Δρουν στην πολυκύτταρη μονάδα σχηματισμού του οστού (bone multicellular unit), η οποία αποτελείται από οστεοβλάστες, οστεοκλάστες και νεόπλαστα αγγεία(8). Η πολυκύτταρη μονάδα είναι υπεύθυνη για τη διαρκή ανανέωση του οστού και την ανταπόκριση σε ερεθίσματα, τραυματισμούς και λοιμώξεις. Με τη συγκέντρωση στα οστά, τα διφωσφονικά εμποδίζουν τη δράση των οστεοκλαστών και προάγουν την κυτταρική απόπτωση. Παράλληλα, όπου συσσωρεύεται το φάρμακο το οστό εμφανίζει περιορισμένη δυνατότητα αναδιαμόρφωσης και ελαττωμένη αγγείωση(9). Επιπλέον, εμποδίζουν τη νεοαγγειογένεση, τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων και την οστική διήθηση(10). Η δραστηριότητα των ΔΦ αυξάνεται δραματικά όταν στην αλειφατική αλυσίδα άνθρακα του φαρμάκου περιέχεται κάποια αμινομάδα(11). Η ποσότητα που δεν απορροφάται απεκκρίνεται από τους νεφρούς.

Η οδός χορήγησης είναι είτε παρεντερικά (ενδοφλέβια) είτε από του στόματος (per os). Η κυριότερη διαφορά μεταξύ των δύο αυτών οδών χορήγησης, είναι η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου. Η βιοδιαθεσιμότητα per os ανέρχεται περίπου σε ποσοστό 0.6% (9) ενώ για τα ενδοφλέβια σε ποσοστό 60 % (12)

Τα ενδοφλέβια διφωσφονικά χορηγούνται κυρίως για την αντιμετώπιση οστικών μεταστάσεων συμπαγών όγκων όπως ο καρκίνος του μαστού, του προστάτη και των πνευμόνων και για την αντιμετώπιση των οστεολυτικών βλαβών που προκαλεί το πολλαπλό μύελωμα(13,14). Παρόλο που το δυναμικό των ΔΦ για τη βελτίωση της επιβίωσης του καρκίνου παραμένει μερικώς αμφισβητήσιμο, τα φάρμακα αυτά έχουν σημαντική θετική επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο με συνοδές οστικές μεταστάσεις. Ακόμη σε πολύ μικρότερες δόσεις και με πολύ μεγαλύτερη διάρκεια μεταξύ των δόσεων σε σχέση με τους ογκολογικούς ασθενείς, χορηγούνται σε ασθενείς με οστεοπόρωση (3mg κάθε τρεις μήνες ή

5mg κάθε 12 μήνες ανάλογα με το είδος του φαρμάκου) (15) . Τέλος έχει συσταθεί και η χρήση τους σε περιπτώσεις ατελούς οστεογένεσης, καθώς προκαλούν σημαντική μείωση των καταγμάτων στους σπονδύλους και δύναται να προωθήσουν την αναμόρφωση των προηγουμένως κατεαγόντων σπονδύλων(16).

Τα per os διφωσφονικά χορηγούνται κυρίως λόγω οστεοπόρωσης ή οστεοπενίας. Έχει γίνει χρήση τους και σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα και σε ασθενείς με ατελή οστεογένεση, ωστόσο η κυριότερη χρήση τους είναι στους οστεοπορωτικούς ασθενείς(17).

Αργότερα από τα ΔΦ για τη θεραπεία οστικών μεταστάσεων και οστεοπόρωσης, ξεκίνησε και η χρήση **δενοσουμάμπης**, ενός μονοκλωνικού αντισώματος (αντι - RANKL) που προσδέεται στην αντίστοιχη υποδοχή των οστεοκλαστών. Σε αντίθεση με τα ΔΦ η πρόσδεση στον υποδοχέα δεν είναι μόνιμη και η δράση της παύεται μετά από 6 μήνες. Χρησιμοποιείται τόσο για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης με ενδοφλέβια χορήγηση κάθε έξι μήνες(18), όσο και για την αντιμετώπιση οστικών μεταστάσεων συμπαγών όγκων με αντίστοιχη μηνιαία χορήγηση(19,20).

Άλλα φάρμακα που έχουν ενοχοποιηθεί σε περιπτώσεις ΟΝΓ είναι οι **αναστολείς αγγειογένεσης**, οι οποίοι παρεμβαίνουν στη δημιουργία νέων αιμοφόρων αγγείων, όπως η μπεβασιζουμάμπη(21). Ο κύριος μηχανισμός λειτουργίας του είναι η δέσμευση με διάφορα μόρια σηματοδότησης, διακόπτοντας έτσι τη μοριακή οδό της σηματοδότησης της αγγειογένεσης. Αυτά τα νέα φάρμακα έχουν δείξει αποτελεσματικότητα στη θεραπεία των γαστρεντερικών όγκων, των καρκινωμάτων των νεφρικών κυττάρων, των νευροενδοκρινών όγκων και άλλων κακοηθειών(3).

Διάφορα άλλα φάρμακα έχουν συσχετιστεί με ΟΝΓ, που ανήκουν στην ευρύτερη κατηγορία των φαρμάκων που αναστέλλουν την οστική απορρόφηση. Πέρα των ανωτέρω, σε μεμονωμένες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί φάρμακα που δεν ανήκουν στις ανωτέρω κατηγορίες, όπως η ετανερσέπτη, η μεθοτρεξάτη, η Πρεδνιζόνη κ.ά. (22)

Επιδημιολογία

Μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης της ΟΝΓ έχει η κάτω γνάθος (73%) από ό,τι η άνω γνάθος (22,5%), αλλά μπορεί να εμφανιστεί στις δύο γνάθους ταυτόχρονα (4,5%)(23).

Σε διάφορες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί, η συχνότητα εμφάνισης ΟΝΓ σε ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά ή άλλα αντιαγγειογενετικά φάρμακα κυμαίνεται από 1,5 έως 12 % στις περισσότερες μελέτες(24–28). Σε μια εργασία έχει εμφανιστεί συχνότητα που ανέρχεται στο 28%(29), με το δείγμα της μελέτης ωστόσο να μην υπερβαίνει τους 100 ασθενείς.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν per os διφωσφονικά η συχνότητα είναι κατά πολύ μικρότερη. Συγκεκριμένα ανέρχεται σε 0.7/100.000 ανά έτος χρήσης, ενώ σε ασθενείς με χρόνια χρήση ανέρχεται στο 0.06%(29).

Παθοφυσιολογία

Έχουν προταθεί πολλές υποθέσεις για την ερμηνεία της ΟΝΓ. Μέχρι στιγμής τα δεδομένα δείχνουν πως είναι απίθανο ένας μόνο αιτιολογικός παράγοντας να μπορεί να εξηγήσει την παθοφυσιολογία της, καθώς είναι πράγματι πολυπαραγοντική. Οι επικρατέστερες υποθέσεις που επιχειρούν να

εξηγήσουν τον εντοπισμό της οστεονέκρωσης αποκλειστικά στις γνάθους περιλαμβάνουν τροποποιημένη οστική αναδιάμορφωση, καταστολή της οστικής απορρόφησης, αναστολή της αγγειογένεσης, συνεχείς μικροτραυματισμούς, καταστολή της εγγενούς ή της επίκτητης ανοσίας, ανεπάρκεια βιταμίνης D, τοξικότητα ΔΦ στους μαλακούς ιστούς, φλεγμονή ή λοίμωξη, μεγαλύτερη συγκέντρωση των φαρμάκων στις γνάθους λόγω αυξημένης αγγείωσης και εγγύτητα του οστού των γνάθων με τα μικρόβια της στοματικής χλωρίδας(3,26,30–32).

Παράγοντες Κινδύνου

Παράγοντες σχετιζόμενοι με Οδοντιατρικούς Λόγους

Η εξαγωγή δοντιού αποτελεί ίσως τον σημαντικότερο τοπικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΟΝΓ(23,33), με τον κίνδυνο στους ογκολογικούς ασθενείς να είναι έως και 33 φορές αυξημένος(33), ενώ στους οστεοπορωτικούς ασθενείς η συχνότητα ΟΝΓ περίπου ανέρχεται στο 0,5%(3). Οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση στο οστό των γνάθων επίσης θεωρείται πως αυξάνει τον κίνδυνο αντίστοιχα με τον κίνδυνο της εξαγωγής. Η χρήση κινητών οδοντοστοιχιών έχει συσχετιστεί με διπλάσιο κίνδυνο για εμφάνιση ΟΝΓ(33). Προϋπάρχουσα φλεγμονή στη στοματική κοιλότητα, όπως περιοδοντίτιδα ή περιακρορριζική φλεγμονή, είναι ένας συχνά απαντώμενος παράγοντας κινδύνου(34,35). Σε ογκολογικούς ασθενείς που εμφάνισαν ΟΝΓ, προϋπάρχουσα φλεγμονή οδοντικής ή περιοδοντικής αιτιολογίας υπήρχε στο 50% των περιπτώσεων(23,35). Ακόμη ανατομικοί λόγοι, αν και είναι δύσκολο να τεκμηριωθούν μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο (έσω λοξή γραμμή, εξοστώσεις)(9).

Παράγοντες σχετιζόμενοι με φάρμακα

Η οδός χορήγησης όταν είναι ενδοφλέβια αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης σε συνδυασμό με τη δοσολογία και τη συχνότητα λήψης, αλλά όχι από μόνη της. Συγκεκριμένα απαντάται αυξημένη συχνότητα, περίπου 100 φορές μεγαλύτερη(3), σε ογκολογικούς ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια ΔΦ ή δενοσουμάμπη(19) όπου οι δοσολογία και η συχνότητα είναι κατά πολύ μεγαλύτερες από τους ασθενείς που λαμβάνουν αντίστοιχη θεραπεία για την οστεοπόρωση. Ωστόσο η συχνότητα στους οστεοπορωτικούς ασθενείς, είτε η χορήγηση είναι per os είτε ενδοφλέβια παραμένει ίδια περίπου στο 0.02%(36). Ο κίνδυνος εμφάνισης της ΟΝΓ αυξάνεται με τη χρονιότητα χρήσης των φαρμάκων, στους ογκολογικούς ύστερα από ένα έτος χορήγησης(23), ενώ στους οστεοπορωτικούς ύστερα από τουλάχιστον 3 έτη χορήγησης(37). Η συνδυαστική χρήση κορτικοστεροειδών, χημειοθεραπευτικών ή αντιαγγειογεννητικών φαρμάκων συμβάλλει στην εμφάνιση ΟΝΓ(23).

Μη Φαρμακευτικοί Επιβαρυντικοί Παράγοντες

Η ηλικία και το φύλο αναφέρονται ως παράγοντες κινδύνου(23,33,34,38). Ο υψηλότερος επιπολασμός αυτής της επιπλοκής στις γυναίκες, πιθανώς οφείλεται στην υποκείμενη νόσου για την οποία χορηγούνται οι παράγοντες (οστεοπόρωση, καρκίνος του μαστού). Σε ασθενείς με καρκίνο έχει αναφερθεί ότι αναιμία (αιμοσφαιρίνη <10 g / dL) και διαβήτης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ΟΝΓ(23). Το είδος της κακοήθειας, συγκεκριμένα το πολλαπλό μυέλωμα, σε ορισμένες μελέτες έχει περιγραφεί ως επιβαρυντικός παράγοντας(33). Το κάπνισμα δεν έχει σαφή συσχέτιση με την εμφάνιση ΟΝΓ και τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα στη βιβλιογραφία, με άλλες μελέτες να δείχνουν συσχέτιση(38) και άλλες όχι(33). Πιθανό επιβαρυντικό ρόλο φαίνεται να έχει η νεφρική δυσλειτουργία, αγγειακές διαταραχές και η κατανάλωση οινόπνευματος(9). Τέλος γενετικοί λόγοι έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση

ΟΝΓ, συγκεκριμένα η ύπαρξη πολυμορφισμού σε συγκεκριμένα νουκλεοτίδια που ελέγχουν τον οστικό μεταβολισμό ή το μεταβολισμό των φαρμάκων αυξάνουν τον κίνδυνο(39–41).

Ιστολογική Εικόνα

Τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της οστεονέκρωσης των γνάθων μοιάζουν με αυτά της οστεομυελίτιδας. Παρατηρούνται νεκρά κύτταρα, μικροβιακές αποικίες και μικτή φλεγμονώδη κυτταρική διήθηση. Η μικροβιακή καλλιέργεια δείχνει αποίκηση από μικρόβια που απαντώνται στη χλωρίδα του στόματος. Το σπογγώδες οστό φαίνεται νεκρωμένο και λαμβάνει σχήμα μωσαϊκού με πυκνότερες οστικές δοκίδες από το φυσιολογικό, ενώ έχει τη δομή πολλαπλών διαμερισμάτων που δε συνδέονται απαραίτητα με το μυελικό χώρο(42).

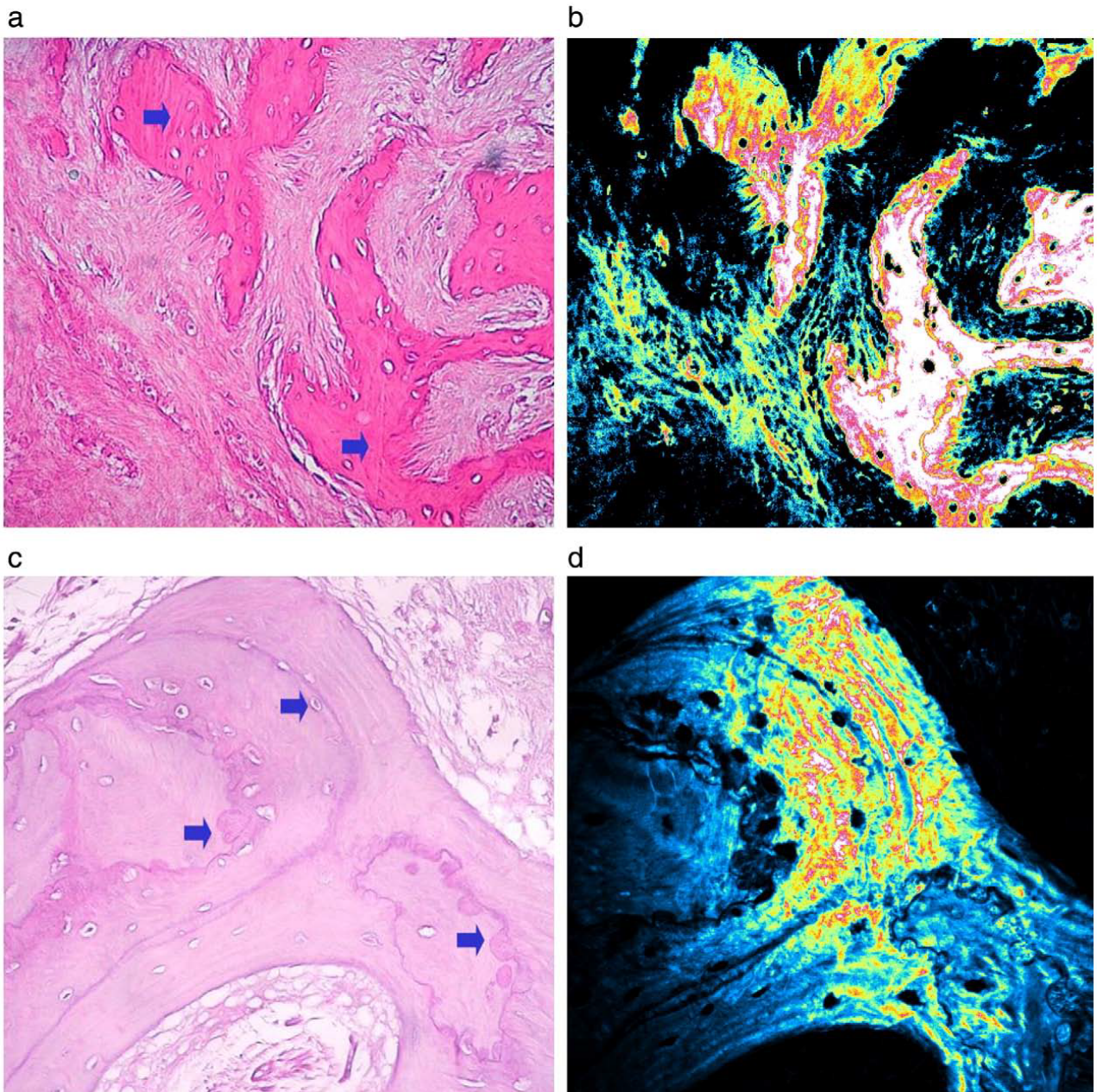
Ύστερα από ανάλυση περιπτώσεων ΟΝΓ με συνεστιακό μικροσκόπιο σάρωσης με λέιζερ (confocal laser scanning microscopy), τρεις κύριες ιστολογικές μορφές εντοπίστηκαν:

- Περιοχές με έντονη οξεία φλεγμονή, χαρακτηριζόμενες από επικράτηση μαλακών ιστών, φλεγμονώδη διήθηση, ακύτταρα νεκρωτικά υπολείμματα, διασταλμένα αιμοφόρα αγγεία με λεπτό τοίχωμα, έντονα βασεόφιλα οξύαιχμα κομμάτια οστού με απορροφημένο περίγραμμα.
- Περιοχές που χαρακτηρίζονται από την κυριαρχία οστικών δομών που εμφανίζουν ευρεία ακυτταρικά νεκρωτικά απολύματα, και οι οστεώνες είναι απορροφημένοι στα όρια (scaloped) και περιέχουν φλεγμονώδη κύτταρα.

- Μη νεκρωτικές περιοχές που περιείχαν μεγαλύτερες ποσότητες οστού, οι οστικές δοκίδες είχαν αυξημένο πάχος, ενώ παρατηρήθηκε εναπόθεση οστού ανάμεσα στους οστεώνες και μικρότεροι και λιγότεροι σωλήνες του Havers.

Αυτές οι διαφορές ήταν πιο εμφανείς μετά τη σύγκριση των ιστομορφομετρικών δεδομένων των δειγμάτων από ασθενείς με ΟΝΓ με μάρτυρες. Επίσης, το ώριμο σπογγώδες οστό από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ΔΦ αποτελείται από μεγαλύτερες οστικές κρύπτες που περιέχουν μεγαλύτερα οστεοκύτταρα. Δύο διαφορετικοί τύποι νεοσχηματισθέντος άωρου οστού παρατηρήθηκαν, που εμφανίζουν κυρίως φυγοκεντρικό προσανατολισμό (εικόνα 1). Κύτταρα ομοιάζοντα με οστεοκλάστες ανιχνεύθηκαν σε φλεγμονώδεις περιοχές, που όμως ήταν μικρά και περιείχαν λίγους πυρήνες, αλλά ήταν σπάνιο να λείπουν εντελώς σε μη νεκρωτικό οστό από τους ίδιους ασθενείς(43).

Μικροβιακές καλλιέργειες δείχνουν την αποίκηση από τη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα του στόματος. Οι συχνότεροι μικροοργανισμοί που επιμολύνουν τη νέκρωση είναι οι ακτινομύκητες(44) και τα στελέχη *Eikenella* και *Moraxella*, ενώ έχουν παρατηρηθεί και τα στελέχη methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Streptococcus* spp, *Streptococcus anginosus constellatus*, *Escherichia coli* και *Bacteroides melaninogenicus*(32,44–46).



Εικόνα 1: Άωρο οστό από ασθενείς με ΟΝΓ: (α, β) Πρόσφατο άωρο οστό (μπλε βέλη στην εικόνα α) που εμφανίζει έντονα ενασβεστωμένο πυρήνα που περιβάλλεται από λιγότερο ενασβεστωμένη οστεοειδή ουσία (γ, δ) Άωρο οστό που εμφανίζει βασεόφιλες γραμμές αναστροφής (μπλε βέλη στην εικόνα γ) που διαιρούν το παλαιότερο και πιο ενασβεστωμένο οστό από τα πρόσφατα και λιγότερο ενασβεστωμένο(43).

Σταδιοποίηση της ΟΝΓ

Σύμφωνα με την ΑΑOMS(3) διακρίνονται τα εξής στάδια (εικόνα 2):

-Σε κίνδυνο : δεν υπάρχει εμφανές νεκρωτικό οστό σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με per os ή ενδοφλέβια διφωσφονικά

-Στάδιο 0 : δεν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις νεκρωτικού οστού, αλλά μη συγκεκριμένα κλινικά ευρήματα, ακτινολογικές αλλαγές και συμπτώματα.

Συμπτώματα : Πόνος μη οδοντικής αιτιολογίας, διάχυτος πόνος στο σώμα της κάτω γνάθου με πιθανή αντανάκλαση στην ΚΓΔ, πόνος στο ιγμόρειο, αλλαγή στην αισθητικότητα

Κλινικά Ευρήματα : Κινητικότητα δοντιών σε μη περιοδοντικά δόντια, περιοδοντικό ή περιακρορριζικό απόστημα μη πολφικής αιτιολογίας

Ακτινογραφικά Ευρήματα :

- απώλεια οστού που δε σχετίζεται με περιοδοντική νόσο
- αλλαγές στη δομή του σπογγώδους οστού με σκιερό άωρο οστό και εναπομείναντα μετεξακτικά φατνία
- περιοχές με οστεοσκλήρυνση
- πάχυνση της lamina dura
- μειωμένος χώρος του περιοδοντικού συνδέσμου.

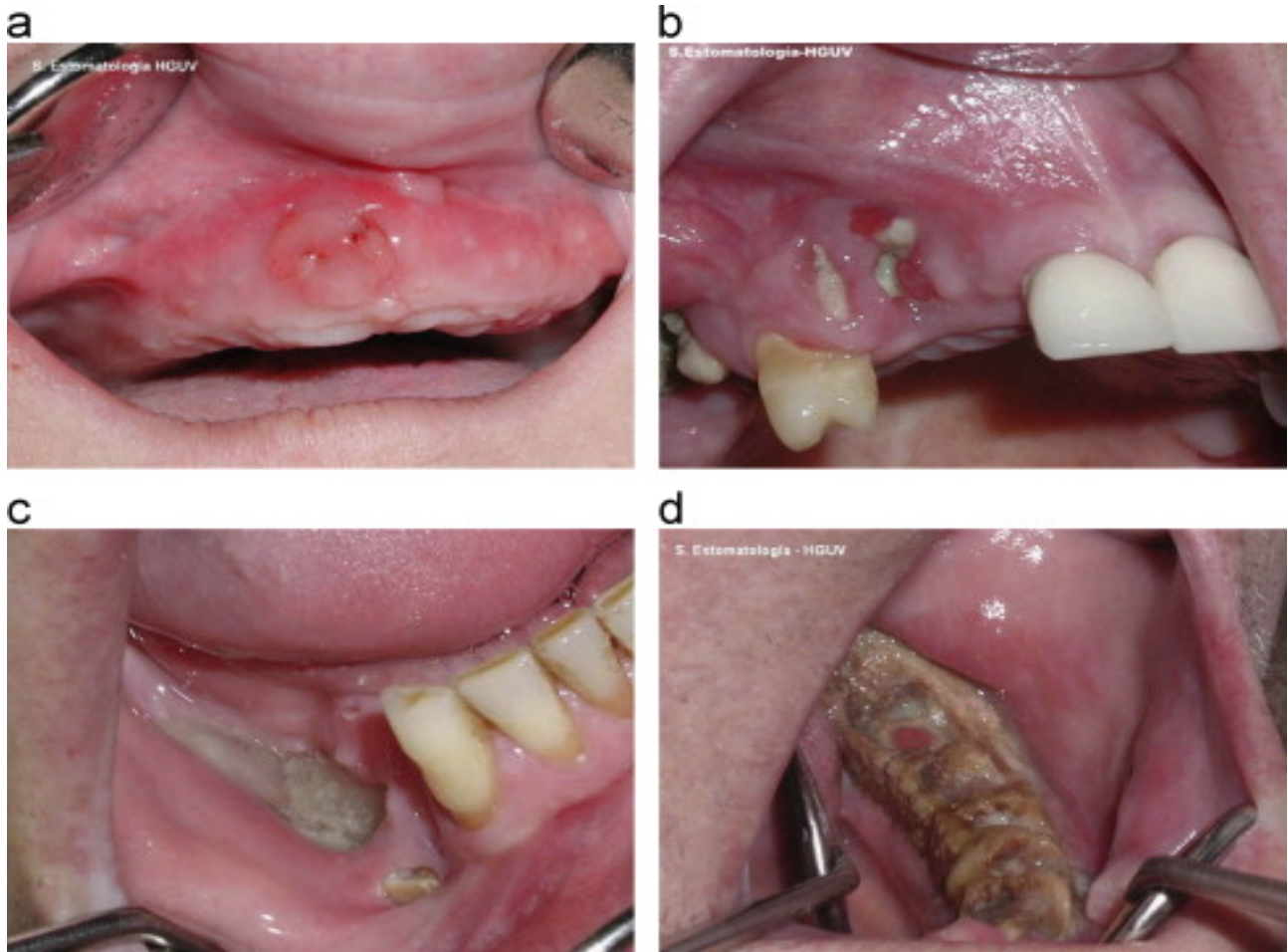
Αυτά τα μη ειδικά ευρήματα συναντώνται και σε ασθενείς με ιστορικό οστεονέκρωσης σε στάδιο 1, 2 ή 3 που έχει επέλθει υποστροφή και πλέον δεν υπάρχει κλινικά εκτεθειμένο νεκρωτικό οστό.

-Στάδιο 1 : εκτεθειμένο και νεκρωτικό οστό ή συρίγγια που ανιχνεύονται στα οστά σε ασθενείς που είναι ασυμπτωματικοί και δεν έχουν καμία ένδειξη μόλυνσης. Τα **ακτινογραφικά ευρήματα** είναι **παρόμοια με το στάδιο 0**.

-Στάδιο 2 : εκτεθειμένο και νεκρωτικό οστό ή συρίγγια που ανιχνεύουν στα οστά που σχετίζονται με τη μόλυνση όπως αποδεικνύεται από τον πόνο και το ερύθημα στην περιοχή του εκτεθειμένου οστού με ή χωρίς πυώδη παροχέτευση. Τα **ακτινογραφικά ευρήματα** είναι **παρόμοια με το στάδιο 0**.

-Στάδιο 3 : εκτεθειμένο και νεκρωτικό οστό ή συρίγγιο που ανιχνεύεται στα οστά σε ασθενείς με πόνο, λοίμωξη και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: εκτεθειμένο και νεκρωτικό οστό που εκτείνεται πέρα από την περιοχή της φατνιακής ακρολοφίας (κάτω χείλος ή κλάδος στην κάτω γνάθο , ζυγωματικό οστό ή ιγμόρειο στην άνω γνάθο) που έχει ως αποτέλεσμα παθολογικό κάταγμα, εξωστοματικό συρίγγιο, στοματοκολπική ή στοματορρινική επικοινωνία ή οστεόλυση που εκτείνεται στο κάτω χείλος της κάτω γνάθου ή του εδάφους του ιγμορείου(3).

Η **ακτινογραφική εικόνα** παίζει καταλυτικό ρόλο για τη διάγνωση των ανωτέρω, ειδικά του προσδιορισμού της έκτασης της οστεόλυσης, ύπαρξη κατάγματος, στοματοκολπικής ή στοματορρινικής επικοινωνίας(3).



Εικόνα 2: Κλινική εικόνα διαφορετικών ασθενών με ΟΝΓ α) Στάδιο 0 απουσία αποκαλυμμένου νεκρωτικού οστού β) Στάδιο 1 Εμφανές νεκρωτικό οστό με απουσία συμπτωμάτων από τον ασθενή γ) Στάδιο 2 Αποκαλυμμένο οστό και συνοδός πόνος δ) Στάδιο 3 Εκτεταμένο αποκαλυμμένο νεκρωτικό οστό με ύπαρξη εξωστοματικού συριγγίου(47).

Προτεινόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση

Η πρόληψη πρέπει να έχει τον πρώτο ρόλο. Σε ασθενείς που πρόκειται να χορηγηθούν ΔΦ ή παρόμοια φάρμακα θα πρέπει να γίνεται οδοντιατρικός έλεγχος και να εκτελούνται όλες οι θεραπευτικές πράξεις πριν την έναρξη της χορήγησης. Οι εστίες φλεγμονής πρέπει να εξαλείφονται και να αφαιρούνται δόντια με αμφίβολη ή κακή πρόγνωση.

-Σε ασθενείς με κίνδυνο : Δεν ενδείκνυται θεραπεία, μόνο ενημέρωση του ασθενούς.

-Στάδιο 0 : Συστηματική διαχείριση, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης αναλγητικών και αντιβιοτικών φαρμάκων.

-Στάδιο 1 : Αντιβακτηριακά στοματικά διαλύματα, κλινική παρακολούθηση κάθε τρίμηνο, εκπαίδευση και επιμόρφωση των ασθενών και επανεξέταση των ενδείξεων για τη συνέχιση της θεραπείας με διφωσφονικά.

-Στάδιο 2 : Συμπτωματική θεραπεία με από του στόματος αντιβιοτικά, στοματικό αντιμικροβιακό διάλυμα, έλεγχο του πόνου, και από προσεκτική απόξεση για την ανακούφιση του ερεθισμού των ιστών και της καταπολέμησης της λοίμωξης.

-Στάδιο 3 : Χρήση αντιβιοτικής θεραπεία per os, έλεγχος του πόνου, χειρουργική απόξεση ή εκτομή για μακροχρόνια ανακούφιση από λοίμωξη και πόνο.

Σαφή πρωτόκολλα για την αντιμετώπιση δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Απεικονιστικά ευρήματα της ΟΝΓ

Οπισθοφατνιακές Ακτινογραφίες

Η οπισθοφατνιακή ακτινογραφία αποτελεί τον πιο διαδεδομένο τρόπο απεικόνισης στην καθημερινή κλινική πράξη, για τις περιπτώσεις όπου μια περιοχή μεγέθους ενός ή περισσότερων παρακείμενων δοντιών χρειάζεται διερεύνηση (εικόνα 3,15). Στις περιπτώσεις ΟΝΓ τα ευρήματα από τις οπισθοφαντιακές περιλαμβάνουν πάχυνση της lamina dura, οστεόλυση, διάχυτη σκλήρυνση, κακή ή καθόλου επούλωση μετεξακτικών φατνίων και διεύρυνση του περιοδοντικού συνδέσμου(47–50). Χαρακτηριστικό εύρημα μετά τη λήψη διφωσφονικών, που αξίζει προσοχής, είναι η πάχυνση της lamina dura και η σκλήρυνση (εικόνα 4), χωρίς ωστόσο να υπάρχουν σημεία ΟΝΓ(51).

Εικόνα 3: Οπισθοφατνιακή ακτινογραφία ΟΝΓ όπου ελέγχεται οστεόλυση (λευκό βέλος) και οστεοσκλήρυνση(53).

Εικόνα 4: Οπισθοφατνιακές ακτινογραφίες σε ασθενή χωρίς ΟΝΓ πριν (α) και μετά (β) τη λήψη ζολεδρονικού οξέος. Είναι εμφανής η πάχυνση της lamina dura μετά τη λήψη των φαρμάκων(54).

Έχει γίνει προσπάθεια για πρόγνωση εμφάνισης ΟΝΓ με τη χρήση οπισθοφατνιακών ακτινογραφιών, με τα αποτελέσματα να δείχνουν πως η διεύρυνση του περιοδοντικού συνδέσμου (εικόνα 5) έχει μεγάλη προγνωστική αξία (49), ωστόσο οι συγγραφείς προτείνουν την περαιτέρω έρευνα για την επαλήθευση των ευρημάτων.

Εικόνα 5: Α.Οπισθοφατνιακή ακτινογραφία όπου παρατηρείται διεύρυνση του περιοδοντικού συνδέσμου και οστεσκήρυνση. Β.Κλινική εικόνα του ίδιου περιστατικού με αποκαλυμμένο οστό γλωσσικά του 2ου γομφίου(50).

Πανοραμική Ακτινογραφία

Τα ευρήματα της ΟΝΓ στην πανοραμική ακτινογραφία είναι αυτά που απαντώνται στην οπισθοφατνιακή (πάχυνση της lamina dura, οστεόλυση, διάχυτη σκλήρυνση, κακή ή καθόλου επούλωση μετεξακτικών φατνίων και η διεύρυνση του περιοδοντικού συνδέσμου), πράγμα αναμενόμενο εξαιτίας της δισδιάστατης απεικόνισης και των δύο τεχνικών. Ωστόσο στην πανοραμική ακτινογραφία υπάρχει πλήρης απεικόνιση του φραγμού και των παρακείμενων ανατομικών μορίων. Εξαιτίας αυτού επιπλέον ευρήματα που απαντώνται είναι η εμπλοκή του κάτω φατνιακού νεύρου(52), η ύπαρξη απολύματος που είναι πολύ πιο εύκολα ανιχνεύσιμη στην πανοραμική (50) όπως και η αντίδραση του περιόστεου(51) και η ανίχνευση τυχόν παθολογικού κατάγματος (εικόνα 6,7,15).

Εικόνα 6: Πανοραμική ακτινογραφία σε ασθενή με ΟΝΓ, όπου διακρίνεται οστεόλυση (γκρι βέλος) και αντίδραση από το περιόστεο στο κάτω χείλος της γνάθου (άσπρα βέλη)(52).

Εικόνα 7: Πανοραμική ακτινογραφία όπου διακρίνεται η παραμονή μετεξακτικού φατνίου (βέλος)(56).

Εξαιτίας των επιπλέον στοιχείων που προσφέρει η πανοραμική, έχει δειχθεί πως η χρήση της διευκολύνει την έγκαιρη αναγνώριση οστικών μεταβολών, οι οποίες μπορούν να βελτιώσουν την έγκαιρη διάγνωση της οστεονέκρωσης του γνάθου που σχετίζεται με διφωσφονικά(53). Παρόλα αυτά υστερεί πολύ σε διαγνωστική αξία συγκριτικά με τη μαγνητική και την αξονική τομογραφία(54).

Αξονική Τομογραφία (CT)

Η αξονική τομογραφία αποτελεί μια τρισδιάστατη απεικονιστική μέθοδο, τόσο των σκληρών όσο και των μαλακών ιστών (εικόνα 8,9,15). Κύρια συμβολή για τη διάγνωση και την έκταση της ΟΝΓ είναι ο έλεγχος του οστού μέσω του “οστικού παράθυρου” απεικόνισης, όπου τα ευρήματα είναι περισσότερα και με μεγαλύτερη βαρύτητα από τις δισδιάστατες μεθόδους απεικόνισης και δευτερευόντως μέσω του “παράθυρου μαλακών μορίων”, όπου αντλούνται πληροφορίες για την αντίδραση των ιστών που περιβάλλουν το οστό καθώς και για τους λεμφαδένες.

Έχει πολύ μεγαλύτερη διαγνωστική αξιοπιστία σε σχέση με την οπισθοφατνιακή και την πανοραμική(55). Τα σημαντικότερα απεικονιστικά ευρήματα είναι η οστεόλυση, η διάβρωση του συμπαγούς οστικού πετάλου, η οστεοσκλήρυνση, η ύπαρξη οστικών απολυμάτων και η αντίδραση του περιοστέου. Επιπλέον ανιχνεύεται πάχυνση του βλεννογόνου του ιγμορείου και μερική ή ολική κατάληψη αυτού. Σε προχωρημένες περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί κάταγμα της κάτω γνάθου και άμεση επαφή της νεκρωτικής περιοχής με το κάτω φατνιακό νεύρο(56). Τα απεικονιστικά αυτά ευρήματα ωστόσο δεν έχουν συσχέτιση με την σταδιοποίηση της νόσου, καθώς δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα σε περιπτώσεις ΟΝΓ με αποκαλυμμένο και μη αποκαλυμμένο οστό(5).

Εικόνα 8: Αξονική τομογραφία ασθενούς με ΟΝΓ α) Οστικό παράθυρο απεικόνισης όπου διακρίνεται στην κάτω γνάθο αριστερά οστεολυτική αλλοίωση που έχει προκαλέσει διάτρηση του γλωσσικού και παρειακού συμπαγούς οστικού πετάλου, στο κέντρο της οποίας ελέγχεται οστικό απόλυμα (λευκά βέλη) και παρειακά απεικονίζεται αντιδραστική πλάση οστού από το περίοστέο. b) Απεικόνιση σε παράθυρο μαλακών μορίων της ίδιας περιοχής, όπου απεικονίζεται το οίδημα των μαλακών ιστών γλωσσικά και παρειακά του απολύματος (λευκά βέλη)(61)

Εικόνα 9: Αξονική τομογραφία (οστικό παράθυρο απεικόνισης) ασθενούς με ΟΝΓ και κάταγμα της γνάθου (κόκκινο βέλος), Ελέγχεται συνοδή οστεόλυση, οστεοσκλήρυνση και διάβρωση των συμπαγών οστικών πετάλων(60).

Μαγνητική Τομογραφία

Η χρησιμότητα της μαγνητικής τομογραφίας στην ΟΝΓ αφορά την αξιολόγηση του μυελού των οστών, την αξιολόγηση των μαλακών ιστών, των αγγειονευρώδων σωματίων και ειδικά του κάτω φατνιακού νεύρου και τον έλεγχο λεμφαδενοπάθειας. Η μαγνητική τομογραφία είναι σε θέση να απεικονίσει τις μεταβολές του μυελού των οστών που σχετίζονται με οίδημα ή φλεγμονή λόγω αύξησης της περιεκτικότητας σε νερό, η οποία αντικαθιστά τον φυσιολογικό λιπώδη μυελό. Αυτή η αλλαγή αντιπροσωπεύει ένταση χαμηλού σήματος σε T1-σταθμισμένες εικόνες και υψηλή ένταση σήματος σε T2-σταθμισμένες εικόνες(54) (εικόνα 10,11,15). Όταν υπάρχει νέκρωση, παρατηρείται μια περιοχή χαμηλού σήματος που περιβάλλεται από όρια αυξημένου σήματος τόσο στις T1 όσο και στις T2 σταθμισμένες εικόνες(4). Στα αρχικά στάδια ΟΝΓ κυρίως παρατηρείται απώλεια του κανονικού σήματος του μυελού στην γνάθο στις T1 εικόνες, ενώ σε πιο προχωρημένα στάδια ελέγχεται οστική καταστροφή, οίδημα και ενίσχυση των μαλακών ιστών, ενίσχυση του σήματος του κάτω φατνιακού νεύρου και οίδημα και ενίσχυση των πτερυγοειδών μυών(54).

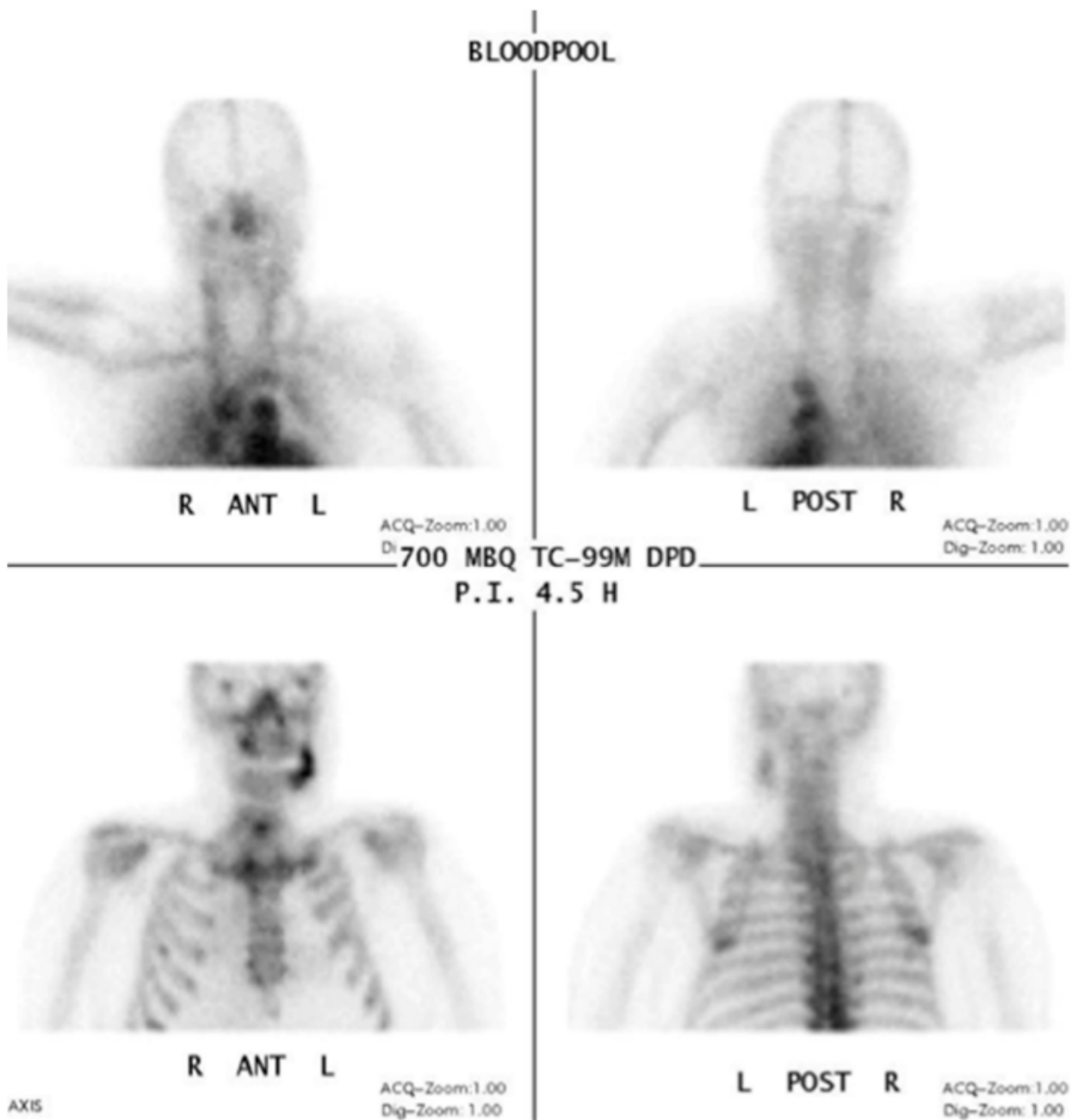
Το γαδολίνιο (ενδοφλέβιο σκιαγραφικό) χρησιμοποιείται ως παράγοντας αντίθεσης. Οι εικόνες με το σκιαγραφικό είναι δύο μορφών: Α) Στις περιοχές με αποκαλυμμένο οστό ελέγχεται χαμηλό σήμα στις εικόνες T1 και T2 και ανάκτηση αναστροφής στις εικόνες, γεγονός που υποδηλώνει χαμηλή περιεκτικότητα σε νερό και συσχετίζεται ιστοπαθολογικά με την ανεπάρκεια των κυττάρων και των αγγείων (οστεονεκρωτικό πρότυπο). Β) Το μη εκτεθειμένο νεκρωτικό οστό χαρακτηρίστηκε από την μειωμένη ένταση στο T1 και αυξημένη ένταση T2 , πράγμα που υποδηλώνει υψηλή περιεκτικότητα σε νερό και φλεγμονή, που σχετίζεται με αύξηση των κυττάρων, οστεογένεση και υπεραγγείωση (οστεομυελιτικό πρότυπο)(54).

Εικόνα 10: Μαγνητική τομογραφία με T1 απεικόνιση ασθενούς με ΟΝΓ. Πράσινο βέλος που δείχνει τη νέκρωση (ΟΝΓ), κόκκινα βέλη που δείχνουν το οίδημα, μπλε βέλη που δείχνουν τις διαφορές μεταξύ της δεξιάς πλευράς: φυσιολογικός λιπώδης μυελός των οστών και αριστερή πλευρά: απώλεια σήματος λόγω απώλειας λίπους(60).

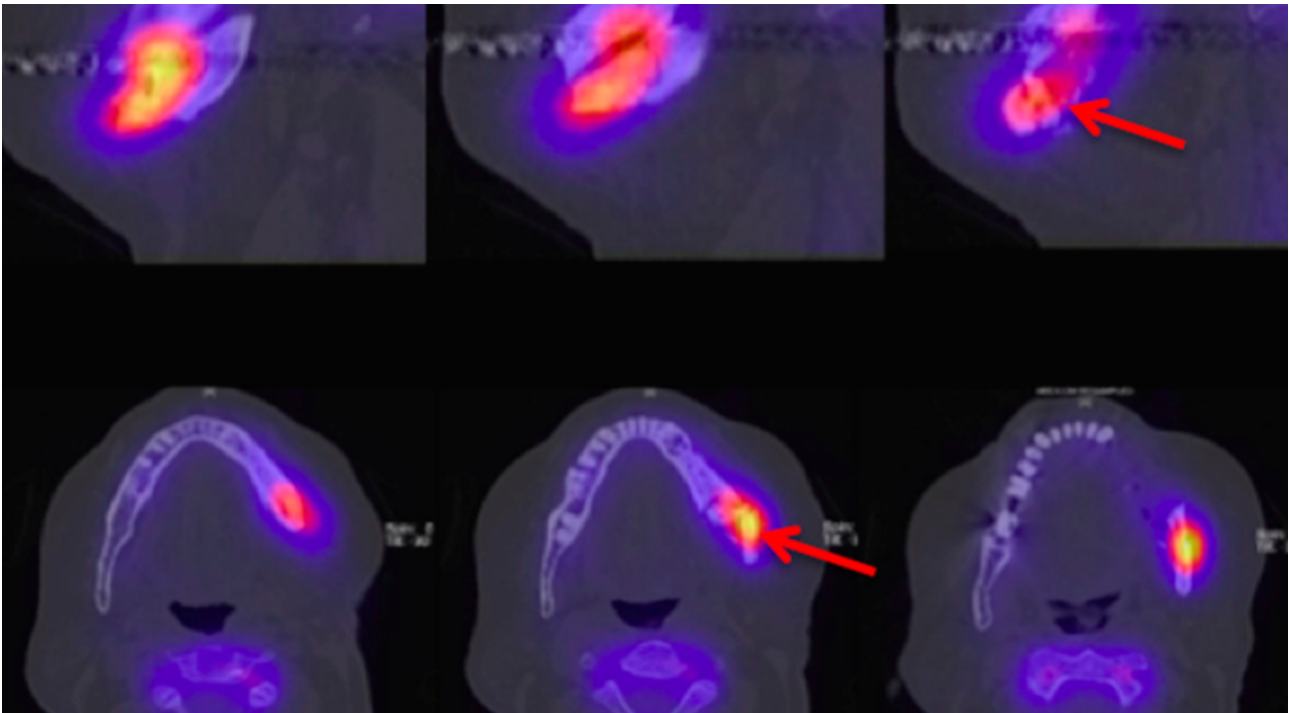
Εικόνα 11: Μαγνητική τομογραφία με T2 απεικόνιση του ίδιου ασθενούς. Το πράσινο βέλος δείχνει τη νέκρωση (μείωση της έντασης του σήματος από το μυελό) , τα κόκκινα βέλη δείχνουν το οίδημα(60).

Πυρηνική απεικόνιση με σπινθηρογραφία και τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET scan)

Το σπινθηρογράφημα των οστών χρησιμοποιώντας Tc99m διφωσφονικό μεθυλένιο (MDP) ή διφωσφονικό υδροξυμεθυλένιο (HDP) έχει υψηλή ευαισθησία για την ανίχνευση νόσων σε πρώιμο στάδιο (εικόνα 12). Χαρακτηρίζεται από την αυξημένη πρόσληψη ραδιονουκλιδίων σε περιοχές με αυξημένη συγκέντρωση αίματος. Αν και η ΟΝΓ δεν πρέπει να παρουσιάζει απορρόφηση στη νεκρωτική περιοχή, όμως λόγω της σχετιζόμενης φλεγμονής, μπορεί να παρατηρηθεί πρόσληψη νουκλιδίων(56). Η Υπολογιστική τομογραφία εκπομπής απλών φωτονίων (SPECT) και ο συνδυασμός SPECT/CT (εικόνα 13) παρέχουν ακριβέστερο εντοπισμό των οστεονεκρωτικών περιοχών με περιβάλλουσες περιοχές να χαρακτηρίζονται από αυξημένη πρόσληψη ραδιονουκλιδίων(57,58). Σε 67,5% των ασθενών με υπάρχουσα ΟΝΓ, παρατηρήθηκε αυξημένη πρόσληψη Tc99m-MDP (εικόνα 15) ή HDP σε περιοχές που αργότερα αναπτύχθηκε κλινική οστεονέκρωση(59). Η χρήση τους ως εκ τούτου είναι πιθανόν να χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση ΟΝΓ σε αρχικό στάδιο(57,58). Ωστόσο, δεν είναι ασυνήθιστο για άλλες παθολογικές καταστάσεις των γνάθων να εμφανίζουν αυξημένη πρόσληψη των παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των νεοπλασμάτων και της περιοδοντικής νόσου(57,58).

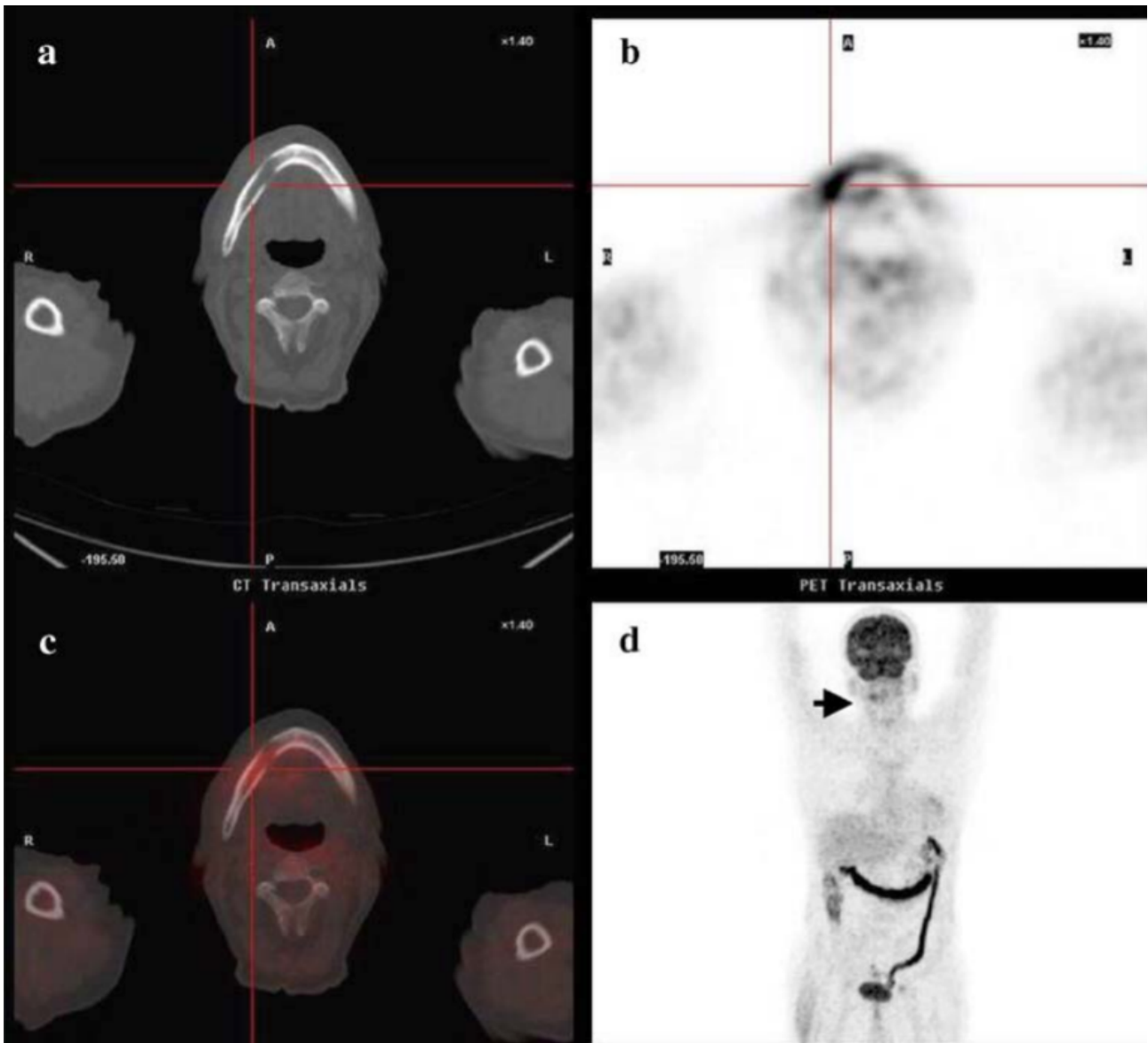


Εικόνα 12: Σπινθηρογράφημα οστών σε ασθενή με ΟΝΓ με χρήση Τεχνητίο-99m-3,3-διφωσφονο-1,2-προπανοδικαρβοξυλικό οξύ (99Tcm-DPD) στη φάση αιματικής δεξαμενής. Διακρίνεται αυξημένο σήμα στην αριστερή κάτω γνάθο(60).

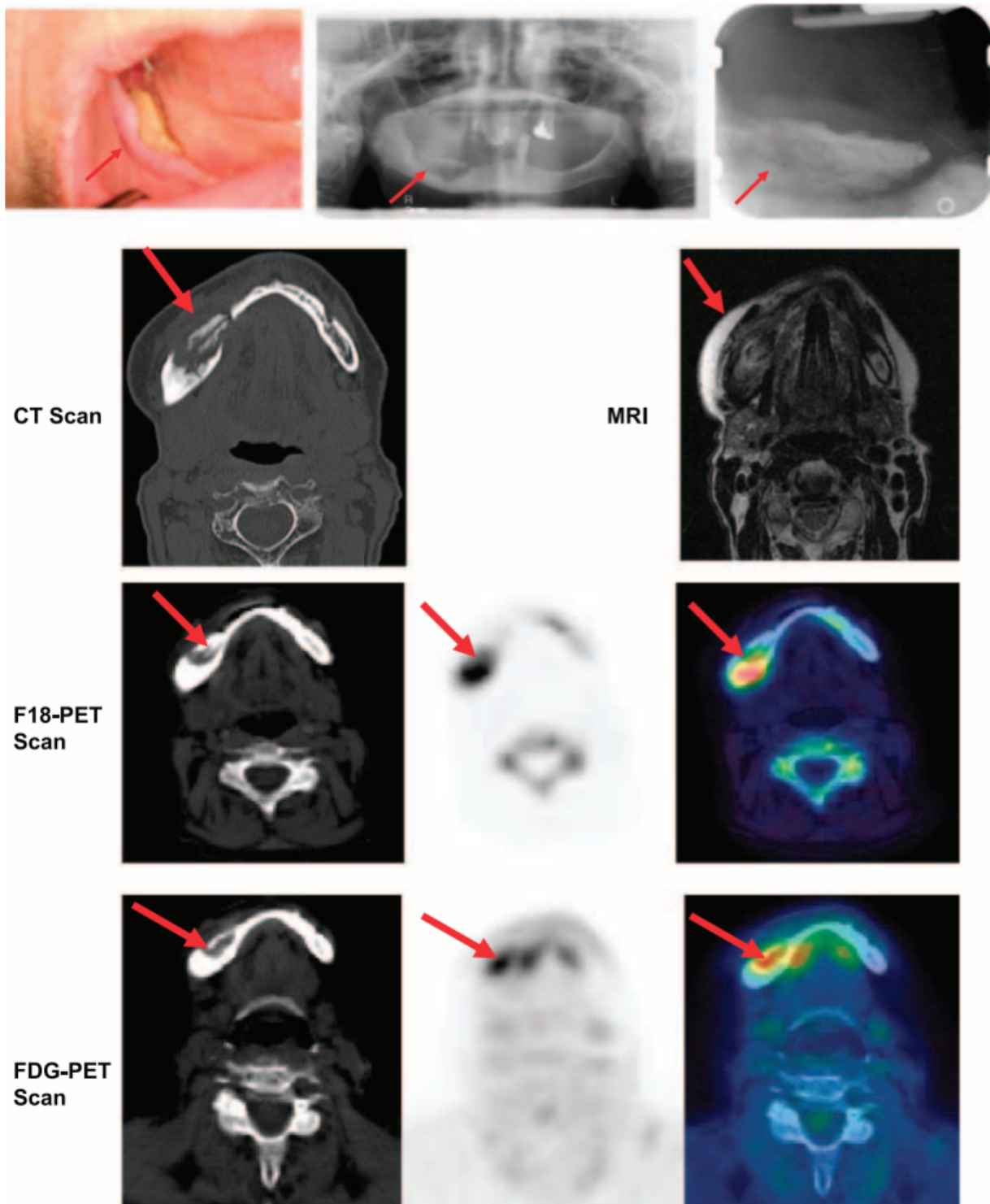


Εικόνα 13: Spec-ct στον ίδιο ασθενή. Απεικονίζεται η φάση οστικού μεταβολισμού (4,5 ώρες μετά τη λήψη $^{99}\text{Tcm-DPD}$). Είναι χαρακτηριστική η αυξημένη πρόσληψη στην αριστερή κάτω γνάθο (κόκκινα βέλη)(60).

Το PET scan μόνο του ή σε συνδυασμό με αξονική τομογραφία (PET-CT) έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση των ασθενών με ΟΝΓ, χρησιμοποιώντας και F-18 φθοριούχο νάτριο (NaF) και F-18 φθοροδεοξυγλυκόζη (FDG) ως ιχνηθέτες(50,59,60) (εικόνα 14,15). Η αυξημένη ενίσχυση των γνάθων στο PET scan, δεν είναι απαραίτητα ένδειξη ΟΝΓ, αλλά μάλλον αντανάκλαση μιας φλεγμονώδους διαδικασίας(59). Ενδιαφέρον ωστόσο παρουσιάζει η αυξημένη πρόσληψη FDG ανάλογα με τη σοβαρότητα της ΟΝΓ, αν και η διαπίστωση αυτή χρειάζεται περαιτέρω ερευνητική επιβεβαίωση, αφού το δείγμα της μελέτης ήταν αρκετά μικρό(59).



Εικόνα 14: PET-CT με FDG σε ασθενή με ΟΝΓ. α) Εγκάρσιες τομές CT της κάτω γνάθου β) Εγκάρσια απεικόνιση PET της ίδια περιοχής γ) Συνδυασμένη εγκάρσια τομή PET-CT δ) MIP FDG-PET. Το βέλος δείχνει την περιοχή αυξημένης πρόσληψης(65).



Εικόνα 15: Διάφορες απεικονίσεις σε ασθενής με ΟΝΓ και ύπαρξη οστικού απολύματος στην οπίσθια περιοχή της κάτω γνάθου δεξιά. Στην πρώτη σειρά από αριστερά προς τα δεξιά κλινική εικόνα, πανοραμική και οπισθοφατνιακή ακτινογραφία(51).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Υπολογιστική Τομογραφία Κωνικής Δέσμης στην ΟΝΓ

Βασικά Χαρακτηριστικά

Η ΥΤΚΔ χρησιμοποιείται ευρέως εξαιτίας της απεικόνισης σε τρεις διαστάσεις του οστού. Εισήχθη στην κλινική ακτινολογία ως διαγνωστικό εργαλείο που χρησιμοποιεί κωνική δέσμη για την ακτινοβολήση και αλγόριθμους τρισδιάστατης ανακατασκευής. Η ΥΤΚΔ χρησιμοποιεί ανιχνευτές επίπεδης επιφάνειας (flat panel) για την ανίχνευση της προσπίπτουσας κωνικής δέσμης, παρέχοντας έναν όγκο δεδομένων (RAW DATA) διαφορετικό από τον ιατρικό αξονικό τομογράφο που παρέχει ένα σύνολο διαδοχικών εγκάρσιων τομών. Η δόση που λαμβάνει ο ασθενής είναι κατά πολύ μικρότερη από την αντίστοιχη δόση του ιατρικού αξονικού τομογράφου (CT)(61) και οι λεπτομέρειες στο οστό απεικονίζονται με μεγαλύτερη ευκρίνεια(62). Ακόμη η ΟΥΤ εμφανίζει πολύ μικρότερη αλλοίωση της εικόνας από μέταλλα (artifacts) σε σχέση με την αξονική τομογραφία(63).

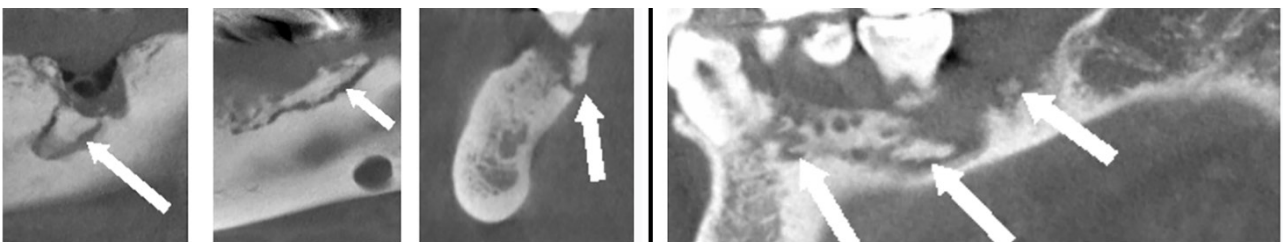
Απεικονιστικά Ευρήματα

Τα απεικονιστικά ευρήματα της ΟΝΓ είναι η οστεοσκλήρυνση, οστεόλυση, διάβρωση του συμπαγούς οστικού πετάλου, ύπαρξη οστικών απολυμάτων, αντιδραστική δημιουργία οστού από το περίοστεο και σπανιότερα κάταγμα γνάθου, κατάληψη ιγμορείου και εμπλοκή του κάτω φατνιακού νεύρου(64,65) (εικόνα 16-20). Τα συχνότερα από αυτά τα ευρήματα είναι η οστεόλυση και η διάβρωση του γλωσσικού και του παρειακού συμπαγούς οστικού πετάλου(64).

Εικόνα 16: ΥΤΚΔ σε ασθενείς με ΟΝΓ όπου ελέγχεται οστεοσκλήρυνση (υπέρπυκνη μετατροπή του σπογγώδους οστού) (λευκά βέλη)(71).

Εικόνα 17: ΥΤΚΔ σε ασθενείς με ΟΝΓ όπου ελέγχεται οστεόλυση (λευκά βέλη και κυκλωμένη περιοχή)(71).

Εικόνα 18: ΥΤΚΔ σε ασθενείς με ΟΝΓ όπου ελέγχεται αντίδραση του περιοστέου (λευκά βέλη)(71).



Εικόνα 19: ΥΤΚΔ σε ασθενείς με ΟΝΓ όπου ελέγχεται οστικό απόλυμα (λευκά βέλη)(71).

Τα αρχικά στάδια της ΟΝΓ, σχετίζονται με μη χαρακτηριστικά κλινικά συμπτώματα και η ακτινογραφική απεικόνιση συνήθως γίνεται ή καθυστερημένα ή δεν παρέχει σαφή απεικονιστικά ευρήματα. Η ΥΤΚΔ μπορεί να ανιχνεύσει αρχόμενες αλλαγές, όπως η πάχυνση του περιόστεου ή η αλλαγή της δομής του σπογγώδους οστού, πρώτου υπάρξει αποκαλυμμένο νεκρωμένο οστό. Για αυτό παίζει σημαντικό ρόλο στην έγκαιρη διάγνωση και στον προσδιορισμό της έκτασης της βλάβης(6). Επιπλέον χρήσιμος είναι ο ρόλος στην έγκαιρη αναγνώριση οδοντικών ή περιοδοντικών νόσων, που αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την ΟΝΓ(66).

Σαφής σχέση των απεικονιστικών ευρημάτων της ΥΤΚΔ και της κλινικής σταδιοποίησης της ΟΝΓ δεν υπάρχει(56), ούτε σαφής σχέση μεταξύ του είδους του φαρμάκου, της δοσολογίας και της οδού χορήγησης(3). Τέλος η βιβλιογραφική ανασκόπηση που έγινε από τους Yalcin και Gungormus έδειξε πως είναι λίγες οι μελέτες που χρησιμοποιούν ΟΥΤ για τη μελέτη της οστεονέκρωσης(6), παρά τα απεικονιστικά πλεονεκτήματα που διαθέτει.

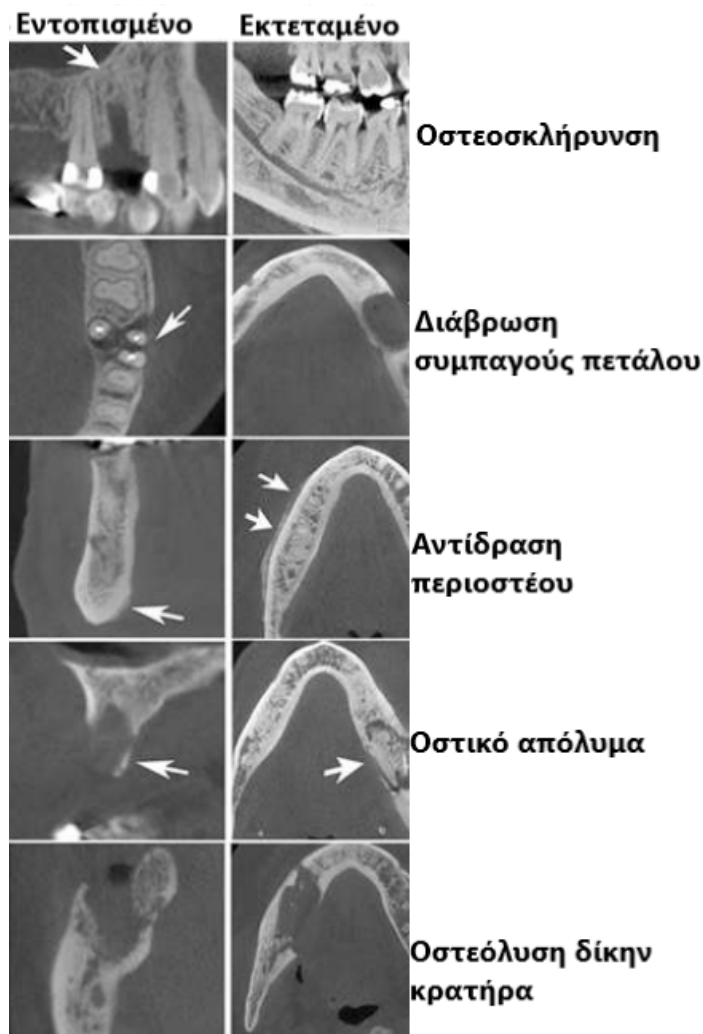
Ποσοτικοποίηση των απεικονιστικών ευρημάτων

Η σημασία κάποιου απεικονιστικού ευρήματος εξαρτάται πολύ από το μέγεθός του. Πρώτα μελετήθηκε από τους Bianchi et.al(55) στη μελέτη όπου έδειξε πως η αξονική τομογραφία υπερτερεί της πανοραμικής για το σωστό απεικονιστικό έλεγχο ασθενών με ΟΝΓ. Η ύπαρξη οστικού απολύματος στη μελέτη αυτή διαχωρίστηκε με βάση το μέγεθος σε δύο κατηγορίες, ανάλογα εάν ήταν μεγαλύτερο ή μικρότερο από 1,5 εκατοστά(55). Ακόμη οι Bedogni et.al παρατήρησαν πως η έκταση της οστεονέκρωσης στην ΥΤΚΔ και στην αξονική τομογραφία δε συμβαδίζει με την κλινική σταδιοποίηση σε έναν στους τρεις ασθενείς(67). Συγκεκριμένα στο στάδιο 0 πάνω από το ήμισυ των

ασθενών είχαν διάχυτη νόσο στην ακτινογραφική εικόνα, επιβεβαιώνοντας την υπόθεση πως η απουσία κλινικά εμφανούς εκτεθειμένου οστού δεν αποτελεί ένδειξη οστεονέκρωσης αρχικού σταδίου(68). Επιπλέον, περίπου το ένα τρίτο των ασθενών (35%) με στάδιο 2 είχε εντοπισμένα και μικρής έκτασης απεικονιστικά ευρήματα, δείχνοντας ότι η παρουσία του εκτεθειμένου οστού, του πόνου και της πυόρροιας δε σημαίνει απαραίτητα σοβαρότερο στάδιο της ασθένειας και μπορεί να συσχετιστεί με περιορισμένη επέκταση. Μόνο το στάδιο 3 έδειξε καλή συμφωνία με την ακτινογραφική απεικόνιση(67).

Τα τελευταία χρόνια έγιναν δύο μελέτες(69,70) με τη δημιουργία ενός **ακτινογραφικού δείκτη (Composite Radiographic Index – CRI)**, όπου συνυπολογίζεται η έκταση των ευρημάτων.

Στην πιο πρόσφατη(70), μελετήθηκε σε ασθενείς με στάδιο 0, πώς τα ευρήματα συνδέονται με την κλινική πορεία της ΟΝΓ. Πέντε παράμετροι ελέγχονταν στην περιοχή της ΟΝΓ : οστεοσκλήρυνση, διάβρωση συμπαγούς οστικού πετάλου, περιουσιτική εναπόθεση οστού, οστικό απόλυμα, οστικό έλλειμμα δίκην κρατήρα (εικόνα 20). Τα ακτινογραφικά ευρήματα ταξινομήθηκαν ως απουσιάζοντα (τιμή 0) εντοπισμένα (που αφορούν την περιοχή ενός δοντιού, τιμή 1) ή εκτεταμένα (υπερβαίνοντας την περιοχή ενός δοντιού, τιμή 2). Ένας σύνθετος ακτινογραφικός δείκτης (CRI) με τιμές 0 έως 10, που ήταν το άθροισμα των τιμών για καθεμία από τις πέντε ακτινογραφικές παραμέτρους χρησιμοποιήθηκε επίσης(70).



Εικόνα 20: Απεικονιστικά ευρήματα που διαμόρφωσαν το δείκτη στη μελέτη των Soundia et.al(70).

Ασθενείς με εκτεθειμένο οστό εμφάνισαν **υψηλότερη τιμή του δείκτη** από ασθενείς με μη εκτεθειμένο οστό ($p < 0.05$).

Στην προηγούμενη μελέτη(69) μελετήθηκε η διαφορά στην κλινική και στην ακτινογραφική εικόνα της ΟΝΓ σε ογκολογικούς και οστεοπορωτικούς ασθενείς. Τέσσερις ακτινογραφικές παράμετροι (οστεοσκλήρυνση, οστεόλυση, περιουσιακή αντίδραση και ύπαρξη απολύματος) βαθμολογήθηκαν ως απύσες (0), εντοπισμένες (1) ή εκτεταμένες (2) (εικόνα 21). Ο όρος "εντοπισμένος" ορίζεται ως μεταβολές που συμβαίνουν σε μέγεθος αντίστοιχο ενός δοντιού σε εγγύς-άπω διάσταση από τη θέση του αποκαλυμμένου οστού

και εντός της φατνιακής ακρολοφίας. Οι αλλαγές που ξεπερνούν τα όρια αυτά θεωρήθηκαν “εκτεταμένες”(69).

Εικόνα 21: Απεικονιστικά ευρήματα που διαμόρφωσαν το δείκτη στη μελέτη των Walton et.al(69).

Ο δείκτης λάμβανε τιμές 0 έως 8. Εμφανίστηκε **ισχυρή συσχέτιση ($p < 0,001$)** μεταξύ της τιμής του CRI και της κλινικής εικόνας. Χαμηλή τιμή CRI εμφάνισαν κυρίως ασθενείς με στάδιο 1, ενώ ασθενείς με στάδιο 3 είχαν υψηλότερη τιμή.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ

Βασικός σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη στις Υπολογιστικές Τομογραφίες Κωνικής Δέσμης της ύπαρξης και της έκτασης των απεικονιστικών ευρημάτων αθενών με οστεονέκρωση των γνάθων από φάρμακα και η εφαρμογή ενός τροποποιημένου απεικονιστικού δείκτη Composite Radiographic Index modified (CRIm). Η συνολική βαθμολογία θα προκύπτει από 6 διαφορετικά απεικονιστικά ευρήματα: οστεόλυση, οστεοπύκνωση, περιοστική πλάση οστού, οστικά απολύματα, μετεξακτικά φατνία και λοιπά ευρήματα (κατάληψη ιγμορείου, επαφή της αλλοίωσης με το κάτω φατνιακό νεύρο, κάταγμα γνάθου). Στη συνέχεια, η διερεύνηση της συνεισφοράς των ευρημάτων στο δείκτη CRIm, καθώς και πιθανές συσχετίσεις του δείκτη CRIm με το φύλλο, την εντόπιση και την ηλικία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η παρούσα μελέτη είναι αναδρομική. Μελετήθηκαν οι ΥΤΚΔ ασθενών με διαγνωσμένη ΟΝΓ που προσήλθαν στην Οδοντιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ από το 2017 έως το 2019.

Κριτήρια επιλογής:

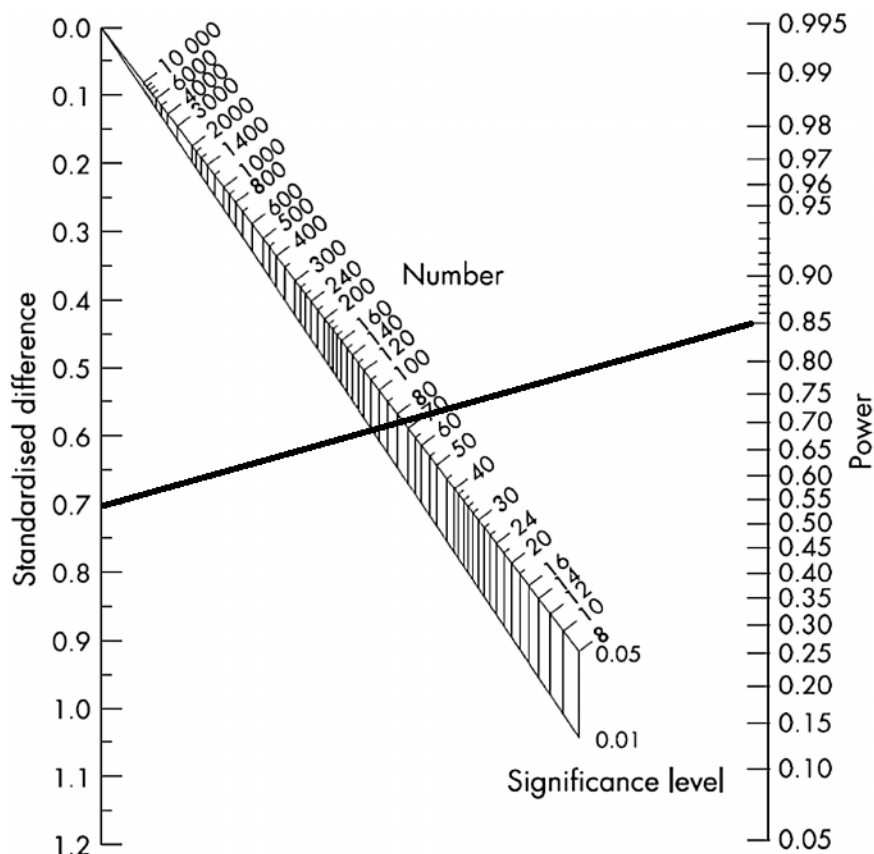
- Υπολογιστικές Τομογραφίες ασθενών με επιβεβαιωμένη διάγνωση οστεονέκρωσης των γνάθων από φάρμακα
- Τομογραφίες ασθενών άνω των 18 ετών
- Τομογραφίες ασθενών τουλάχιστον μίας ολόκληρης γνάθου. Σε περίπτωση ύπαρξης νόσου και στις δύο γνάθους, η κάθε γνάθος θεωρήθηκε διαφορετικό περιστατικό.

Κριτήρια αποκλεισμού:

- Τομογραφίες ασθενών με μη επιβεβαιωμένη διάγνωση ΟΝΓ

Για τον υπολογισμό του μεγέθους δείγματος της παρούσας εργασίας χρησιμοποιήθηκε το Νομόγραμμα (Σχήμα Α) για τη σύγκριση ενός ποσοτικού μεγέθους, σε σχέση με την ισχύ, τη σταθμισμένη διαφορά και το επίπεδο σημαντικότητας. Έτσι, με αναμενόμενη σταθμισμένη διαφορά 0,7, ισχύς 85% και επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%, το απαιτούμενο δείγμα είναι περίπου 70 άτομα. Σημειώνεται ότι η ισχύς μιας έρευνας θεωρείται ικανοποιητική όταν κυμαίνεται από 80% με 90%.

Σχήμα Α



Σχεδιασμός της μελέτης

Μετά την αρχική διαλογή στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν 66 ΥΤΚΔ, 57 ασθενών που εξετάστηκαν στην Οδοντιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ τα έτη 2017 έως 2019. Τα ευρήματα καταγράφηκαν σε ειδική φόρμα (Πίνακας 1). Η καταγραφή αφορούσε βασικά δημογραφικά στοιχεία (φύλο και ημερομηνία γέννησης) και πληροφορίες για την εντόπιση (άνω πρόσθια, άνω οπίσθια, κάτω πρόσθια και κάτω οπίσθια).

Πίνακας 1

Α/Α παράγραφο	Φύλο		Ηλικία (ετος γέννηση)	Εντόπιση (0=0, 1=1)				Ακτινογραφικά ευρήματα (= 0, 1, 2)					ΑΔΜΑ (= 0, 1)			Σύνολο
	1 (Ισθμια)	1 (Εκτο γέννηση)		Άνω πρόσθια	Άνω οπίσθια	Κάτω πρόσθια	Κάτω οπίσθια	Α. ΟΣΤΕΟΛΥΣΗ	Β. ΟΣΤΕΟΚΑΛΚΗΡΗΞΗ	Γ. ΠΕΡΙΟΡΙΣΤΙΚΗ ΕΠΙΠΡΟΣΘΙΑ	Δ. ΑΠΟΛΙΝΙΚΑΤΑ	Ε. ΜΕΤΕΚΤΙΚΑ ΦΑΤΙΑ	ΙΜ	ΚΟΜ	ΚΤΜ	
1			1948	0	0	0	1	2	2	0	0	0	0	0	0	5
2																0
3																0
4																0
5																0
6																0
7																0
8																0
9																0
10																0
11																0
12																0
13																0
14																0
15																0
16																0
17																0
18																0
19																0
20																0
21																0
22																0
23																0
24																0
25																0
26																0
27																0
28																0
29																0
30																0
31																0
32																0

Για την ποσοτικοποίηση της έκτασης και της βαρύτητας των απεικονιστικών ευρημάτων εφαρμόστηκε ο δείκτης CRIm με συνολική βαθμολογία που προκύπτει από 6 διαφορετικές απεικονιστικές παραμέτρους :

- (Α) οστεόλυση (εικόνα 22)
- (Β) οστεοπύκνωση (εικόνα 23)
- (Γ) περιοστική πλάση οστού (εικόνα 24,25)
- (Δ) οστικά απολύματα (εικόνα 26,27)
- (Ε) μετεξακτικά φατνία (εικόνα 28,29)
- (ΣΤ) λοιπά ευρήματα :
 - Κατάληψη ιγμορείου άντρου (ΙΓΜ) (εικόνα 30,31).
 - Επαφή της αλλοίωσης με το κάτω φατνιακό νεύρο (ΚΦΝ) (εικόνα 32).
 - Κάταγμα γνάθου (ΚΤΓΜ) (εικόνα 33).

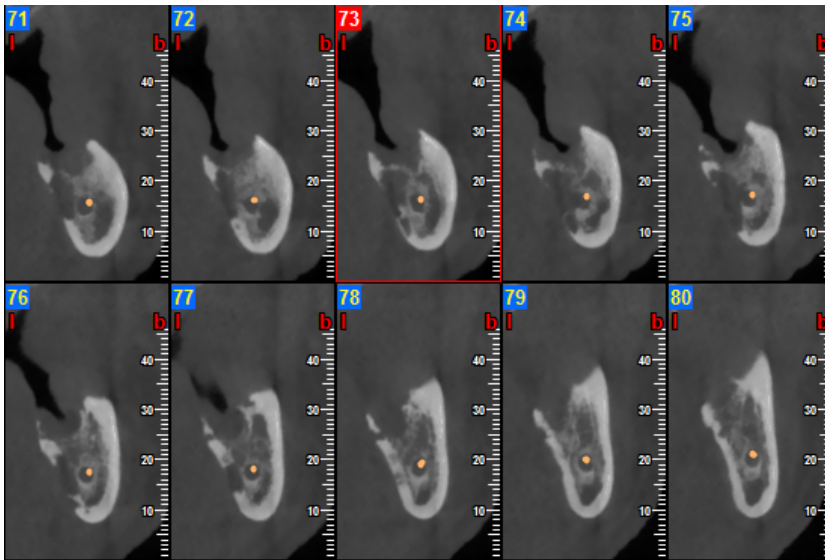
Ειδικότερα, τα ευρήματα Α, Β, Γ, Δ και Ε λαμβάνουν τιμές 0, 1, 2 όπου ορίζονται ως: 0= απουσία ευρημάτων, 1= παρουσία ευρημάτων σε έκταση έως ένα εκατοστό, 2= παρουσία ευρημάτων σε έκταση μεγαλύτερη του ενός εκατοστού ή παρουσία πολλαπλών ευρημάτων σε περισσότερες περιοχές στις γνάθους.

Τα λοιπά ευρήματα ΣΤ λαμβάνουν τιμές 0, 1, 2 όπου ορίζονται ως: 0= απουσία ευρημάτων, 1= παρουσία ενός εκ των παραπάνω ευρημάτων και 2= παρουσία πολλαπλών ευρημάτων. Έτσι, ο δείκτης αποδίδει ένα θεωρητικό εύρος που κυμαίνεται από 0 έως και 12 με μεγαλύτερες τιμές να υποδηλώνουν και μεγαλύτερη βαρύτητα των απεικονιστικών ευρημάτων.

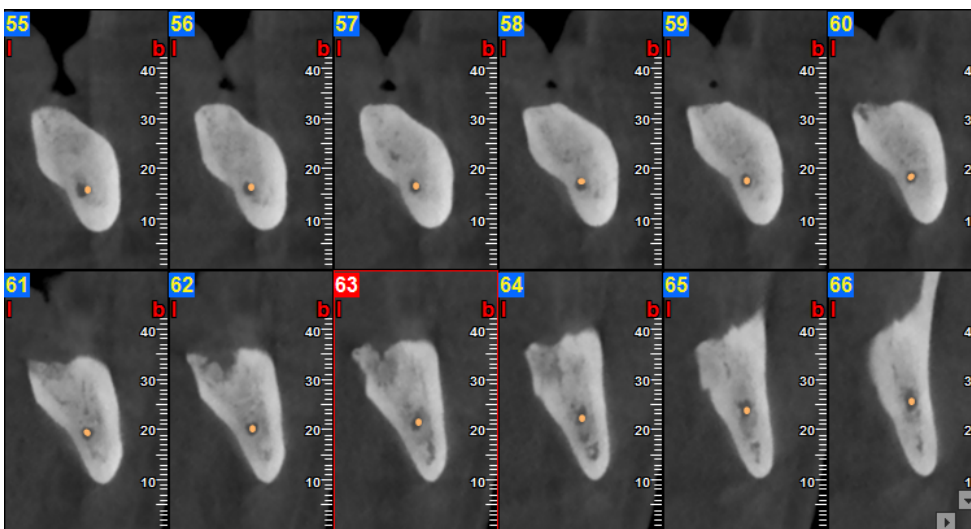
Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε ταξινόμηση των ασθενών σε τρεις ομάδες βάσει βαθμολογίας CRIm όπου ορίζεται ως εξής: ως «Χαμηλό CRIm»

ορίζονται οι τιμές από 0 έως 3, ως «Μέσο CRIm» ορίζονται οι τιμές από 4 έως 8 και ως «Υψηλό CRIm» ορίζονται οι τιμές από 9 έως 12.

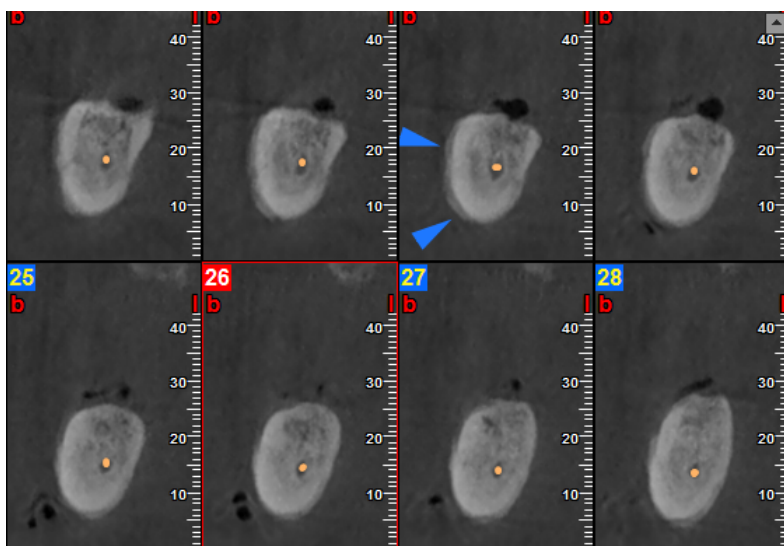
Αναλυτικά τα απεικονιστικά ευρήματα έχουν ως εξής (εικόνες 22-33)



Εικόνα 22: Τμήμα ΥΤΚΔ κάτω γνάθου ασθενούς με ΟΝΓ με κύριο εύρημα οστεόλυση.



Εικόνα 23: Τμήμα ΥΤΚΔ κάτω γνάθου ασθενούς με ΟΝΓ με κύριο εύρημα οστεοσκλήρυνση.

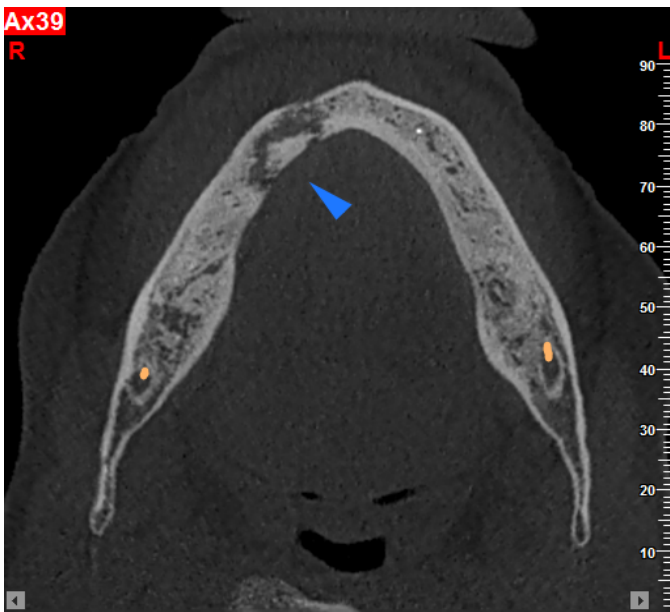


Εικόνα 24: Τμήμα ΥΤΚΔ κάτω γνάθου ασθενούς με ΟΝΓ με κύριο εύρημα οστεόλυση και περιοστική πλάση οστού (μπλε βέλη).



Εικόνα 25: Εγκάρσια τομή κάτω γνάθου ασθενούς με ΟΝΓ με περιοστική πλάση οστού (μπλε βέλη).

Εικόνα 26: Τμήμα ΥΤΚΔ κάτω γνάθου ασθενούς με ΟΝΓ με οστικό απόλυμα (μπλε βέλη).

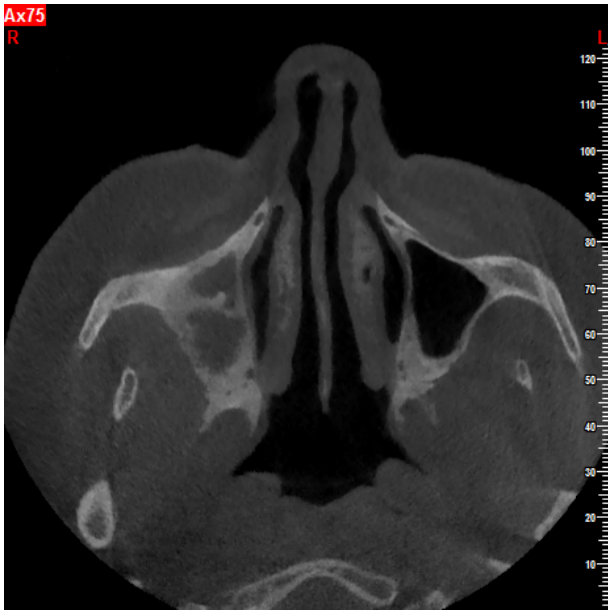


Εικόνα 27: Εγκάρσια τομή κάτω γνάθου ασθενούς με ΟΝΓ με οστικό απόλυμα (μπλε βέλη).

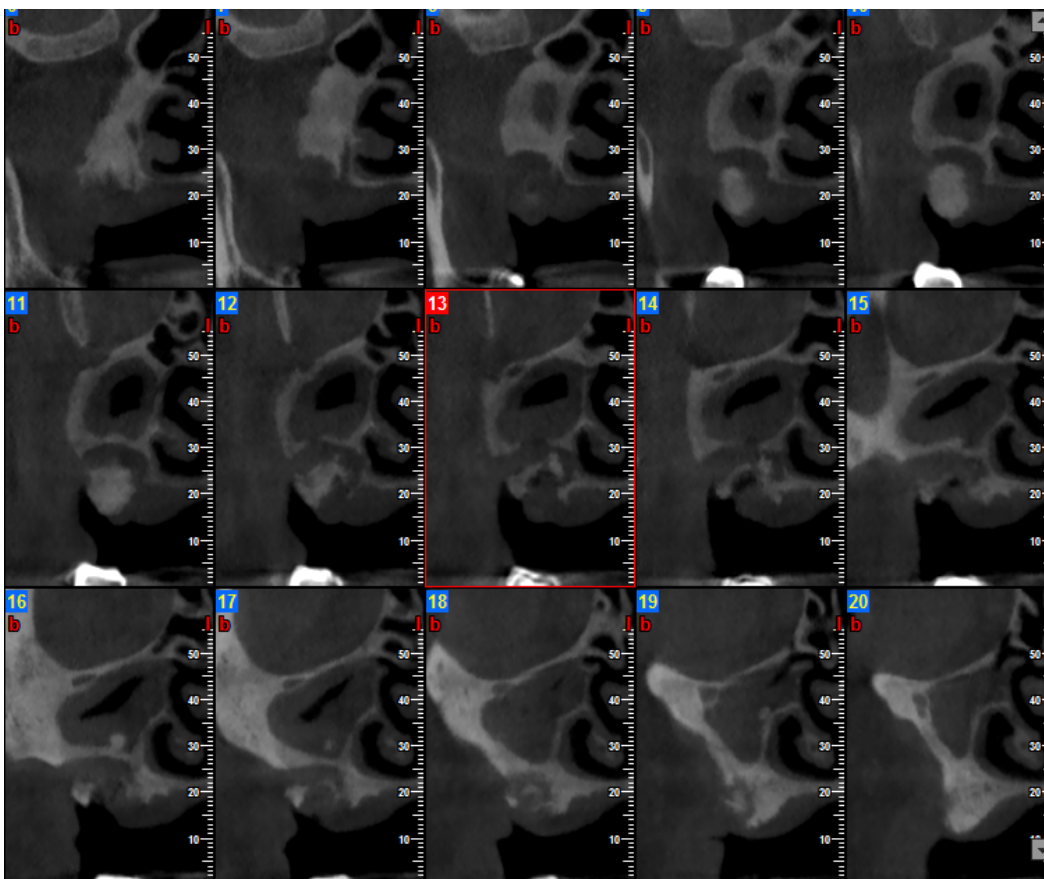


Εικόνα 28: Πανοραμική ανασύνθεση κάτω γνάθου από ΥΤΚΔ ασθενούς με ΟΝΓ όπου διακρίνονται μετεξακτικά φατνία.

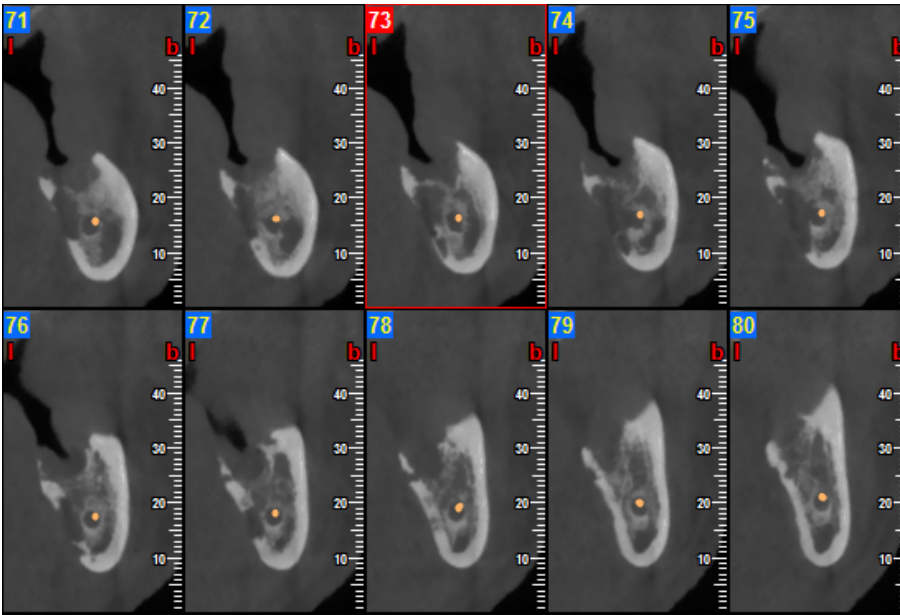
Εικόνα 29: Τμήμα ΥΤΚΔ άνω γνάθου ασθενούς με ΟΝΓ με μετεξακτικά φατνία.



Εικόνα 30: Εγκάρσια τομή άνω γνάθου ασθενούς με ΟΝΓ με κατάληψη ιγμορείου.



Εικόνα 31: Τμήμα ΥΤΚΔ άνω γνάθου ασθενούς με ΟΝΓ με κατειλημμένο ιγμόρειο.



Εικόνα 32: Τμήμα ΥΤΚΔ κάτω γνάθου ασθενούς με ΟΝΓ με επαφή της αλλοίωσης με το κάτω φατνιακό νεύρο.

Εικόνα 33: Πανοραμική ανασύνθεση τμήματος ΥΤΚΔ κάτω γνάθου ασθενούς με ΟΝΓ όπου ελέγχεται κάταγμα γνάθου.

Η καταγραφή των παραπάνω πληροφοριών πραγματοποιήθηκε από 2 παρατηρητές ανεξάρτητα, κάτω από τις ίδιες συνθήκες παρατήρησης. Ο πρώτος παρατηρητής είναι ο συγγραφέας της παρούσας εργασίας (Μεταπτυχιακός φοιτητής β' κύκλου στη Διαγνωστική και Ακτινολογία Στόματος) και ο δεύτερος παρατηρητής έμπειρος ειδικευμένος στη Διαγνωστική και Ακτινολογία Στόματος. Οι παρατηρητές εκπαιδεύτηκαν μαζί ως προς τη μεθοδολογία και την καταγραφή των απεικονιστικών χαρακτηριστικών κάθε κατηγορίας. Σε περίπτωση διαφωνίας μεταξύ των 2 παρατηρητών υπήρχε γνώμη από έναν τρίτο παρατηρητή.

Σημειώνεται ότι τηρήθηκαν όλοι οι κανόνες προστασίας των δεδομένων των ασθενών που περιλαμβάνει την εξασφάλιση της ανωνυμίας τους, την τήρηση του απορρήτου καθώς και τη μη χρήση των στοιχείων για άλλους σκοπούς.

Στατιστική Ανάλυση

Εξετάσθηκαν και αναλύθηκαν οι περιγραφικοί δείκτες του συνόλου των μεταβλητών, για το σύνολο του δείγματος.

Προκειμένου να διερευνηθεί η συσχέτιση των δημογραφικών χαρακτηριστικών των ΥΤΚΔ του δείγματος με το δείκτη CRIm, έγινε εφαρμογή του στατιστικού ελέγχου t-test για τη σύγκριση 2 μέσων τιμών σε ανεξάρτητα δείγματα και υπολογίστηκε ο παραμετρικός συντελεστής συσχέτισης Pearson r . Στη συνέχεια για τη διερεύνηση της συσχέτισης της εντόπισης (χωριστά: άνω πρόσθια, κάτω πρόσθια, άνω οπίσθια και κάτω οπίσθια) με το δείκτη CRIm, εφαρμόστηκε επίσης t-test για τη σύγκριση 2 μέσων τιμών σε ανεξάρτητα δείγματα.

Στη συνέχεια, προκειμένου να διερευνηθεί η συσχέτιση της εντόπισης (χωριστά: άνω πρόσθια, κάτω πρόσθια, άνω οπίσθια και κάτω οπίσθια) με τα ακτινογραφικά ευρήματα (οστεόλυση, οστεοπύκνωση, περιοστική πλάση οστού, οστικά απολύματα και μετεξακτικά φατνία) έγινε εφαρμογή του ελέγχου χ^2 ως κριτήριο συσχέτισης 2 ποιοτικών χαρακτηριστικών. Σημειώνεται ότι όπου δεν πληρούνταν οι προϋποθέσεις εφαρμογής του χ^2 χρησιμοποιήθηκε εναλλακτικά ο αντίστοιχος έλεγχος Fisher's exact test.

Τα p-value που αναφέρονται βασίζονται σε αμφίπλευρους ελέγχους. Τα p-value με τιμή χαμηλότερη από 0,05 θεωρούνται ως στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Για την πραγματοποίηση της στατιστικής ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSS v.25 (SPSS Inc., 2003, Chicago, USA).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συντελεστής Kappa (Cohen's Kappa Coefficient)

Προκειμένου να αξιολογηθεί ο βαθμός συμφωνίας μεταξύ των 2 παρατηρητών αναφορικά με την αξιολόγηση της εντόπισης, των ακτινογραφικών παραμέτρων, υπολογίστηκε ο Συντελεστής Kappa (πίνακας 2). Προκύπτει ότι ο βαθμός συμφωνίας όσο αφορά στην εντόπιση είναι 1,0. Ο βαθμός συμφωνίας στα ακτινογραφικά ευρήματα κυμαίνεται από 0,69 έως και 1,0. Ο βαθμός συμφωνίας είναι 1,0 για όλα τα λοιπά ευρήματα. Συνεπώς, η συμφωνία για την πλειοψηφία των ευρημάτων είναι σχεδόν τέλεια ($0,80 < \text{Kappa} \leq 1,0$) και μόνο για την οστεόλυση η τιμή του Kappa είναι 0,69 το οποίο ωστόσο υποδεικνύει ικανοποιητική συμφωνία ($0,60 < \text{Kappa} \leq 0,80$). Επίσης, παρατηρείται ότι το ποσοστό συμφωνίας μεταξύ των 2 παρατηρητών είναι εξαιρετικό ($>90\%$). Το αποτέλεσμα είναι στατιστικά σημαντικό σε όλες τις περιπτώσεις ($p\text{-value} < 0,001$). Αυτό σημαίνει ότι η αξιολόγηση των ευρημάτων από τους 2 παρατηρητές δεν έγινε με τυχαίο τρόπο.

Πίνακας 2. Αποτελέσματα υπολογισμού του Συντελεστή Kappa (Cohen's Kappa Coefficient) για την μέτρηση του βαθμού συμφωνίας ανάμεσα στους δύο παρατηρητές.

	Kappa	% Συμφωνίας	p-value
Εντόπιση¹			
Άνω πρόσθια	1,0	100,0	<0,001*
Άνω οπίσθια	1,0	100,0	<0,001*
Κάτω πρόσθιο	1,0	100,0	<0,001*
Κάτω οπίσθια	1,0	100,0	<0,001*
Ακτινογραφικά ευρήματα²			<0,001*
Οστεόλυση	0,69	92,4	<0,001*
Οστεοπύκνωση	0,94	98,5	<0,001*
Περιοστική πλάση οστού	0,89	95,5	<0,001*
Οστικά απολύματα	0,86	90,9	<0,001*
Μετεξακτικά φατνία	1,0	100,0	<0,001*
Λοιπά ευρήματα³			<0,001*
ΙΓΜ	1,0	100,0	<0,001*
ΚΦΝ	1,0	100,0	<0,001*
ΚΤΓΜ	1,0	100,0	<0,001*

¹όχι=0, ναι=1

²0: Απουσία ευρημάτων

1: Σε έκταση έως 1 εκ.

2: Σε έκταση > 1εκ. ή πολλαπλά ευρήματα

³ΙΓΜ: Κατάληψη ιγμορείου άντρου

ΚΦΝ: Επαφή με το κάτω φατνιακό νεύρο

ΚΤΓΜ: Κάταγμα της γνάθου

*στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα

Περιγραφή των Δημογραφικών & Απεικονιστικών Ευρημάτων του Συνολικού Δείγματος

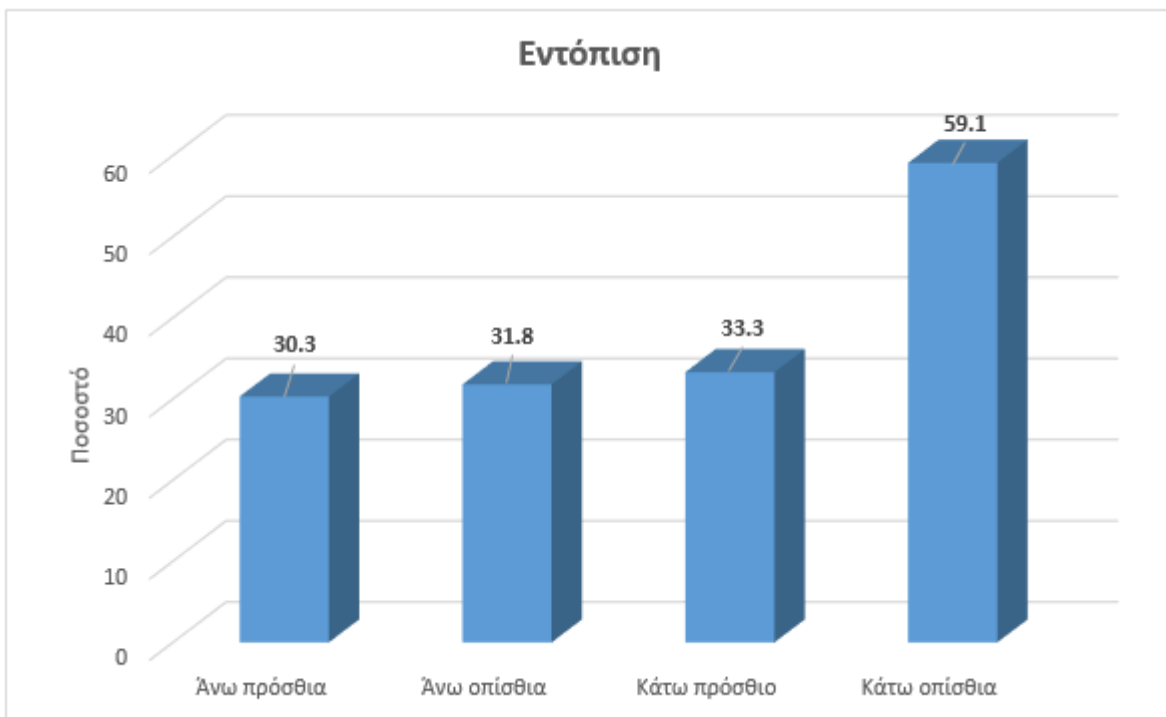
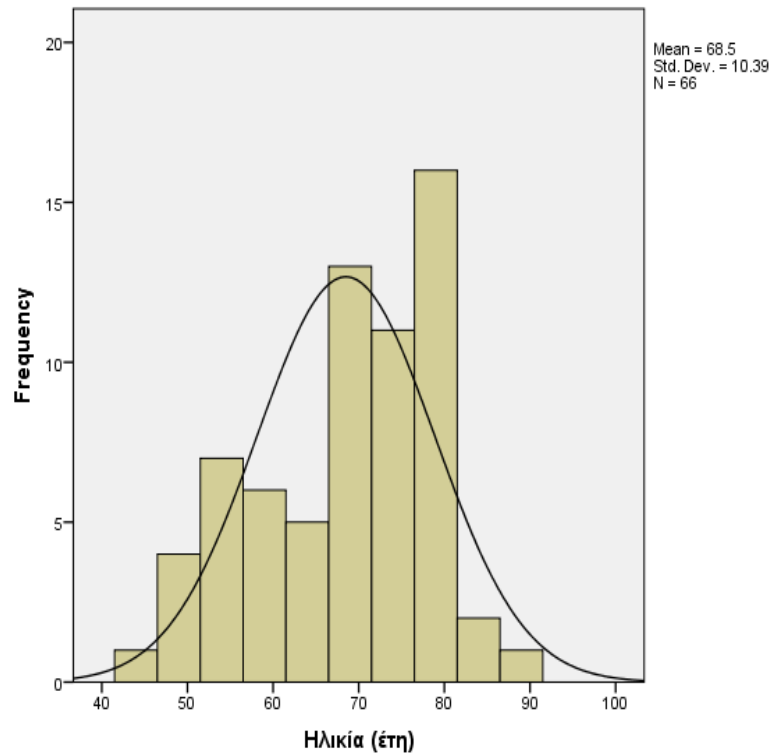
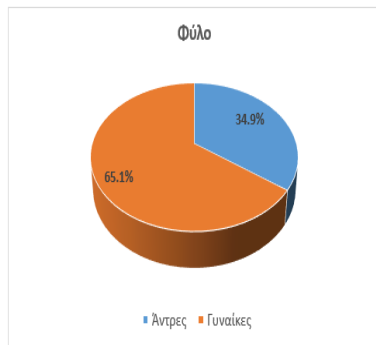
Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται τα στατιστικά μέτρα των δημογραφικών χαρακτηριστικών και της εντόπισης. Το 65,1% των ΥΤΚΔ είναι γυναικών και το υπόλοιπο 34,9% ανδρών. Η μέση ηλικία των ασθενών είναι τα 68,5 έτη με σταθερή απόκλιση (ΣΑ: 10,4 έτη), μικρότερη και μεγαλύτερη ηλικία τα 44 και 90 έτη αντίστοιχα. Όσο αφορά στην εντόπιση, στο 38,2% των ασθενών είναι κάτω οπίσθια, στο 21,6% κάτω πρόσθια, στο 20,6% άνω οπίσθια και στο 19,6% άνω πρόσθια. Τα παραπάνω στοιχεία παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 1 και απεικονίζονται γραφικά στο Σχήμα 1.

Πίνακας 3. Περιγραφή της κατανομής των δημογραφικών χαρακτηριστικών και της εντόπισης.

Δημογραφικά χαρακτηριστικά	Στατιστικό μέτρο
Φύλο (άνδρες: n, %)	23 (34,9)
Φύλο (γυναίκες: n,%)	43 (65,1)
Ηλικία (έτη: μέση τιμή, ΣΑ)	68,5 (10,4)
Εντόπιση	
Άνω πρόσθια (n, %)	20 (19,6)
Άνω οπίσθια (n, %)	21 (20,6)
Κάτω πρόσθιο (n, %)	22 (21,6)
Κάτω οπίσθια (n, %)	39 (38,2)

ΣΑ: Σταθερή Απόκλιση

Σχήμα 1. Περιγραφή της κατανομής των δημογραφικών χαρακτηριστικών και της εντόπισης.



Στον Πίνακα 4 φαίνονται στα στατιστικά μέτρα των απεικονιστικών ευρημάτων. Έτσι, αναφορικά με την οστεόλυση και την οστεοπύκνωση, η πλειοψηφία των ασθενών (86,3% και 80,3% αντίστοιχα) παρουσιάζει ευρήματα σε έκταση μεγαλύτερη του ενός εκατοστού ή πολλαπλά ευρήματα σε περισσότερες περιοχές της γνάθου. Σχετικά με την περιοστική πλάση οστού, τα οστικά απολύματα και τα μετεξακτικά φατνία, η πλειοψηφία των ασθενών (74,2%, 42,4% και 71,2% αντίστοιχα) δεν παρουσιάζει ευρήματα. Ακολουθούν τα περιγραφικά μέτρα των λοιπών ευρημάτων. Το 18,2% των ασθενών παρουσιάζει ΙΓΜ, το 33,3% ΚΦΜ και το 6,1% ΚΤΓΜ. Τα παραπάνω στοιχεία παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 2 και απεικονίζονται γραφικά στο Σχήμα 2. Με **έντονο** χρώμα σημειώνεται η πλειοψηφία.

Πίνακας 2. Περιγραφή της κατανομής των απεικονιστικών και λοιπών ευρημάτων.

Ακτινογραφικά ευρήματα	Συχνότητα (%)		
	0	1	2
Οστεόλυση	3 (4,6)	6 (9,1)	57 (86,3)
Οστεοπύκνωση	10 (15,2)	3 (4,5)	53 (80,3)
Περιοστική πλάση οστού	49 (74,2)	2 (3,0)	15 (22,7)
Οστικά απολύματα	28 (42,4)	15 (22,7)	23 (34,9)
Μετεξακτικά φατνία	47 (71,2)	12 (18,2)	7 (10,6)
Λοιπά ευρήματα	Παρουσία ευρημάτων (n, %)		
ΙΓΜ	12 (18,2)		
ΚΦΝ	22 (33,3)		
ΚΤΓΜ	4 (6,1)		

0: Απουσία ευρημάτων

1: Σε έκταση έως 1 εκ.

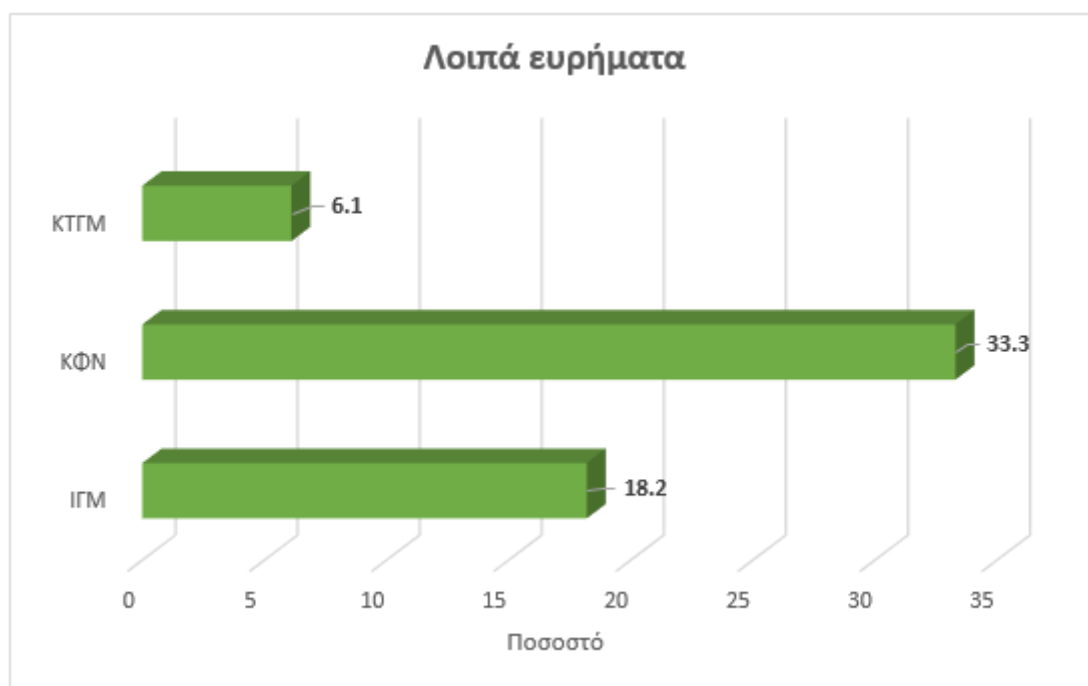
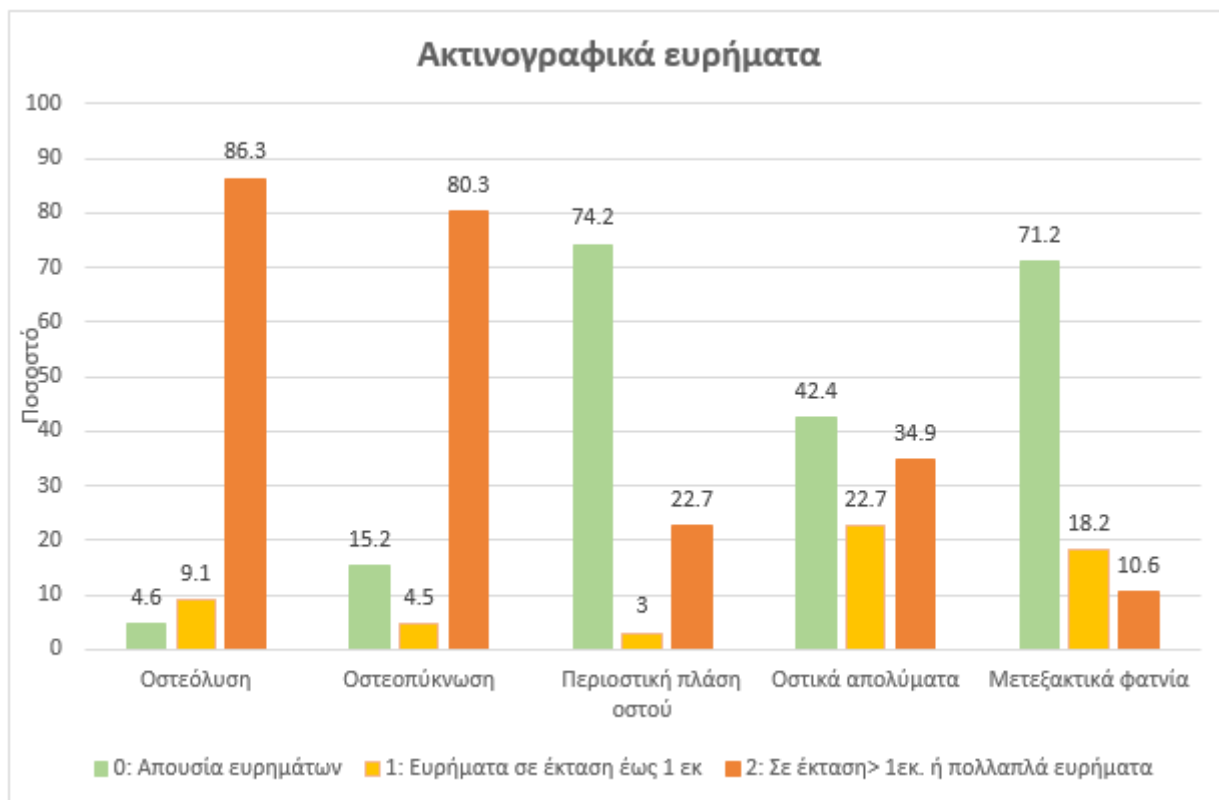
2: Σε έκταση > 1εκ. ή πολλαπλά ευρήματα

ΙΓΜ: Κατάληψη ιγμορείου άντρου

ΚΦΝ: Επαφή με το κάτω φατνιακό νεύρο

ΚΤΓΜ: Κάταγμα της γνάθου

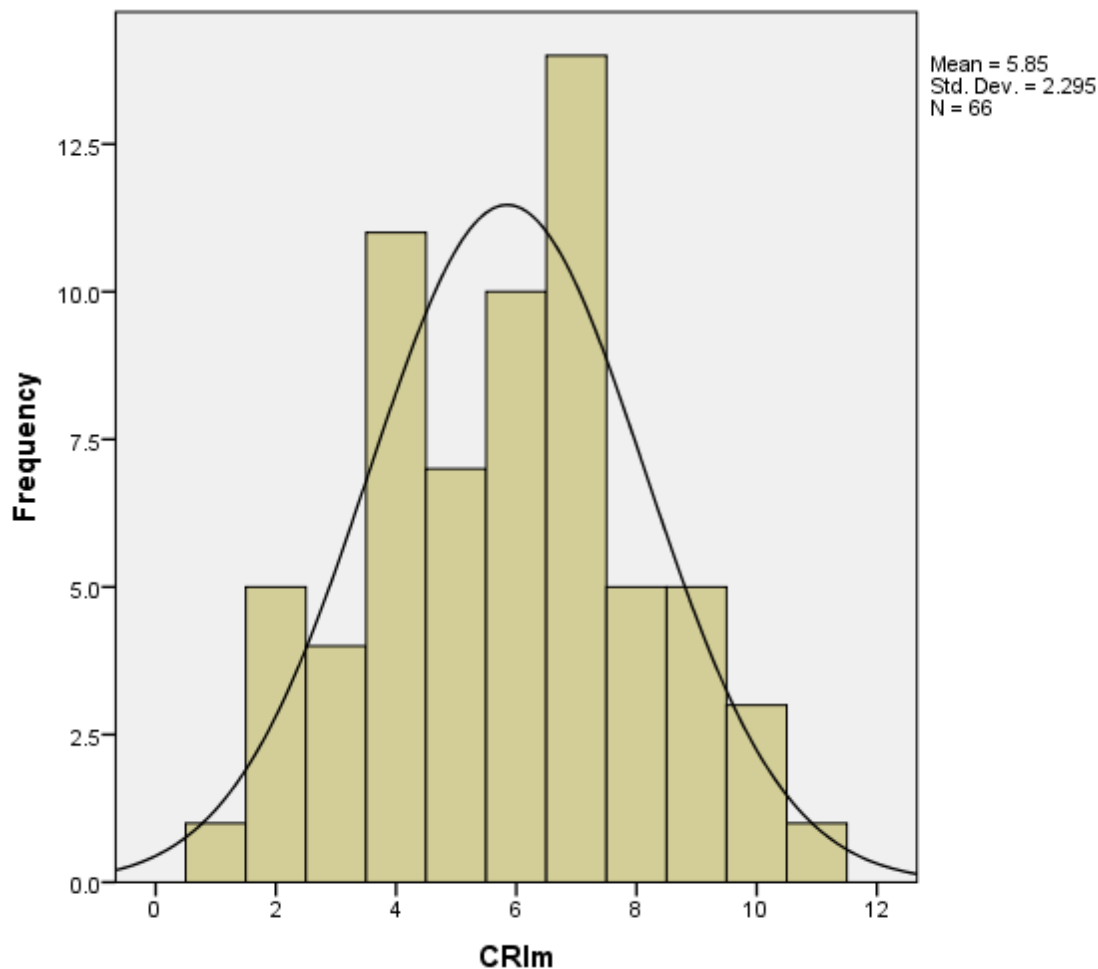
Σχήμα 2. Περιγραφή της κατανομής των απεικονιστικών και λοιπών ευρημάτων.



Στη συνέχεια έγινε ο υπολογισμός του δείκτη CRIm. Από τη διαδικασία αυτή προκύπτει ότι η μέση τιμή του δείκτη CRIm (ΣΑ) είναι 5,9 (2,3) μονάδες,

ελάχιστη τιμή η 1 μονάδα και μέγιστη τιμή οι 11 μονάδες. Η κατανομή του δείκτη ακολουθεί την κανονική κατανομή (Σχήμα 3).

Σχήμα 3. Ιστόγραμμα συχνοτήτων του τροποποιημένου απεικονιστικού δείκτη CRIm.

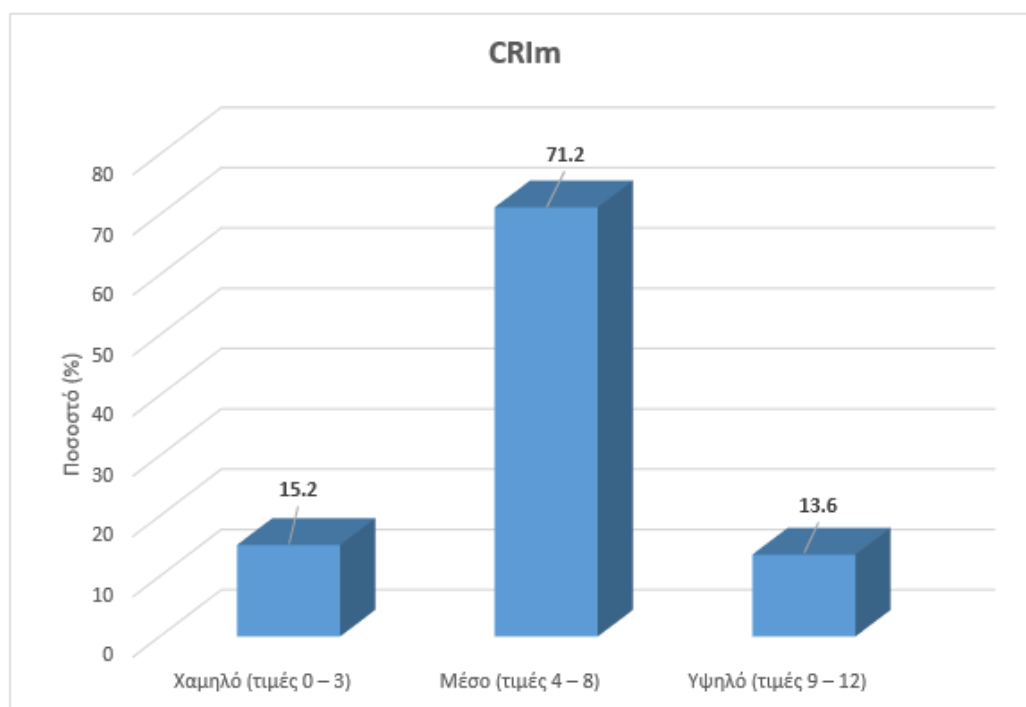


Στον Πίνακα 5 και Σχήμα 4 φαίνεται η κατανομή των ασθενών ανάλογα με την ταξινόμηση σε 3 ομάδες βάσει της βαθμολογίας του δείκτη CRIm. Η πλειοψηφία των ασθενών (71,2%) έχει μέσο δείκτη CRIm, το 15,2% χαμηλό και το 13,6% υψηλό.

Πίνακας 5. Περιγραφή της κατανομής του τροποποιημένου απεικονιστικού δείκτη CRIm, ανάλογα με την ταξινόμησή του σε 3 ομάδες βάσει βαθμολογίας.

CRIm	Συχνότητα (%)
Χαμηλό (τιμές 0 – 3)	10 (15,2)
Μέσο (τιμές 4 – 8)	47 (71,2)
Υψηλό (τιμές 9 – 12)	9 (13,6)

Σχήμα 4. Κατανομή του τροποποιημένου απεικονιστικού δείκτη CRIm, ανάλογα με την ταξινόμησή του σε 3 ομάδες βάσει βαθμολογίας.



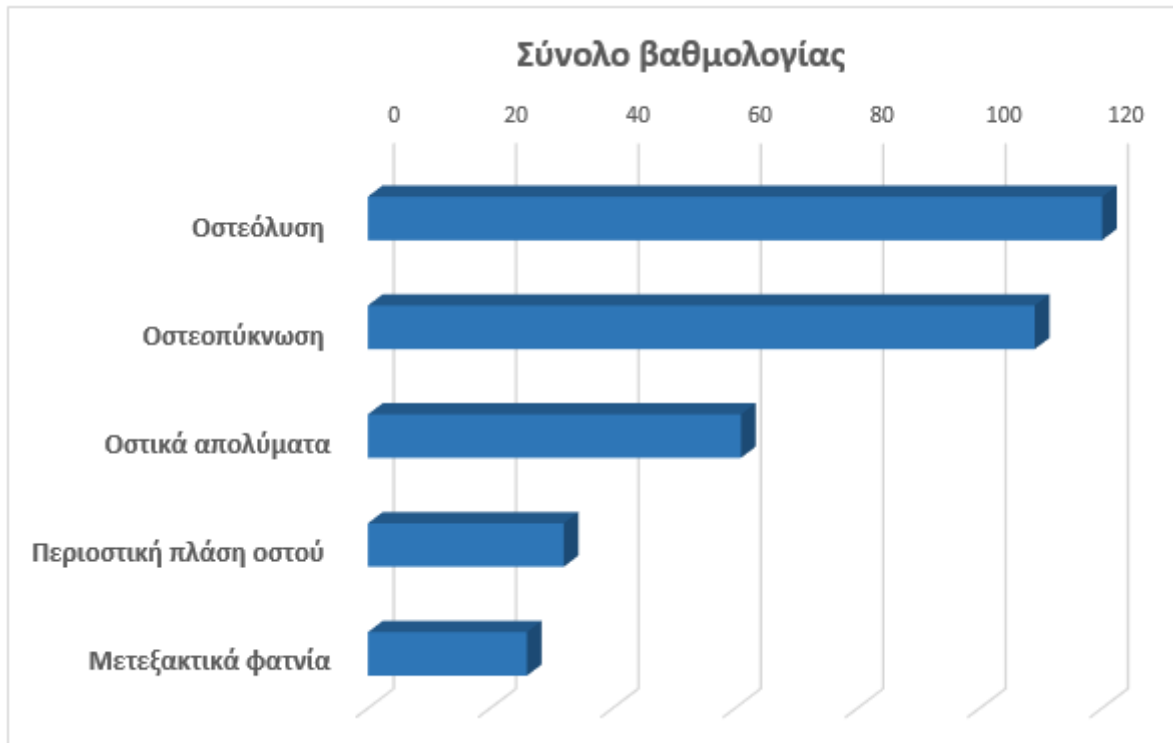
Επιπλέον, από τον Πίνακα 6 φαίνεται η συνεισφορά των κύριων ακτινογραφικών ευρημάτων (οστεόλυση, οστεοπύκνωση, περιοστική πλάση οστού, οστικά απολύματα και μετεξακτικά φατνία) στο δείκτη CRIm. Ειδικότερα, υπολογίστηκε το σύνολο της βαθμολογίας των κύριων παραγόντων. Προκύπτει ότι τη μεγαλύτερη συνεισφορά έχει ο παράγοντας «οστεόλυση», έπειτα η «οστεοπύκνωση», τα «οστικά απολύματα», η

«περιστική πλάση οστού» και τέλος τα «μετεξακτικά φατνία». Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται και γραφικά στο Σχήμα 5.

Πίνακας 6. Συνεισφορά των επιμέρους ακτινογραφικών ευρημάτων στο δείκτη CRIm.

Παράγοντας	Συνολική βαθμολογία
Οστεόλυση	120
Οστεοπύκνωση	109
Περιστική πλάση οστού	32
Οστικά απολύματα	61
Μετεξακτικά φατνία	26

Σχήμα 5. Κατανομή της συνεισφοράς (συνολική βαθμολογία) των επιμέρους ακτινογραφικών ευρημάτων στο δείκτη CRIm.



Διερεύνηση της συσχέτισης των δημογραφικών χαρακτηριστικών με το δείκτη CRIm

Στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της διερεύνησης της συσχέτισης των δημογραφικών χαρακτηριστικών των ασθενών του δείγματος με τον δείκτη CRIm. Από την εφαρμογή των ελέγχων προκύπτει ότι:

- Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση τιμή του δείκτη CRIm, ανάλογα με το φύλο των ασθενών ($p\text{-value} = 0,001 < 0,05$). Ειδικότερα, φαίνεται ότι οι γυναίκες έχουν κατά μέσο όρο υψηλότερο δείκτη CRIm (6,5 με ΣΑ: 2,3) σε σύγκριση με τους άνδρες (4,6 με ΣΑ: 1,8) & με 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (Δ.Ε.) της διαφοράς (0,9 έως 3,1) μονάδες.
- Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση της ηλικίας και του δείκτη CRIm (Pearson $r = -0,11$ & $p\text{-value} = 0,392 > 0,05$).

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 7 και απεικονίζονται γραφικά (μόνο για τα αποτελέσματα που προέκυψαν στατιστικά σημαντικά) στο Σχήμα 6.

Πίνακας 7. Αποτελέσματα συσχέτισης των δημογραφικών χαρακτηριστικών των 66 ΥΤΚΔ του δείγματος με το δείκτη CRIm.

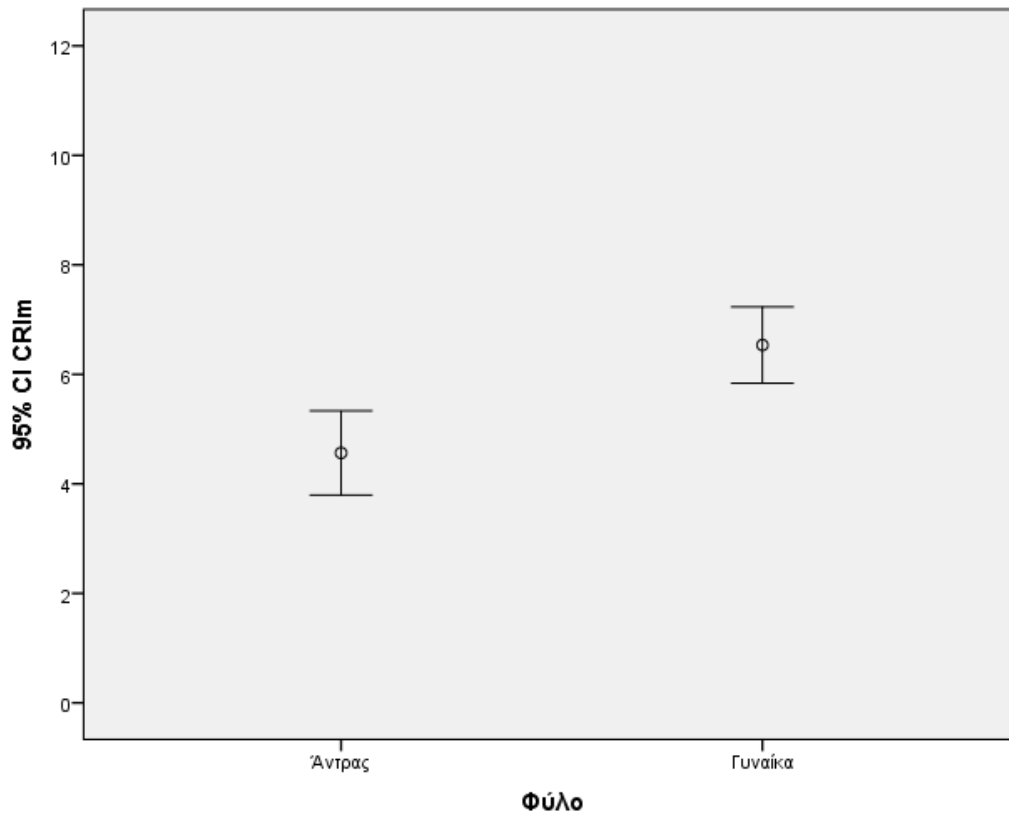
Δημογραφικά χαρακτηριστικά	Δείκτης CRIm μέση τιμή (ΣΑ)	95% Δ.Ε. της διαφοράς	p-value
Φύλο			
<i>Ανδρες (n=23)</i>	4,6 (1,8)	(0,9 έως 3,1)	0,001^{1*}
<i>Γυναίκες (n=43)</i>	6,5 (2,3)		
Ηλικία (έτη)	Συντελεστής συσχέτισης -0,11		0,392 ²

¹t-test για ανεξάρτητα δείγματα

²Pearson r

*στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα

Σχήμα 6. Μέση τιμή & 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (Δ.Ε.) του δείκτη CRIm, ανάλογα με το φύλο των ασθενών.



Διερεύνηση της διαφοροποίησης της μέσης βαθμολογίας του δείκτη CRIm, ανάλογα με την εντόπιση

Στον Πίνακα 8 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της διερεύνησης της συσχέτισης της εντόπισης (χωριστά: άνω πρόσθια, κάτω πρόσθια, άνω οπίσθια και κάτω οπίσθια) με το δείκτη CRIm. Από την εφαρμογή των ελέγχων προκύπτει ότι:

- Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση τιμή του δείκτη CRIm, ανάλογα με το αν η εντόπιση είναι κάτω πρόσθια ($p\text{-value} = 0,020 < 0,05$). Ειδικότερα, φαίνεται ότι οι ασθενείς που έχουν εντόπιση κάτω πρόσθια έχουν κατά μέσο όρο υψηλότερο δείκτη CRIm (6,8 με ΣΑ: 2,1) σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έχουν εντόπιση κάτω πρόσθια (5,4 με ΣΑ: 2,3) & με 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (Δ.Ε.) της διαφοράς (-2,5 έως -0,2) μονάδες.
- Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση τιμή του δείκτη CRIm, ανάλογα με το αν η εντόπιση είναι κάτω οπίσθια ($p\text{-value} = 0,021 < 0,05$). Ειδικότερα, φαίνεται ότι οι ασθενείς που έχουν εντόπιση κάτω οπίσθια έχουν κατά μέσο όρο υψηλότερο δείκτη CRIm (6,4 με ΣΑ: 2,2) σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έχουν εντόπιση κάτω οπίσθια (5,1 με ΣΑ: 2,2) & με 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (Δ.Ε.) της διαφοράς (-2,4 έως -0,2) μονάδες.
- Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στη μέση τιμή του δείκτη CRIm, ανάλογα με το αν η εντόπιση είναι άνω πρόσθια ή άνω οπίσθια ($p\text{-value} > 0,05$).

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 8 και απεικονίζονται γραφικά (μόνο για τα αποτελέσματα που προέκυψαν στατιστικά σημαντικά) στο Σχήμα 7α & 7β.

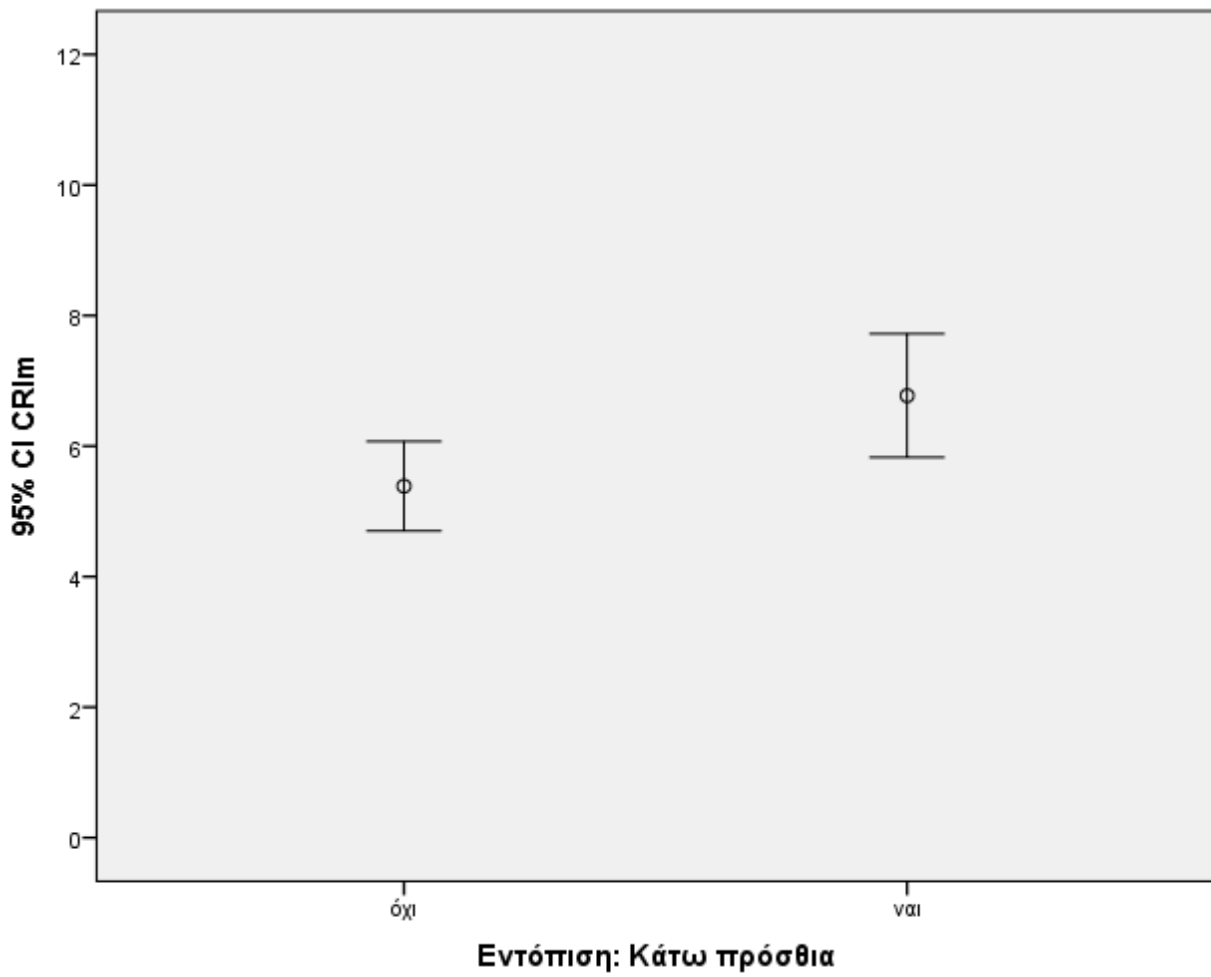
Πίνακας 8. Αποτελέσματα σύγκρισης της μέσης τιμής του δείκτη CRIm, ανάλογα με την εντόπιση.

Εντόπιση	Δείκτης CRIm μέση τιμή (ΣΑ)	95% Δ.Ε. της διαφοράς	p-value ¹
Άνω πρόσθια			
Όχι (n=46)	6,0 (2,4)	(-0,8 έως 1,7)	0,490
Ναι (n=20)	5,6 (2,1)		
Άνω οπίσθια			
Όχι (n=45)	6,0 (2,4)	(-0,9 έως 1,6)	0,583
Ναι (n=21)	5,6 (2,1)		
Κάτω πρόσθια			
Όχι (n=44)	5,4 (2,3)	(-2,5 έως -0,2)	0,020*
Ναι (n=22)	6,8 (2,1)		
Κάτω οπίσθια			
Όχι (n=27)	5,1 (2,2)	(-2,4 έως -0,2)	0,021*
Ναι (n=39)	6,4 (2,2)		

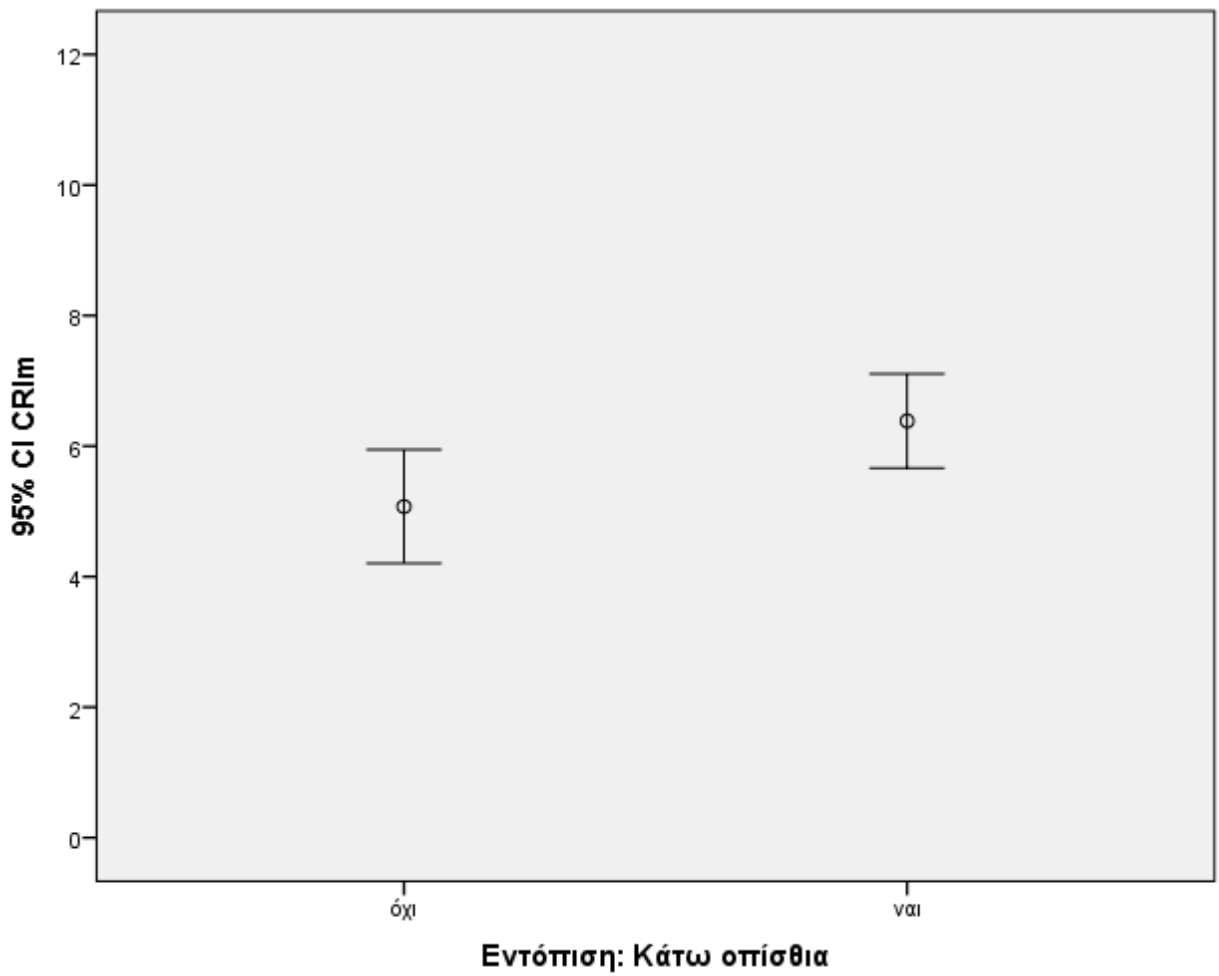
¹t-test για ανεξάρτητα δείγματα

*στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα

Σχήμα 7α. Μέση τιμή & 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (Δ.Ε.) του δείκτη CRIm, ανάλογα με την εντόπιση (κάτω πρόσθια).



Σχήμα 7β. Μέση τιμή & 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (Δ.Ε.) του δείκτη CRIm, ανάλογα με την εντόπιση (κάτω οπίσθια).



Διερεύνηση της διαφοροποίησης της μέσης βαθμολογίας του δείκτη CRIm, ανάλογα με την εντόπιση

Στους Πίνακες 9 έως 12 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της διερεύνησης της συσχέτισης της εντόπισης (χωριστά: άνω πρόσθια, κάτω πρόσθια, άνω οπίσθια και κάτω οπίσθια) με τα ακτινογραφικά ευρήματα. Από την εφαρμογή των ελέγχων προκύπτει ότι:

- Υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση της εντόπισης (άνω πρόσθια) με την απουσία περιοστικής πλάσης οστού ($p\text{-value} = 0,033 < 0,05$). Πιο αναλυτικά, φαίνεται ότι το 90% των ασθενών που έχουν εντόπιση στην άνω πρόσθια θέση δεν παρουσιάζουν ευρήματα (Πίνακας 9 & Σχήμα 8α).
- Υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση της εντόπισης (άνω πρόσθια) με τα μετεξακτικά φατνία ($p\text{-value} = 0,016 < 0,05$). Πιο αναλυτικά, φαίνεται ότι μεταξύ των ασθενών που έχουν εντόπιση στην άνω πρόσθια θέση, το 25% παρουσιάζει ευρήματα σε έκταση άνω του 1 εκ. ή πολλαπλά ευρήματα (Πίνακας 9 & Σχήμα 8β).
- Υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση της εντόπισης (άνω οπίσθια) με την απουσία περιοστικής πλάσης οστού ($p\text{-value} = 0,027 < 0,05$). Πιο αναλυτικά, φαίνεται ότι το 90,5% των ασθενών που έχουν εντόπιση άνω οπίσθια δεν παρουσιάζουν ευρήματα (Πίνακας 10 & Σχήμα 9α).
- Υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση της εντόπισης (άνω οπίσθια) με τα μετεξακτικά φατνία ($p\text{-value} = 0,023 < 0,05$). Πιο αναλυτικά, φαίνεται ότι μεταξύ των ασθενών που έχουν εντόπιση στην άνω οπίσθια θέση, το 23,8% παρουσιάζει ευρήματα σε έκταση άνω του 1 εκ. ή πολλαπλά ευρήματα (Πίνακας 10 & Σχήμα 9β).
- Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση της εντόπισης: άνω πρόσθια & άνω οπίσθια (Πίνακες 9 & 10) με τους υπόλοιπους παράγοντες: οστεόλυση, οστεοπύκνωση και οστικά απολύματα ($p\text{-value} > 0,05$).

Πίνακας 9. Αποτελέσματα συσχέτισης της εντόπισης (άνω πρόσθια) με τα ακτινογραφικά ευρήματα στο σύνολο των 66 ασθενών του δείγματος.

Ακτινογραφικά ευρήματα	Εντόπιση: Άνω πρόσθια			Σύνολο	p-value
	n (%)				
	Όχι (n=46)	Ναι (n=20)			
Οστεόλυση	0	3 (6,5)	0 (0,0)	3 (4,5)	0,708 ¹
	1	4 (8,7)	2 (10,0)	6 (9,1)	
	2	39 (84,8)	18 (90,0)	57 (86,4)	
Οστεοπύκνωση	0	5 (10,9)	5 (25,0)	10 (15,2)	0,224 ¹
	1	3 (6,5)	0 (0,0)	3 (4,5)	
	2	38 (82,6)	15 (75,0)	53 (80,3)	
Περιοστική πλάση οστού	0	31 (67,4)	18 (90,0)	49 (74,2)	0,033^{1*}
	1	1 (2,2)	1 (5,0)	2 (3,0)	
	2	14 (30,4)	1 (5,0)	15 (22,7)	
Οστικά απολύματα	0	19 (41,3)	9 (45,0)	28 (42,4)	0,933 ²
	1	11 (23,9)	4 (20,0)	15 (22,7)	
	2	16 (34,8)	7 (35,0)	23 (34,8)	
Μετεξακτικά φατνία	0	33 (71,7)	14 (70,0)	47 (71,2)	0,016^{1*}
	1	11 (23,9)	1 (5,0)	12 (18,2)	
	2	2 (4,3)	5 (25,0)	7 (10,6)	

0: Απουσία ευρημάτων

1: Σε έκταση έως 1 εκ.

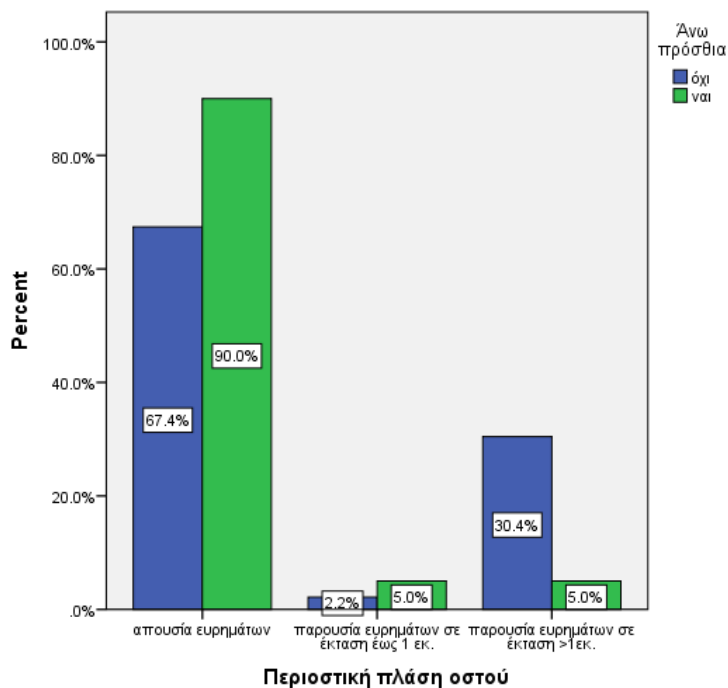
2: Σε έκταση > 1εκ. ή πολλαπλά ευρήματα

¹Fisher's exact test

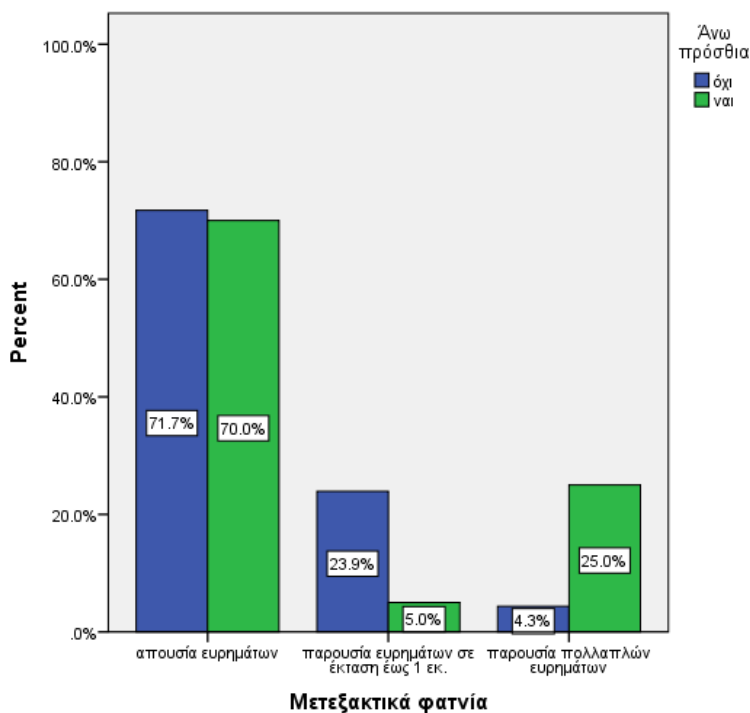
²Χ² έλεγχος

*στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα

Σχήμα 8α. Κατανομή των ακτινογραφικών ευρημάτων (περισσική πλάση οστού), ανάλογα με την εντόπιση (άνω πρόσθια) στο σύνολο των 66 ασθενών του δείγματος.



Σχήμα 8β. Κατανομή των ακτινογραφικών ευρημάτων (μετεξακτικά φατνία), ανάλογα με την εντόπιση (άνω πρόσθια) στο σύνολο των 66 ασθενών του δείγματος.



Πίνακας 10. Αποτελέσματα συσχέτισης της εντόπισης (άνω οπίσθια) με τα ακτινογραφικά ευρήματα στο σύνολο των 66 ασθενών του δείγματος.

Ακτινογραφικά ευρήματα	Εντόπιση: Άνω οπίσθια		Σύνολο	p-value
	Όχι (n=45)	Ναι (n=21)		
Οστεόλυση				
0	2 (4,4)	1 (4,8)	3 (4,5)	0,843 ¹
1	5 (11,1)	1 (4,8)	6 (9,1)	
2	38 (84,4)	19 (90,5)	57 (86,4)	
Οστεοπύκνωση				
0	6 (13,3)	4 (19,0)	10 (15,2)	0,579 ¹
1	3 (6,7)	0 (0,0)	3 (4,5)	
2	36 (80,0)	17 (81,0)	53 (80,3)	
Περιοστική πλάση οστού				
0	30 (66,7)	19 (90,5)	49 (74,2)	0,027^{1*}
1	1 (2,2)	1 (4,8)	2 (3,0)	
2	14 (31,1)	1 (4,8)	15 (22,7)	
Οστικά απολύματα				
0	18 (40,0)	10 (47,6)	28 (42,4)	0,534 ²
1	12 (26,7)	3 (14,3)	15 (22,7)	
2	15 (33,3)	8 (38,1)	23 (34,8)	
Μετεξακτικά φατνία				
0	32 (71,1)	15 (71,4)	47 (71,2)	0,023^{1*}
1	11 (24,8)	1 (4,8)	12 (18,2)	
2	2 (4,4)	5 (23,8)	7 (10,6)	

0: Απουσία ευρημάτων

1: Σε έκταση έως 1 εκ.

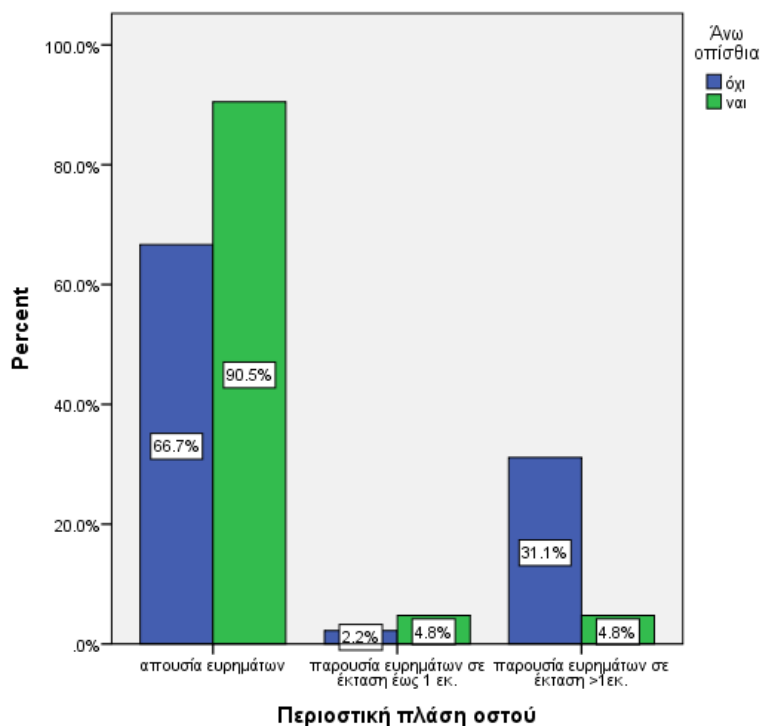
2: Σε έκταση > 1εκ. ή πολλαπλά ευρήματα

¹Fisher's exact test

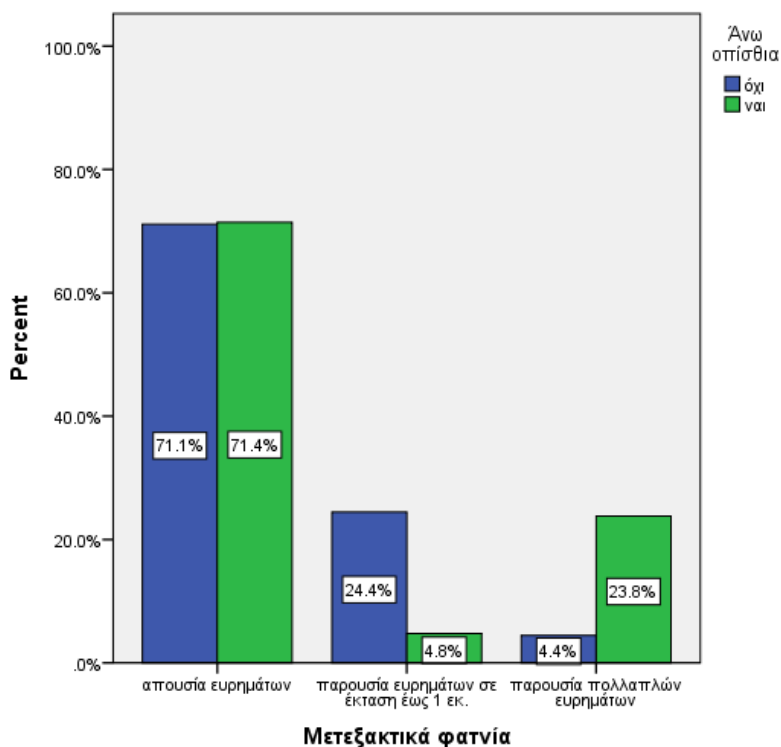
²Χ² έλεγχος

*στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα

Σχήμα 9α. Κατανομή των ακτινογραφικών ευρημάτων (περισσική πλάση οστού), ανάλογα με την εντόπιση (άνω οπίσθια) στο σύνολο των 66 ασθενών του δείγματος.



Σχήμα 9β. Κατανομή των ακτινογραφικών ευρημάτων (μετεξακτικά φατνία), ανάλογα με την εντόπιση (άνω πρόσθια) στο σύνολο των 66 ασθενών του δείγματος.



- Υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση της εντόπισης (κάτω πρόσθια) με την οστεοπύκνωση ($p\text{-value} = 0,032 < 0,05$). Πιο αναλυτικά, φαίνεται ότι το 95,5% των ασθενών που έχουν εντόπιση στην κάτω πρόσθια θέση παρουσιάζουν ευρήματα σε έκταση μεγαλύτερη του 1 εκ. ή πολλαπλά ευρήματα (Πίνακας 11 & Σχήμα 10).
- Υπάρχει οριακά στατιστικά σημαντική συσχέτιση της εντόπισης (κάτω πρόσθια) με τα οστικά απολύματα ($p\text{-value} = 0,056 < 0,10$). Πιο αναλυτικά, φαίνεται ότι το 54,5% των ασθενών που έχουν εντόπιση στην κάτω πρόσθια θέση παρουσιάζουν ευρήματα σε έκταση μεγαλύτερη του 1 εκ. ή πολλαπλά ευρήματα (Πίνακας 11).
- Υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση της εντόπισης (κάτω οπίσθια) με την περιοστική πλάση οστού ($p\text{-value} = 0,003 < 0,05$). Πιο αναλυτικά, φαίνεται ότι το 35,9% των ασθενών που έχουν εντόπιση στην κάτω οπίσθια παρουσιάζουν ευρήματα σε έκταση μεγαλύτερη του 1 εκ. ή πολλαπλά ευρήματα (Πίνακας 12 & Σχήμα 11).
- Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση της εντόπισης: κάτω πρόσθια & κάτω οπίσθια (Πίνακες 9 & 10) με τους υπόλοιπους παράγοντες: οστεόλυση, οστεοπύκνωση και οστικά απολύματα ($p\text{-value} > 0,05$).

Πίνακας 11. Αποτελέσματα συσχέτισης της εντόπισης (κάτω πρόσθια) με τα ακτινογραφικά ευρήματα στο σύνολο των 66 ασθενών του δείγματος.

Ακτινογραφικά ευρήματα	Εντόπιση: Κάτω πρόσθια			Σύνολο	p-value ¹
	n (%)		Σύνολο		
	Όχι (n=44)	Ναι (n=22)			
Οστεόλυση	0	3 (6,8)	0 (0,0)	3 (4,5)	0,445
	1	5 (11,4)	1 (4,5)	6 (9,1)	
	2	36 (81,8)	21 (95,5)	57 (86,4)	
Οστεοπύκνωση	0	10 (22,7)	0 (0,0)	10 (15,2)	0,032*
	1	2 (4,5)	1 (4,5)	3 (4,5)	
	2	32 (72,7)	21 (95,5)	53 (80,3)	
Περιοστική πλάση οστού	0	34 (77,3)	15 (68,2)	49 (74,2)	0,362
	1	2 (4,5)	0 (0,0)	2 (3,0)	
	2	8 (18,2)	7 (31,8)	15 (22,7)	
Οστικά απολύματα	0	22 (50,0)	6 (27,3)	28 (42,4)	0,056
	1	11 (25,0)	4 (18,2)	15 (22,7)	
	2	11 (25,0)	12 (54,5)	23 (34,8)	
Μετεξακτικά φατνία	0	29 (65,9)	18 (81,8)	47 (71,2)	0,491
	1	9 (20,5)	3 (13,6)	12 (18,2)	
	2	6 (13,6)	1 (4,5)	7 (10,6)	

0: Απουσία ευρημάτων

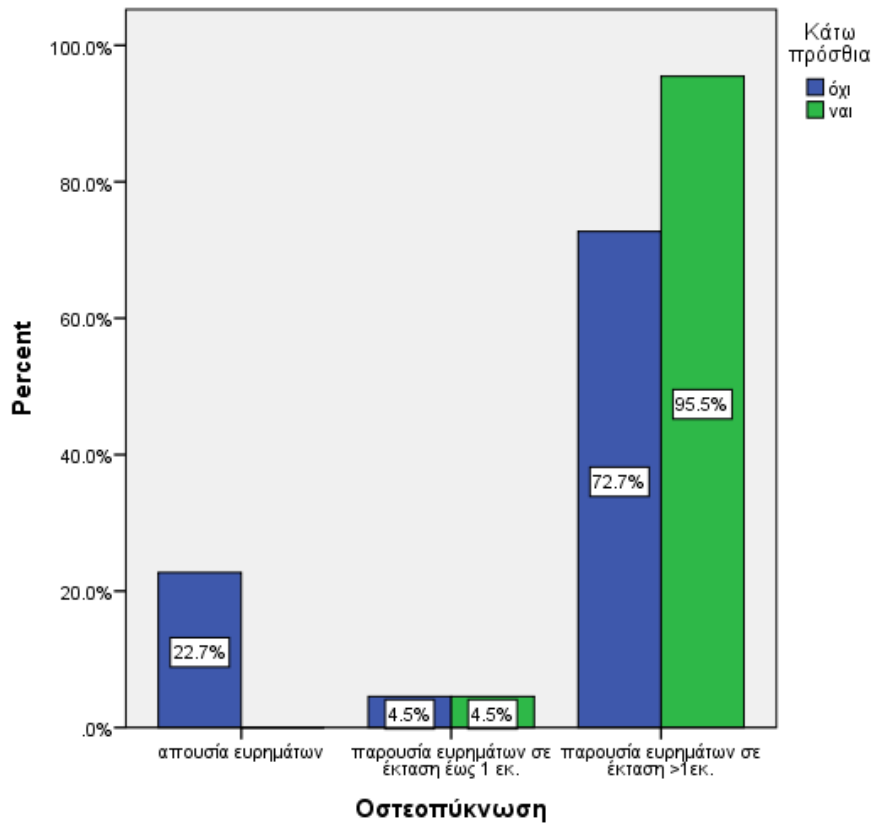
1: Σε έκταση έως 1 εκ.

2: Σε έκταση > 1εκ. ή πολλαπλά ευρήματα

¹Fisher's exact test

*στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα

Σχήμα 10. Κατανομή των ακτινογραφικών ευρημάτων (οστεοπύκνωση), ανάλογα με την εντόπιση (κάτω πρόσθια) στο σύνολο των 66 ασθενών του δείγματος.



Πίνακας 12. Αποτελέσματα συσχέτισης της εντόπισης (κάτω οπίσθια) με τα ακτινογραφικά ευρήματα στο σύνολο των 66 ασθενών του δείγματος.

Ακτινογραφικά ευρήματα	Εντόπιση: Κάτω οπίσθια			Σύνολο	p-value
	n (%)		Σύνολο		
	Όχι (n=27)	Ναι (n=39)			
Οστεόλυση	0	1 (3,7)	2 (5,1)	3 (4,5)	0,862 ¹
	1	3 (11,1)	3 (7,7)	6 (9,1)	
	2	23 (85,2)	34 (87,2)	57 (86,4)	
Οστεοπύκνωση	0	7 (25,9)	3 (7,7)	10 (15,2)	0,153 ¹
	1	1 (3,7)	2 (5,1)	3 (4,5)	
	2	19 (70,4)	34 (87,2)	53 (80,3)	
Περιοστική πλάση οστού	0	25 (92,6)	24 (61,5)	49 (74,2)	0,003^{1*}
	1	1 (3,7)	1 (2,6)	2 (3,0)	
	2	1 (3,7)	14 (35,9)	15 (22,7)	
Οστικά απολύματα	0	14 (51,9)	14 (35,9)	28 (42,4)	0,434 ²
	1	5 (18,5)	10 (25,6)	15 (22,7)	
	2	8 (29,6)	15 (38,5)	23 (34,8)	
Μετεξακτικά φατνία	0	19 (70,4)	28 (71,8)	47 (71,2)	0,160 ¹
	1	3 (11,1)	9 (23,1)	9 (18,2)	
	2	5 (18,5)	2 (5,1)	7 (10,6)	

0: Απουσία ευρημάτων

1: Σε έκταση έως 1 εκ.

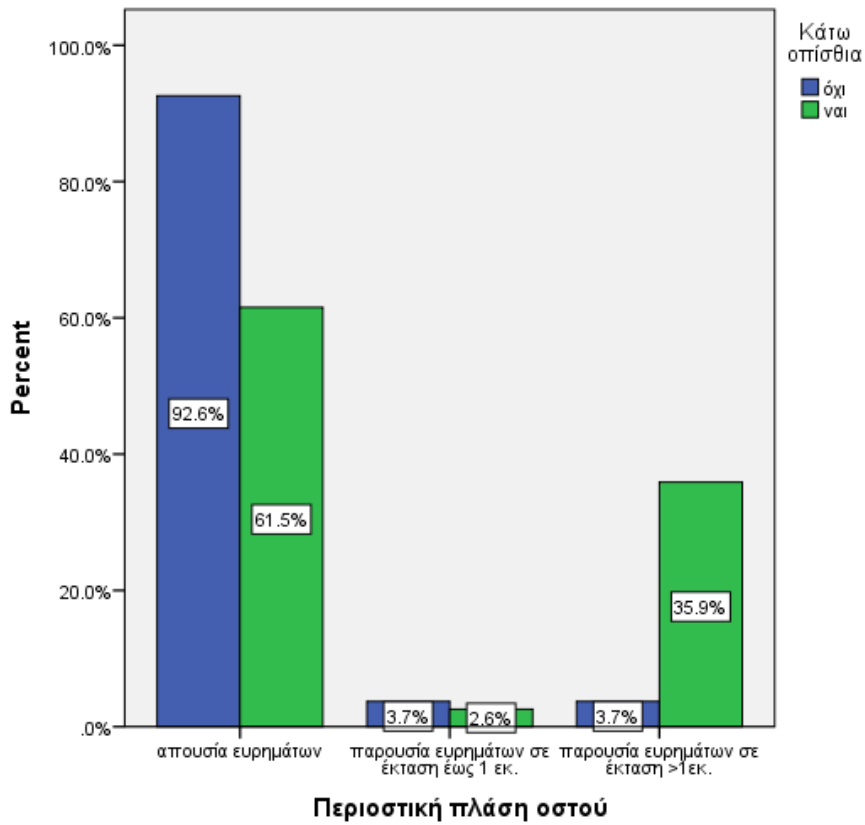
2: Σε έκταση > 1εκ. ή πολλαπλά ευρήματα

¹Fisher's exact test

²Χ² έλεγχος

*στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα

Σχήμα 11. Κατανομή των ακτινογραφικών ευρημάτων (περισσική πλάση οστού), ανάλογα με την εντόπιση (κάτω οπίσθια) στο σύνολο των 66 ασθενών του δείγματος.



Διερεύνηση της μεταβλητότητας των επιμέρους ακτινογραφικών ευρημάτων στο δείκτη CRIm

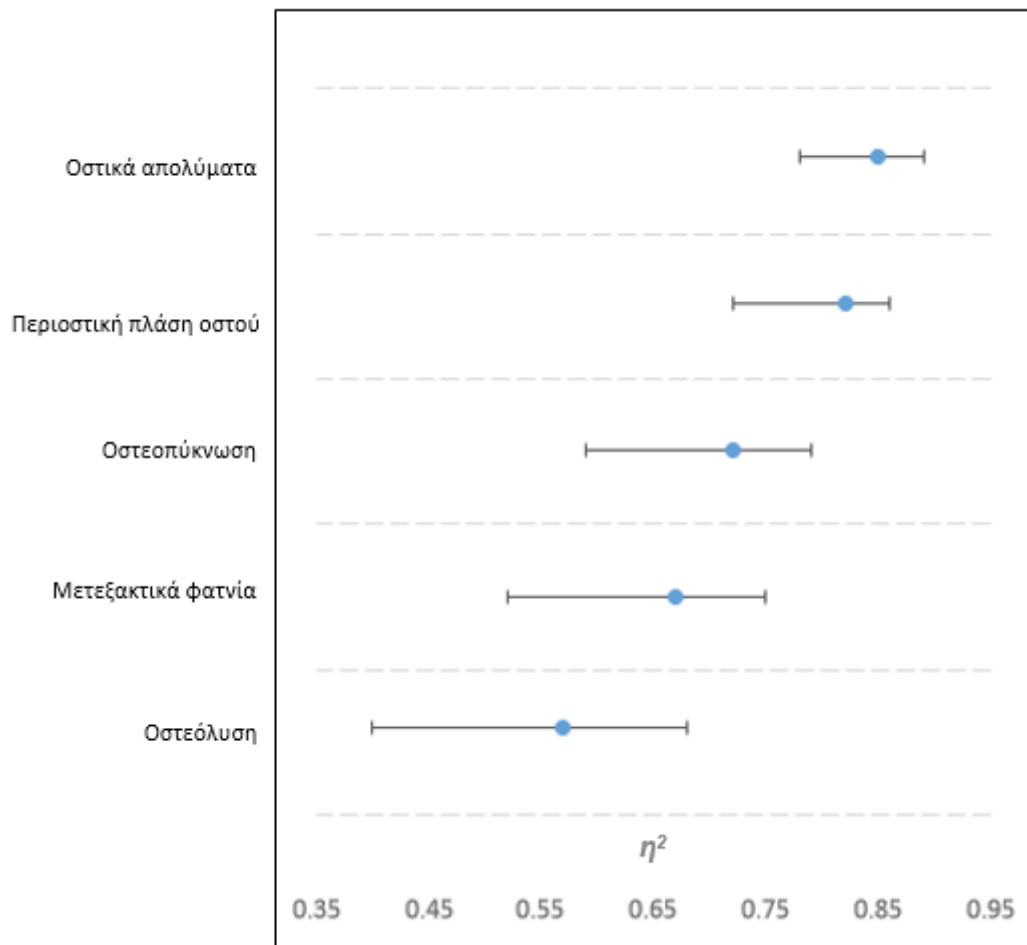
Από τον Πίνακα 13 προκύπτει ότι η μεταβλητότητα του δείκτη CRIm επηρεάζεται κυρίως από τα οστικά απολύματα, έπειτα από την περιοστική πλάση οστού, την οστεοπύκνωση, τα μετεξακτικά φατνία και τέλος την οστεόλυση. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται και γραφικά στο Σχήμα 12. Σημειώνεται ότι σε αντίθεση με τη διερεύνηση της επικρατούσας τιμής στον κάθε παράγοντα (Πίνακας 2), η παρούσα ανάλυση εξετάζει την ικανότητα των ακτινογραφικών ευρημάτων να μεταβάλλουν το δείκτη CRIm.

Πίνακας 13. Αποτελέσματα η^2 και 95% Δ.Ε. για τη διερεύνηση της συνεισφοράς των ακτινογραφικών ευρημάτων στο δείκτη CRIm.

Παράγοντας	η^2	95% Δ. Ε.
Οστεόλυση	0,57	(0,40 έως 0,68)*
Οστεοπύκνωση	0,72	(0,59 έως 0,79)*
Περιοστική πλάση οστού	0,82	(0,72 έως 0,86)*
Οστικά απολύματα	0,85	(0,78 έως 0,89)*
Μετεξακτικά φατνία	0,67	(0,52 έως 0,75)*
<i>Σύνολο παραγόντων</i>	<i>0,96</i>	<i>(0,94 έως 0,97)*</i>

*στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5% (p-value < 0,05)

Σχήμα 12. Αποτέλεσμα η^2 και 95% Δ.Ε. για τη μεταβλητότητα του δείκτη CRIm που εξηγούν τα ακτινογραφικά ευρήματα, κατά σειρά προτεραιότητας.



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η οστεονέκρωση των γνάθων από φάρμακα αν και σπάνια νόσος, απαντάται ολοένα και συχνότερα εξαιτίας της ευρείας χρήσης διφωσφονικών, αντιαγγειογενετικών και άλλων υπεύθυνων φαρμάκων(3). Τα απεικονιστικά ευρήματα από την ΥΤΚΔ, ως τρισδιάστατη απεικόνιση, μπορούν να δώσουν πληροφορίες για τη νόσο με μεγαλύτερη ακρίβεια σε σχέση με άλλες συμβατικές ακτινογραφικές μεθόδους(52,56,71). Αν και δεν έχει μελετηθεί πολύ στη βιβλιογραφία όσο άλλες τρισδιάστατες απεικονιστικές τεχνικές(47,48,51,52,56), η χαμηλή δόση και η υψηλή ευκρίνεια την κάνουν κατάλληλη μέθοδο για τη διερεύνηση της οστεονέκρωσης. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε η ΟΥΤ, όπως και στις πιο πρόσφατες μελέτες άλλων ερευνητών για την οστεονέκρωση(6,69,70).

Αν και η διάγνωση των περιστατικών ήταν επιβεβαιωμένη, περιορισμούς της μελέτης αποτελούν η έλλειψη καταγραφής των δεδομένων για το στάδιο της νόσου, το είδος του φαρμάκου, την αιτία, την οδό και τη χρονική διάρκεια χορήγησης. Πολλά από τα δεδομένα δεν ήταν προσβάσιμα και όσα ήταν δε μελετήθηκαν διότι ξέφευγαν από το σκοπό αυτής της προκαταρκτικής μελέτης. Αν και μειονέκτημα, το ίδιο συμβαίνει και στην κλινική πράξη με τις πληροφορίες του ιστορικού συνήθως να μην είναι γνωστές.

Η πλειοψηφία των ασθενών στη μελέτη αυτή ήταν γυναίκες, ο οποίες αποτελούσαν τα 65,1%, ποσοστό που συνάδει με τη βιβλιογραφία(55,67,69,70,72). Το αυξημένο ποσοστό των γυναικών είναι αναμενόμενο καθώς η πλειοψηφία των οστεοπορωτικών ασθενών είναι γυναίκες(73). Οι νόσοι που απαιτούν τη χορήγηση των φαρμάκων εμφανίζονται κυρίως σε μεγαλύτερες ηλικίες(74–76), πράγμα που ερμηνεύει την τιμή της μέσης ηλικία στα 68,5 έτη. Η εντόπιση βρέθηκε να έχει διπλάσιο

ποσοστό στην οπίσθια περιοχή της κάτω γνάθου, σε σχέση με τις υπόλοιπες περιοχές. Αυτό το εύρημα επίσης είναι συμβατό με άλλες έρευνες(3,55,72,77–79).

Τα κύρια απεικονιστικά ευρήματα βρέθηκαν να είναι η οστεόλυση και η οστεοπύκνωση. Η οστεόλυση απαντάται συχνότερα και ανέρχεται στο 95% των περιπτώσεων και η οστεοπύκνωση στο 85%. Εμφανίζονται σε πολύ μεγαλύτερο ποσοστό σε σχέση με την έρευνα των Walton et.al(69), όπου αντίστοιχα είναι 79% και 73%, η αυξημένη όμως συχνότητα εμφάνισης της οστεόλυσης συμβαδίζει και στις δύο μελέτες. Με τη μελέτη των Bianchi et.al(55) υπάρχει ταύτιση, ωστόσο έρχονται σε διαφωνία με άλλη έρευνα που εντόπισε οστεοσκλήρυνση σε όλους τους ασθενείς(67). Αυξημένα ποσοστά οστεοπύκνωσης και οστεόλυσης άνω του 95% αναφέρουν οι Demir et.al(72), δίχως να παρατηρήσουν διαφορά μεταξύ των δύο αυτών απεικονιστικών ευρημάτων. Οι ασθενείς αυτής της έρευνας ωστόσο ήταν κατά πλειοψηφία σταδίου 2 και οι υπόλοιποι σταδίου 3, πράγμα που πιθανώς να είναι η αιτία της διαφοράς με τα δικά μας ευρήματα. Άλλο σημαντικό αποτέλεσμα είναι πως μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών εμφανίζει οστεόλυση (86,3%) και οστεοπύκνωση (80,3%) σε πολλαπλά σημεία ή σε έκταση μεγαλύτερης του ενός εκατοστού, ποσοστά αυξημένα σε σχέση με τη μελέτη των Walton et.al(69). Πιθανή συμβολή στη διαφορά αυτή είναι πως στην Οδοντιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ συνήθως αντιμετωπίζονται προχωρημένης βαρύτητας περιστατικά. Στην έρευνα των Soundia και συνεργατών(70) , η σκλήρυνση εμφανίζεται εκτεταμένη, ενώ η οστεόλυση είναι κυρίως εστιασμένη κάτω του ενός εκατοστού. Σε αυτή την έρευνα όμως μελετήθηκαν μόνο ασθενείς με στάδιο 0.

Η περιοστική πλάση οστού ήταν απύουσα σε τρεις στους τέσσερις ασθενείς (74.2%), με το υπόλοιπο συντριπτικό ποσοστό να εμφανίζεται σε εκτεταμένη

περιοχή (22,7%). Σύμφωνα με το Suei et.al(80) η αντίδραση του περιόστεου βρέθηκε στο 60% των ασθενών, ποσοστό σχεδόν τριπλάσιο από τα αποτελέσματα της αυτής της έρευνας. Το μέγεθος ωστόσο των ασθενών δεν ξεπερνούσε τους 11, δείγμα σχετικά μικρό. Αντίστοιχο ποσοστό παρουσίασαν και στις έρευνές τους οι Guggenberger et.al(79) και Porovic et.al(81) , με το μέγεθος του δείγματος να είναι 23 και 11 αντίστοιχα. Μικρότερο ποσοστό τάξης του 40% εμφάνισε ο Bianchi et.al(55). Σε αντίθεση με αυτά τα ευρήματα, ο Elad et.al(78) αναφέρει ποσοστό 20,7% που συμβαδίζει με τα δικά μας αποτελέσματα. Αξίζει να σημειωθεί πως σε όλες τις μελέτες, η περιοστική αντίδραση εμφάνισε ενιαία και συμπαγή εικόνα με πύκνωση παράλληλα με το οστό της γνάθου και όχι εικόνα που να προσομοιάζει “φύλλα κρεμμυδιού”. Ο Walton et.al(69) εμφάνισε ποσοστό 28.5%, κοντινό προς τη δική μας μελέτη και παρατήρησε πως η αντίδραση του περιόστεου αυξάνεται σημαντικά σε κάθε στάδιο της οστεονέκρωσης, στους ασθενείς σε στάδιο 3 να εμφανίζεται σε πάνω από τους μισούς.

Η ύπαρξη απολυμάτων παρουσιάστηκε σε πάνω από τους μισούς ασθενείς (56,4%), με το 35% περίπου να έχουν απόλυμα μεγαλύτερου τους 1 εκατοστού ή πολλαπλά απολύματα. Ο Bianchi et.al(55) παρατήρησε σε μεγαλύτερο ποσοστό οστικό απόλυμα (79%) , με το μέγεθος να ξεπερνάει το 1,5 εκατοστό στο 40% των περιπτώσεων, ποσοστό κοντινό με το δικό μας. Ο Demir et.al(72) παρατήρησε ποσοστό 78%, ενώ ο Elad et.al(78) 23%, δίχως όμως να μελετούν την έκταση. Ο Walton et.al(69) με συνολικό ποσοστό 70%, αλλά 34,2% στην κατηγορία με απόλυμα μεγαλύτερου του 1 εκατοστού ή πολλαπλά απολύματα ταυτίζεται εν μέρη με τα αποτελέσματα μας. Παρόμοιο ποσοστό 34,7% αναφέρει η Soundia et.al(70) για την ίδια κατηγορία, σε ασθενείς με στάδιο 0.

Όπως φαίνεται από τη βιβλιογραφία, απόλυτη ταύτιση μεταξύ των ερευνητών δεν υπάρχει. Αυτό οφείλεται αφενός στην ετερογένεια που παρουσιάζει η

οστεονέκρωση(69,82,83) και αφετέρου στην υποκειμενική ερμηνεία του ακτινολόγου. Στη δική μας μελέτη αν και δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο πρώτων παρατηρητών, ζητήθηκε η γνώμη ενός τρίτου πολύπειρου για την επίλυση των διαφωνιών. Η αρχική ανάλυση κάποιων περιστατικών με ταυτόχρονη παρουσία και των τριών παρατηρητών συνέβαλε σε αυτό το αποτέλεσμα. Εξάλλου είναι αναγνωρισμένη η ανάγκη για την ταυτόχρονη εκπαίδευση της ομάδας των παρατηρητών στο πρωτόκολλο της κάθε ακτινολογικής μελέτης(69).

Η ερμηνεία μεμονωμένων ακτινογραφικών παραμέτρων υπεραπλουστεύει και υποτιμά την ετερογένεια των ακτινογραφικών απεικονιστικών ευρημάτων(69). Πρώτος ο Bianchi et.al(55) επισήμανε αυτή την ανάγκη, μελέτησε συνολικά τα ευρήματα και δημιούργησε έναν ακτινογραφικό δείκτη. Στη συνέχεια οι Walton et.al(69) και έπειτα η Soundia και συνεργάτες(70) τροποποίησαν τον απεικονιστικό δείκτη και μελέτησαν την έκταση και την πολλαπλή εντόπιση 4 κύριων ευρημάτων, σε αντίθεση με τον Bianchi et.al(55) που την έκταση τη μελέτησε μόνο στα οστικά απολύματα. Ο δείκτης που χρησιμοποιήθηκε στη δική μας μελέτη μελετά την έκταση και την πολλαπλή εντόπιση των ευρημάτων οστεόλυση, οστεοπύκνωση, περιοστική εναπόθεση και οστικά απολύματα, όμοια με το Walton et.al(69) και ελαφρά παραλλαγμένο με τη Soundia et.al(70), όπου η οστεόλυση έχει χωριστεί σε δύο κατηγορίες. Αυτό δε θεωρήθηκε απαραίτητο γιατί σε αντίθεση με τη μελέτη αυτή, η δική μας δεν είχε μόνο ασθενείς με στάδιο 0. Επιπλέον στις κύριες κατηγορίες που δημιουργούν το δείκτη προσθέσαμε την ύπαρξη μεταξασκτικών φατνίων σε εγγύτητα με τη βλάβη, καθώς η εξαγωγή αποτελεί αιτία δημιουργίας οστεονέκρωσης(1,3,39,84,85). Ακόμη προστέθηκε μια κατηγορία που να περιλαμβάνει τα δευτερεύοντα ευρήματα εμπλοκή του κάτω φατνιακού νεύρου, κάταγμα της γνάθου και αντίδραση από το ιγμόρειο. Η εισαγωγή των κατηγοριών αυτών δίνει μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα για τις πτυχές της απεικόνισης της ΟΝΓ.

Η τιμή του δείκτη βρέθηκε αυξημένος στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες σε αντίθεση με τον Walton et.al(69). Ακόμη βρέθηκε αυξημένος στην κάτω γνάθο σε σχέση με την άνω. Σημαντικό εύρημα τέλος είναι πως η μεταβλητότητα του δείκτη επηρεάζεται κυρίως από τα οστικά απολύματα, όπως βρέθηκε και σε πρόσφατη έρευνα της Soundia et.al(70). Έχει βρεθεί στην ίδια έρευνα πως η ακτινογραφική ύπαρξη οστικού απολύματος έχει συσχέτιση με μελλοντική έκθεση οστού.

Πολλές πληροφορίες από την προκαταρκτική αυτή μελέτη μπορούν να χρησιμοποιηθούν για μελλοντική συσχέτιση του δείκτη με το στάδιο της οστεονέκρωσης, την κλινική εικόνα, την εξέλιξη της νόσου, το είδος του φαρμάκου , την οδό χορήγησης, τη διάρκεια χορήγησης. Δεδομένων των αρκετών περιορισμών της μελέτης, αυτό δεν κατέστη δυνατόν την παρούσα στιγμή. Είναι σημαντικό να γίνουν αυτές οι περαιτέρω συσχετίσεις ώστε να μπορέσει ο δείκτης να αποτελέσει σημαντικό εργαλείο για την πρόβλεψη, την πρόγνωση και τη θεραπεία της νόσου(3,55,69,70,77,86)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Ο δείκτης CRIm αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο για την ποσοτικοποίηση των απεικονιστικών ευρημάτων της ΟΝΓ.
- Οι γυναίκες παρουσιάζουν μεγαλύτερη μέση τιμή του δείκτη CRIm από τους άνδρες.
- Τα περιστατικά με εντόπιση στην κάτω γνάθο είχαν μεγαλύτερη μέση τιμή δείκτη CRIm από ό,τι στην άνω.
- Η πλειοψηφία των ασθενών παρουσιάζει οστεόλυση και οστεοπύκνωση (86,3% και 80,3% αντίστοιχα) σε έκταση μεγαλύτερη του ενός εκατοστού ή πολλαπλά ευρήματα σε περισσότερες περιοχές της γνάθου.
- Η συχνότητα ευρημάτων στην οπίσθια περιοχή της κάτω γνάθου είναι διπλάσια από τις υπόλοιπες περιοχές.
- Πάνω από το ήμισυ (56%) των ασθενών που εμφανίζουν ΟΝΓ στην οπίσθια κάτω περιοχή της γνάθου, έχει επαφή της αλλοίωσης με το κάτω φατνιακό νεύρο.
- Πάνω από το ήμισυ (57,2%) των ασθενών που εμφανίζουν ΟΝΓ στη οπίσθια άνω περιοχή της γνάθου, εμφανίζουν κατειλημμένο ιγμόρειο.
- Το 95% των ασθενών με εντόπιση κάτω πρόσθια εμφανίζουν οστεοπύκνωση μεγαλύτερη από 1 εκατοστό ή σε πολλαπλά σημεία.
- Ένας στους τρεις ασθενείς (35,9%) με εντόπιση κάτω οπίσθια εμφανίζει περιοστική πλάση οστού σε έκταση άνω του ενός εκατοστού ή σε πολλαπλά σημεία.
- Η μεταβλητότητα του δείκτη CRIm επηρεάζεται κυρίως από την ύπαρξη οστικών απολυμάτων και έπειτα από την περιοστική πλάση οστού.
- Ο δείκτης CRIm μπορεί να χρησιμοποιηθεί μελλοντικά και για άλλες συσχετίσεις.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ ΤΩΝ ΓΝΑΘΩΝ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ ΚΩΝΙΚΗΣ ΔΕΣΜΗΣ – ΠΡΟΚΑΤΑΡΚΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Ρογής Γεώργιος, DDS

Σκοπός: Βασικός σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη στις Υπολογιστικές Τομογραφίες Κωνικής Δέσμης της ύπαρξης και της έκτασης των απεικονιστικών ευρημάτων αθενών με οστεονέκρωση των γνάθων από φάρμακα και η εφαρμογή ενός τροποποιημένου απεικονιστικού δείκτη Composite Radiographic Index modified (CRIm). Η συνολική βαθμολογία θα προκύπτει από 6 διαφορετικά απεικονιστικά ευρήματα: οστεόλυση, οστεοπύκνωση, περιοστική πλάση οστού, οστικά απολύματα, μετεξακτικά φατνία και λοιπά ευρήματα (κατάληψη ιγμορείου, επαφή της αλλοίωσης με το κάτω φατνιακό νεύρο, κάταγμα γνάθου). Στη συνέχεια έγινε προσπάθεια διερεύνησης της συνεισφοράς των ευρημάτων στο δείκτη CRIm, καθώς και οι πιθανές συσχετίσεις του δείκτη CRIm με το φύλλο, την εντόπιση και την ηλικία.

Υλικό και Μέθοδος: Το δείγμα αποτελείται από 66 ΥΤΚΔ 59 ασθενών που εξετάστηκαν στην Οδοντιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ τα έτη 2017 έως 2019. Προκειμένου να γίνει ποσοτικοποίηση της έκτασης και της βαρύτητας των απεικονιστικών ευρημάτων πραγματοποιήθηκε η εφαρμογή του CRIm με συνολική βαθμολογία που προκύπτει από τα 6 διαφορετικά απεικονιστικά ευρήματα : (Α) οστεόλυση, (Β) οστεοπύκνωση, (Γ) περιοστική πλάση οστού,

(Δ) οστικά απολύματα, (Ε) μετεξακτικά φατνία, (ΣΤ) λοιπά ευρήματα (Κατάληψη ιγμορείου άντρου (ΙΓΜ), Επαφή της αλλοίωσης με το κάτω φατνιακό νεύρο (ΚΦΝ), Κάταγμα γνάθου (ΚΤΓΜ)). Τα ευρήματα Α, Β, Γ, Δ και Ε λαμβάνουν τιμές 0 (απουσία ευρημάτων), 1 (παρουσία ευρημάτων σε έκταση έως ένα εκατοστό), 2 (παρουσία ευρημάτων σε έκταση μεγαλύτερη του ενός εκατοστού ή παρουσία πολλαπλών ευρημάτων). Ομοίως τα ευρήματα ΣΤ λαμβάνουν τιμές 0, 1, 2 με το 2 να είναι μόνο παρουσία πολλαπλών ευρημάτων. Ο δείκτης λαμβάνει τιμές από 0 έως και 12. Προκειμένου να διερευνηθεί η συσχέτιση των απεικονιστικών ευρημάτων του δείγματος με το δείκτη CRIm, έγινε εφαρμογή του στατιστικού ελέγχου t-test για τη σύγκριση 2 μέσων τιμών σε ανεξάρτητα δείγματα και υπολογίστηκε ο παραμετρικός συντελεστής συσχέτισης Pearson r. Προκειμένου να διερευνηθεί η συσχέτιση της εντόπισης με τα ακτινογραφικά ευρήματα, έγινε εφαρμογή του ελέγχου χ^2 ή εναλλακτικά ο αντίστοιχος έλεγχος Fisher's exact test. Για την πραγματοποίηση της στατιστικής ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSS v.25 (SPSS Inc., 2003, Chicago, USA).

Αποτελέσματα: Το 65,1% των ΥΤΚΔ ασθενών αφορούν γυναίκες και το υπόλοιπο 34,9% άνδρες. Η μέση ηλικία των ασθενών είναι τα 68,5 έτη. Όσο αφορά στην εντόπιση, το 38,2% εντοπίζεται στην κάτω οπίσθια περιοχή, το 21,6% στην κάτω πρόσθια, το 20,6% στην άνω οπίσθια και το 19,6% στην άνω πρόσθια. Αναφορικά με την οστεόλυση και την οστεοπύκνωση, η πλειοψηφία των περιπτώσεων (86,3% και 80,3% αντίστοιχα) παρουσιάζει ευρήματα σε έκταση μεγαλύτερη του ενός εκατοστού ή πολλαπλά ευρήματα σε περισσότερες περιοχές της γνάθου. Σχετικά με την περιοστική πλάση οστού, τα οστικά απολύματα και τα μετεξακτικά φατνία, η πλειοψηφία των ασθενών (74,2%, 42,4% και 71,2% αντίστοιχα) δεν παρουσιάζει ευρήματα. Το 57,2% των περιπτώσεων με εντόπιση στην άνω οπίσθια περιοχή παρουσιάζει αντίδραση από το ιγμόρειο, το 56% με εντόπιση στην κάτω οπίσθια επαφή της αλλοίωσης με το κάτω φατνιακό νεύρο και το 6,1% του

συνόλου κάταγμα γνάθου. Η μέση τιμή του δείκτη CRIm είναι 5,9 μονάδες, ελάχιστη τιμή η 1 μονάδα και μέγιστη τιμή οι 11 μονάδες. Τη μεγαλύτερη συνεισφορά στο δείκτη έχει το εύρημα «οστεόλυση», έπειτα η «οστεοπύκνωση», ακολουθούμενη από τα «οστικά απολύματα», η «περιοστική πλάση οστού» και τέλος τα «μετεξακτικά φατνία». Οι γυναίκες έχουν κατά μέσο όρο υψηλότερο δείκτη CRIm. Οι ασθενείς που έχουν εντόπιση στην κάτω πρόσθια ή στην κάτω οπίσθια περιοχή έχουν κατά μέσο όρο υψηλότερο CRIm. Το 90% των ασθενών που έχουν εντόπιση στην άνω πρόσθια θέση δεν παρουσιάζουν περιοστική πλάση οστού, ενώ το 25% παρουσιάζουν μετεξακτικά φατνία σε έκταση άνω του 1 εκ. ή πολλαπλά ευρήματα. Το 90,5% των ασθενών που έχουν εντόπιση στην άνω οπίσθια θέση δεν παρουσιάζουν περιοστική πλάση οστού, ενώ το 23,8% παρουσιάζει μετεξακτικά φατνία σε έκταση άνω του 1 εκ. ή πολλαπλά ευρήματα. Το 95,5% των ασθενών που έχουν εντόπιση στην κάτω πρόσθια θέση παρουσιάζουν οστεοπύκνωση σε έκταση μεγαλύτερη του 1 εκ. ή πολλαπλά ευρήματα. Τέλος τη μεγαλύτερη μεταβλητότητα του CRIm εξηγεί ο παράγοντας «οστικά απολύματα».

Συμπεράσματα: Η οστεόλυση απαντάται συχνότερα και ανέρχεται στο 95% των περιπτώσεων και η οστεοπύκνωση στο 85%. Πάνω από το ήμισυ (56%) των ασθενών που εμφανίζουν ΟΝΓ στην οπίσθια κάτω περιοχή της γνάθου, έχει επαφή της αλλοίωσης με το κάτω φατνιακό νεύρο. Πάνω από το ήμισυ (57,2%) των ασθενών που εμφανίζουν ΟΝΓ στη οπίσθια άνω περιοχή της γνάθου, εμφανίζουν κατειλημμένο ιγμόρειο. Οι περαιτέρω συσχετίσεις που προκύπτουν από τη μελέτη, δείχνουν πως ο δείκτης CRIm αποτελεί αξιόπιστο εργαλείο για τη μελέτη της έκτασης και της σημειολογίας της ΟΝΓ. Δύναται να χρησιμοποιηθεί για περαιτέρω συγκρίσεις.

SUMMARY

IMAGING FINDINGS IN MEDICATION RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW WITH THE USE OF CONE BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY – PRELIMINARY STUDY

George Rogis, DDS

Purpose: The main purpose of this research is to evaluate in Cone Beam Computed Tomography (CBCT) the existence and the extent of imaging findings in patients with Medication Related Osteonecrosis of the jaw (MRONJ).. An important aspect of this study to propose the use of a new modified Composite Radiographic Index (CRIm) with a score resulting from 6 different imaging findings: osteolysis, osteosclerosis, periosteal reaction, sequestration, non-healing extraction sockets and other findings (sinus occupation, contact of the lesion with the inferior alveolar nerve, jaw fracture). Finally we tried to investigate the contribution of these findings to the CRIm index, as well as possible correlations of the CRIm index with the gender, location and age.

Materials and Methods:66 CBCT examinations of patients with MRONJ were retrospectively assessed. All patients were examined in Dental School of the National and Kapodistrian University of Athens from 2017 until 2019. In order to quantify the extent and severity of the imaging findings, CRIm was implemented with a total score resulting from 6 different imaging findings : (A) osteolysis, (B) osteosclerosis, (C) periosteal bone formation, (D) sequestrum, (E) non-healing extraction sockets, (F) other findings (Occupied sinus, Contact of osteolysis with inferior alveolar nerve, Fracture of the jaw). Findings A, B, C, D, and E have a score of 0 (absence), 1 (presence of

findings up to one centimeter), 2 (presence of findings larger than one centimeter or presence of multiple findings). Similarly category F has score 0, 1, 2, but 2 only regards presence of multiple findings. CRIm has a continuous score from 0 to 12. In order to investigate the correlation of characteristics of the sample with the CRIm index, the statistical control t-test was applied to compare 2 mean values in independent samples and the Pearson r parameter correlation coefficient was calculated. In order to investigate the correlation of the location with the imaging findings, the X^2 test was performed, or alternatively the corresponding Fisher's exact test. P-values with a value below 0.05 are considered statistically significant results. SPSS v.25 software (SPSS Inc., 2003, Chicago, USA) were used to perform the statistical analysis.

Results: The 65.1% of CBCT examinations belonged to female patients and 34.9% were males. The average age of patients is 68.5 years. In terms of localization, 38,2% of patients had mandibular posterior location 21,6% mandibular anterior, 20,6% maxillary posterior and 19,6% maxillary anterior. Regarding osteolysis and osteosclerosis, the majority of patients (86.3% and 80.3% respectively) had findings larger than one centimeter or multiple findings in multiple areas of the jaws. Regarding periosteal bone formation, sequestration, and post-extraction sockets, the majority of patients (74.2%, 42.4%, and 71.2%, respectively) had no findings. Sinus was occupied in 57,2% of patients with maxillary posterior localization, osteolysis was in contact with the inferior alveolar nerve in 56% of patients with mandibular posterior localization and 6,1% of the patients exhibited jaw fractures. The average value of the CRIm index was 5.9 points, the minimum value was 1 point and the maximum value 11 points. The highest value in the index was the "osteolysis" factor, followed by "osteosclerosis", "sequestration", "periosteal bone formation" and finally "post-extraction sockets". Females had an average higher CRIm index than males. Patients with lower anterior or

lower posterior location had an average higher CRIm. The 90% of patients with MRONJ in the upper anterior jaw, did not show periosteal bone formation, while 25% present with post-extraction socket over 1 cm or in multiple locations. The 90.5% of patients with maxillary posterior localization did not show periosteal bone formation, while 23.8% present with post-extraction socket over 1 cm or in multiple locations. The 95.5% of patients with mandibular anterior localization present with osteosclerosis larger than 1 cm or in multiple locations. Finally, the biggest variable of CRIm is explained by the factor "sequestration".

Conclusions: Osteolysis was the most common finding and accounted for 95% of the cases, while osteosclerosis at 85%. More than half (56%) of patients with MRONJ in the mandibular posterior area had osteolytic lesion in contact with the inferior alveolar nerve. More than half (57.2%) of patients with MRONJ in the maxillary posterior jaw area have an occupied sinus. The CRIm index is a reliable factor in studying the existence and extent of MRONJ imaging findings. It can be used for further comparisons.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019 Feb;127(2):117–35.
2. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003 Sep;1115–7.
3. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Oct;72(10):1938–56.
4. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging Findings in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 May;67(5 Suppl.):75–84.
5. Farias DS, Zen Filho EV, de Oliveira TFL, Tinôco-Araújo JE, Sampieri MB da S, Antunes HS, Santos PS. Clinical and Image Findings in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Craniofac Surg*. 2013 Jul;24(4):1248–51.
6. Yalcin ED, Gungormus M. Cone-beam Computed Tomography Imaging Findings of Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): A Review Article. *Int J Dent Sci Res* 2015 Sep 9;3(5):111–5.
7. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *J Bone Miner Res*. 2015 Jan 1;30(1):3–23.
8. Gutta R, Louis PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: Science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Aug;104(2):186–93.
9. Νικητάκης Ν, Καμπέρος Γ, Σκλαβούνου-Ανδρικοπούλου Α. Οστεονέκρωση των γνάθων προκαλούμενη από διφωσφονικά Πρόληψη και αντιμετώπιση. *ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ* 2009, 26(5):583-592
10. Schenk R, Egli P, Fleisch H, Rosini S. Quantitative morphometric evaluation of the inhibitory activity of new aminobisphosphonates on bone resorption in the rat. *Calcif Tissue Int*. 1986 Jun;38(6):342–9.
11. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone*. 1996 Feb;18(2):75–85.
12. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer*. 2005 Jul 1;104(1):83–93.

13. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008 Sep;83(9):1032–45.
14. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2002 Sep 1;20(17):3719–36.
15. Lewiecki EM. Bisphosphonates for the treatment of osteoporosis: insights for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis.* 2010 May;1(3):115.
16. Biggin A, Munns CF. Long-Term Bisphosphonate Therapy in Osteogenesis Imperfecta. *Curr Osteoporos Rep.* 2017 Oct 19;15(5):412–8.
17. Delmas PD. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005 Jul;17(4):462–6.
18. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009 Aug 20;361(8):756–65.
19. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011 Mar 5;377(9768):813–22.
20. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, Alvarado C, Solal-Celigny P, Body JJ, et al. Extended Efficacy and Safety of Denosumab in Breast Cancer Patients with Bone Metastases Not Receiving Prior Bisphosphonate Therapy. *Clin Cancer Res.* 2008 Oct 15;14(20):6690–6.
21. Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Jul 2;122(1):181–8.
22. Aghaloo TL, Tetradis S. Osteonecrosis of the Jaw in the Absence of Antiresorptive or Antiangiogenic Exposure: A Series of 6 Cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017 Jan;75(1):129–42.
23. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.* 2012 May;23(5):1341–7.
24. Carmagnola D, Canciani E, Sozzi D, Biglioli F, Moneghini L, Dellavia C. Histological findings on jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates (BONJ) or with radiotherapy (ORN) in humans. *Acta Odontol Scand.* 2013 Nov;71(6):1410–7.
25. Durie BGM, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the Jaw and Bisphosphonates. *N Engl J Med.* 2005 Jul 7;353(1):99–102.
26. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the Jaw in Cancer After Treatment With Bisphosphonates: Incidence and Risk Factors. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 1;23(34):8580–7.

27. Pozzi S, Marcheselli R, Sacchi S, Baldini L, Angrilli F, Pennese E, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review of 35 cases and an evaluation of its frequency in multiple myeloma patients. *Leuk Lymphoma*. 2007 Jan;48(1):56–64.
28. Ibrahim T, Barbanti F, Giorgio-Marrano G, Mercatali L, Ronconi S, Vicini C, et al. Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Bone Metastases Treated with Bisphosphonates: A Retrospective Study. *Oncologist*. 2008 Mar 1;13(3):330–6.
29. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: Prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol*. 2008 Sep;44(9):857–69.
30. Hokugo A, Christensen R, Chung EM, Sung EC, Felsenfeld AL, Sayre JW, et al. Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. *J Bone Miner Res*. 2010 Jun;25(6):1337–49.
31. Morita T, McClain SP, Batia LM, Pellegrino M, Sarah R, Kienzler MA, et al. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2015 Nov;27(4): 489-496.
32. Tsurushima H, Kokuryo S, Sakaguchi O, Tanaka J, Tominaga K. Bacterial promotion of bisphosphonate-induced osteonecrosis in Wistar rats. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Nov;42(11):1481–7.
33. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal Cohort Study of Risk Factors in Cancer Patients of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 10;27(32):5356–62.
34. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, Walsh K, O'Brien-Simpson N, Reynolds E, et al. Oral Health Risk Factors for Bisphosphonate-Associated Jaw Osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Aug;71(8):1360–6.
35. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Nov;41(11):1397–403.
36. Grbic JT, Black DM, Lyles KW, Reid DM, Orwoll E, McClung M, et al. The incidence of osteonecrosis of the jaw in patients receiving 5 milligrams of zoledronic acid: data from the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly clinical trials program. *J Am Dent Assoc*. 2010 Nov;141(11):1365–70.
37. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, et al. Prevalence of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Oral Bisphosphonate Exposure. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Feb;68(2):243–53.
38. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, Teleioudis Z, et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Case-Control Study of Risk Factors in Breast Cancer Patients. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 1;26(28):4634–8.
39. Devlin H, Greenwall-Cohen J, Benton J, Goodwin TL, Littlewood A, Horner K. Detecting the earliest radiological signs of bisphosphonate-related osteonecrosis. *Br Dent J*. 2018 Jan;224(1):26-31.

40. Katz J, Gong Y, Salmasinia D, Hou W, Burkley B, Ferreira P, et al. Genetic polymorphisms and other risk factors associated with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Jun 1;40(6):605–11.
41. Nicoletti P, Carstos VM, Palaska PK, Shen Y, Floratos A, Zavras AI. Genomewide pharmacogenetics of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: the role of RBMS3. *Oncologist*. 2012 Feb 1;17(2):279–87.
42. Paparella ML, Brandizzi D, Santini-Araujo E, Cabrini RL. Histopathological features of osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonates. *Histopathology*. 2012 Feb;60(3):514–6.
43. Favia G, Pilolli GP, Maiorano E. Histologic and histomorphometric features of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: An analysis of 31 cases with confocal laser scanning microscopy. *Bone*. 2009 Sep 1;45(3):406–13.
44. Schipmann S, Metzler P, Rössle M, Zemmann W, von Jackowski J, Obwegeser JA, et al. Osteopathology associated with bone resorption inhibitors - which role does *Actinomyces* play? A presentation of 51 cases with systematic review of the literature. *J Oral Pathol Med*. 2013 Sep;42(8):587–93.
45. Anavi-Lev K, Anavi Y, Chaushu G, Alon DM, Gal G, Kaplan I. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: clinico-pathological investigation and histomorphometric analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013 May;115(5):660–6.
46. Yanık S, Aras MH, Erkiılıç S, Bozdağ Z, Demir T, Çetiner S. Histopathological features of bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw in rats with and without vitamin d supplementation. *Arch Oral Biol*. 2016 May;65:59–65.
47. Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova M, Di Lenarda R. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol*. 2006 Jul;35(4):236–43.
48. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging Findings in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 May;67(5):75–84.
49. Fleisher KE, Welch G, Kottal S, Craig RG, Saxena D, Glickman RS, et al. Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 Oct;110:509–16.
50. Raje N, Woo S-B, Hande K, Yap J, Richardson PG, Treister N, et al. Clinical, Radiographic, and Biochemical Characterization of Multiple Myeloma Patients with Osteonecrosis of the Jaw. *Clin Cancer Res*. 2008 Apr 15;14(8):2387-95.
51. Leite AF, Ogata FDS, de Melo NS, Figueiredo PT de S. Imaging findings of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a critical review of the quantitative studies. *Int J Dent*. 2014;2014:784348.
52. Phal PM, Myall RWT, Assael LA, Weissman JL. Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Am J Neuroradiol*. 2007;28(6):1139–45.

53. Rocha GCMA, Jaguar GC, Moreira CR, Neves EG, Fonseca FP, Pedreira EN. Radiographic evaluation of maxillofacial region in oncology patients treated with bisphosphonates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 Nov;114(5):S19–25.
54. Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, Neukam F-W, et al. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clin Oral Investig*. 2010 Jun 10;14(3):311–7.
55. Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G, Mozzati M. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Aug;104(2):249–58.
56. Berg B-I, Mueller A, Augello M, Berg S, Jaquíery C. Imaging in Patients with Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ). *Dent J (Basel)*. 2016 Sept;4(3):29.
57. Van den Wyngaert T, Huizing MT, Fossion E, Vermorken JB. Prognostic Value of Bone Scintigraphy in Cancer Patients With Osteonecrosis of the Jaw. *Clin Nucl Med*. 2011 Jan;36(1):17–20.
58. Dore F, Filippi L, Biasotto M, Chiandussi S, Cavalli F, Di Lenarda R. Bone Scintigraphy and SPECT/CT of Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw. *J Nucl Med*. 2008 Dec 17;50(1):30–5.
59. Wilde F, Steinhoff K, Frerich B, Schulz T, Winter K, Hemprich A, et al. Positron-emission tomography imaging in the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009 Mar;107(3):412–9.
60. Catalano L, Del Vecchio S, Petruzzello F, Fonti R, Salvatore B, Martorelli C, et al. Sestamibi and FDG-PET scans to support diagnosis of jaw osteonecrosis. *Ann Hematol*. 2007 Jun;86(6):415–23.
61. Loubele M, Bogaerts R, Van Dijck E, Pauwels R, Vanheusden S, Suetens P, et al. Comparison between effective radiation dose of CBCT and MSCT scanners for dentomaxillofacial applications. *Eur J Radiol*. 2009 Sep;71(3):461–8.
62. Loubele M, Guerrero ME, Jacobs R, Suetens P, van Steenberghe D. A comparison of jaw dimensional and quality assessments of bone characteristics with cone-beam CT, spiral tomography, and multi-slice spiral CT. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2007 May-Jun;22(3):446–54.
63. Pauwels R, Stamatakis H, Bosmans H, Bogaerts R, Jacobs R, Horner K, et al. Quantification of metal artifacts on cone beam computed tomography images. *Clin Oral Implants Res*. 2013 Aug;24 Suppl A100:94-9.
64. Wilde F, Heufelder M, Lorenz K, Liese S, Liese J, Helmrich J, et al. Prevalence of cone beam computed tomography imaging findings according to the clinical stage of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 Dec;114(6):804–11.

65. Torres S, Chen C, Leroux B, Lee P, Hollender L, Schubert M. Fractal dimension evaluation of cone beam computed tomography in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. *Dentomaxillofac Radiol.* 2011 Dec;40(8):501–5.
66. Mallya SM, Tetradis S. Imaging of Radiation- and Medication-Related Osteonecrosis. *Radiol Clin North Am.* 2018 Jan;56(1):77–89.
67. Alberto B, Stefano F, Giorgio B, Matteo S, Gianfranco F, Giuseppe C, et al. Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Sept;52(7):603–8.
68. Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Dis.* 2012 Sep;18(6):621–3.
69. Walton K, Grogan TR, Eshaghzadeh E, Hadaya D, Elashoff DA. Medication related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic vs oncologic patients — quantifying radiographic appearance and relationship to clinical findings. *Dentomaxillofac Radiol.* 2018 June 28:20180128.
70. Soundia A, Hadaya D, Mallya S, Aghaloo T, Tetradis S. Radiographic predictors of bone exposure in stage 0 MRONJ patients with stage 0 medication-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018 Dec;126(6):537–544.
71. Haworth AE, Webb J. Skeletal complications of bisphosphonate use: what the radiologist should know. *Br J Radiol.* 2012 Oct; 85(1018): 1333-1342.
72. Demir A, Pekiner F. Radiographic Findings of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: Comparison with Cone-Beam Computed Tomography and Panoramic Radiography. *Niger J Clin Pract.* 2017 Mar;20(3):346-354.
73. Bone HG, Hosking D, Devogelaer J-P, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *N Engl J Med.* 2004 Mar 18;350(12):1189–99.
74. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Castillo J, et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Jan;16(1):11-20.
75. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019 Jan;30(1):3–44.
76. Lobbezoo DJA, Van Kampen RJW, Voogd AC, Dercksen MW, Van Den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer: Are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? *Br J Cancer.* 2015 Apr 28;112(9):1445–51.
77. Ruggiero SL. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015 Nov;27(4):479–87.
78. Elad S, Gomori MJ, Ben-Ami N, Friedlander-Barenboim S, Regev E, Lazarovici TS, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Clinical correlations with computerized tomography presentation. *Clin Oral Investig.* 2010 Feb;14(1):43–50.

79. Guggenberger R, Koral E, Zemmann W, Jacobsen C, Andreisek G, Metzler P. Cone beam computed tomography for diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: evaluation of quantitative and qualitative image parameters. *Skeletal Radiol.* 2014 Dec;43(12):1669–78.
80. Swei Y. Radiographic findings of bisphosphonate-related osteomyelitis of the jaw: Investigation of the diagnostic points by comparison with radiation osteomyelitis, suppurative osteomyelitis, and diffuse sclerosing osteomyelitis. *Oral Radiol.* 2013. p. 121–34.
81. Popovic KS, Kocar M, Popovič KŠ. Imaging findings in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Radiol Oncol.* 2010 Dec;44(4):215–9.
82. Barragan-Adjemian C, Lausten L, Ang DB, Johnson M, Katz J, Bonewald LF. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Model and diagnosis with cone beam computerized tomography. *Cells Tissues Organs.* 2009; 189(1-4):284–8.
83. Olutayo J, Agbaje JO, Jacobs R, Verhaeghe V, Velde F Vande, Vinckier F. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw Bone: Radiological Pattern and the Potential Role of CBCT in Early Diagnosis. *J Oral Maxillofac Res.* 2010 Apr-Jun;1(2):1–9.
84. Ristow O, Otto S, Troeltzsch M, Hohlweg-Majert B, Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Craniomaxillofac Surg.* 2015 Mar;43(2):290–3.
85. Kirschke J, Wutzl A, Mücke T, Mitchell D, Krestan C. Bisphosphonate and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2016 Jul;20(03):305–14.
86. Bedogni A, Fedele S, Bedogni G, Scoletta M, Favia G, Colella G, et al. Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Sep 1;52(7):603–8.