

# Incidencia de osteonecrosis de los maxilares por el uso de inhibidores de osteoclastos en pacientes con metástasis óseas: estudio de cohorte retrospectivo

*Incidence of osteonecrosis of the jaw by the use of osteoclast inhibitors in patients with bone metastases: a retrospective cohort study*

Jorge Chaurand-Lara<sup>1\*</sup>, Laura Pacheco-Ruiz<sup>1</sup>, José L. Trejo-Campos<sup>1</sup>, José A. Facio-Umaña<sup>2</sup> y Josué Mora-Pérez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cirugía Maxilofacial, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México; <sup>2</sup>Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Coahuila, Torreón, Coahuila; <sup>3</sup>Departamento de Oncología Médica, Hospital Naval de Alta Especialidad, Ciudad de México, México

## Resumen

**Antecedentes:** El uso de inhibidores de osteoclastos en la enfermedad metastásica ósea tiene como objetivo aumentar la densidad mineral ósea y reducir el riesgo de fractura. Se han reportado pacientes con osteonecrosis de los maxilares tras el uso crónico de estos inhibidores. En nuestro país, los inhibidores de osteoclastos se usan en el contexto de osteoporosis y de metástasis óseas, por lo que es importante describir la incidencia de esta complicación en población mexicana. **Objetivo:** Describir la incidencia de osteonecrosis de los maxilares en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, durante el periodo del 1 de enero del 2010 al 1 de junio de 2016. **Método:** Estudio de cohorte retrospectiva desarrollado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, en Ciudad de México. Se incluyeron todos los pacientes que recibieron bisfosfonatos o denosumab con enfermedad metastásica ósea por tumores sólidos, y que presentaron osteonecrosis de mandíbula. **Resultados:** Se analizaron 802 pacientes que recibieron bisfosfonatos o denosumab en enfermedad metastásica ósea (699 bisfosfonatos y 103 denosumab). De ellos, 28 (3.5%) presentaron osteonecrosis. La mediana de uso de ácido zoledrónico para la presencia de osteonecrosis fue de 25 meses (15-49 meses), y para denosumab fue de 16 meses (11-35 meses), sin encontrar diferencias significativas entre ellos ( $p = 0.511$ ) y el riesgo de osteonecrosis. **Conclusiones:** La osteonecrosis inducida por medicamentos tiene una baja incidencia en población mexicana. El denosumab no muestra un mayor número de casos de osteonecrosis en comparación con los bisfosfonatos. No se encontró asociación entre el estado funcional, el número de sitios óseos metastásicos ni el uso de antiangiogénicos o de inhibidores de la tirosina cinasa como factor asociado a osteonecrosis de los maxilares.

**PALABRAS CLAVE:** Denosumab. Inhibidores de osteoclastos. Osteonecrosis maxilar.

## Abstract

**Background:** The use of osteoclast inhibitors in metastatic bone disease, increase bone mineral density and reduce the risk of fracture, patients with osteonecrosis have been reported after the chronic use of these inhibitors. In our country, the use of osteoclast inhibitors is in the context of osteoporosis and bone metastases, so it is important to describe the incidence of this complication in Mexican population. **Objective:** To describe the incidence of osteonecrosis of the jaws at the Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, during the period from January 1st, 2010 to June 1st, 2016. **Methods:** This is a retrospective cohort study developed at the Centro Medico Nacional 20 Noviembre, ISSSTE, Mexico. We included all patients who received bisphosphonates or denosumab in the context of metastatic bone disease due to solid tumors and who had osteonecrosis of

### Correspondencia:

\*Jorge Chaurand Lara

Félix Cuevas, 540

Col. del Valle, Del. Benito Juárez

C.P. 03100, Ciudad de México, México

E-mail: jorge.chaurand@issste.gob.mx

Fecha de recepción: 13-08-2018

Fecha de aceptación: 10-11-2018

DOI:10.24875/CIRU.18000661

Cir Cir. 2019;87:396-401

Contents available at PubMed

www.cirugiyacirujanos.com

the jaw. **Results:** A 802 patients who used bisphosphonates or denosumab in metastatic bone disease (699 bisphosphonates and 103 denosumab). Of these, 28 (3.5%) patients presented osteonecrosis. The median use of zoledronic acid for the presence of osteonecrosis was 25 months (15-49 months) and for Denosumab it was 16 months (11-35 months), without finding significant differences between the use of drugs  $p = 0.511$  and the risk of osteonecrosis. **Conclusions:** Drug-induced osteonecrosis has a low incidence in Mexican population, denosumab does not show a greater number of cases of osteonecrosis compared to bisphosphonates; no association was found between functional status, number of metastatic bone sites, nor use of antigenic or tyrosine kinase inhibitors as factor associated with osteonecrosis of the jaws.

**KEY WORDS:** Denosumab. Osteoclast inhibitors. Osteonecrosis maxillary.

## Introducción

En nuestro país, el uso de inhibidores de osteoclastos se usa en el contexto de osteoporosis y de metástasis óseas. Se espera que para el año 2020 por lo menos 24 millones de personas requieran estos medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis y 27,000 personas para metástasis óseas, por lo que es importante describir la incidencia de esta complicación en población mexicana<sup>1</sup>.

En el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre se atienden en promedio 24,177,296 consultas anuales, de las cuales 236,775 son de oncología, radioterapia y cirugía oncológica, y 94,360 son de oncología médica exclusivamente, incluyendo casos de primera vez y subsecuentes. Se atienden diferentes tumores sólidos. Los tres primeros grupos de neoplasias que se atienden son los tumores urológicos (principalmente cáncer de próstata), el cáncer de mama y los tumores de cabeza y cuello, que se presentan en etapas que van desde localmente avanzadas a metastásicas. Algo en común de estas enfermedades es que presentan metástasis óseas y que de forma habitual se usan inhibidores de osteoclastos (ácido zoledrónico, risedronato, alendronato) o denosumab para su tratamiento. Estos medicamentos aumentan la densidad mineral ósea, reducen el riesgo de fractura y reducen la hipercalcemia maligna; sin embargo, tras su uso crónico, algunos pacientes presentan osteonecrosis de los maxilares<sup>2</sup>. No se ha encontrado ningún factor de riesgo para la presentación de este evento adverso, ya que puede aparecer inmediatamente después de la administración o tiempo después de su uso.

Los huesos maxilares, a diferencia de otros tejidos óseos del organismo, poseen un gran aporte sanguíneo y una mayor velocidad de recambio óseo, 10 veces mayor que el resto del organismo<sup>3,4</sup>. La verdadera incidencia de osteonecrosis inducida por bisfosfonatos o por denosumab aún no se conoce; una revisión sistemática estimó una incidencia para pacientes oncológicos del

1-15%<sup>5</sup>. Esta osteonecrosis se presenta como exposición de hueso en la cavidad oral persistente por más de 8 semanas. Para el denosumab, la incidencia de osteonecrosis de los maxilares es del 2%<sup>6,7</sup> cuando se da en el contexto de enfermedad metastásica ósea; en la osteoporosis la incidencia es menor, del 0.01%<sup>5,8</sup>.

Los bisfosfonatos inhiben la resorción ósea osteoclástica uniéndose a los sitios de unión de la hidroxapatita dentro del hueso. El bisfosfonato que se libera durante la resorción ósea perjudica la capacidad de los osteoclastos de adherirse a la superficie ósea y resorber el hueso. Además, los bisfosfonatos también reducen la actividad de los osteoclastos, disminuyendo el desarrollo y el reclutamiento de los progenitores de los osteoclastos y promoviendo la apoptosis de los osteoclastos<sup>4</sup>.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano que inhibe la reabsorción ósea osteoclástica al unirse específicamente e inhibir el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL), un regulador clave de la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos<sup>8</sup>.

La osteonecrosis de los maxilares puede presentarse en tres estadios distintos<sup>5,9</sup>:

- Estadio 1: exposición ósea, hueso necrótico, asintomático, no hay infección.
- Estadio 2: exposición ósea, hueso necrótico, dolor e infección; 2a: sin progresar; 2b: progresa, pero sin llegar a estadio 3.
- Estadio 3: exposición ósea, hueso necrótico, dolor e infección; y uno o más de los siguientes signos: fractura patológica, fístula extraoral.

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis de los maxilares en pacientes oncológicos se ha encontrado que el uso de antiangiogénicos, como sunitinib y bevacizumab, aumenta el riesgo<sup>5</sup>; y de igual forma lo hacen la osteoporosis, el uso de esteroides, la diabetes, las prótesis dentales, el tabaquismo, el hipertiroidismo, la diálisis peritoneal, la edad avanzada, el uso de ciclofosfamida, la anemia y las extracciones dentales.

La fisiopatología de la osteonecrosis de mandíbula no está del todo clara<sup>5</sup>. Se ha demostrado que el uso de estos fármacos aumenta el riesgo de presentar dicho evento, pero recientemente se han propuesto diferentes teorías para explicar la fisiopatología, como la infección dental que produce inflamación y depósito de polimorfonucleares<sup>2,9</sup>, produciendo una resorción osteoclástica activa en la superficie ósea<sup>10</sup>. La supresión de la reabsorción ósea también se considera un mecanismo. La afección a la vascularidad mandibular se considera otra explicación. Y también se ha sugerido que los polimorfismos en la farnesil pirofosfato sintasa o los genes CYP2C8 del citocromo P450 podrían predisponer a algunos individuos a la osteonecrosis<sup>4,11-15</sup>.

La mayoría de los reportes son de población europea y la información que se tiene de población latinoamericana es en la osteoporosis, por lo que es necesario conocer la incidencia de una población oncológica latinoamericana, ya que es poca la información que se tiene. Por ello se planteó el siguiente trabajo de investigación, el cual tiene como objetivo principal describir la incidencia de osteonecrosis de los maxilares en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, durante el periodo del 1 enero de 2010 al 1 de junio de 2016, utilizando bisfosfonatos o denosumab, en pacientes con tumores sólidos, y describir las características de los pacientes que presentaron esta complicación.

## Método

El presente estudio fue aprobado por los comités de investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. En este análisis retrospectivo se incluyeron todos los pacientes que recibieron bisfosfonatos o denosumab en el contexto de enfermedad metastásica ósea, del 1 de enero de 2010 al 1 de junio de 2016, que fueron atendidos en el servicio de oncología y de cirugía maxilofacial. De forma sistemática, a los pacientes que iniciaron algún tratamiento con inhibidores de osteoclastos se les realizó una valoración previa del estado de salud de la cavidad oral, para determinar la presencia de enfermedades periodontales, exposición ósea, infecciones, etc. En caso de necesitar algún tratamiento dental invasivo (p. ej., extracciones dentales, curetajes, etc.), este se realizó antes de iniciar la administración de inhibidores de osteoclastos, cuando fue posible. Cada 4 meses se repitió la exploración. Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM SPSS 21. Los criterios de inclusión para este estudio fueron todos aquellos pacientes que

presentaron osteonecrosis de los maxilares conforme a los criterios de la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)<sup>16</sup>. Los criterios de exclusión fueron aquellos pacientes que usaron denosumab o bisfosfonatos en el contexto de osteoporosis, y los pacientes sin historia odontológica. Los criterios de eliminación fueron los pacientes que se perdieron durante el seguimiento.

Los datos se tomaron de los expedientes clínicos: edad, sexo, tipo de enfermedad oncológica, tipo de inhibidores de osteoclastos, inicio de tratamiento, fecha del evento de osteonecrosis, estado funcional (ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group]), número de metástasis óseas, otros sitios de recurrencia al momento del diagnóstico de las metástasis ósea, estado actual, comorbilidad y tratamiento recibido. Se utilizó la prueba de ji al cuadrado para diferencias entre los dos grupos. Se realizó así mismo una regresión de Cox para encontrar algún factor de riesgo. Para supervivencia global se usó Kaplan Meier, dado que se tiene registro electrónico desde que el paciente ingresa hasta que fallece.

## Resultados

Se encontraron 802 pacientes con uso de bisfosfonatos o de denosumab en el contexto de enfermedad metastásica ósea, el 84% mujeres y el 16% hombres, durante el periodo del 1 de enero de 2010 al 1 de junio de 2016. El 66% usaron ácido zoledrónico (527 pacientes), el 13% denosumab (103 pacientes), el 11% risedronato (86 pacientes) y el 11% alendronato (86 pacientes). Hubo 28 casos de osteonecrosis de mandíbula (6 hombres y 22 mujeres); el 4% de los pacientes que recibieron ácido zoledrónico presentaron osteonecrosis de los maxilares, el 4% con denosumab, el 1% con risedronato y ninguno con alendronato (Tabla 1).

Al momento del diagnóstico de las metástasis óseas se decidía si el paciente recibía bisfosfonatos o denosumab, conforme a las prácticas internas del servicio de oncología, y al analizar los grupos de pacientes que recibieron denosumab o bisfosfonatos encontramos que son balanceados.

La mediana de uso para presentar el evento de osteonecrosis de mandíbula fue de 25 meses (15-49 meses) para el ácido zoledrónico y de 16 meses (11-35 meses) ( $p = 0.511$ ) para el denosumab; el paciente que usó risedronato presentó este evento adverso a los 9 meses. Por tanto, no hay diferencia entre el tiempo de uso de ácido zoledrónico y

Tabla 1. Datos de los 28 pacientes con osteonecrosis de los maxilares

Caso	Edad, Sexo años	Tipo de cáncer	Estado funcional ECOG	Número de sitios de metástasis	Otros sitios de recaída	Inhibidor de osteoclasto	Tiempo de tratamiento (meses)	Grado de osteonecrosis	Tratamiento posterior a osteonecrosis
1	55 Mujer	Cáncer de mama	1	1	No	Ác. zoledrónico	22	1	Conservador
2	44 Mujer	Cáncer de mama	1	1	Sí	Ác. zoledrónico	66	1	Conservador
3	58 Mujer	Cáncer de mama	1	4	Sí	Ác. zoledrónico	25	1	Conservador
4	81 Mujer	Cáncer de mama	1	4	No	Ác. zoledrónico	57	1	Conservador
5	70 Mujer	Cáncer de mama	1	9	Sí	Ác. zoledrónico	66	2	Conservador
6	78 Mujer	Cáncer de mama	1	1	Sí	Ác. zoledrónico	15	1	Conservador
7	54 Mujer	Cáncer de mama	1	1	No	Ác. zoledrónico	49	1	Conservador
8	71 Mujer	Cáncer de mama	1	2	Sí	Ác. zoledrónico	54	1	Conservador
9	59 Hombre	Cáncer Urológico	1	1	Sí	Ác. zoledrónico	36	1	Conservador
10	57 Mujer	Cáncer de mama	2	1	No	Ác. zoledrónico	9	1	Conservador
11	72 Mujer	Cáncer de mama	1	2	No	Ác. zoledrónico	38	1	Conservador
12	56 Mujer	Cáncer de mama	1	1	Sí	Ác. zoledrónico	38	3	Conservador
13	58 Mujer	Cáncer de mama	2	2	No	Ác. zoledrónico	25	1	Cirugía
14	72 Hombre	Cáncer Urológico	1	1	No	Ác. zoledrónico	16	1	Conservador
15	74 Hombre	Cáncer Urológico	1	1	No	Ác. zoledrónico	27	1	Conservador
16	69 Mujer	Cáncer de mama	1	4	Sí	Ác. zoledrónico	36	1	Conservador
17	57 Mujer	Cáncer de mama	1	1	No	Denosumab	41	2	Conservador
18	74 Hombre	Cáncer Urológico	1	6	Sí	Ác. zoledrónico	10	2	Conservador
19	69 Mujer	Cáncer de mama	1	3	Sí	Ác. zoledrónico	3	1	Conservador
20	57 Mujer	Cáncer de mama	1	2	No	Ác. zoledrónico	4	1	Conservador
21	73 Mujer	Cáncer de mama	1	2	No	Ác. zoledrónico	21	1	Conservador
22	83 Mujer	Cáncer de mama	1	1	No	Ác. zoledrónico	74	1	Conservador
23	76 Mujer	Cáncer de mama	1	1	Sí	Ác. zoledrónico	1	1	Conservador
24	73 Hombre	Cáncer Urológico	1	1	No	Ác. zoledrónico	20	1	Conservador
25	72 Mujer	Cáncer de mama	1	1	Sí	Risedronato	9	1	Conservador
26	59 Mujer	Cáncer de mama	1	1	No	Denosumab	15	1	Conservador
27	84 Mujer	Cáncer de mama	1	1	No	Denosumab	10	3	Cirugía
28	68 Hombre	Cáncer Urológico	2	8	No	Denosumab	17	1	Conservador

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

Tabla 2. Factores de riesgo para presentar osteonecrosis

Factor	HR*	IC 95%	p
Edad	0.984	0.940-1.029	0.478
Sexo	10.04	2.279-44.253	0.002
Hombre			
Mujer			
Uso de inhibidores de osteoclastos (ácido zoledrónico, alendronato, risedronato) o denosumab	0.691	0.087-5.458	0.726
Tipo de cáncer	10.04	2.279-44.253	0.002
Cáncer de mama			
Cáncer urológico (próstata y riñón)			
Etapas al diagnóstico	5.109	1.906-13.695	0.001
Metastásica vs. otra			
Comorbilidad	0.22	0.1-1.464	0.882
Sí o no			

HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

\*No ajustado.

denosumab para presentar osteonecrosis de los maxilares. No se realizó un análisis entre los otros bisfosfonatos y el denosumab, ya que hubo pocos eventos; de igual forma, no se encontraron diferencias entre el uso de ácido zoledrónico, alendronato y risedronato para presentar este evento adverso.

Posterior al evento de osteonecrosis de mandíbula los pacientes continuaban con su tratamiento oncológico, ya que son etapas metastásicas, presentando una supervivencia tras el evento de osteonecrosis de 41 meses los pacientes con ácido zoledrónico y de 14 meses los pacientes con denosumab, sin encontrar diferencia estadística ( $p = 0.224$ ); es decir, no afectó el desenlace de la enfermedad.

Al analizar diferentes factores, como edad, sexo, comorbilidad, tipo de cáncer, etapa clínica y uso de medicamentos, mediante regresión de Cox encontramos que los factores de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis fueron el sexo femenino, el tipo de tumor y la etapa clínica al momento del diagnóstico del cáncer (Tabla 2).

Los riesgos ya ajustados se muestran en la tabla 3. La explicación de este comportamiento es que en el cáncer de mama las metástasis mas frecuentes son óseas, y este cáncer es casi exclusivo del sexo femenino.

Siete pacientes en el grupo de ácido zoledrónico tuvieron el antecedente de extracciones dentales posterior a la administración de este medicamento, mientras que en el grupo de denosumab no se presentó ninguno de estos. Cabe mencionar que el estado de

**Tabla 3. Riesgo ajustado para presentar osteonecrosis**

Factor	HR*	IC 95%	p
Sexo	12.814	1.554-105.695	0.018
Hombre			
Mujer			
Tipo de cáncer	10.04	2.279-44.253	0.002
Cáncer de mama			
Cáncer urológico (próstata y riñón)			
Etapas al diagnóstico	11.386	1.321-98.155	0.027
Metastásica vs. otra			

HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

\*Ajustado.

salud en la cavidad oral en todos los pacientes era adecuado, y ninguno de los que presentaron osteonecrosis utilizaron bevacizumab o sunitinib durante el tiempo que estuvieron con estos fármacos.

## Discusión

La osteonecrosis de los maxilares es un evento adverso colateral que se describió por primera vez en la literatura en el año 2003<sup>15</sup>. En los primeros estudios se demostró que los bifosfonatos (pamidronato y zoledronato) tenían la capacidad de generar osteonecrosis, y esta fue denominada como osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos. En 2009, el comité especial de la AAOMS recomendó cambiar el nombre a osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos, teniendo en cuenta que hubo una serie de casos de osteonecrosis asociada con otros agentes.

Al comparar nuestros resultados con los de múltiples investigadores en todo el mundo encontramos solo un 3.44% de osteonecrosis en pacientes con tumores sólidos, como el cáncer de mama, el cáncer de próstata y el cáncer renal. En 2015, Dodson<sup>12</sup> mencionó que la prevalencia de osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos fue del 0-7%. Wang, et al.<sup>13</sup>, en un estudio de los 2000 a 2005, mostraron tasas de osteonecrosis inducida por bifosfonatos intravenosos del 3.8% en pacientes con mieloma múltiple, del 2.5% en pacientes con cáncer de mama y del 2.9% en pacientes con cáncer prostático, lo que representa una frecuencia baja que en general coincide con los resultados obtenidos en nuestro estudio.

La prevalencia de osteonecrosis de los maxilares inducida por medicamentos en nuestra muestra con ácido zoledrónico intravenoso fue de un 2.86% (23), con denosumab fue del 0.46% (4), con risedronato fue del 0.12% (1) y con alendronato fue del 0%, con una

prevalencia total del 3.44% (28). Estos datos se obtuvieron de la revisión de los expedientes físicos y electrónicos del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, el cual es un centro de referencia nacional, en un periodo de 6 años (2010-2016). Teniendo en cuenta que diversas especialidades se apoyan en inhibidores de osteoclastos, es importante considerar la incidencia de osteonecrosis en todo el mundo, y se observa que en población mexicana no hay diferencia con respecto a los demás países.

En cuanto a los resultados por sexo, las mujeres tuvieron una mayor incidencia que los hombres, lo cual se ha relacionado con la enfermedad de base por la que se prescriben los medicamentos, es decir, el cáncer de mama. Asimismo lo explica la AAOMS en la actualización de 2014, en la que se observó que no hubo una relación con la comorbilidad, de modo similar a nuestros resultados.

Con relación al intervalo de tiempo en meses desde el inicio de la administración del medicamento hasta el diagnóstico de osteonecrosis, no se encontró una relación con el medicamento usado, es decir, ambos son seguros y quizás la diferencia sea la vía de administración.

## Conclusión

La osteonecrosis inducida por medicamentos tiene una baja incidencia en todo el mundo y coincide con los datos obtenidos en nuestro estudio en población mexicana. Los protocolos de prevención para este padecimiento se llevan de manera adecuada desde los inicios de la enfermedad en nuestra institución. Sin embargo, los resultados no pueden extrapolarse a otros países, por lo que se necesitaría un estudio multicéntrico latinoamericano con mayor cantidad de casos y un seguimiento a 10 años.

## Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

## Financiamiento

El presente trabajo no recibió financiamiento.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.



**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al.; for the HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid in reducing clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007;357:1799-809.
2. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65:2397-410.
3. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol*. 2008;19:420-32.
4. Durie GM, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2005;353:99-102.
5. 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 Min Res*. 2015;30:3-23.
6. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010;28:5132-9.
7. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011;29:1125-32.
8. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:513-23.
9. Marx R, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63:1567-75.
10. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jawsecondary to bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc*. 2009;140:1259-65.
11. Marini F, Tonelli P, Cavalli L, Cavalli T, Masi L, Falchetti A, et al. Pharmacogenetics of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011;3:364-70.
12. Dodson TB. The frequency of medication-related osteonecrosis of the jaw and its associated risk factors. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2015;27:509-16.
13. Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raje M, Troulis MJ. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65:1328-31.
14. Manfredi M, Mergoni G, Goldoni M, Salvagni S, Merigo E, Meleti M, et al. A 5-year retrospective longitudinal study on the incidence and the risk factors of osteonecrosis of the jaws in patients treated with zoledronic acid for bone metastases from solid tumors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22:e342-8.
15. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Ác. zoledrónico) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:1115-7.
16. 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;72:1938-56.