

<https://doi.org/10.56598/2957-6377-2023-3-9-4-8>

УДК:616-006

МРНТИ 76.29.49

Обзорная статья

Медикаментозный остеонекроз челюстей, связанный с приемом остеомодифицирующих агентов: Обзор зарубежных исследований по этиологии и патогенеза

[Шелегова И.Г.¹](#), [Нуриева Н.С.²](#)

¹ Аспирант кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии, Южно-Уральский медицинский университет, Челябинск, Россия. E-mail: irina-stomat@rambler.ru

² Профессор кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии, Южно-Уральский медицинский университет, Челябинск, Россия. E-mail: natakira@mail.ru

Резюме

Актуальность исследования связана с широким применением остеомодифицирующих агентов у пациентов с костными метастазами и остеопорозом. Известно серьезное осложнение, связанное с приемом бифосфонатов и других остеомодифицирующих агентов – медикаментозный остеонекроз челюстей (МОНЧ), однако патогенез данного заболевания полностью не изучен.

Цель обзора: проанализировать зарубежные исследования об этиологии и патогенезе МОНЧ.

Обзор литературы выполнен на основании анализа опубликованных исследований. По ключевым словам, на электронном ресурсе PubMed подобраны зарубежные научные исследования, в которых описаны клинические случаи, приводятся новые данные об этиологии и патогенезе медикаментозного остеонекроза.

Бифосфонаты и другие остеомодифицирующие агенты широко применяются в онкологии и профилактике возрастных изменений костной системы человека. Во всем мире исследуется применение, терапевтические эффекты и осложнения терапии остеомодифицирующими агентами. Однако этиология и патогенез МОНЧ не до конца изучены, в связи с этим актуальным остается исследование факторов риска и механизмов развития МОНЧ.

Ключевые слова: остеомодифицирующие агенты, бифосфонаты, костные метастазы, остеопороз, медикаментозный остеонекроз челюстей.

Corresponding author: Irina Shelegova – Postgraduate student, Department of Orthopedic Dentistry and Orthodontics, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Postal code: 454020

Address: Russia, Chelyabinsk, st. Vorovskogo 38B.

Phone: +79514425484

E-mail: irina-stomat@rambler.ru

Oncology.kz 2023; 3 (9): 4-8

Received: 12-07-2023

Accepted: 19-08-2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Введение

Проблема медикаментозного остеонекроза челюстей (МОНЧ), связанного с приемом остеомодифицирующих агентов (ОМА), появилась только в начале 21 века. Актуальным является распространение информации о данном осложнении среди медицинских работников, особенно медработников со стажем работы. Отмечается низкий уровень осведомленности стоматологов о побочных эффектах остеомодифицирующих агентов: доля осведомленных о бифосфонатах (БФ) составляет 16,8%, доля знаний о МОНЧ - 20,2% [1]. Анкетирование стоматологов [2] показало, что только у 56,6% дантистов есть общие знания о МОНЧ. При этом более информированными являются молодые врачи,

Стратегия поиска

Обзор литературы выполнен на основании анализа опубликованных исследований. По ключевым словам, на электронном ресурсе PubMed подобраны зарубежные научные исследования, в которых

Частота возникновения, локализация

Медикаментозный остеонекроз челюсти возникает у 7% и 2% онкологических пациентов, получающих лечение высокими дозами БФ или деносуабом, но редко встречается при низкодозовых режимах ОМА, используемых при остеопорозе [4]. Согласно данным [5], риск развития остеонекроза челюсти у пациентов, получающих бифосфонат или деносуаб, колеблется от 0,7% до 6,7% [5]. Частота развития остеонекроза челюсти на 10 000 наблюдаемых пациенто-лет составила 28,3 у пациентов, получавших деносуаб, и 4,5 у пациентов с БОНЧ. При этом риск развития остеонекроза челюсти выше у пациентов, принимающих деносуаб по сравнению с БФ [6].

Описание клинических случаев. Медикаментозный остеонекроз челюстей, ассоциированный с бифосфонатами, возникает в челюстно-лицевых костях, несмотря на системное введение лекарства. Предполагается, что обильное кровоснабжение и быстрое ремоделирование костной ткани в челюстно-лицевой области являются причинами БОНЧ. Тем не менее, прочная научная база, объясняющая его возникновение, все еще отсутствует [7].

МОНЧ наблюдается на верхней и нижней челюсти, включая твердое небо, челюстно-подъязычную область и щечную пластинку [8].

Этиология и патогенез

Бифосфонаты широко используются в качестве антирезорбтивных средств для лечения заболеваний костей и суставов: прогрессирующего остеопороза, множественной миеломы, костных метастазов, болезни Педжета и ревматоидного артрита. Бифосфонаты действуют как антиостеокласты, индуцируя апоптоз остеокластов, что приводит к снижению скорости резорбции кости.

Патогенез остеонекроза включает гибель остеобластов, остеокластов и остеоцитов. Кроме того, при остеонекрозе нарушаются функции эндотелиальных клеток, эпителиальных клеток и фибробластов, что приводит к нарушению ангиогенеза и замедлению заживления ран [13]. Механизм гибели остеоцитов при МОНЧ может иметь решающее

значение для предотвращения заболевания и разработки подходов к лечению [14].

которые получили знания о МОНЧ во время обучения в вузе. В настоящее время в зарубежной литературе термин «бифосфонатный остеонекроз челюстей» (БОНЧ) встречается редко, этот термин заменен на «медикаментозный остеонекроз челюстей» (МОНЧ) согласно изложению Американской ассоциации челюстно-лицевых хирургов (AAOMS) [3].

Цель обзора: проанализировать зарубежные исследования об этиологии и патогенезе МОНЧ.

описаны клинические случаи, приводятся новые данные об этиологии и патогенезе медикаментозного остеонекроза.

Сообщается об остеонекрозе ушного канала, связанным с приемом ОМА (бифосфонаты, деносуаб, бевацизумаб, темсиролимус и сунитиниб), который проявляется в виде обнажения кости ушного канала [9].

Описывается редкий случай БОНЧ, который развился вокруг остеоинтегрированных имплантатов на верхней челюсти. У 73-летней женщины через 4 года после начала приема алендроната натрия гидрата перорально для лечения остеопороза развился БОНЧ [10].

Описывается первый случай остеонекроза челюсти, индуцированного бозутинибом, ингибитором тирозинкиназы. 65-летний мужчина без антирезорбтивного лечения и стоматологических манипуляций в анамнезе с диагнозом «хроническая миелоидная лейкемия» проходил лечение бозутинибом в течение 2 лет. У него развился остеонекроз нижней челюсти [11].

Сообщается о растущем числе случаев остеонекроза у пациентов после COVID-19 на фоне приема кортикостероидов. Остеонекроз челюсти после COVID-19 теперь можно рассматривать как одно из потенциальных пост-COVID-19 оральных и челюстно-лицевых осложнений, которое возникает спонтанно и в основном на верхней челюсти [12].

Факторами риска МОНЧ является прием антирезорбтивных препаратов, травмы, заболевания пародонта, иммуносупрессия, травма зубов, удаление зубов и манипуляции с костями [15,16]. Риск МОНЧ намного выше у пациентов со злокачественными новообразованиями по сравнению с пациентами с доброкачественными заболеваниями костей из-за более высоких доз и более частого применения антирезорбтивных препаратов. Риск МОНЧ в значительной степени зависит от основного заболевания и режима приема ОМА [17].

Результаты мета-анализа для оценки связи между МОНЧ и неантiresорбтивными препаратами указывают на значительную связь между МОНЧ, кортикостероидами и химиотерапией. Так, пациенты, получающие кортикостероиды и химиотерапию показали высокий значимый риск для возникновения МОНЧ. Однако, учитывая ограниченность доказательств, результаты следует интерпретировать с осторожностью [18].

Авторы [19] изучали взаимосвязь между различными факторами риска и развитие МОНЧ, связанного с деносумабом, после удаления зуба у онкологических больных. Риск развития МОНЧ после удаления зуба на фоне приема деносуаба был выше у пациентов с ранее существовавшим воспалением, у пациентов, получавших кортикостероиды и у пациентов с периапикальным периодонтитом, у женщин и у лиц, длительно принимающих деносуаб. Не было существенной разницы в частоте возникновения МОНЧ между пациентами, у которых был перерыв в лечении деносумабом перед удалением зуба, и теми, у кого его не было [19].

В исследовании [20] отмечается одинаковая частота развития МОНЧ на фоне приема золендроновой кислоты и деносуаба. Предыдущая терапия БФ до перехода на деносуаб может являться дополнительным фактором риска развития остеонекроза челюсти [6].

Длительное введение ОМА, адентия, местная инфекция и инфицированные зубы являются независимыми факторами риска МОНЧ. Однако удаление зуба во время терапии ОМА не увеличивало риск. Зубы, которые могут быть источником инфекции, увеличивают риск МОНЧ, поэтому их необходимо удалять даже на фоне терапии ОМА [21].

Выявлена сильная положительная корреляция между клинической стадией МОНЧ и индексом КПУ:

Исследования на животных моделях

Изучалось влияние *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) на развитие БОНЧ. Плохое заживление костных дефектов челюстей и бедер было отмечено у мышей, которым вносили в рану *P. Gingivalis* на фоне приема ЗК. Эти данные свидетельствуют о том, что *P. Gingivalis* в ротовой полости может быть фактором возникновения БОНЧ [26].

Исследование на мышах показывает, что на фоне приема ЗК удаление зуба с поврежденным пародонтом увеличивает образование некротической кости по сравнению с удалением здорового зуба, и МОНЧ может быть связан с продолжительностью ранее существовавших патологических воспалительных состояний [27].

Изучалось влияние ЗК на развитие остеонекроза на мышинной модели острого лимфобластного лейкоза. Непрерывное введение ЗК с химиотерапией предотвратило потерю костной массы, связанную с химиотерапией, и уменьшило остеонекроз. Позднее

Выводы

В данном обзоре приведены зарубежные исследования, посвященные изучению этиологии и патогенеза МОНЧ. До сих пор нет единого взгляда научного сообщества на механизм развития МОНЧ, у различных исследователей отличаются данные по частоте развития МОНЧ на фоне приема деносуаба

тяжесть стадии МОНЧ связана с более высоким индексом КПУ [32].

Прием золендроновой кислоты в течение 18 месяцев может увеличить риск рецидива у пациентов с БОНЧ [22].

Исследуются фармакогеномные маркеры МОНЧ, связанные с терапией бисфосфонатами. Был проведен метаанализ полногеномного ассоциативного исследования с последующим функциональным анализом 5008 лиц европейского происхождения, получавших бисфосфонаты.

Мета-анализ, объединяющий пациентов с раком и пациентов с остеопорозом, показал ведущий SNP rs2736308 на хромосоме 8, что и верхний SNP. Этот локус связан с регуляцией генов *BLK*, *CTSB* и *FDFT1*, которые ранее ассоциировались с минеральной плотностью кости. *FDFT1* кодирует ассоциированный с мембраной фермент, который участвует в бисфосфонатном пути. Это исследование дает представление о потенциальном механизме МОНЧ [23].

Исследование [24] клинических и генетических факторов риска, связанных с МОНЧ у пациентов с метастазами, выявило, что пациенты с МОНЧ реже получали памидронат, чем золендроновую кислоту. При приеме бевацизумаба риск МОНЧ выше. Исследовались генетические предикторы, был выявлен защитный эффект для *VEGFC* rs2333496 и эффекты риска для *VEGFC* rs7664413 и *PPARG* rs1152003 [24].

Исследовалась связь между *Actinomyces* и МОНЧ, в исследовании у 82,18% онкологических пациентов с гистологическим подтверждением МОНЧ выявлено наличие инфекции *Actinomyces* [25].

начало введения ЗК уменьшало потерю костной массы, но не влияло на развитие остеонекроза. В модели иммунокомпетентного мышинного острого лимфобластного лейкоза мыши, получавшие ЗК и химиотерапию, умирали от лейкемии раньше, чем мыши, получавшие только химиотерапию [28].

На модели мыши было продемонстрировано возникновение остеонекроза челюсти после экспериментальной гиперокклюзии и его лечение БФ. Экспериментальная гиперокклюзия вызывала заметную резорбцию альвеолярной кости на нижней и на верхней челюсти мышей, тогда как лечение БФ полностью предотвратило резорбцию альвеолярной кости. Это исследование может способствовать дальнейшему пониманию влияния чрезмерной механической нагрузки на возникновение остеонекроза челюсти у пациентов с окклюзионной травмой [29].

и бисфосфонатов. Зарегистрирована новая локализация МОНЧ, например, интересен клинический случай медиакантозного остеонекроза костей ушного канала. В связи со старением населения остеомодифицирующие агенты все чаще применяются и в онкологии, и в профилактике остеопороза,

соответственно, растет и количество случаев МОНЧ. Актуальным остается изучение патогенеза, терапии, профилактики остеонекроза челюстей, связанного с терапией ОМА.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Ozkan E., Bereket M.C., Ozkan N. Knowledge and attitude regarding bisphosphonates and related osteonecrosis among Turkish dentist: A cross sectional study. *Niger J Clin Pract.* 2021; 24(10): 1485-1491. [\[Crossref\]](#)
2. Firinciogullari M., Orhan K. Teledentistry as a Supportive Tool for Dentists in Diagnosing MRONJ in Northern Cyprus. *BioMed Research International.* 2021; 2021: 5657152. [\[Crossref\]](#)
3. Ruggiero S.L., Dodson T.B., Aghaloo T., Carlson E.R. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022; 80(5): 920-943. [\[Crossref\]](#)
4. Matys T. Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *Radiology.* 2021; 301(3): 548. [\[Crossref\]](#)
5. Ruggiero S.L., Dodson T.B., Fantasia J., Goodday R. 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(10): 1938-1956. [\[Crossref\]](#)
6. Everts-Graber J., Lehmann D., Burkard J.P., Schaller B. et al. Risk of Osteonecrosis of the Jaw Under Denosumab Compared to Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2022; 37(2): 340-348. [\[Crossref\]](#)
7. Wu S., Li F., Tan J., Ye X. et al. Porphyromonas gingivalis. Induces Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Femur in Mice. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12: 886411. [\[Crossref\]](#)
8. Bonachea R., Katz J. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A multifaceted diagnostic challenge. Mini review. *Am J Dent.* 2022; 35(2): 109-112. [\[Google Scholar\]](#)
9. Khan I. MRONJ and ENT. *Br Dent J.* 2022; 232(10): 675. [\[Crossref\]](#)
10. Seki K., Namaki S., Kamimoto A., Hagiwara Y. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Subsequent to Peri-Implantitis: A Case Report and Literature Review. *J Oral Implantol.* 2021; 47(6): 502-510. [\[Crossref\]](#)
11. Myoken Y., Fujita Y., Imanaka R., Toratani S. Bosutinib-induced osteonecrosis of the jaw in a patient with chronic myeloid leukemia: a case report. *Oral Maxillofac Surg.* 2021; 25(3): 421-425. [\[Crossref\]](#)
12. Al-Mahalawy H., El-Mahallawy Y., Dessoky N.Y., Ibrahim S. et al. Post-COVID-19 related osteonecrosis of the jaw (PC-RONJ): an alarming morbidity in COVID-19 surviving patients. *BMC Infect Dis.* 2022; 22(1): 544. [\[Crossref\]](#)
13. Van Poznak C., Reynolds E.L., Estilo C.L., Hu M. et al. Osteonecrosis of the jaw risk factors in bisphosphonate-treated patients with metastatic cancer. *Oral Dis.* 2022; 28(1): 193-201. [\[Crossref\]](#)
14. Aguirre J.I., Castillo E.J., Kimmel D.B. Biologic and pathologic aspects of osteocytes in the setting of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Bone.* 2021; 153: 116168. [\[Crossref\]](#)
15. Gogtay N. J., Soni D., Pandit S. Medication-related osteonecrosis of the jaw—a scoping review. *Adverse Drug Reaction Bulletin.* 2022; 333(1): 1291-1294. [\[Crossref\]](#)
16. Mauceri R., Coniglio R., Abbinante A., Carcieri P. et al. The preventive care of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a position paper by Italian experts for dental hygienists. *Support Care Cancer.* 2022; 30(8): 6429-6440. [\[Crossref\]](#)
17. Anastasilakis A.D., Pepe J., Napoli N., Palermo A. et al. Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107(5): 1441-1460. [\[Crossref\]](#)
18. Suryani I.R., Ahmadzai I., Shujaat S., Ma H. et al. Non-antiresorptive drugs associated with the development of medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2022; 26(3): 2269-2279. [\[Crossref\]](#)
19. Hasegawa T., Ueda N., Yamada S.I., Kato S. et al. Japanese Study Group of Co-operative Dentistry with Medicine (JCDM). Denosumab-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction and the effects of a short drug holiday in cancer patients: a multicenter retrospective study. *Osteoporos Int.* 2021; 32(11): 2323-2333. [\[Crossref\]](#)
20. Shapiro C.L. Bone-modifying Agents (BMAs) in Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2021; 21(5): e618-e630. [\[Crossref\]](#)
21. Soutome S., Otsuru M., Hayashida S., Murata M. et al. Relationship between tooth extraction and development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 17226. [\[Crossref\]](#)
22. Chen S., Ren H., He Y., An J. et al. Recurrence-Related Factors of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Five-Year Experience. *J Oral Maxillofac Surg.* 2021; 79(12): 2472-2481. [\[Crossref\]](#)
23. Yang G., Singh S., McDonough C.W., Lamba J.K. et al. Genome-wide Association Study Identified Chromosome 8 Locus Associated with Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Clin Pharmacol Ther.* 2021; 110(6): 1558-1569. [\[Crossref\]](#)
24. Van Poznak C., Reynolds E.L., Estilo C.L., Hu M. et al. Osteonecrosis of the jaw risk factors in bisphosphonate-treated patients with metastatic cancer. *Oral Dis.* 2022; 28(1): 193-201. [\[Crossref\]](#)
25. Cerrato A., Zanette G., Boccutto M., Angelini A. et al. Actinomyces and MRONJ: A retrospective study and a literature review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2021; 122(5): 499-504. [\[Crossref\]](#)
26. Okamura M., Suzuki T., Oomura Y., Matsunaga S., Nomura T. Effect of Bacterial Infection on Bone Quality and Structure in Osteonecrosis of the Jaw by Bisphosphonate (BP) Administration. *Journal of Hard Tissue Biology.* 2021; 30(3): 323-330. [\[Crossref\]](#)
27. Williams D.W., Ho K., Lenon A., Kim S. et al. Long-Term Ligature-Induced Periodontitis Exacerbates Development of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Mice. *J Bone Miner Res.* 2022; 37(7): 1400-1410. [\[Crossref\]](#)
28. Janke L.J., Kim J., Payton M.A., Jenkins D.A. et al. Effects of zoledronic acid on osteonecrosis and acute lymphoblastic leukemia treatment efficacy in preclinical models. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68(10): e29183. [\[Crossref\]](#)
29. Mine Y., Okuda K., Yoshioka R., Sasaki Y. et al. Occlusal Trauma and Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Mice. *Calcif Tissue Int.* 2022; 110(3): 380-392. [\[Crossref\]](#)

Остеомодификаторлаушы агенттерді қолдану салдарынан дамыған бет-жақ сүйектерінің дәрілік остеонекрозы: Этиологиясы мен патогенезін қамтыған шетелдік зерттеулерге шолу

Шелегова И.Г.¹, Нуриева Н.С.²

¹ Ортопедиялық стоматология және ортодонтия кафедрасының аспиранты, Оңтүстік Орал медициналық университеті, Челябинск, Ресей. E-mail: irina-stomat@rambler.ru

² Ортопедиялық стоматология және ортодонтия кафедрасының профессоры, Оңтүстік Орал медициналық университеті, Челябинск, Ресей. E-mail: natakipa@mail.ru

Түйіндеме

Зерттеудің өзектілігі сүйек метастаздары және остеопорозы бар емделушілерде остеомодификациялаушы агенттерді кеңінен қолданумен байланысты. Бисфосфонаттарды және басқа остеомодификациялаушы агенттерді қабылдаумен байланысты күрделі асқыну түрі ретінде белгілі бет-жақ сүйектерінің дәрілік остеонекрозының (БЖСДО) патогенезі толық зерттелмеген.

Шолудың мақсаты – БЖСДО этиологиясы мен патогенезі бойынша шетелдік зерттеулерге талдау жасау.

Әдебиеттерге шолу жарияланған зерттеулерді талдау негізінде жасалды. Түйін сөздерге сәйкес, PubMed электронды ресурсында клиникалық жағдайларды сипаттайтын және дәрілік остеонекроздың этиологиясы мен патогенезі туралы жаңа деректер беретін шетелдік ғылыми зерттеулер сараланды.

Бисфосфонаттар және басқа остеомодификациялаушы агенттер онкологияда және адамның тірек-қозғалыс жүйесіндегі жасқа байланысты өзгерістердің алдын алуда кеңінен қолданылады. Бүкіл әлемде остеомодификациялаушы агент терапиясының қолданылуы, олардың емдік әсері және асқынулары зерттелуде. Дегенмен, БЖСДО этиологиясы мен патогенезі толық түсіндірілмеген. Сондықтан осы аурудың дамуы механизмдері мен қауіп-қатер факторларын зерттеу өзекті болып қала береді.

Түйін сөздер: остеомодификациялаушы агенттер, бисфосфонаттар, сүйек метастаздары, остеопороз, бет-жақ сүйектерінің дәрілік остеонекрозы.

Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws Associated with the use of Bone-Modifying Agents: Review of Foreign Studies of Etiology and Pathogenesis

Irina Shelegova¹, Nataliya Nuriyeva²

¹ Graduate student of the Department of Prosthetic Dentistry and Orthodontics, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. E-mail: irina-stomat@rambler.ru

² Professor of the Department of Prosthetic Dentistry and Orthodontics, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. E-mail: natakipa@mail.ru

Abstract

The relevance of the study is related to the widespread use of bone-modifying agents in patients with bone metastases and osteoporosis. A serious complication associated with the administration of bisphosphonates and other bone-modifying agents is known - medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ), but the pathogenesis of this disease is not fully understood.

The purpose of this review- analysis of foreign studies on etiology and pathogenesis of MRONJ.

The literature review was performed on the basis of the analysis of published studies. The keywords on the PubMed electronic resource are used to select foreign scientific studies describing clinical cases and providing new data on etiology and pathogenesis of MRONJ.

Bisphosphonates and other bone-modifying agents are widely used in oncology and prophylaxis of age-related changes in the human bone system. The use, therapeutic effects and complications of bone-modifying agents' therapy are studied worldwide. However, the etiology and pathogenesis of MRONJ are not fully understood, therefore, the study of risk factors and mechanisms of MRONJ development remains relevant.

Keywords: bone-modifying agents, bisphosphonates, bone metastases, osteoporosis, medication-related osteonecrosis of the jaw.