

## بررسی فراوانی استئونکروز فک در بیماران مبتلابه سرطان دریافت کننده دنوزوماب

### چکیده

دریافت: ۱۴۰۴/۰۱/۱۸ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۱/۲۴ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۲/۲۴ آنلاین: ۱۴۰۴/۰۳/۰۱

**زمینه و هدف:** اخیراً استئونکروز فک در بیمارانی که برای درمان بیماری سرطان دنوزوماب دریافت می‌کنند، گزارش شده است. بر همین اساس مطالعه حاضر با هدف تعیین فراوانی استئونکروز فک در بیماران مبتلابه سرطان دریافت کننده دنوزوماب انجام شد.

**روش بررسی:** در مطالعه توصیفی-تحلیلی حاضر، ۶۲ نفر از بیماران سرطان دریافت کننده دنوزوماب مراجعه کننده به درمانگاه انکولوژی بیمارستان گلستان و شفا شهر اهواز در سال ۱۴۰۳ مورد بررسی قرار گرفتند. شیوع استئونکروز فک در میان بیماران مورد مطالعه بررسی و ارتباط آن با عوامل مستعد کننده بروز آن از جمله جنس، نوع سرطان، بیماری همراه و وضعیت پوسیدگی دندان در یک چک لیست یادداشت و مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** شیوع استئونکروز فک ۱/۶٪ بود. میان بروز استئونکروز فک با جنسیت و بیماری‌های همراه ارتباط معناداری گزارش نشد ( $P < 0/05$ )، اما جنس مونث ۳۸٪ احتمال بالاتری را برای ابتلابه استئونکروز فک نشان داد (فاصله اطمینان ۹۵٪،  $f=1/386$ ،  $1/18-1/62$ ). سرطان پستان فراوان‌ترین نوع سرطان در میان شرکت کنندگان مطالعه بود (۶۱/۳٪) اما میان بروز استئونکروز فک و ابتلابه سرطان‌های مورد بررسی ارتباط معناداری یافت نشد ( $P=0/986$ ). میان بروز استئونکروز فک و پوسیدگی دندان ارتباط معناداری یافت نشد ( $P=0/741$ ). شانس ابتلابه استئونکروز فک در بیمارانی که ریسک پوسیدگی دندان را داشته یا نداشته ۱/۱ گزارش شد (فاصله اطمینان ۹۵٪،  $f=1/109$ ،  $1/021-1/205$ ).

**نتیجه‌گیری:** با وجود عدم ارتباط معنادار بین بروز استئونکروز فک و عوامل مختلفی همچون جنسیت، نوع سرطان، بیماری‌های همراه و پوسیدگی دندان اما شواهدی از افزایش نسبی خطر بروز استئونکروز فک در زنان مبتلابه سرطان تحت درمان دنوزوماب مشاهده شد که ضرورت انجام بررسی‌های بیشتر را برجسته می‌سازد.

**کلمات کلیدی:** سرطان، دنوزوماب، فک، استئونکروز.

الهام رجایی<sup>۱</sup>، تینا وثوقی<sup>۱\*</sup>، فروغ نخستین<sup>۱</sup>، حجت‌اله یوسفی منش<sup>۲</sup>، مهناز پروازی<sup>۱</sup>

۱- گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۲- مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۳- گروه پریدودانتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران.

\* نویسنده مسئول: اهواز، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، دانشکده پزشکی، گروه بیماری‌های داخلی.

تلفن: ۰۶۱-۳۳۷۵۰۴۲۷

E-mail: vosoughi.hto@gmail.com

### مقدمه

استئونکروز فک به‌عنوان یک عارضه جانبی نادر اما جدی در بیماران مبتلابه سرطان که با داروهای ضد جذب مانند دنوزوماب یا بیس فسفونات‌ها درمان می‌شوند، شناخته شده است که در آن

استخوان فک در معرض دید قرار می‌گیرد و توسط لته پوشانده نمی‌شود.<sup>۱-۳</sup> گزارش‌ها نشان داده است که اهمیت استئونکروز فک در بیماری‌های خوش خیم، مانند پوکی استخوان و بیماری پازه استخوان بسیار کمتر مشخص است و همچنان منبع نگرانی برای دندان پزشکان، بیماران و پزشکان است.<sup>۴</sup>

اطلاعات بالینی بیماران شامل نوع سرطان که داروی دنوزوماب برای آن اندیکاسیون شده، وجود بیماری‌های همراه، بروز استئونکروز فک و پوسیدگی دندان بود با استفاده از پرونده درمانی برای هر بیمار در یک چک لیست ثبت شدند. در این مطالعه ابتدا فراوانی استئونکروز فک در میان بیماران مورد مطالعه بررسی و در نهایت ارتباط آن با عوامل مستعدکننده بروز آن (با استفاده از اطلاعات دموگرافیک و بالینی) برای هر بیمار مقایسه گردید. آنالیز آماری، متغیرهای کمی به صورت میانگین، انحراف معیار، حداقل و حداکثر گزارش شده و متغیرهای کیفی نیز به صورت تعداد (درصد) گزارش خواهند شد. نرمال بودن متغیرهای کمی با استفاده از آزمون Shapiro-Wilk بررسی خواهد شد. برای بررسی ارتباط بین متغیرهای کیفی از Chi-square test یا Fisher's exact test و برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه مستقل از هم از Independent samples t-test یا معادل ناپارامتری آن Mann-Whitney U test استفاده خواهد شد. سطح معناداری آزمون‌های فوق کوچکتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته می‌شود. تحلیل داده‌ها با استفاده از SPSS software, version 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) صورت خواهد گرفت.

## یافته‌ها

جدول ۱ ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی بیماران مورد مطالعه را نشان می‌دهد. بروز استئونکروز فک در جمعیت مورد مطالعه ۱/۱۶٪ بود و زنان بالاترین درصد بیماران مطالعه حاضر را تشکیل می‌دادند (۴۵ نفر، ۷۲/۶٪) و جنس مونث در مقایسه با جنس مذکر ۳۸٪ احتمال بالاتری را برای ابتلا به استئونکروز فک نشان داد (فاصله اطمینان ۹۵٪، ۱/۶۲-۱/۱۸،  $r=1/386$ ). بیشترین درصد بیماران هیچ بیماری همراهی نداشتند (۲۴ نفر، ۳۸/۷٪) و پوسیدگی دندان در ۵۶ بیمار (۹۰/۳٪) بیماران مشاهده شد. براساس جدول ۱، از میان انواع سرطان‌های درگیر، سرطان سینه فراوان‌ترین نوع سرطان در میان شرکت کنندگان مطالعه حاضر بود (۳۸ نفر، ۶۱/۳٪). جدول ۲ ارتباط میان متغیرهای دموگرافیک و بالینی بیماران مطالعه حاضر را با بروز استئونکروز فک گزارش می‌کند. براساس جدول ۲، هیچ ارتباط معناداری میان بروز استئونکروز فک با متغیرهای مورد مطالعه نشان داده نشد ( $P>0/05$ ). علاوه بر این، شانس

این عارضه می‌تواند کیفیت زندگی بیماران را به‌طور قابل توجهی تحت تاثیر قرار دهد و منجر به مشکلاتی مانند درد، التهاب و اختلال در عملکرد فک شود.<sup>۶</sup> دنوزوماب به‌عنوان یکی از داروهای مهم در درمان بیماران مبتلا به سرطان متاستاتیک استخوان و پوکی استخوان استفاده می‌شود، اما گزارش‌هایی از بروز استئونکروز فک در بیماران دریافت‌کننده این دارو وجود دارد که نیاز به بررسی‌های بیشتر دارد.<sup>۷-۱۰</sup>

اگرچه مطالعات متعددی درباره فراوانی استئونکروز فک مرتبط با داروهای ضد جذب انجام شده است، داده‌های موجود در خصوص جمعیت ایرانی و به‌خصوص بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های بیمارستان‌های کشور، بسیار محدود و پراکنده است. بنابراین، لزوم انجام مطالعات کوهورت بالینی گذشته‌نگر برای توسعه دستورالعمل‌ها و پروتکل‌های پیشگیری برای استئونکروز فک مرتبط با دارو در این بیماران ضروری به نظر می‌رسد. لذا، با توجه به نبود مطالعه‌ای مشابه در ایران به‌خصوص جنوب غرب کشور، مطالعه حاضر با هدف بررسی فراوانی استئونکروز فک در بیماران مبتلا به سرطان تحت درمان با دنوزوماب انجام شده است.

## روش بررسی

در مطالعه اپیدمیولوژیک توصیفی-تحلیلی گذشته‌نگر حاضر، ۶۲ بیمار مبتلا به سرطان که در سال ۱۴۰۳ به درمانگاه انکولوژی بیمارستان گلستان شهر اهواز مراجعه کرده بودند، پس از اخذ رضایت آگاهانه و دریافت کد اخلاق از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز (IR.AJUMS.HGOLESTAN.REC.1404.002) وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود بیماران مبتلا به سرطان بودند که به علت متاستاز قبلا یا درحال حاضر با دنوزوماب با دوز ۱۲۰ میلی‌گرم درمان شده بودند. معیارهای خروج از مطالعه شامل بیماران با ضایعات استخوانی ناشی از متاستاز فک بالا و افرادی بودند که در ناحیه گردن و صورت تحت تابش قرار گرفته بودند.

در مطالعه حاضر، داروی مورد استفاده در بیماران سرطانی دنوزوماب (Denosumab) با دوز ۱۲۰ میلی‌گرم بود. متغیرهای مورد مطالعه شامل اطلاعات دموگرافیک از جمله جنس و همچنین

تفاوت‌ها در عوامل محیطی، ژنتیکی و یا حتی شیوه‌های درمانی و مراقبتی در جمعیت ایرانی باشد که نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میان بیماران که به استئونکروز فک مبتلا بودند و ابتلا به سرطان‌های مورد بررسی ارتباط معناداری یافت نشد. این یافته با تحقیقات قبلی در تضاد است که ارتباط معنادار خطر ابتلا به استئونکروز فک را در میان بیماران مبتلا به سرطان پروستات نشان دادند و در عین حال افزایش غیرمعنادار خطر ابتلا به استئونکروز فک مرتبط با مصرف دنوزوماب را در سرطان‌های غیر پروستات نیز گزارش کردند.<sup>۱۱</sup> عدم وجود تفاوت‌های معنادار ممکن است به اندازه نمونه نسبتاً کوچک، تنوع در پاسخ‌های فردی و تفاوت در مدت زمان پیگیری نسبت داده شود. در مقابل، با اینکه میان جنسیت و خطر ابتلا به استئونکروز فک رابطه معناداری در مطالعه حاضر گزارش نشد اما جنسیت زن شانس بالاتری را برای ابتلا به

ابتلا به استئونکروز فک در بیماران که ریسک پوسیدگی دندان را داشته یا نداشته ۱/۱ می‌باشد. (فاصله اطمینان ۹۵٪، ۱/۲۰۵-۱/۰۲۱،  $r=1/109$ ).

## بحث

این مطالعه به بررسی فراوانی استئونکروز فک در بیماران سرطان دریافت کننده دنوزوماب پرداخته است. یافته‌های حاضر بینش‌های ارزشمندی را در خصوص عوامل بالینی موثر بر ابتلا به استئونکروز فک در این جمعیت‌ها ارائه می‌دهد. مطالعه حاضر نشان داد که فراوانی استئونکروز فک در بیماران مبتلا به سرطان تحت درمان با دنوزوماب ۱/۶٪ بود که شیوه آن در مقایسه با برخی مطالعات بین‌المللی در محدوده پایین‌تر قرار داشت که می‌تواند بازتابی از

جدول ۱: اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران مبتلا به سرطان تحت درمان با دنوزوماب

| متغیر         | نتایج تعداد (درصد)                   |
|---------------|--------------------------------------|
| جنسیت         | زن ۴۵ (٪۷۲/۶)                        |
|               | مرد ۱۷ (٪۲۷/۴)                       |
| انواع سرطان   | سرطان سینه ۳۸ (٪۶۱/۳)                |
|               | مالتیپل میلوما ۱۳ (٪۲۱)              |
|               | سرطان سینه و مالتیپل میلوما ۱ (٪۱/۶) |
|               | سرطان پروستات ۸ (٪۱۲/۹)              |
|               | سرطان ریه ۱ (٪۱/۶)                   |
| پوسیدگی دندان | سرطان رحم ۱ (٪۱/۶)                   |
|               | دارد ۵۶ (٪۹۰/۳)                      |
|               | ندارد ۶ (٪۹/۷)                       |
| استئونکروز فک | دارد ۱ (٪۱/۶)                        |
|               | تدارد ۶۱ (٪۹۸/۴)                     |
|               | دیابت ۱۵ (٪۲۴/۲)                     |
| بیماری همراه  | فشارخون ۱۴ (٪۲۲/۶)                   |
|               | استئوپروز ۱ (٪۱/۶)                   |
|               | فشارخون و دیابت ۸ (٪۱۲/۹)            |
|               | عدم وجود بیماری همراه ۲۴ (٪۳۸/۷)     |

جدول ۲: ارتباط میان متغیرهای دموگرافیک و بالینی با بروز استئونکروز فک در بیماران مبتلا به سرطان تحت درمان با دنوزوماب

| متغیر                       | بروز استئونکروز فک          |                                      | P     |
|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|-------|
|                             | (تعداد=۱)                   | عدم بروز استئونکروز فک<br>(تعداد=۶۱) |       |
| جنسیت، تعداد (درصد)         | زن                          | ۱(۱۰۰٪)                              | ۰/۵۳۵ |
|                             | مرد                         | -                                    |       |
| انواع سرطان، تعداد (درصد)   | سرطان سینه                  | ۱(۱۰۰٪)                              | ۰/۹۸۶ |
|                             | مالتیپل میلوما              | -                                    |       |
|                             | سرطان سینه و مالتیپل میلوما | -                                    |       |
|                             | سرطان پروستات               | -                                    |       |
|                             | سرطان ریه                   | -                                    |       |
|                             | سرطان رحم                   | -                                    |       |
| پوسیدگی دندان، تعداد (درصد) | دارد                        | ۱(۱۰۰٪)                              | ۰/۷۴۱ |
|                             | ندارد                       | -                                    |       |
|                             | دیابت                       | -                                    |       |
|                             | فشارخون                     | -                                    |       |
| بیماری همراه، تعداد (درصد)  | استئوپروز                   | -                                    | ۰/۸۰۷ |
|                             | فشارخون و دیابت             | -                                    |       |
|                             | عدم وجود بیماری همراه       | ۱(۱۰۰٪)                              |       |

آزمون آماری: Chi-Square، سطح معناداری (P&lt;۰/۰۵)

استئونکروز فک بود.<sup>۱۲</sup> مطالعات آینده باید بررسی بیشتری در خصوص این رابطه انجام دهند.

در مطالعه حاضر پوسیدگی دندان در اکثریت بیماران مورد بررسی گزارش شد اما ارتباط معناداری میان استئونکروز فک و پوسیدگی دندان مشاهده نشد. با این حال، شانس ابتلا به استئونکروز فک در بیمارانی که ریسک پوسیدگی دندان را داشته یا نداشته ۱/۱ گزارش شد. مطالعه‌ی که بر روی بیماران سرطانی با متاستاز استخوانی دریافت‌کننده دنوزوماب و ریسک فاکتورهای استئونکروز فک مرتبط با دارو انجام شد، نشان داد که درمان‌های دندانپزشکی، به ویژه کشیدن دندان، در طول و پیش از دریافت دنوزوماب، یک عامل خطر جدی برای ابتلا به استئونکروز فک محسوب می‌شوند که با نتایج مطالعه حاضر همخوان نیست.<sup>۱۵</sup> در مقابل، مطالعه Kajizono و همکاران نشان داد که مراقبت‌های دندانپزشکی در درمان بیماران سرطانی با بیس فسفونات یا دنوزوماب می‌تواند ابتلا به استئونکروز فک را کاهش دهد.<sup>۱۶</sup> به طور مشابه، مطالعه Jung در کره جنوبی هیچ

استئونکروز فک نشان داد. این یافته با تحقیقات قبلی در تضاد است که ارتباط معناداری میان جنسیت و ابتلا به استئونکروز فک در بیماران دریافت‌کننده دنوزوماب مشاهده شد. با این حال، یافته‌های آنها مبنی بر احتمال بالاتر ابتلای جنسیت زن به استئونکروز فک مشابه با یافته‌های مطالعه حاضر بود.<sup>۱۲</sup> به طور مشابه، چندین مطالعه ارتباط معناداری بین جنسیت و ابتلا به استئونکروز فک گزارش نکرده‌اند.<sup>۱۴،۱۳</sup> نتایج مطالعه حاضر با مطالعات پیشین که نقش جنسیت را به‌عنوان یکی از عوامل خطر احتمالی مطرح کرده‌اند، تا حدودی هماهنگ است ولی تاکید می‌کند که باید در نمونه‌های بزرگ‌تر این موضوع بیشتر مورد بررسی قرار گیرد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سرطان سینه فراوان‌ترین نوع سرطان در میان جمعیت مورد بررسی بود که تنها مورد ابتلا به استئونکروز فک در میان بیماران مبتلا به سرطان سینه گزارش شد. به طور مشابه، مطالعه انجام شده توسط اکانو در سال ۲۰۲۰ نیز نشان داد که سرطان سینه فراوان‌ترین نوع سرطان در میان بیماران مبتلا به

استئونکروز فک تاثیر می‌گذارد. یک مطالعه اخیر نشان داد که بیماری‌های التهابی دندان به‌عنوان یک ریسک فاکتور بروز استئونکروز فک مطرح می‌باشند. بنابراین، پیشگیری نقش کلیدی در مدیریت بروز استئونکروز فک دارد که پیش از شروع درمان دارویی و همچنین در طول و پس از درمان دارویی حائز اهمیت می‌باشد.<sup>۲۱</sup> علاوه بر این، طبق یک مطالعه انجام گرفته توسط Tofé و همکاران در اسپانیا، شایع‌ترین عامل موضعی بروز استئونکروز فک مرتبط با دنوزوماب کشیدن دندان و در بیشتر موارد مواجهه با استخوان نکروزه بود.<sup>۲۲</sup> مطالعه حاضر بر اهمیت ابتلا به استئونکروز فک را در بیماران سرطان، به ویژه آنهایی تاکید می‌کند که دوزهای بالای داروهای سرطان از جمله دنوزوماب را دریافت می‌کنند. ارائه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی باید بر ریسک فاکتورهای بروز استئونکروز فک به ویژه در بیماران مبتلا به سرطان تاکید ورزند.

نتیجه‌گیری، مطالعه حاضر نشان داد که فراوانی استئونکروز فک در بیماران مبتلا به سرطان تحت درمان با دنوزوماب ۱/۶٪ بوده است. با وجود اینکه ارتباط معناداری بین بروز استئونکروز فک و عوامل مختلفی همچون جنسیت، نوع سرطان، بیماری‌های همراه و پوسیدگی دندان مشاهده نشد اما شواهدی از افزایش نسبی خطر بروز استئونکروز فک در زنان مبتلا به سرطان تحت درمان دنوزوماب مشاهده شد که ضرورت انجام بررسی‌های بیشتر را برجسته می‌سازد. محدودیت اصلی این مطالعه حجم کم نمونه بود که می‌تواند بر قدرت تشخیص معناداری متغیرهای مطالعه تاثیرگذار باشد. همچنین، تک مرکزی بودن مطالعه، احتمال سوگیری انتخاب و فقدان داده‌های دقیق در مورد کشیدن دندان، داروهای همزمان و مدت درمان از دیگر محدودیت‌های مهم است. بنابراین، انجام مطالعات آتی با حجم جامعه آماری بالاتر و طراحی‌های طولی ضروری به نظر می‌رسد تا بتوان درک بهتری از عوامل خطر و راهکارهای پیشگیری موثر از بروز استئونکروز فک را در بیماران سرطانی بهتر شناسایی و ارزیابی کرد.

سپاسگزاری: مقاله حاضر حاصل پایان نامه با عنوان "بررسی فراوانی استئونکروز فک در بیماران سرطان دریافت کننده دنوزوماب ۱۲۰ میلی گرم" در مقطع تخصص در سال ۱۴۰۳ با کد U-۰۴۰۱۲ که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز اجرا شده است.

رابطه معناداری را بین بروز استئونکروز فک و عوامل موثر بر بروز آن از جمله مراقبت‌های دندانپزشکی مشاهده نکرد. اگرچه توجه به این نکته مهم است استئونکروز فک می‌تواند به عنوان التهاب مزمن بدون درمان تهاجمی دندانپزشکی ایجاد شود. علاوه بر این، مشخص شده است که مدت زمان طولانی‌تر درمان با دنوزوماب و وجود التهاب مزمن در دهان می‌تواند ریسک استئونکروز فک را افزایش دهد. این یافته‌ها ضرورت مدیریت دقیق بیمار و تدوین دستور العمل‌های خاص در جمعیت‌های مختلف از جمله جمعیت ایرانی را برجسته می‌کند. بنابراین، اجرای درمان پیشگیرانه دندان پیش از شروع درمان دنوزوماب برای کاهش وقوع استئونکروز فک ضروری است.<sup>۱۷</sup> یافته‌های مطالعه حاضر ارتباط معناداری را میان بیماری‌های همراه همچون دیابت، فشارخون و استئوپروز و ابتلا به استئونکروز فک نشان نداد. این یافته‌ها مغایر با مطالعات پیشین بود. در این خصوص، یک مطالعه انجام شده در سال ۲۰۲۲ تفاوت معناداری را بین ابتلا به بیماری‌های همراه همچون دیابت و فشارخون و شروع استئونکروز فک در بیماران دریافت کننده دنوزوماب نشان داد.<sup>۱۳</sup> علاوه بر این، یک مطالعه مشاهده‌ای در زنان مبتلا به سرطان سینه با متاستاز به استخوان خطر قابل توجه ابتلا به دیابت در بروز استئونکروز فک را نشان داد.<sup>۱۸</sup> با این حال، Eglhoff-Juras و همکاران دریافتند که هیچ‌یک از فاکتورهای خطر سن، جنسیت، نوع سرطان و ابتلا به بیماری‌های همراه همچون دیابت ارتباط معناداری با بروز استئونکروز فک ندارند و تنها متغیر معنادار را تشخیص کشیدن دندان قبلی گزارش کردند. آنها چنین نشان دادند که مدیریت دندانپزشکی در بیماران مبتلا به سرطان دریافت کننده دنوزوماب، به ویژه در مورد دوره بهبودی بین کشیدن دندان و شروع دنوزوماب در شانس ابتلا به استئونکروز فک از اهمیت بالایی برخوردار است.<sup>۱۹</sup> مطالعات اخیر نشان داده است که مدت زمان طولانی‌تر درمان با دنوزوماب و جنس مونث به‌طور قابل توجهی با افزایش خطر استئونکروز فک مرتبط با دنوزوماب پس از کشیدن دندان در بیماران مبتلا به سرطان که دوزهای انکولوژیک دنوزوماب را مصرف می‌کردند، مرتبط می‌باشد و دوره‌های کوتاه مدت استراحت دارویی در برابر این عارضه محافظت ایجاد نمی‌کند.<sup>۲۰</sup> بررسی وجود التهاب پیش از کشیدن دندان در بیماران مبتلا به سرطان حائز اهمیت بسیار است و بر ریسک ابتلا به

## References

- Lončar Brzak B, Horvat Aleksijević L, Vindiš E, Kordić I, Granić M, Vidović Juras D, et al. Osteonecrosis of the Jaw. *Dentistry journal*. 2023;11(1):23.
- Zhang C, Shen G, Li H, Xin Y, Shi M, Zheng Y, et al. Incidence rate of osteonecrosis of jaw after cancer treated with bisphosphonates and denosumab: A systematic review and meta-analysis. *Special Care in Dentistry*. 2024;44(2):530-41.
- Liu F-C, Luk K-C, Chen Y-C. Risk comparison of osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients treated with bisphosphonates vs. denosumab: a multi-institutional retrospective cohort study in Taiwan. *Osteoporosis International*. 2023;34(10):1729-37.
- Kalita F, Gupta DS, Gehlot N, Mitra S, Singh S, Pillai SS. Osteonecrosis of the jaws: an update and review of literature. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*. 2023;22(2):344-51.
- Bensi C, Giovacchini F, Lomurno G, Eramo S, Barraco G, Tullio A. Quality of life in patients affected by medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Surgery , Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2021;132(2):182-9.
- Haviv Y, Geller Z, Mazor S, Sharav Y, Keshet N, Zadik Y. Pain characteristics in medication-related osteonecrosis of the jaws. *Supportive Care in Cancer*. 2021;29(2):1073-80.
- Lu J ,Hu D, Zhang Y, Ma C, Shen L, Shuai B. Current comprehensive understanding of denosumab (the RANKL neutralizing antibody) in the treatment of bone metastasis of malignant tumors, including pharmacological mechanism and clinical trials. *Frontiers in Oncology*. 2023;13:1133828.
- Diab DL, Watts NB. The use of denosumab in osteoporosis—an update on efficacy and drug safety. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2024;23(9):1069-77.
- Hasegawa S, Ikesue H, Satake R, Inoue M, Yoshida Y, Tanaka M, et al. Osteonecrosis of the jaw caused by denosumab in treatment-naïve and pre-treatment with zoledronic acid groups: a time-to-onset study using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database. *Drugs-Real World Outcomes*. 2022;9(4):659-65.
- Tagliamento M, Boutros C, Viansone A, Brau J-J, Descols P. Denosumab related osteonecrosis of the jaw: Unusual pattern with periosteal reaction. *European Journal of Cancer*. 2022;166:33-7.
- Qi W-X, Tang L-N, He A-N, Yao Y, Shen Z. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *International journal of clinical oncology*. 2014;19:403-10.
- Okuma S, Matsuda Y, Nariai Y, Karino M, Suzuki R, Kanno T. A retrospective observational study of risk factors for denosumab-related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases from solid cancers. *Cancers*. 2020;12(5):1209.
- Wick A, Bankosegger P, Otto S, Hohlweg-Majert B, Steiner T, Probst F, et al. Risk factors associated with onset of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab. *Clinical oral investigations*. 2022:1-14.
- Moon C, Kim H, Park JH, Park W, Kim HJ, Jung Y-S, et al. High-dose denosumab (Xgeva®) Associated Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): incidence and clinical characteristics in a retrospective analysis of 1278 patients. *Supportive Care in Cancer*. 2024;32(12):774.
- Bracchi P, Zecca E, Brunelli C, Miceli R, Tinè G, Maniezzi M, et al. A real-world study on the prevalence and risk factors of medication related osteonecrosis of the jaw in cancer patients with bone metastases treated with Denosumab. *Cancer Medicine*. 2023;12(17):18317-26.
- Kajizono M, Sada H, Sugjura Y, Soga Y, Kitamura Y, Matsuoka J, et al. Incidence and risk factors of osteonecrosis of the jaw in advanced cancer patients after treatment with zoledronic acid or denosumab: a retrospective cohort study. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2015;38(12):1850-5.
- Jung S, Kim J, Park JH, Kim K-Y, Kim HJ, Park W. A 5-year retrospective cohort study of denosumab induced medication related osteonecrosis of the jaw in osteoporosis patients. *Scientific reports*. 2022;12(1):8641.
- Hallmer F, Bjarnadóttir O, Götrick B, Malmström P, Andersson G. Incidence of and risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaw in women with breast cancer with bone metastasis: a population-based study. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2020;130(3):252-7.
- Egloff-Juras C, Gallois A, Salleron J, Massard V, Dolivet G, Guillet J, et al. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: A retrospective study. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2018;47(1):66-70.
- Hasegawa T, Ueda N, Yamada S, Kato S, Iwata E, Hayashida S, et al. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction and the effects of a short drug holiday in cancer patients: a multicenter retrospective study. *Osteoporosis international*. 2021;32:2323-33.
- Thomas JG, Ouanounou A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a narrative review of risk factors, diagnosis, and management. *Frontiers of Oral and Maxillofacial Medicine*. 2023;5.
- Tofé VI, Bagán L, Bagán JV. Osteonecrosis of the jaws associated with denosumab: Study of clinical and radiographic characteristics in a series of clinical cases. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2020;12(7):e676.

## Study of the frequency of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab

### Abstract

Received: 07 Apr. 2025 Revised: 13 Apr. 2025 Accepted: 14 May. 2025 Available online: 22 May. 2025

Elham Rajaei M.D.<sup>1</sup>  
Tina Vosoughi M.D.<sup>1,2\*</sup>  
Forough Nokhostin M.D.<sup>1</sup>  
Hojatollah Yousefimanesh  
D.D.S.<sup>3</sup>  
Mahnaz Parvazi M.D.<sup>1</sup>

1- Department of Internal  
Medicine, School of Medicine,  
Ahvaz Jundishapur University  
of Medical Sciences, Ahvaz,  
Iran.

2- Thalassemia &  
Hemoglobinopathy Research  
Center, Health Research  
Institute, Ahvaz Jundishapur  
University of Medical Sciences,  
Ahvaz, Iran.

3- Department of Periodontics,  
School of Dentistry, Ahvaz  
Jundishapur University of  
Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

\* Corresponding author: Department  
of Internal Medicine, School of  
Medicine, Ahvaz Jundishapur  
University of Medical Sciences,  
Ahvaz, Iran.  
Tel: +98-21-33750427  
E-mail: vosoughi.hto@gmail.com

**Background:** Osteonecrosis of the jaw has recently been reported in patients receiving denosumab for cancer treatment. Accordingly, the present study aimed to determine the frequency of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab.

**Methods:** In the present descriptive-analytical study, 62 cancer patients receiving denosumab who referred to the oncology clinic of Golestan and Shafa Hospitals in Ahvaz in 1403 were studied. The prevalence of osteonecrosis of the jaw among the studied patients was investigated and its relationship with predisposing factors, including gender, type of cancer, comorbidity, and dental caries status, was recorded and analyzed in a checklist.

**Results:** The prevalence of osteonecrosis of the jaw was 1.6%. There was no significant association between the incidence of osteonecrosis of the jaw and gender and comorbidities ( $P < 0.05$ ), but females showed a 38% higher probability of developing osteonecrosis of the jaw (95% confidence interval; 1.62-1.18,  $r = 1.386$ ). Breast cancer was the most common type of cancer among the study participants (61.3%), but no significant association was found between the incidence of osteonecrosis of the jaw and the incidence of the cancers studied ( $P$ -value=0.986). No significant association was found between the incidence of osteonecrosis of the jaw and dental caries ( $P$ -value=0.741). The odds of developing osteonecrosis of the jaw in patients with or without dental caries risk were reported to be 1.1 (95% confidence interval; 1.205-1.021,  $r = 1.109$ ).

**Conclusion:** Despite the lack of a significant association between the incidence of osteonecrosis of the jaw and various factors such as gender, type of cancer, comorbidities, and dental caries, there was evidence of a relative increase in the risk of osteonecrosis of the jaw in women with cancer treated with denosumab, which highlights the need for further investigation.

**Keywords:** cancer, denosumab, jaw, osteonecrosis.

Copyright © 2025 Rajaei et al. Published by Tehran University of Medical Sciences.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.