

© О.І. Ремез, Є.Я. Костенко, 2011

УДК 616.31:615.314-089:616.31-006

О.І. РЕМЕЗ, Є.Я. КОСТЕНКО

Ужгородський національний університет, стоматологічний факультет, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, Ужгород

ПРОБЛЕМИ ПРОФІЛАКТИКИ ОСТЕОНЕКРОЗУ ЩЕЛЕП ПРИ ЛІКУВАННІ МЕТАСТАТИЧНОЇ ХВОРОБИ КІСТОК БІСФОСФОНАТАМИ

Злоякісні новоутворення – одна з найважливіших проблем охорони здоров'я України, актуальність якої визначається постійним ростом ураження населення цією патологією. Поширеним явищем в онкології є метастазування пухлин в кістки скелету. Характерним явищем для остеолітичних метастазів є патологічні переломи кісток та гіперкальціємія, що виникають внаслідок резорбції кісткової тканини. Використання бісфосфонатів є найбільш ефективним у лікуванні остеолітичних метастазів у кістки. Ця група препаратів достовірно зменшує больовий синдром та гіперкальціємію, підтримує та покращує якість життя хворих. Одним із ускладнень прийому бісфосфонатів є виникнення остеонекрозу щелеп може виникати через 2-3 місяці після початку прийому бісфосфонатів та виявляється під час професійного огляду лікаря-стоматолога, часто поєднується з розвитком запалення та абсцесів слизової оболонки ротової порожнини. Незважаючи на те, що причинно-наслідковий зв'язок здається очевидним, механізм виникнення остеонекрозу щелеп, асоційованих з бісфосфонатами залишається не визначеним. Прийом бісфосфонатів може призводити до порушення балансу відновлення і руйнування кісток щелеп, особливо при проведенні хірургічних втручань і лікуванні зубів. Водночас, той факт, що більшість хворих звертається до лікаря-стоматолога вперше за медичною допомогою з маніфестним остеонекрозу щелеп, без сумніву, свідчить про актуальність цієї проблеми не тільки для онкологів, але й для стоматологів.

Ключові слова: остеонекроз щелеп, метастатична хвороба, бісфосфонати

Злоякісні новоутворення (ЗН) – одна з найважливіших проблем охорони здоров'я України, актуальність якої визначається постійним ростом ураження населення цією патологією, важкістю встановлення своєчасної діагностики, високою вартістю та складністю лікування, високим рівнем інвалідизації та летальності хворих.

За даними ряду авторів, поширеним явищем в онкології є метастазування пухлин в кістки скеле-

ту [1]. Цей прояв пухлинного процесу є одним з тих факторів, які значно знижують якість життя хворих.

Опорно-руховий апарат може бути об'єктом метастазування для багатьох злоякісних новоутворень. Однак найчастіше метастази в кісткову тканину простежуються при захворюваннях на рак молочної залози, простати, щитовидної залози. (таблиця) [2, 3].

Таблиця 1

Частота метастазування різних злоякісних новоутворень в кістки (на 100 хворих)

Злоякісне новоутворення	Частота метастазів у кістці
молочної залози	47-85
передміхурової залози	54-85
щитоподібної залози	28-60
нирок	33-40
легень	32-40
печінки	16
яєчників	9
стравоходу	5-7
прямої кишки	8-13
шийки матки	0

Клініка метастазів ЗН у кістки супроводжується больовим синдромом, який виникає внаслідок пухлинної інфільтрації нервових закінчень, збільшення внутрікісткового тиску, перелому, а також стимуляції нервових закінчень речовинами, які виділяються пухлинами. Характерним явищем для остеолітичних метастазів є патологічні переломи кісток та гіперкальціємія, що виникають внаслідок резорбції кісткової тканини. Використання бісфосфонатів є найбільш

ефективним у лікуванні остеолітичних метастазів в кістки.

Лікування метастазів ЗН в кістки має декілька напрямків:

1) **протиопухлинна терапія.** Як правило, мова йде про хіміотерапію, яка пригнічує ріст пухлинних клітин.

2) **променева терапія.** Застосовується як з лікувальною метою, так і для зменшення больового синдрому. При поодиноких метастазах у хребет

це досягається за рахунок регресії метастатичних вогнищ та зняття корінцевої симптоматики. При цьому період ремісії може бути достатньо довгим;

3) **медикаментозне лікування метастатичного ураження.** З цією метою застосовується декілька груп препаратів, з яких більш ефективними показали себе препарати з групи бісфосфонатів (аледронова к-та, ібандронова к-та, памидронова к-та, клодронова к-та, золедроновна к-та і т.д.).

На додаток до хіміотерапії, променевої терапії, гормонотерапії в останні роки при лікуванні хворих на рак грудної залози з метастазами в кістки використовують бісфосфонати [5, 6].

На сьогоднішній день використання бісфосфонатів є найбільш ефективним у лікуванні остеолітичних метастазів в кістки. Доведений певний лікувальний ефект при їх застосуванні у більшості хворих. Ця група препаратів достовірно зменшує больовий синдром та гіперкальціємію, підтримує та покращує якість життя хворих. Бісфосфонати у загальному добре переносяться. Лікування бісфосфонатами повинно починатись після встановлення діагнозу метастатичного ураження кісток і продовжуватись тривалий час, опираючись на поточні лікувальні рекомендації (навіть під час прогресії захворювання). За даними ряду авторів механізм зменшення больового синдрому пов'язаний з показниками активності остеокластів, що пояснює протибольовий ефект препаратів групи бісфосфонатів, які є хімічними інгібіторами активності остеокластів. Тривалість протибольового ефекту після проведеного лікування із застосуванням бісфосфонатів значно більша, ніж без їх застосування [7, 8].

Дані клінічних досліджень показують, що використання бісфосфонатів в ад'ювантній терапії може бути ефективним у профілактиці та лікуванні остеопору (СТІВЛ) [9, 10, 11, 12, 13, 14]. Крім того, дані доклінічних досліджень показують, що бісфосфонати можуть чинити протипухлинну дію, запобігаючи імплантації пухлинних клітин в кісткову тканину, викликаючи апоптоз пухлинних клітин, протидіючи чинникам росту, і характеризуються антиангіогенним ефектом. Останні клінічні випробування серед хворих на рак молочної залози свідчать, що використання золедроновної кислоти в ад'ювантному лікуванні раннього раку молочної залози може подовжити життя без хвороби у порівнянні з лікуванням без її застосування [15, 16, 17].

Одним із ускладнень прийому бісфосфонатів є виникнення остеонекрозу щелеп [18,19]. Остеонекроз щелеп (ОНЩ) – рідкісна, але важка патологія, яка виникає внаслідок тривалого прийому бісфосфонатів. ОНЩ проявляється у вигляді оголення кістки нижньої або верхньої щелепи, без тенденції до загоєння. За даними різних дослідників частота цього ускладнення складає від 2 до 10 випадків на 100 хворих, та залежить від багатьох факторів, зокрема від прийому конкрет-

ного препарату з групи бісфосфонатів [4]. ОНЩ може виникати через 2-3 місяці після початку прийому бісфосфонатів та виявляється під час професійного огляду лікаря-стоматолога, часто поєднується з розвитком запалення та абсцесів слизової оболонки ротової порожнини.

Перші повідомлення про остеонекроз щелеп у хворих, які отримували бісфосфонати, помітили лікарі Америки в 2002 році. Публікації про зв'язок між остеонекрозом щелепи і бісфосфонатами з'явилися в повідомленнях *R.E. Marx* у 2003 році і з часом все більше в літературі описуються випадки цього ускладнення, дослідження в цьому напрямку продовжуються [20, 21, 22, 23, 24].

За даними багатьох досліджень, ризик розвитку остеонекрозу на фоні терапії бісфосфонатами коливається від 1 до 13% в залежності від препарату, дози, тривалості застосування і наявності супутніх захворювань ротової порожнини. Ускладнення частіше виникають у нижній щелепі, ніж у верхній (у нижній щелепі – 80%, у верхній – 14%, в обох разом – 6 %). Нижня щелепа – це найбільш поширене місце випадкової локальної травми, особливо при стоматологічних процедурах [25,26,27,28].

Ретроспективний аналіз даних, отриманих дослідниками центру раку Андерсона у США, ОНЩ як рідкісне явище, першопочатково діагностується у хворих на рак молочної залози та м'яком'яку хворобу.

Незважаючи на те, що причинно-наслідковий зв'язок здається очевидним, механізм виникнення ОНЩ, асоційованих з бісфосфонатами залишається не визначеним. Було виявлено численні **фактори ризику** розвитку ОНЩ, асоційованого з бісфосфонатами, включаючи супутню терапію.

До них слід віднести:

1. Фактори ризику розвитку остеонекрозу щелеп:
 - онкологічне захворювання
 - протипухлинна терапія:
 - хіміотерапія
 - бевацизумаб
 - тривалий прийом бісфосфонатів
2. Фактори ризику, які залежать від зубів і щелеп:
 - м'які тканини і пошкодження кістки
 - екстракція зуба,
 - хірургічні втручання,
 - спонтанна втрата зубів
 - одонтогенні інфекції
 - погано припасовані зубні протези
 - погіршений загальний стан ротової порожнини
3. Застосування кортикостероїдів
4. Зловживання алкоголем
5. Нікотинова залежність
6. Наявність супутніх захворювань:
 - анемія

- діабет
- ожиріння
- ниркова недостатність
- ревматоїдний артрит
- імуносупресія

Фармакокінетика бісфосфонатів проявляється у їх зв'язуванні з поверхнею кісток та запобігають деструкції кісткової тканини остеобластами. Для ділянок кісток, що руйнуються це корисно, але діють препарати не вибірково, що може призвести до небажаних побічних ефектів. Здорова кісткова тканина в нормі постійно відновлюється з певною періодичністю. Враховуючи особливості кровопостачання та інервації, процес відновлення у кістках щелеп проходить швидше, за рахунок пришвидшеного метаболізму. Прийом бісфосфонатів може призводити до порушення балансу відновлення і руйнування кісток щелеп, особливо при проведенні хірургічних втручань і лікуванні зубів.

Хворим, які не можуть відмовитись від прийому бісфосфонатів через основне захворювання для зниження ризику розвитку остеонекрозу щелеп рекомендовано:

- 1) інформувати лікаря – стоматолога про початок прийому/прийом бісфосфонатів;
- 2) ретельно підбирати зубні протези, що знімаються;
- 3) регулярно та ретельно чистити зуби;
- 4) по можливості, віддавати перевагу не видавленню зубів, а обробці кореневих каналів [29,30].

Досі залишаються недослідженими чимало аспектів остеонекрозу щелеп. Це пов'язано з тим, що інформація про згадане захворювання базується в основному на ретроспективному аналізі невеликих за чисельністю статистичних груп. Зрозуміло, що проспективне вивчення такого проблемного питання пов'язане з певними труднощами. Головними з них є значний відрізок часу, необхідний для набору достатньої для статистичного аналізу кількості пацієнтів, незначною кількістю цієї нозологічної форми, а також зміни в підходах до діагностики та лікування, які

спостерігаються в процесі тривалого обстеження хворих [6].

Лікування ж цих пацієнтів здійснювалося й триває нині на основі знань, отриманих у ході загальної протизапальної терапії.

Як згадувалось раніше, остеонекроз щелеп не вважається розповсюдженою патологією, однак ця проблема становить інтерес із декількох причин. Так, хворі з ризиком виникнення остеонекрозу, спричиненого лікуванням раку певної локалізації, мають високий ризик виникнення перелому кісток.

Отже, остеонекроз щелепи не є звичним, але є серйозним побічним ефектом використання бісфосфонатів і кількість випадків залежить від тривалості впливу, починаючи з 5% серед пацієнтів, які лікувалися 4-12 місяців, і зростаючи до 7,7% з періодом лікування 37-48 місяців. Тому, враховуючи досягнення певних успіхів у протипухлинній терапії тривалість життя хворих подовжується, тому ризик виникнення ОНЩ зростає та може погіршити якість життя хворих.

Висновки. Таким чином, на основі аналізу джерел інформації можна стверджувати, що остеонекроз щелеп – це захворювання недостатньо вивчене. Дані літератури мають суперечливий характер. Не визначена епідеміологія виникнення й поширеності остеонекрозу щелеп. Що ж стосується особливостей клініки та діагностики ОНЩ, то в наш час мають місце різноманітні думки в джерелах інформації, які базуються щонайбільше на декількох десятках випадків. Водночас, той факт, що більшість хворих звертається до лікаря-стоматолога вперше за медичною допомогою з маніфестним ОНЩ, без сумніву, свідчить про актуальність цієї проблеми не тільки для онкологів, але й для стоматологів.

На підставі викладеного вище можна стверджувати, що аналіз особливостей клініки, діагностичних заходів, факторів прогнозу й варіантів профілактики ОНЩ є важливим і перспективним науково-практичним завданням.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Остеонекроз щелепи та використання, бісфосфонатів в ад'ювантному лікуванні раку молочної залози: мета—аналіз / Девід Маурі, Антоніс Валачис, Ільяс П. Полізоєс [та ін.] // Business Media, LLC. — 2009.
2. Рак в Україні 2006 — 2008 рр. Бюлетень Національного канцер—реєстру України. —2008. —№ 6.
3. Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial. / T. Saarto, C. Blomqvist, P. Virkkunen [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 19. — P. 10—17.
4. Allen M.R. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data / M.R. Allen, D.B. Burr // Journal of oral and maxillofacial surgery. — 2009. — Vol. 67. — P. 61—70.
5. Berenson J.R. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases / J.R. Berenson, L.S. Rosen, A. Howell [et al.] // Cancer. — 2001. — Vol. 91. — P. 1191—1200.
6. Bilezikian J.P. Osteonecrosis of the Jaw — Do Bisphosphonates Pose a Risk? / J.P. Bilezikian // The New Engl. J. of Med. — 2006. — Vol. 355. — P. 2278—2281.
7. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies / T. Fehm, V. Beck, M. Banys [et al.] // Gynecologic Oncology. — 2009. — Vol. 10. — P. 1095—6859.
8. Bisphosphonate—related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients / T.S. Lazarovici, R. Yahalom, S. Taicher [et al.] // J. Oral Maxillofac Surg. — 2009. — Vol. 67. — 850 p.

9. Bisphosphonates and jaw osteonecrosis in patients with advanced breast cancer. / G. Sanna, L. Preda, R. Bruschini [et al.] // *Ann. Oncol.* 2006.— Vol. 17, № 10.— P.1512—1516.
10. Comparison of the effects of intravenous pamidronate and oral clodronate on symptoms and bone resorption in patients with metastatic bone disease / S.P. Jagdev, O.P. Purohit, S. Heatley [et al.] // *Ann Oncol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 1433—1438.
11. Conte P. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens / P. Conte, V. Guarneri // *Oncologist.* — 2004. — Vol. 9.— P. 28—37.
12. Diel I.J. Oral daily ibandronate in women with metastatic breast cancer: a pooled safety analysis / I. J. Diel, J.J. Body, D. Tripathy // *Proc. ASCO.* — 2003. — Vol. 22. — P. 47.
13. Drake M.T. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice / M.T. Drake, B. L. Clarke, S.Khosla // *Mayo Clin Proc.* — 2008. — Vol. 83. — 1032 p.
14. Intravenous bisphosphonate therapy does not acutely alter nuclear bone scan results. / P.G. Morris, C.V. Poznak, S. Modi [et al.] // *Clin Breast Cancer.* — 2010. — Vol. 10, № 1. — P. 33—39.
15. Jaw avascular bone necrosis associated with long-term use of bisphosphonates. / G. Sanna, M.G. Zampino, G. Pelosi [et al.] // *Ann. Oncol.* — 2005. — Vol. 16. — 1208 p.
16. Maerevoet M. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates / M. Maerevoet, C. Martin, L. Duck // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 99—102.
17. Marx R.E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic / R.E. Marx // *J. Oral Maxillofac Surg.* — 2003. — Vol. 61. — P. 115—117.
18. Migliorati C. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long—term complication of bisphosphonate treatment / C. Migliorati, M. Siegel, L. Elting // *Lancet.* — 2006. — Vol. 7. — P. 508—514.
19. Migliorati C.A. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis / C.A. Migliorati // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21. — P.253—254.
20. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment / G. Ficarra, F. Beninati, I. Rubino [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* — 2005. — Vol. 32. — P.1123—1128.
21. Osteonecrosis of the maxilla: an unusual complication of prolonged bisphosphonate therapy a case report / B. Mehrotra, J. Fantasia, S. Nissel-Horowitz [et al.] // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol.22. — 795 p.
22. Pamidronate induces modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients / D. Santini, B. Vincenzi, G. Avvisati et al. // *Clin Cancer Res.* — 2002. — Vol. 8. — P. 1080—1084.
23. Paterson A. I. The Role of Bisphosphonates in Early Breast Cancer / A.I. Paterson // *The Oncologist.* — 2006. — Vol. 11. — P. 13—19.
24. Pogrel M.A. A case of maxillary necrosis / M.A. Pogrel, C. E. Miller // *J. Oral Maxillofac Surg.* — 2003. — Vol. 61. — P.489—493.
25. Rogers M.J. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates / M. J. Rogers // *Curr. Pharm. Des.* — 2003. — Vol. 9. — P. 2643—2658.
26. Serafini A.N. Therapy of metastatic bone pain / A.N. Serafini // *J. Nucl. Med.* — 2001. — Vol. 42. — P. 895—906.
27. Theriault R. L. The Role of Bisphosphonates in Breast Cancer / R.L. Theriault // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* — 2003. — Vol.1. — P. 232 — 241.
28. Vitte C. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast—mediated resorption / C. Vitte, H. Fleisch, H.L. Guenther // *Endocrinology.* — 1996. — Vol. 137. — P. 2324—2333.

Стаття надійшла до редакції 24.03.2011

O.I. REMEZ, Y.A. KOSTENKO

Uzhgorod national university. Stomatolohycal faculty. Department of surgical dentistry, Uzhgorod
 PREVENTION PROBLEMS OF JAW OSTEONECROSIS DURING TREATING OF BONES METASTATICAL
 DECEASE – WITH BIPHOSPHONATES – LITERATURE REVUE

Malignant neoplasms – is one of the most important problems of health-care in Ukraine – the urgency of which is determined by the constant increase of number of people affected by this pathology.

Widespread phenomenon in cancerology is tumour metastases into skeleton bones. Typical phenomenon for osteolytic metastases is fractures and hypercalcemia that appear as a result of resorption of bone tissue. Use of bisphosphonates is the most effective in treating of bones osteolytic metastases. This group of medicine reliably reduces pain syndrome and hypercalcemia supports and improves life quality of patients. One of the complications while taking the bisphosphonates is the rise of jaws osteonecrosis. Jaw osteonecrosis can appear in 2-3 month after taking the bisphosphonates and can be detected during professional medical examination of the dentist and is often combined with inflammation in progress and abscesses of mucous membrane of the mouth cavity. Despite the fact that cause-and-effect relation is obvious the mechanism of JON appearing associated with bisphosphonates – is remained to be not defined.

Taking bisphosphonates can cause the debalance in renewal and destruction of jaw bones especially during surgical operation and dental care.

At the same time the fact that majority of people consult a dentist for medical aid having JON undoubtedly confirms the urgency of this problem not only for oncologist but also for dentists.

Key words: jaw osteonecrosis, bisphosphonates, metastatical decease