

АНАЛІЗ ЕТІОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ ВИНИКНЕННЯ ОСТЕОНЕКРОЗУ ЩЕЛЕП У ХВОРИХ НА РАК ПІСЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ОСНОВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

Є.Я. Костенко, О.І. Цигика, Я.І. Немеш

Ужгородський національний університет,
стоматологічний факультет
Кафедра ортопедичної стоматології

Резюме. У статті представлено аналіз науково-медичних видань, присвячених дослідженню закономірності виникнення остеонекрозу щелеп як ускладнення після комплексного лікування злоякісних новоутворень. Зібрано науково-медичні дані вітчизняних і зарубіжних авторів на дану тему. Проведено аналіз факторів, які сприяють виникненню остеонекрозу.

Ключові слова: остеонекроз щелеп (ОНЩ), злоякісні новоутворення, метастатична хвороба кісток, бісфосфонати, причини виникнення.

АНАЛИЗ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ОБРАЗОВАНИЯ ОСТЕОНЕКРОЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Е.Я. Костенко, О.И. Цигика, Я.И. Немеш

Резюме

В статье представлен анализ научно-медицинских изданий, посвященных исследованию закономерности возникновения остеонекроза челюстей как осложнения после комплексного лечения злокачественных новообразований. Собраны научно-медицинские данные отечественных и зарубежных авторов на данную тему. Проведен анализ факторов, которые сопутствуют возникновению остеонекроза.

Ключевые слова: остеонекроз челюстей (ОНЧ), злокачественные новообразования, метастатическая болезнь кости, бисфосфонаты, причины возникновения.

AN ANALYSIS OF THE ETIOLOGICAL FACTORS OF THE APPEARANCE OF JAW OSTEONECROSIS IN CANCER PATIENTS AFTER THE COMPLEX TREATMENT OF THE MAIN DISEASE

Y. Kostenko, O. Tsyhyka, Y. Nemesh

Summary

The article presents an analysis of the scientific-medical publications dedicated to the study of the regularities of the appearance of jaw osteonecrosis as a complication after the complex treatment of malignant tumours.

The scientific-medical topic related data reported by both foreign and native authors have been collected. The analysis of the trigger factors for the development of jaw osteonecrosis has been performed.

Key words: jaw osteonecrosis, biphosphonates, metastatical disease, bone metastases, malignant tumours, etiological factors.

ВСТУП

За даними Міністерства охорони здоров'я України, поширеність захворювання на злоякісні новоутворення (ЗН) безперервно зростає. С.М. Гордиєнко звертає увагу на те, що щорічно у світі реєструється близько шести мільйонів нових випадків ЗН. Смертність від онкопатології у світі займає друге місце після захворювань серцево-судинної системи. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 2020 року ЗН вийдуть на перше місце, а за даними Американської асоціації госпіталів це станеться вже за п'ять років [1].

Однією із властивостей перебігу онкозахворювань є розвиток віддалених метастазів. Зокрема для деяких форм ЗН характерне виникнення метастазів у кістці. За даними Американської асоціації клінічної онкології – ASCO (найавторитетніша міжнародна організація в цій галузі), їх частота коливається аж до 85 % залежно від форми й перебігу онкопатології [2].

T. Saarto, J.R. Berenson, P. Conte, I.J. Diel et al. стверджують, що позитивна динаміка в лікуванні метастатичної хвороби кісток спостерігається при використанні препаратів групи бісфосфонатів (золедронат (зомета), клондронат (бонифос), ібандронат (бондронат) і памідронат (аредія), що попереджають гіпокальціємію, зменшують кількість переломів і знижують больові відчуття [3, 4, 5, 6].

Проте, як зауважують J.R. Berenson і P. Conte, прийом бісфосфонатів у 2–10 % випадків може викликати важке ускладнення – розвиток остеонекрозу щелеп (ОНЩ). Механізм виникнення даної патології залишається, за оглядом літератури, невідомим, і тому, аналізуючи перебіг і симптоматику остеонекрозу щелеп, можна зробити висновок, що дане питання є надзвичайно актуальним як для лікарів-онкологів, так і для стоматологів.

Метою роботи є аналіз інформації друкованих медичних видань про дослідження етіологічних чинників виникнення остеонекрозу щелеп (ОНЩ) на тлі прийому бісфосфонатів і пошуку методів лікування та профілактики даного захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проводився огляд літературних даних за допомогою пошукових систем Google Scholar і MEDLINE на тему дослідження. Критеріями пошуку були наукові публікації, що стосуються теми бісфосфонатів, метастатичної хвороби кісток та остеонекрозу щелеп, асоційованого із прийомом бісфосфонатів. Пошук літературних даних проводився в часовому проміжку від 2003 до 2012 року.

РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

Б.Т. Білинський та співавтори стверджують, що злоякісні новоутворення щорічно призводять до смерті понад 5 млн осіб у світі [7]. Ця патологія, на жаль, має тенденцію до зростання.

Як зауважує І.Б. Щепотін, в Україні за останні десять років кількість хворих зі злоякісними процесами зростає в 1,6 разу [8]. За даними канцерреєстру України, щорічно захворюють на рак до 160 тисяч осіб і помирають від цієї недуги близько 100 тисяч осіб. Однією із властивостей перебігу злоякісних новоутворень (ЗН) є розвиток віддалених метастазів. При певних видах ЗН зустрічається утворення метастазів у кістках, що як наслідок викликає розвиток деструктивних змін у кістковій тканині. Згідно із клінічними рекомендаціями ESMO та ASKO, є чотири основні форми лікування метастазів у кістках. До них відносяться оперативні втручання, радіо- та хіміотерапія, а також лікування бісфосфонатами.

На думку А.Н. Serafini, найчастіше утворення метастазів у кістках спостерігається при злоякісних новоутвореннях молочної, передміхурової та щитоподібної залоз [3].

За словами М.І. Rogers, бісфосфонати – це клас лікарських препаратів, створених на основі неорганічних пірофосфатів – засобів, що впливають на структуру та мінералізацію кісток [10].

На сьогодні існує три покоління бісфосфонатів, які відрізняються між собою структурою бокового ланцюга й

антирезорбтивною активністю, яка визначається *in vitro*. Згідно з результатами доклінічних досліджень, препарати третього покоління мають більшу активність, однак у клінічних дослідженнях не підтверджується наявність вираженої кореляції між активністю та протибольовим ефектом [11, 12, 13].

Бісфосфонати – група препаратів, що попереджають утрату кісткової маси. Механізм дії: гальмують руйнівний вплив остеокластів. Дана група препаратів запобігає руйнуванню кісткової тканини, попереджає гіпокальціємію, що у свою чергу сприяє збереженню структури кістки та зменшенню кількості переломів, а також знижує больові відчуття, спричинені метастазами [14, 15].

Бісфосфонати також можуть застосовуватися для лікування мієломної хвороби та остеопорозу кісток, не пов'язаного з онкологічними захворюваннями. Із препаратів групи бісфосфонатів найчастіше використовуються золедронат, алендронат, памідронат, клодронат, ріседронат та їх комбінації.

J.J. Body, R.E. Coleman, C.A. Migliorati et al. відмічають, що одним з ускладнень при прийомі бісфосфонатів є виникнення остеонекрозу щелеп [14, 15, 16, 17].

Остеонекроз щелеп (ОНЩ) – патологічний процес, що супроводжується резорбцією кістки внаслідок порушення її кровопостачання та змін в її структурі. Незважаючи на те що бісфосфонати призупиняють розвиток метастазів у кістці, вони мають властивість ослаблювати структуру кісток щелеп.

Перші повідомлення про остеонекроз щелеп у хворих, які приймали бісфосфонати, помітили лікарі Америки у 2002 році. На той час бісфосфонати застосовувались онкологами США близько десяти років. Публікації про зв'язок між остеонекрозом щелепи та бісфосфонатами з'явилися у повідомленнях R.E. Marx у 2003 році, і з часом усе більше в літературі описуються випадки цього ускладнення (Since then over a dozen series of cases has been reported). Дослідження в цьому напрямі продовжуються [14, 16, 18, 19, 20]. У літературі даний феномен уперше був описаний М.А. Pogrel et al. у 2003 році в Північній Америці. Із цього моменту розпочався аналіз факторів, що сприяють виникненню остеонекрозу щелеп. Вивчення та дослідження даної проблеми продовжуються й надалі [19].

■ Препарат и способ введения

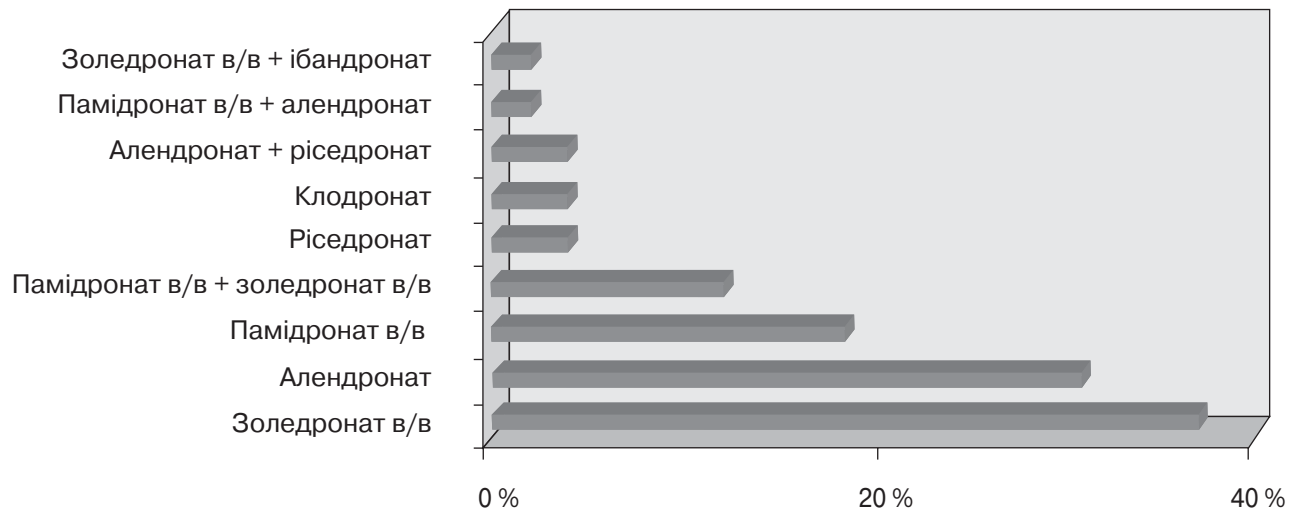


Рис. 1. Група бісфосфонатів.

За даними С. Migliorati, M. Siegel, L. Elting, основним ініціюючим фактором розвитку ОНЩ є екстракція зубів під час лікування хвороби періодонту, а також механічні травми, що пошкоджують цілісність кістки. Проте інколи зустрічаються випадки спонтанного розвитку ОНЩ [16].

У даній статті ми збрали статистичні дані і провели аналіз факторів, що сприяють розвитку ОНЩ. При аналізі загальних статистичних даних дослідників M.A. Pogrel, R.E. Marx, C. Migliorati, M. Siegel, R.E. Coleman, J.J. Vody et al. на перший погляд може здатися, що ОНЩ – рідкісний прояв і не є проблемою загалом. На думку цих авторів, частота розвитку ОНЩ при лікуванні остеопорозу становить один випадок на 10000 осіб населення. А ось ризик виникнення ОНЩ при мієломній хворобі становить 1:10. Аналізуючи дані їх досліджень, можна зробити висновок, що одним з вирішальних факторів, що сприяє виникненню ОНЩ при лікуванні препаратами групи бісфосфонатів, є різні інвазивні втручання в ротову порожнину, зокрема екстракція зубів [14, 16, 18, 19, 20].

У 2007 році Т. Mavrokokki et al. провели опитування пацієнтів, які проживають на території Австралії та проходили лікування бісфосфонатами.

Вік опитуваних пацієнтів склав у середньому 66,8 року.

Частота ОНЩ у жінок становила 55 %, у чоловіків – 45 % [22].

Захворювання, при яких проводилось лікування бісфосфонатами, – метастази в кістці (45 %), мієломна хвороба (27 %), остеопороз (23 %) і хвороба Паджета (5 %).

Препарати групи бісфосфонатів, якими проводилось лікування, – золедронат в/в (38 %), алендронат (26 %), памідронат в/в (18 %), памідронат в/в + золедронат в/в (11 %), ріседронат (2 %), клондронат (2 %), алендронат + ріседронат (2 %), памідронат в/в + алендронат (1 %), золедронат в/в + ібандронат (1 %) [22] (рис. 1).

При внутрішньовенному введенні препаратів зростає ризик розвитку ОНЩ порівняно з їх пероральним прийомом. Вирішальним фактором є також тривалість прийому препарату. Наприклад, до виникнення ОНЩ при пероральному прийомі препарату проходить до кількох років з початку застосування. При внутрішньовенному застосуванні бісфосфонатів протягом 4–12-ти місяців частота ОНЩ становила 5 % і зростала до 7,7 % при застосуванні препарату впродовж 37–48-и місяців [22] (рис. 2).

Згідно зі статистичними даними С. Migliorati, G. Sanna, M.G. Zampino, R.E. Marx, B. Mehrotra, J. Fantasia, G. Ficarra, F. Beninati, I. Rubino et al., серед усіх пацієнтів ОНЩ ураження нижньої щелепи зустрічається у 80 % пацієнтів, остеонекроз верхньої щелепи – у 14 % і в 6 % – ОНЩ обох щелеп. Нижня щелепа – це найбільш поширене місце випадкової локальної травми, особливо при стоматологічних процедурах. Вплив стоматологічних маніпуляцій і стану ротової порожнини на виникнення ОНЩ: видалення зуба – 73 %, протезування – 5 %, переломи щелеп – 1 %, спонтанне виникнення – 21 % [16, 23, 24, 25, 26] (рис. 3).

У таблиці Hoff A.O., Toth V.B., Altundag K. et al. указують ступінь вираження симптомів при ОНЩ і частоту їх проявів [17] (табл.).

За даними Hoff A.O., Toth V.B., Altundag K. et al., в онкології використовуються три типи лікування: без хірургічних втручань (комплекс) (23 %), симптоматична терапія (39 %), хірургічне лікування (34 %).

Результати лікування – припинення розвитку процесу (23 %), прогресування процесу (70 %), летальний кінець, який настає у зв'язку із прогресуванням метастатичної хвороби кісток [17].

ОНЩ у пацієнтів з курсом лікування бісфосфонатами

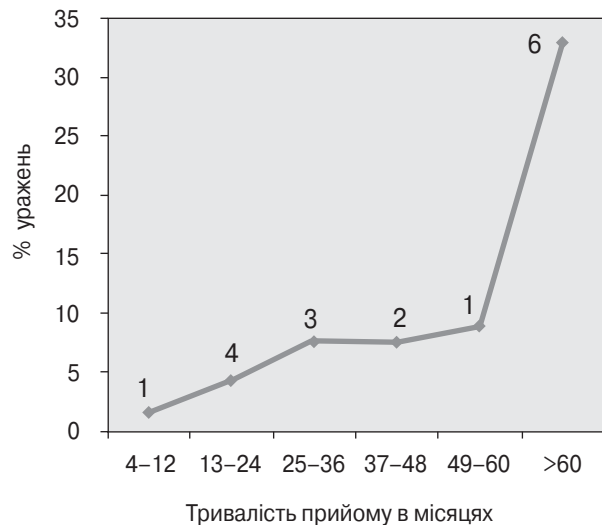


Рис. 2. ОНЩ у пацієнтів з курсом лікування бісфосфонатами.

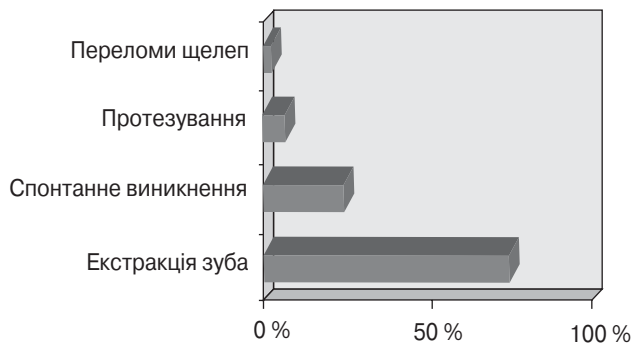


Рис. 3. Причини виникнення остеонекрозу.

За даними джерел науково-медичної інформації, ризик розвитку остеонекрозу на тлі терапії бісфосфонатами коливається від 1 до 13,5 % у залежності від препарату, дози, тривалості застосування й наявності супутніх захворювань ротової порожнини [6, 13, 14, 15, 16, 17].

ВИСНОВКИ

ОНЩ є ускладненням після лікування хворих препаратами групи бісфосфонатів. Хоча даний патологічний процес не є частим, проте його прояви є надзвичайно сильними. Даний патологічний процес вивчається дослідниками порівняно недовго. Феномен механізму розвитку ОНЩ при лікуванні бісфосфонатами нез'ясований і досі, зокрема той факт, що при покращенні загального стану всіх кісток опорно-рухового апарату настає резорбція кісток щелеп. Першими проявами є оголення кістки, больовий синдром, що в подальшому ускладнюється виникненням нориць і секвестрів, інфекцією м'яких тканин ротової порожнини та інфекційним ураженням тканин шиї.

Симптоми та ступінь вираження

Симптоми	Ступінь вираження	Частота у %
оголення кістки, слабкий біль	слабке вираження	29
оголення кістки, сильні болі, періодичні інфекції м'яких тканин	помірне вираження	12
оголення кістки, виникнення секвестрів, гострий тривалий біль, патологічні переломи, орофациальні нориді, гострі шийні інфекції, утрата ваги	гостре вираження	59

Ризик розвитку ОНЩ значно зростає при незадовільному стані ротової порожнини. Основними причинами виникнення ОНЩ є хвороби періодонту, екстракція зубів, механічні ушкодження щелеп. Екстракція зуба може підвищити ризик виникнення ОНЩ до 13,5%. Подібний огляд і необхідне стоматологічне лікування значно знизили частоту розвитку остеонекрозу щелеп.

На нашу думку, більш тісна співпраця лікарів-онкологів з лікарями-стоматологами покращить результати лікування хворого та знизить ризик розвитку ускладнень.

Також слід більше вивчати умови та причини ОНЩ, як індукованих стоматологічними захворюваннями, так і спонтанних. Саме слабке вивчення проблематики не дає лікарям повного спектра уяви про даний патологічний процес та ускладнює раціональну профілактику й лікування ОНЩ.

ЛИТЕРАТУРА

- С.М. Гордієнко, канд. мед. наук, позаштатний експерт ВООЗ України по зв'язках зі ЗМІ, г. Київ. Онкологічне захворювання в Україні. Парламентське слухання // Здоров'я України, № 91, 2004.
- A.O. Hoff, B.B. Toth, K. Altundag et al. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. ASCO Annual Meeting Proceedings (post meeting edition) // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 24. – P. 8528.
- T. Saarto, C. Blomqvist, P. Virkkunen et al. 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 // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 19. – P. 10–1713.
- Berenson J.R., Rosen L.S., Howell A. et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases // Cancer. – 2001. – Vol. 91. – P. 1191–1200.
- Conte P., Guarneri V. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens // Oncologist. – 2004. – Vol. 9. – P. 28–37.
- Diel I.J., Body J.J., Tripathy D. Oral daily ibandronate in women with metastatic breast cancer: a pooled safety analysis // Proc ASCO. – 2003. – Vol. 22. – P. 47.
- Б.Т. Білінський, Ю.М. Стернюк, Я.В. Шпарик. Онкологія. Підручник. – Третє видання. – Київ: Здоров'я. – 2004.
- И.Б. Щелотин. Современные подходы к диагностике и лечению больных раком молочной железы. – Мистецтво лікування, 2010, с. 237–345.
- Serafini A.N. Therapy of metastatic bone pain. // J. Nucl. Med. – 2001, Vol. 42. – P. 895–906.
- Rogers M.J. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates // Curr. Pharm. Des. – 2003. – Vol. 9. – P. 2643–2658.
- Coleman R.E. Management of bone metastases // The Oncologist. – 2000, 5: 463–470.
- D. Santini, U. Vespasiani Gentilucci, B. Vincenzi et al. // The antineoplastic role of bisphosphonates: from basic research to clinical evidence / Ann. Oncol. – 2003. – Vol. 14. – P. 1468–1476.
- Too Much, Too Little, Too Late to Start Again? Assessing the Efficacy of Bisphosphonates in Patients with Bone Metastases from Breast Cancer / M. Clemons, G. Dranitsaris, D. Cole et al. // The Oncologist. – 2006. – Vol. 11. – P. 227–233.
- Body J.J., Mancini J. Bisphosphonates for cancer patients: why, how, when // Support Care Cancer. – 2002. – Vol. 10. – P. 399–407.
- Coleman R.E. Skeletal complications of malignancy // Cancer. – 1997. – Vol. 80. – P. 1588–1594.
- 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.
- Migliorati C.A. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis / C.A. Migliorati // J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 21. – P. 253–254.
- G. Sanna, L. Preda, R. Bruschini et al. // Bisphosphonates and jaw osteonecrosis in patients with advanced breast cancer / Ann. Oncol. – 2006. – Vol. 17 (10). – P. 1512–6.
- T. Fehm, V. Beck, M. Banys et al. // Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies / Gynecologic Oncology. – 2009. – Vol. 10. – P. 1095–6859.
- T.S. Lazarovici, R. Yahalom, S. Taicher et al. // Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients / J. Oral Maxillofac. Surg. – 2009. – Vol. 67. – P. 850.
- M.A. Pogrel. A case of maxillary necrosis / M.A. Pogrel, C.E. Miller // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2003. – Vol. 61. – P. 489–493.
- Tony Mavrokokki, BDS, Andrew Cheng, BDS, † Brien Stein, MBBS, FRACP, ‡ and Alastair Goss, DDSC, FRACDS (OMS), FICD. Nature and Frequency of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws in Australia.
- G. Sanna, M.G. Zampino, G. Pelosi et al. // Jaw avascular bone necrosis associated with long-term use of bisphosphonates / Ann. Oncol. – 2005. – Vol. 16. – P. 1208.
- Marx R.E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2003. – Vol. 61. – P. 1115–1117.
- B. Mehrotra, J. Fantasia, S. Nissel-Horowitz et al. // Osteonecrosis of the maxilla: an unusual complication of prolonged bisphosphonate therapy a case report / Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 22. – P. 795.
- G. Ficarra, F. Beninati, I. Rubino et al. // Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment / J. Clin. Periodontol. – 2005. – Vol. 32. – P. 1123–1128.
- Hoff A.O., Toth B.B., Altundag K. et al. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. ASCO Annual Meeting Proceedings (post meeting edition) // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 24. – P. 8528.