

Οστεονέκρωση των γνάθων σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που λαμβάνουν θεραπεία με διφωσφονικά

ΜΑΡΙΑ ΣΕΡΕΤΗ¹, ΙΩΑΝΝΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ²

¹Αναπληρώτρια Διευθύντρια Οδοντιατρικού Τμήματος ΓΝ Λάρισας, ²Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής ΓΝ Βόλου

Περίληψη

Τα διφωσφονικά φάρμακα χρησιμοποιούνται ολιγόενα και περισσότερο για την πρόληψη ή την αντιμετώπιση των σκελετικών επεισοδίων σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά (π.χ. πολήλαπλό μυέλωμα, καρκίνος του μαστού, καρκίνος του προστάτη).

Από το 2003 που για πρώτη φορά συσχετίστηκε η λήψη διφωσφονικών με την οστεονέκρωση των γνάθων έχουν αναφερθεί στην παγκόσμια βιβλιογραφία πολυάριθμα περιστατικά.

Η αντιμετώπιση του συγκεκριμένου τύπου οστεονέκρωσης αποδείχθηκε δύσκολη, μακροχρόνια και με αμφίβολη αποτελεσματικότητα. Αυτή η επιπλοκή επιβαρύνει ακόμη περισσότερο τον ήδη βεβαρημένο καρκινοπαθή και έχει δραματική επίπτωση στην ποιότητα της ζωής του.

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι να τονιστεί η ανάγκη ενημέρωσης, τόσο των ασθενών με καρκίνο του προστάτη που λαμβάνουν διφωσφονικά, όσο και των ιατρών για τον κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης των γνάθων, και να προταθούν κλινικές οδηγίες για την πρόληψη, την πρόωπη διάγνωση, την αντιμετώπιση και θεραπεία αυτής της κατάστασης.

Εισαγωγή

Η οστεονέκρωση των γνάθων (ΟΝΓ) είναι μια νέα νοσολογική οντότητα-επιπλοκή σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν διφωσφονικά. Η συσχέτιση της οστεονέκρωσης των γνάθων και της ενδοφλέβιας λήψης διφωσφονικών φαρμάκων έγινε για πρώτη φορά το 2003¹.

Τα διφωσφονικά αναστέλλουν τη λειτουργία των οστεοκλαστών, προάγουν την απόπτωσή τους, αναστέλλουν τη διαφοροποίηση των αρχέγονων κυττάρων του μυελού των οστών σε οστεοκλάστες και έχουν αντι-αγγειογενετική δράση^{2,3}.

Οι θεραπευτικές ενδείξεις των διφωσφονικών είναι η πρόληψη των συμβαμάτων που σχετίζονται με το σκελετό σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά και η υπερασβεστιαμία που προκαλείται από όγκο^{4,5}.

Στην Ουρολογία τα διφωσφονικά δίνονται σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και οστική νόσο για την πρόληψη ή/και καθυστέρηση των σκελετικών επεισοδίων⁶.

Επειδή η χρήση των διφωσφονικών ολιγόενα αυξάνει, όπως επίσης και οι αναφορές στη διεθνή αλλή και ελληνική βιβλιογραφία περιπτώσεων οστεονέκρωσης των γνάθων, κρίνεται σκόπιμη η πρόταση προληπτικού πρωτοκόλλου με σκοπό την ελάττωση της πιθανότητας εμφάνισης οστεονέκρωσης των γνάθων σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που λαμβάνουν διφωσφονικά, καθώς επίσης και θεραπευτικού πρωτοκόλλου για ασθενείς με κλινική οστεονέκρωση της γνάθου που ήδη λαμβάνουν διφωσφονικά. Η καλύτερη μέχρι στιγμής προσέγγιση στην αντιμετώπιση της ΟΝΓ είναι η πρόληψη.

Κλινική παρουσίαση και διάγνωση της οστεονέκρωσης των γνάθων

Η οστεονέκρωση των γνάθων εντοπίζεται

συχνότερα στην κάτω γνάθο (70%). Μπορεί να παραμείνει ασυμπτωματική για αρκετές εβδομάδες ή μήνες και μπορεί να αναγνωριστεί μόνο από την παρουσία εκτεθειμένου οστού στη στοματική κοιλότητα. Αυτή η βλάβη γίνεται συμπτωματική όταν η περιοχική μολυνθεί δευτερογενώς ή όταν υπάρξει τραύμα στους μαλακούς ιστούς από τα εξεχέλη του εκτεθειμένου οστού.

Τα τυπικά σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν: πόνο, οίδημα και φλεγμονή των μαλακών μορίων, αύξηση της κινητικότητας των δοντιών και εκτεθειμένο οστό, το οποίο μπορεί να εμφανιστεί αυτόματα ή, συχνότερα, στο σημείο προηγουμένης εξαγωγής δοντιού. Μερικοί ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν μη τυπικά συμπτώματα, όπως αιμωδία, αίσθημα βάρους ή δυσαισθησίες.

Συμπτώματα που μπορεί να εμφανιστούν πριν την ανάπτυξη κλινικής οστεονέκρωσης περιλαμβάνουν μια ξαφνική αλλοίωση στην κατάσταση του περιοδοντίου και του στοματικού βλεννογόνου και ανεπάρκεια επούλωσής του, αδιάγνωστος στοματικός πόνος, εύσειστα δόντια και φλεγμονή των μαλακών μορίων.

Εάν υποπτευθεί κανείς οστεονέκρωση πρέπει να παραπέμψει τον ασθενή σε γναθοχειρουργό ή οδοντίατρο που μπορεί να διαγνώσει και να αντιμετωπίσει την οστεονέκρωση της γνάθου. Στη διάγνωση βοηθά η πανοραμική ακτινογραφία και η αξονική τομογραφία, ώστε να αποκλειστούν άλλα αίτια (κύστεις, έγκλειστοι οδόντες). Μικρά ενδοστοματικά φίλμ μπορεί να χρησιμοποιηθούν για να δείξουν πολύ μικρές αλλοιώσεις του οστού.

Βιοψία θα πρέπει να γίνεται μόνο εάν υποπτευόμαστε μεταστατική νόσο. Σε αυτή την περίπτωση κάνουμε και μικροβιακές καλλιέργειες που μπορεί να αναγνωρίσουν το παθολόγο αίτιο δευτερογενούς φλεγμονής.

Δυσνητικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οστεονέκρωσης των γνάθων.

Οι ακριβείς παράγοντες κινδύνου για την οστεονέκρωση των γνάθων δεν έχουν αναγνωρισθεί. Πιθανοί παράγοντες κινδύνου είναι:

- Η εξαγωγή δοντιού, οι οδοντοφατνιακές φλεγμονές και το τραύμα της στοματικής κοιλότητας
- Η ταυτόχρονη χημειοθεραπεία ή θεραπεία με κορτικοστεροειδή⁷
- Η συνυπάρχουσα περιοδοντική νόσος, η κατάχρηση αλκοόλ, το κάπνισμα, η κακή διατροφή και η κακή στοματική υγιεινή.

Προληπτικά μέτρα πριν την έναρξη θεραπείας με διφωσφονικά

- Πλήρης οδοντιατρική, στοματολογική και ακτινογραφική αξιολόγηση του ασθενούς
- Ολοκλήρωση όλων των απαραίτητων οδοντιατρικών εργασιών με επιθετική στρατηγική (δόντια με πτωχή-αμφίβολη πρόγνωση εξαγονται).
- Έλεγχος εφαρμογής τεχνικών οδοντοστοιχιών, αναγόμωση με μαλακά υλικά
- Εκπαίδευση του ασθενούς στη σωστή στοματική υγιεινή και αναφορά των συμπτωμάτων στον ιατρό.

Οδοντιατρική αντιμετώπιση ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με διφωσφονικά

- Τακτικός έλεγχος της στοματικής κοιλότητας, ανά τρίμηνο.
- Διατήρηση εξαιρετικής στοματικής υγιεινής, προσεκτικός περιοδοντικός καθαρισμός και εφαρμογή φθορίωσης.
- Τακτικός έλεγχος και αναπροσαρμογή των τεχνικών οδοντοστοιχιών. Επιμελής καθαρισμός και αφαίρεση τους πριν τον ύπνο.
- Αποφυγή διαλυμάτων για στοματική πλύση που περιέχουν αλκοόλη.
- Αποφυγή κάθε είδους χειρουργικών επεμβάσεων στη στοματική κοιλότητα (αποφεύγονται οι εξαγωγές και προτιμώνται συντηρητικότερες μέθοδοι).

Θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με οστεονέκρωση των γνάθων

Οι ασθενείς αυτοί παραπέμπονται σε γναθοχειρουργό ή εξειδικευμένο οδοντίατρο. Η αντιμετώπιση του συγκεκριμένου τύπου οστεονέκρωσης αποδείχθηκε δύσκολη και μακροχρόνια. Σε γενικές γραμμές η προσπάθεια είναι συντηρητική, με χορήγηση αντιβίωσης και στοματικού αντισηπτικού διαλύματος (Chlorexil 0,12%). Η χειρουργική θεραπεία (χειρουργικός καθαρισμός, οστεοπλαστική) γίνεται μόνο σε μη ανταπόκριση στην συντηρητική θεραπεία και είναι αμφίβολης αποτελεσματικότητας.

Συζήτηση

Οι επιπλοκές που σχετίζονται με τις οστικές μεταστάσεις του καρκίνου του προστάτη μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική νοσηρότητα, συμπεριλαμβανομένων του έντονου οστικού άλγους, των παθολογικών καταγμάτων, της συμπίεσης του νωτιαίου μυελού και της υπερασβεστιαμίας^{8,9}. Η αποτελεσματικότητα των διφωσφονικών στην πρόληψη ή ελάττωση αυτών των επιπλοκών έχει πολήλαπλώς τεκμηριωθεί^{10,11}, όπως επίσης και η προληπτική τους δράση στην ελάττωση της οστικής μάζας κατά τον ανδρογονικό αποκλεισμό^{12,13}.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των διφωσφονικών είναι σπάνιες και περιλαμβάνουν πυρετό ή γριπώδη συνδρομή, επηρεασμό της νεφρικής λειτουργίας και υπερασβεστιαμία¹⁴.

Η οστεονέκρωση των γνάθων είναι μία επιπλοκή της χρήσης των διφωσφονικών που μπορεί να πάρει χρόνια για να εμφανιστεί, να αναγνωριστεί κλινικά, αλλή και για να μην παρεξηγηθεί με άλλη νόσο ή αιτιολογία¹⁵.

Η εμπειρία από την διεθνή βιβλιογραφία έδειξε ότι οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου αυτής της επιπλοκής είναι η διάρκεια της θεραπείας και η αθροιστική δόση των διφωσφονικών αφενός^{16,17} και οι επεμβατικές οδοντιατρικές πράξεις και η παρουσία προϋπάρχουσας οδοντικής νόσου αφετέρου^{17,18}.

Η ΟΝΓ δεν παρατηρήθηκε με όλη τους τους τύπους των διφωσφονικών, αλλή μετά από ενδοφλέβια χορήγηση των αζωτούχων διφωσφονικών pamidronate και zoledronic acid. Ο Durie και συν.¹⁹ αναφέρουν ότι ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος με το zoledronic acid από ότι με το pamidronate. Πιθανή εξήγηση μπορεί να είναι η μεγαλύτερη ανασταθτική

ικανότητα του πρώτου στην οστική αποδόμηση²⁰ αλλή και η εντονότερη αντιαγγειογενετική του δράση²¹.

Δυστυχώς, σε πρόσφατες μελέτες, αναφέρθηκαν και περιπτώσεις εμφάνισης ΟΝΓ μετά τη λήψη διφωσφονικών από του στόματος²². Καθώς οι μελέτες συνεχίζονται, μένει στο μέλλον αυτό το ενδεχόμενο να τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η θεραπεία με διφωσφονικά παρουσιάζει κλινικά οφέλη και έχει βελτιώσει την πρόγνωση των κακοήθων νοσημάτων αλλή και την ποιότητα ζωής των ασθενών^{23,24}. Από την άλλη, η νοσηρότητα των ασθενών που παρουσιάζουν ΟΝΓ έχει αποδειχθεί πολύ σημαντική.

Με δεδομένα ότι τα διφωσφονικά παραμένουν στα οστά σε μεγάλες συγκεντρώσεις για μακρά περίοδο χρόνου²⁵, η χορήγησή τους ολιόενα είναι συχνότατη στην κοινωνία μας λόγω πτωχής στοματικής υγιεινής, κρίνεται απαραίτητο το αυξημένο ενδιαφέρον των θεραπόντων ιατρών αλλή και των οδοντιότρων για αυτή την επιπλοκή. Αυτό εξάλλου τονίζεται με έμφαση και στις νέες οδηγίες της φαρμακευτικής εταιρείας που παράγει το pamidronate και το zoledronic acid²⁶.

Συμπέρασμα

Η πλήρης αποτροπή της οστεονέκρωσης των γνάθων δεν είναι επί του παρόντος δυνατή. Όμως, η εφαρμογή του προληπτικού πρωτοκόλλου που αναφέρεται ελαττώνει την πιθανότητα εμφάνισης της, ενώ και στην περίπτωση παρουσίας οστεονέκρωσης αυτή είναι περιορισμένη, ελαττωμένης βαρύτητας και ευκολότερα αντιμετωπίσιμη. Τελικά, ένα γραμμάριο πρόληψης μπορεί να αξίζει όσο ένα κιλό θεραπείας.

Βιβλιογραφία

1. Marx RE. Pamidronate and Zoledronate Induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61:1115.
2. Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: Mechanism of action. J Clin Invest 1996; 97:2692.
3. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. Cancer 2000; 88(suppl 12):S2961-78.
4. Saad F. Treatment of bone complications in advanced prostate cancer: Rationale for bisphosphonate use and results of a phase III trial with zoledronic acid. Semin Oncol 2002; 29(suppl 21):S19-27.
5. Stewart AF. Clinical practice: Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 2005; 352:373-379.
6. Body JJ. Bisphosphonates for malignancy-related bone disease: current status, future developments. Support Care Cancer 2006 Feb 1.
7. Assoulin-Dayan Y, Chang C, Greenspan A, et al. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. Semin Arthritis Rheum 2002; 32:94-124.
8. Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. Cancer 2000; 88(Suppl):2989-94.
9. Saad F, Clarke N, Colomel M. Natural history and treatment of bone complications in prostate cancer. Eur Urol 2006; 429-440.
10. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2004; 96:879-882.
11. Carroll PR, Neal D, Sher H, Altwein J, Brawley O, Cockett A, et al. Management of disseminated prostate cancer. In: Denis L, Bartsch G, Khoury S, Murai M, Partin A, editors. Prostate Cancer: 3rd International Consultation on Prostate Cancer-Paris. Paris, France: Health Publications; 2003. p. 251-84.
12. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al: Pamidronate to prevent bone loss during androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. J Urol 2003; 169:2008-12.

13. Diamond TH, Higano CS, Smith MR, Guise TA, Singer FR. Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer* 2004; 100:892-9.
14. Body JJ, Diehl I, Bell R. Profiling the safety and tolerability of bisphosphonates. *Semin Oncol* 2004 Oct; 31(5 Suppl 10):73-8.
15. Wang J, Goodgen NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaw associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62:91.
16. Durie BM, Katz M, McCoy J et al. Osteonecrosis of the jaws in myeloma: Analysis of risk factors including time dependency of Aredia and Zometa use, steroid use and underlying dental problems. *Haematologica* 2005; 90:190.
17. Bamias A, Kastritis E et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *L Clin Oncol* 2005; 23:8580-7.
18. Marx RE, 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; 63:1567-1575.
19. Durie BM, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353:99.
20. Lin JH: Bisphosphonates. A review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996; 18:75-85.
21. Santini D, Vincenzi B, Dicuonzo G, et al. Zoledronic acid induces significant and long lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003; 9:2893-2897.
22. Hellstein JW and Marek CL: Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws: An ounce of prevention may be worth a pound of cure. *Spec Care Dentist* 2006; 26(1):8-12.
23. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, Saad F, Timble JW, Glendenning GA, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol* 2005; 16:579-84.
24. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al: Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:879-82.
25. RuggieroSL, Mebrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62:527-534.
26. Package Insert Revisions re: Osteonecrosis of the jaw: Zometa (zoledronic acid) injection and Aredia (pamidronate disodium) injection. Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting, March 4, 2005. <http://www.fda.gov>