

Streszczenie

Wstęp

Przerzuty nowotworowe do kości są istotnym interdyscyplinarnym problemem klinicznym. Stwierdza się je aż u około 73% chorych na raka piersi i u 68% chorych na raka gruczołu krokowego [29]. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niepożądanych powikłań kostnych stosuje się bisfosfoniany podawane dożylnie.

Szczególnym powikłaniem przewlekłego stosowania bisfosfonianów u pacjentów z przerzutami do kości jest martwica kości szczęki związana z przyjmowaniem bisfosfonianów (ang. bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw, BRONJ). BRONJ występuje u 0,8-18,5% pacjentów przyjmujących bisfosfoniany dożylnie [64]. Do objawów towarzyszących martwicy szczęk zalicza się: ból, drętwienie, obrzęk tkanek miękkich, owrzodzenie tkanek miękkich, rozchwianie zębów, ropnie, kanały przetok wewnątrz lub na zewnątrz jamy ustnej [75].

Mimo licznych badań na temat jałowej martwicy kości żuchwy i szczęki związanej z przyjmowaniem bisfosfonianów, przyczyny powstania martwicy nie są wciąż dokładnie zbadane i trudno jest przewidzieć, u których pacjentów można się spodziewać wystąpienia tego powikłania.

Cel pracy

Celem ogólnym pracy była ocena porównawcza wybranych elementów układu stomatognatycznego u pacjentów chorych na nowotwór piersi i gruczołu krokowego i przerzutami do kości przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami i u pacjentów w grupie kontrolnej oraz w kontroli po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii.

Materiał i metody

W badaniach brało udział 80 pacjentów, których zakwalifikowano do grupy badanej i kontrolnej. Materiał badany stanowiło 60 pacjentów w wieku 55-85 lat leczonych w Dolnośląskim Centrum Onkologii we Wrocławiu z powodu nowotworu piersi lub gruczołu krokowego. Grupę kontrolną stanowiło 20 pacjentów Old Town Clinic we Wrocławiu, bez choroby nowotworowej w wieku 55-85 lat.

Badanie składało się z badania stomatologicznego podmiotowego, przedmiotowego oraz z badania radiologicznego.

Wywiad lekarski polegał na wypełnieniu ankiety zdrowotnej oraz odpowiedzi na pytania dotyczące zachowań prozdrowotnych, nawyków higienicznych, a także czynników ryzyka jałowej martwicy kości.

Badanie przedmiotowe uzębienia wykonywano za pomocą wskaźników: epidemiologicznych DMFT i OHI-S. Stan uzębienia oceniono za pomocą klasyfikacji okluzyjno-morfologicznej Eichnera. W ocenie klinicznej przyzębia zastosowano wskaźniki PD, CAL oraz mSBI. Oceniano również stan błony śluzowej u pacjentów. Szczególną uwagę zwracano na podłoże protetyczne u pacjentów użytkujących protezy ruchome, zwłaszcza protezy śluzówkowe. U badanych pacjentów została przeprowadzona analiza czynnościowa układu stomatognatycznego, na podstawie której oceniono stopień nasilenia dysfunkcji stawu skroniowo-żuchwowego według wskaźnika Helkimo.

Każdy pacjent biorący udział w badaniu miał wykonaną ocenę radiologiczną kości w oparciu o zdjęcie RTG pantomograficzne. Zdjęcia pantomograficzne podlegały analizie, która polegała na wykonaniu pomiarów radiomorfometrycznych (h, MCW), PMI oraz klasyfikacji morfologicznej istoty zbitej kości żuchwy MCI. Dodatkowo wykonano zdjęcie RTG boczne SSŻ, które służyło ocenie struktur kostnych kłykcia.

Wyniki

W przeprowadzonym badaniu najliczniejszą grupę wśród pacjentów z nowotworem w badaniu wyjściowym, 48,89%, miało dostateczną higienę jamy ustnej, a w grupie kontrolnej dobrą higienę jamy ustnej, 53,33%. W kolejnym badaniu po 6 miesiącach ilość pacjentów z dostateczną higieną jamy ustnej wzrosła do 60%, a w grupie kontrolnej z dobrą higieną jamy ustnej wzrosło do 73,33%. W efekcie pogorszenie się stanu higieny jamy ustnej było statystycznie istotne w grupie badanej w stosunku do grupy kontrolnej.

Wartość wskaźnika DMFT w obu grupach nie różniła się istotnie statystycznie od siebie, jednak w obu grupach była na wysokim, powyżej 20, poziomie (średnia DMFT w grupie badanej - 26,35, a w grupie kontrolnej - 25,60). Średnia usuniętych zębów w grupie badanej wynosiła 19,09, a w grupie kontrolnej 15,94. Nie różniły się statystycznie od siebie, ale przekraczały liczbę 15, podawaną w badaniach innych

autorów jako czynnik zwiększający ryzyko wystąpienia martwicy kości w grupie pacjentów przyjmujących lek z grupy bisfosfonianów [143].

Wyniki badań ankietowych wskazują na duże zaniedbania w zakresie profilaktyki stomatologicznej u pacjentów onkologicznych. Jedynie 56,6% pacjentów z grupy badanej szczotkowało zęby lub protezę 2-3 x dziennie, podczas gdy w grupie kontrolnej było to łącznie 80%. Im starszy pacjent w grupie badanej tym rzadziej szczotkował zęby ($p < 0,001$). Nie stwierdzono takiej korelacji w grupie kontrolnej ($p = 0,31$). Dodatkowo odsetek pacjentów w grupie badanej sięgających po dodatkowe środki higieny jamy ustnej był rażąco niski i wynosił 31,67%.

Najliczniejszą grupę wśród pacjentów onkologicznych stanowili pacjenci, u których nie występował kontakt między zębami przeciwstawnymi górnymi i dolnymi, czyli z klasą C wg Eichnera i było ich 43,33%, w tym 25% procent całej grupy badanej stanowili pacjenci bezzębni. W grupie badanej 48,33% pacjentów użytkowało protezy ruchome. Grupa kontrolna nie różniła się istotnie statystycznie od grupy badanej ani pod względem rozkładu klas Eichnera ($p = 0,57$) ani rozkładu odsetek użytkowanych protez ($p = 0,06$). Zaledwie u 4 pacjentów z 29 z grupy badanej użytkujących protezy ruchome zauważono zmiany na błonie śluzowej w badaniu kontrolnym po 6 miesiącach.

W pierwszym badaniu średnia głębokość kieszonek przyzębnych (PD) mierzona w mm różniła się istotnie statystycznie w obu grupach i wynosiła 1,82 w grupie badanej i 2,32 w grupie kontrolnej. Poziom klinicznej utraty przyczepu łącznotkankowego (CAL) mierzony w mm nie był istotnie statystycznie różny pomiędzy grupami - badaną - 2,91 i kontrolną - 2,78. Z kolei poziom stanu zapalnego dziąseł, wyrażony wskaźnikiem mSBI, był wysoki w obu grupach pacjentów. Najwyższy odsetek pacjentów - 44,44% w grupie badanej stanowili pacjenci z mSBI powyżej 50% (średnia 49,12%). Wśród pacjentów z grupy kontrolnej najliczniejszą grupę - 40% stanowili pacjenci z mSBI 50-20% (średnia 40,25%). Po 6 miesiącach obserwacji zmiany w PD i CAL w obu grupach nie różniły się statystycznie od siebie. Znaczne istotne statystycznie pogorszenie odnotowano w poziomie stanu zapalnego dziąseł u pacjentów z grupy badanej w stosunku do pacjentów z grupy kontrolnej ($p = 0,001$) po 6 miesiącach od pierwszego badania. Pogorszenie się stanu zapalnego dziąseł nie korelowało istotnie statystycznie z pogorszeniem się stanu higieny jamy

ustnej ($p=0,09$). W grupie kontrolnej poprawa w stanie dziąseł korelowała istotnie statystycznie z poprawą stanu higieny jamy ustnej ($p<0,001$).

Różnica w rozkładzie w obrębie wskaźnika anamnestycznego i klinicznego pomiędzy grupami badaną i kontrolną w pierwszym badaniu była istotna statystycznie. Liczba pacjentów bez symptomów ze strony układu stomatognatycznego (anamnestyczny wskaźnik Helkimo Ai-0) wynosiła aż 90% w grupie badanej i 70% w grupie kontrolnej. Analizując kliniczny wskaźnik dysfunkcji Helkimo, najczęściej stwierdzono występowanie Di-0 w grupie badanej - 76,67% pacjentów i Di-I w grupie kontrolnej - 55% pacjentów. Również po 6 miesiącach nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian w obu grupach analizując wskaźnik anamnestyczny ($p=0,420$) i kliniczny dysfunkcji Helkimo ($p=0,339$). Brak widocznego wpływu bisfosfonianów na nasilenie dysfunkcji SSŻ w badaniu klinicznym w grupie badanej może wynikać ze zbyt krótko prowadzonej obserwacji.

W pierwszym badaniu przed rozpoczęciem terapii bisfosfonianami w grupie badanej średni wskaźnik szerokości istoty zbitej kości żuchwy w okolicy bródkowej (MCW) w grupie badanej wynosił 4,60 mm, podczas gdy w grupie kontrolnej wynosił 4,58 mm. W analizie statystycznej nie wykazano istotnych różnic w zakresie wartości wskaźnika MCW pomiędzy grupami wyjściowo. Zauważono istotne statystycznie wyższe zwiększenie wartości pomiaru MCW u pacjentów w grupie badanej po 6 miesiącach terapii lekiem w stosunku do pomiaru na zdjęciach RTG pacjentów z grupy kontrolnej ($p<0,001$). Wymiar h, czyli odległość między otworem mentalnym a dolną granicą istoty zbitej kości żuchwy, nie zmienia się istotnie statystycznie w półrocznym przedziale czasowym w żadnej z badanych grup ($p=0,486$ w grupie badanej, $p=0,457$ w grupie kontrolnej). W konsekwencji w przeprowadzonym badaniu panoramiczny wskaźnik żuchwy (PMI), nie różnił się statystycznie istotnie pomiędzy grupą badaną i kontrolną w pierwszym badaniu, jednak po 6 miesiącach ten wskaźnik był statystycznie istotnie wyższy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej.

W badaniu własnym klasa II wskaźnika MCI była najliczniejszą zarówno w grupie badanej (55%) jak i kontrolnej (60%) już w pierwszym badaniu. Zmianę zauważono w grupie badanej po 6 miesiącach obserwacji, u 8 pacjentów, co stanowi 13,33% i wszystkie te zmiany były pozytywne, czyli zmieniały klasę na niższą. Takich zmian nie zauważono u żadnego z pacjentów w grupie kontrolnej.

Wnioski

1. Higienę jamy ustnej u pacjentów z nowotworami piersi i gruczołu krokowego odnotowano na niskim poziomie, wymagającym poprawy przed rozpoczęciem leczenia. Częstość stosowania środków higieny jamy ustnej u pacjentów onkologicznych była niska, co mogło wpłynąć na znaczne pogorszenie się stanu higieny jamy ustnej po sześciu miesiącach stosowania leku.
2. Większe nasilenie stanu zapalnego dziąseł w grupie z chorobą nowotworową mogło być związane z przyjmowaniem bisfosfonianów i nie korelowało z pogorszeniem się stanu higieny jamy ustnej, co może sugerować wpływ leku na ten proces. Brak istotnych zmian w zaawansowaniu destrukcji struktur przyzębia u pacjentów badanych może wynikać z braku wpływu leku lub ze zbyt krótkiej obserwacji.
3. W obserwacji sześciomiesięcznej nie zaobserwowano znaczących zmian w nasileniu dysfunkcji stawu skroniowo-żuchwowego w obu grupach.
4. Pacjenci z obu grup mieli zdiagnozowane liczne braki zębowe, co w przypadku pacjentów z chorobą nowotworową przyjmujących lek z grupy bisfosfonianów może zwiększać ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęk. Najliczniejszą grupą wśród pacjentów z grupy badanej byli pacjenci z brakiem wzajemnych kontaktów zębów przeciwstawnych. Użytkowanie protezy ruchomej nie miało wpływu na nasilenie zmian w układzie stomatognatycznym w żadnej z badanych grup. Zmiany, które wystąpiły w podłożu protetycznym po sześciu miesiącach w grupie chorych były nieliczne i wymagają dłuższej obserwacji klinicznej.
5. Większy wzrost pomiaru MCW u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany w stosunku do pacjentów zdrowych może potwierdzać wpływ leku na kości.
6. Kontrola stomatologiczna u pacjentów leczonych bisfosfonianami dożylnie może przynieść korzyść w postaci zaobserwowania wczesnych zmian w jamie ustnej, wyprzedzających pojawienie się martwicy kości. Zatem uzasadnione może być włączenie lekarzy stomatologów i higienistek stomatologicznych do wielodyscyplinarnej opieki nad tymi pacjentami.

Summary

Introduction

Cancer metastases to bone are an important interdisciplinary clinical problem. They are found in up to 73% of breast cancer patients and 68% of prostate cancer patients [29]. Intravenous bisphosphonates are used to reduce skeletal related events.

A particular complication of chronic bisphosphonate use in patients with bone metastases is bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). BRONJ occurs in 0.8-18.5% of patients taking intravenous bisphosphonates [64]. Symptoms associated with jaw necrosis include pain, numbness, soft tissue swelling, soft tissue ulceration, tooth loosening, abscesses, and fistula channels inside or outside the mouth [75].

Despite numerous studies on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, the causes of necrosis are still not thoroughly investigated and it is difficult to predict which patients can be expected to develop this complication.

The aim of the study

The overall aim of this study was to compare selected elements of the stomatognathic system in patients with breast and prostate cancer and bone metastases before initiation of bisphosphonate therapy and in patients in the control group and in controls 6 months after the start of therapy.

Materials and methods

The study involved 80 patients who were classified into the study and control groups. The study material consisted of 60 patients aged 55-85 years treated in the Lower Silesian Oncology Center in Wrocław for breast or prostate cancer. The control group consisted of 20 patients of the Old Town Clinic in Wrocław, aged 55-85 years, without cancer.

The study consisted of a dental subjective examination, physical examination and radiological examination.

The medical interview consisted of completing a health questionnaire and answering questions concerning health-promoting behavior, hygienic habits and risk factors for osteonecrosis of the jaw.

The physical examination of the dentition was performed using the DMFT and OHI-S epidemiological indices. The dental status was assessed using the Eichner occlusal-morphological classification. PD, CAL and mSBI indices were used in the clinical evaluation of the periodontium. The mucosal status of the patients was also assessed. Special attention was paid to the prosthetic base in patients using removable prostheses, especially mucosally supported prostheses. In the patients studied, a functional analysis of the stomatognathic system was carried out, based on which the severity of temporomandibular joint dysfunction was assessed according to the Helkimo index.

Each patient participating in the study had a radiological assessment of the bone based on a pantomographic X-ray. The pantomographic radiographs were analysed, which consisted of radiomorphometric measurements (h, MCW), calculation of the Panoramic Mandibular Index (PMI), and morphological classification of the Mandibular Core Index (MCI). In addition, a lateral X-ray of the TMJ was taken to assess the bony structures of the condyle.

Results

In the study conducted, the most numerous group among cancer patients in the initial evaluation, 48.89% had sufficient oral hygiene and in the control group, 53.33% had good oral hygiene. In the follow-up study after 6 months, the number of patients with sufficient oral hygiene increased to 60% and in the control group with good oral hygiene increased to 73.33%. As a result, the deterioration of oral hygiene was statistically significant in the study group compared to the control group.

The value of the DMFT index in both groups was not statistically significantly different from each other, but in both groups it was at a high level, above 20 (mean DMFT in the study group - 26.35, and in the control group - 25.60). The mean of extracted teeth was 19.09 in the study group and 15.94 in the control group, which were not statistically different from each other, but exceeded the number 15 reported in studies by other authors as a factor that increases the risk of sterile bone necrosis in a group of patients taking a bisphosphonate drug [143].

The results of the questionnaire survey indicate a high neglect of dental prophylaxis in oncology patients. Only 56.6% of patients in the study group brushed

their teeth or dentures 2-3 times a day, while in the control group it was 80% in total. The older the patient in the study group, the less frequently they brushed their teeth ($p < 0.001$). No such correlation was found in the control group ($p = 0.31$). Additionally, the percentage of patients in the study group reaching for additional oral hygiene measures was abnormally low at 31.67%.

The most numerous group among the oncology patients were those with no contact between the upper and lower opposing teeth, thus with class C according to Eichner, and were 43.33%, of which 25% of the entire study group were edentulous patients. In the study group, 48.33% of patients used removable dentures. The control group did not differ statistically significantly from the study group either in terms of the distribution of Eichner classes ($p = 0.57$) or the distribution of the percentage of dentures used ($p = 0.06$). Only 4 patients out of 29 in the study group using removable dentures showed mucosal changes in the follow-up examination after 6 months.

In the first study, the mean periodontal pocket depth (PD) was statistically significantly different between the two groups and was 1.82 mm in the study group and 2.32 mm in the control group. The level of clinical attachment loss (CAL) was also not statistically significantly different between the groups - the study group - 2.91 mm and the control group - 2.78 mm. On the other hand, the level of gingival inflammation, expressed by the mSBI index, was high in both groups of patients. The highest percentage of patients - 44.44% in the study group were those with mSBI above 50% (mean 49.12%). Among patients in the control group, the largest group - 40% were patients with mSBI 50-20% (mean 40.25%). After 6 months of follow-up, changes in PD and CAL in both groups were not statistically different from each other. A statistically significant worsening was noted in the level of gingival inflammation in patients in the study group compared to patients in the control group ($p = 0.001$) 6 months after the first examination. The worsening of gingival inflammation did not correlate statistically significantly with the worsening of oral hygiene ($p = 0.09$). In the control group, improvement in gingival inflammation correlated significantly with improvement in oral hygiene ($p < 0.001$).

The difference in the distribution of the anamnestic and clinical indices between the study and control groups in the first study was statistically significant. The number of patients without stomatognathic symptoms (anamnestic Helkimo index Ai-0) was

as high as 90% in the study group and 70% in the control group. Analyzing the clinical Helkimo dysfunction index, the most frequent occurrence was Di-0 in the study group - 76.67% of patients and Di-I in the control group - 55% of all patients. Also after 6 months, no statistically significant changes were observed in both groups when analysing the anamnestic ($p=0.420$) and clinical index of Helkimo dysfunction ($p=0.339$). The lack of apparent effect of bisphosphonates on the severity of TMJ dysfunction in the clinical study in the study group may be due to a too short follow-up.

In the first study prior to bisphosphonate therapy in the study group, the average mandibular cortex width (MCW) in the study group was 4.60 mm, while in the control group it was 4.58 mm. Statistical analysis showed no significant differences in MCW values between groups in the initial study. A statistically significant higher increase in the MCW measurement value was observed in patients in the study group after 6 months of drug therapy compared to the measurement on radiographs of patients in the control group ($p<0.001$). The dimension of h, the distance between the mental foramen and the inferior border of the compact bone of the mandible, does not change statistically significantly at the six-month time interval in any of the study groups ($p=0.486$ in the study group, $p=0.457$ in the control group). Consequently, in the study conducted, the panoramic mandibular index (PMI), was not statistically significantly different between the study group and the control group at the first examination, but after 6 months this index was statistically significantly higher in the study group than in the control group.

In our study, class II MCI was the most numerous in both the study group (55%) and the control group (60%) already in the initial study. A change was noticed in the study group after 6 months of follow-up, in 8 patients, which is 13.33%, and all these changes were positive, i.e. they changed the class to a lower one. Such changes were not noticed in any of the patients in the control group.

Conclusions

1. Oral hygiene in breast and prostate cancer patients was reported to be at a low level, requiring improvement prior to treatment. The frequency of use of oral hygiene measures in cancer patients was low, which may have influenced the significant deterioration of oral hygiene after six months of treatment.

2. The greater severity of gingival inflammation in the cancer group may have been related to bisphosphonate intake and did not correlate with deterioration in oral hygiene, which may suggest an effect of the drug on this process. The lack of significant changes in the progression of the destruction of periodontal structures in the study patients may be due to the lack of effect of the drug or to too short a follow-up.
3. At the six-month follow-up, no significant changes in the severity of temporomandibular joint dysfunction were observed in either group.
4. Patients in both groups were diagnosed with multiple missing teeth, which in cancer patients taking a bisphosphonate drug may increase the risk of bone necrosis of the jaw. The most numerous group among the patients in the study group were those with no contact between the upper and lower opposing teeth. The use of a removable denture had no effect on the severity of changes in the stomatognathic system in any of the study groups. The changes that occurred in the prosthetic base after six months in the group of patients were few and require longer clinical observation.
5. The greater increase in MCW measurement in patients taking bisphosphonates compared to healthy patients may confirm the effect of the drug on bone.
6. Dental follow-up in patients treated with intravenous bisphosphonates may have the benefit of observing early oral changes that precede the appearance of bone necrosis. Thus, it may be reasonable to include dentists and dental hygienists in the multidisciplinary care of these patients.