



UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katarzyna Calik

**Ocena wybranych elementów układu
stomatognatycznego u pacjentów leczonych
bisfosfonianami z powodu nowotworów piersi i
gruczołu krokowego z przerzutami do kości**

Praca na stopień doktora nauk medycznych

Promotor pracy

dr hab. n. med. Zdzisław Artur Bogucki

Wrocław 2022

Dziękuję Promotorowi

*Panu dr hab. n. med. Zdzisławowi Arturowi Boguckiemu
za mobilizację, wyrozumiałość, pomoc i poświęcony czas.*

Dziękuję

*Panu mgr inż. Piotrowi Giedziunowi
za nieocenioną pomoc i zaangażowanie.*

Dziękuję

*Mężowi, Jackowi, za wskazówki merytoryczne i mobilizację
oraz dzieciom, Marcie i Blance, za cierpliwość i wyrozumiałość.*

Pracę dedykuję moim Rodzicom

*Mamie, która zawsze mnie wspiera i Tacie, śp. prof. dr hab. Janowi Gutowiczowi,
który zawsze stawiał wysoko poprzeczkę, za co mu serdecznie dziękuję.*

Wykaz użytych skrótów

AAOMS	The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, Amerykańskie Stowarzyszenie Chirurgów Stomatologicznych i Szczękowo-Twarzowych
ACR	Amerykańskie Towarzystwo Radiologiczne
ADT	androgen deprivation therapy, deprywacja androgenowa
AJCC	American Joint Committee on Cancer, Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka
ARONJ	Antiresorptive Drug-Related Osteonecrosis of the Jaw, martwica kości szczęk związana ze środkami antyresorpcyjnymi
ASBMR	American Society for Bone and Mineral Research, Amerykańskie Towarzystwo Badań Kości i Gospodarki Mineralnej
ASCO	American Society of Clinical Oncology, Amerykańskie Towarzystwo Onkologiczne
ATP	trójfosforan adenozyiny
AUC	Area Under ROC Curve, pole pod wykresem krzywej ROC
BCT	breast conserving therapy, chirurgiczne leczenie oszczędzające
BIRADS	Breast Imaging Reporting and Data System, system standaryzujący opisy mammograficzne
BKD/ ZCURNŻ	badawcze kryteria diagnostyczne zaburzeń czynnościowych układu ruchowego narządu żucia
BP	bisphosphonates, bisfosfoniany
BRONJ	bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw, martwica kości szczęk związana z bisfosfonianami
CAL	clinical attachment level, poziom klinicznej utraty przyczepu
CBCT	cone beam computed tomography, tomografia komputerowa z wiązką

	stożkową
CEJ	cementoenamel junction, połączenie szklivno-cementowe
CI	Confidence Interval, przedział ufności
CTH	chemotherapy, chemioterapia
CTX	Collagen Type I Crosslinked C-telopeptide, C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I
DCIS	ductal carcinoma in situ, przewodowy rak przedinwazyjny
DMFT	Decayed, Missing, and Filled Teeth, wskaźnik zębów z próchnicą, zębów usuniętych i wypełnionych
DRE	digital rectal examination, badanie palcem przez odbytnicę
DRONJ	denosumab related osteonecrosis of the jaw, martwica kości związana z przyjmowaniem denosumabu
DXL	Docetaxel
ER	receptor estrogenowy
ET-1	endotelina-1
FFP	difosforan farnezyli
FGF	fibroblast growth factor, czynnik wzrostu fibroblastów
GCB	Gemcytabina
HCDI	Helkimo Clinical Dysfunction Index, kliniczny wskaźnik dysfunkcji Helkimo
HER	human epidermal growth factor receptor, receptor naskórkowego czynnika wzrostu
HTH	hormonotherapy, hormonoterapia
HTZ	hormonalna terapia zastępcza
ICC	Intraclass Correlation Coefficient, współczynnik korelacji wewnątrzklasowej
IGF	insulinopodobny czynnik wzrostu

IHC	immunohistochemiczne
ISOO	International Society of Oral Oncology, Międzynarodowe Towarzystwo Onkologii Ustnej
KT	komputerowa tomografia
LCIS	lobular carcinoma in situ, zrazikowy rak przedinwazyjny
M-CSF	Macrophage Colony-Stimulating Factor, czynnik stymulujący kolonie makrofagowe
MASCC	The Multinational Association of Supportive Care in Cancer, Międzynarodowe Stowarzyszenie Opieki Wspomagającej w Raku
MCI	Mandibular Cortical Index, indeks korowy żuchwy
MCW	Mandibular Cortical Width, szerokość istoty zbitej żuchwy
MMG	badanie mammograficzne
MR	rezonans magnetyczny
MRONJ	medication related osteonecrosis of the jaw, martwica kości szczęk związana z przyjmowaniem leku
mSBI	modified Sulcus Bleeding Index, zmodyfikowany wskaźnik krwawienia z kieszonki
MTX	Methotrexat, Metotreksat
NE ONJ	nonexposed osteonecrosis of the jaw, jałowa martwica kości bez obnażenia
NST	carcinoma of no special type, inwazyjny rak bez specjalnego typu
odch. std	odchylenie standardowe
OHI-S	Oral Hygiene Index-Simplified
ONJ	osteonecrosis of the jaw, martwica kości szczęk
OR	odds ratio, iloraz szans
p	poziom istotności

PD	pocket depth, głębokość kieszonki przyzębnej
PDGF	płytkopodobny czynnik wzrostu
PET	pozytronowa tomografia emisyjna
PgR	receptor progesteronowy
PMI	Panoramic Mandibular Index, panoramiczny wskaźnik żuchwy
PSA	prostate-specific antigen, swoisty antygen sterczowy
PTHrP	czynnik parathormonopodobny
PXL	Paksitaxel
RANK	Receptor Activator for Nuclear Factor κ B, aktywator receptora jądrowego czynnika κ B
RANKL	Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand, ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B
RDC-TMD	Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders
RGK	rak gruczołu krokowego
ROC curve	receiver operating characteristic curve, krzywa oceny jakości klasyfikatora
RTG	zdjęcie rentgenowskie
RTH	radiotherapy, radioterapia
SLNB	sentinel lymph node biopsy, biopsja węzła chłonnego wartowniczego
SRE	skeletal related events, powikłania kostne
SSŻ	staw skroniowo-żuchwowy
TGF-beta	transformujący czynnik wzrostu-beta
TMD	temporomandibular disorders, zaburzenia stawowo-skroniowe
TMJ	temporomandibular joint, staw skroniowo-żuchwowy
TNF	tumor necrosis factor, czynnik martwicy nowotworów
TNM	Tumor, Nodules, Metastases, Guzy, Węzły, Przerzuty odległe
TRUS	ultrasonograficzne badanie transrektalne prostaty

UICC	Union for International Cancer Control
USG	badanie ultrasonograficzne
VBL	Vinblastyna
VCR	Vinkrystyna
WHO	World Health Organization, Światowa Organizacja Zdrowia

Spis treści

1. Wstęp	12
1.1. Wprowadzenie	12
1.2. Rak gruczołu krokowego	12
1.2.1. Epidemiologia	13
1.2.2. Etiopatogeneza	13
1.2.3. Patomorfologia	13
1.2.4. Diagnostyka	13
1.2.5. Leczenie	16
1.3. Rak piersi	17
1.3.1. Epidemiologia	17
1.3.2. Etiopatogeneza	17
1.3.3. Diagnostyka	18
1.3.4. Patomorfologia	19
1.3.5. Stopień zaawansowania klinicznego	20
1.3.6. Leczenie	22
1.4. Przerzuty do kości i ich leczenie	25
1.4.1. Przerzuty do kości u pacjentów chorych na raka piersi i gruczołu krokowego	25
1.4.2. Mechanizm niszczenia kości przez przerzuty nowotworowe	26
1.4.3. Bisfosfoniany	26
1.4.3.1. Mechanizm działania bisfosfonianów	26
1.4.4. Martwica kości szczęk związana ze stosowaniem bisfosfonianów (BRONJ)	29
1.4.4.1. Aktualne nazewnictwo związane z martwicą jałową kości	31
1.4.4.2. Epidemiologia martwicy kości związanej z przyjmowaniem bisfosfonianów dożylnie	32
1.4.4.3. Czynniki ryzyka	35

1.4.4.4. Stopnie zaawansowania procesu jałowej martwicy kości związanej z przyjmowaniem bisfosfonianów	36
1.5. Układ stomatognatyczny	39
1.5.1. Wybrane elementy układu stomatognatycznego	40
1.5.1.1. Przyzębie	40
1.5.1.2. Zęby	41
1.5.1.3. Stawy skroniowo-żuchwowe (SSŻ)	42
1.5.1.4. Ozębna	43
1.5.1.5. Błona śluzowa jamy ustnej	44
1.5.1.6. Kości żuchwy	45
2. Założenia i cele pracy	48
3. Materiał i metody	49
3.1. Charakterystyka badanych grup	49
3.2. Badanie stomatologiczne	52
3.2.1. Badanie podmiotowe	52
3.2.2. Badanie przedmiotowe	52
3.2.2.1. Badanie stanu jamy ustnej z zastosowaniem wskaźników epidemiologicznych	52
3.2.2.2. Badanie występujących braków w uzębieniu	53
3.2.2.3. Badanie stanu przyzębia	54
3.2.2.4. Badanie stanu błony śluzowej	55
3.2.2.5. Badanie stawu skroniowo-żuchwowego	55
3.3. Ocena radiologiczna kości żuchwy	56
3.4. Analiza statystyczna	60
4. Wyniki	62
4.1. Opis badanych grup	62
4.2. Występowanie czynników ryzyka jałowej martwicy kości w badanych grupach	77
	10

4.3. Zmiany wybranych parametrów w grupie badanej i kontrolnej	80
4.4. Korelacje pomiędzy wybranymi badanymi parametrami	91
4.4.1. Korelacja pomiędzy wiekiem pacjenta a częstością szczotkowania w poszczególnych grupach	92
4.4.2. Korelacja pomiędzy zmianą wskaźnika OHI-S a zmianą wskaźnika mSBI w poszczególnych grupach	93
4.4.3. Korelacja pomiędzy płcią a zmianą w wartościach wskaźnika mSBI w poszczególnych grupach	95
4.4.4. Korelacja pomiędzy użytkowaniem protezy ruchomej a zmianą w wartościach wskaźnika mSBI w poszczególnych grupach	95
4.4.5. Korelacja pomiędzy zmianą średniego pomiaru PD a zmianą wartości wskaźnika OHI-S w poszczególnych grupach	96
4.4.6. Korelacja pomiędzy zmianą średniego pomiaru CAL a zmianą wartości wskaźnika OHI-S w poszczególnych grupach	97
5. Dyskusja	99
6. Wnioski	115
7. Piśmiennictwo	117
8. Streszczenie	138
9. Summary	144
10. Dokumentacja	149
10.1. Wykaz tabel	149
10.2. Wykaz rycin	149
10.4. Załączniki	152

1. Wstęp

1.1. Wprowadzenie

Leczenie onkologiczne jest celowane przede wszystkim na komórki nowotworowe, jednak toksyczność leków stosowanych w onkologii wpływa również na zdrowe komórki. Istnieje wiele leków, w tym onkologicznych, które mogą powodować liczne działania niepożądane w jamie ustnej. Najczęstsze to kserostomia, zmieniony smak, powiększenie dziąseł i zapalenie błon śluzowych spowodowane leczeniem raka. Obserwuje się też inne objawy: zaburzenia funkcji gruczołów ślinowych, zmiany w błonie śluzowej jamy ustnej, pigmentacje, halitozy, martwica kości, infekcje oportunistyczne czy skazę krwotoczną [1].

Leczenie onkologiczne jest bardzo szerokim pojęciem i obejmuje nie tylko zwalczanie samego nowotworu, ale także leczenie wspomagające, które ma na celu eliminację lub zmniejszenie przykrych dolegliwości dla pacjenta. Wielu działaniom niepożądanym można zapobiec lub można je leczyć. Przykładem leczenia wspomagającego w trakcie terapii przeciwnowotworowej jest stosowanie leków przeciwwymiotnych czy takich, które pobudzają funkcję szpiku [2]. Ważnym elementem leczenia wspomagającego jest stosowanie bisfosfonianów. Ich działanie polega na hamowaniu niszczenia tkanki kostnej zależnego od osteoklastów. Podaje się je u pacjentów z przerzutami do kości w przebiegu choroby nowotworowej. Do najczęstszych nowotworów, które mogą dawać przerzuty do kości należą m.in. rak prostaty i rak piersi. Stosowanie bisfosfonianów podawanych dożylnie w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia niepożądanych powikłań kostnych może być przyczyną wystąpienia martwicy kości żuchwy lub szczęki (ONJ - osteonecrosis of the jaw). ONJ jest trudna do leczenia i powoduje duży dyskomfort na co dzień u pacjenta. Mimo wielu badań nadal nie ma jednoznacznej odpowiedzi, u których pacjentów można spodziewać się wystąpienia tego powikłania [3].

1.2. Rak gruczołu krokowego

1.2.1. Epidemiologia

Rak gruczołu krokowego (RGK) jest drugim po raku płuca co do częstości zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn w Polsce. Dane epidemiologiczne z Krajowego Rejestru Nowotworów pokazują, iż w ciągu roku w Polsce zachoruje na RGK ponad 9 tys. mężczyzn i prawie 4 tysiące z tego powodu umrze. Tempo wzrostu zapadalności na RGK wynosi ponad 2,5% i statystycznie nie koreluje z umieralnością [4].

1.2.2. Etiopatogeneza

RGK dotyka przede wszystkim starszych mężczyzn a największy współczynnik zachorowalności występuje po 65. roku życia. Drugim czynnikiem etiologicznym RGK są uwarunkowania genetyczne. Obserwuje się kilkukrotnie wyższe ryzyko zachorowania u pacjentów, u których krewni pierwszego stopnia chorowali lub chorują na RGK. Jeżeli RGK wstępuje u przynajmniej trzech krewnych pierwszej linii lub przynajmniej dwóch w wieku poniżej 55 lat, to możemy określić, iż istnieje duża predyspozycja genetyczna do tego nowotworu. Taki problem dotyczy 9% pacjentów z rozpoznaniem RGK [4].

1.2.3. Patomorfologia

Najczęściej spotykanym utkaniem histologicznym RGK jest rak gruczołowy (ponad 95%) i powstaje przede wszystkim w strefie obwodowej stercza, przebiegając najczęściej w formie wielogniskowej. Inwazja tego nowotworu przebiega bardzo często wzdłuż przestrzeni okołonervowych. Kolejnym etapem rozwoju miejscowego RGK jest zajęcie pęcherzyków nasiennych oraz pęcherza moczowego i ujść moczowodowych, co przekłada się na rokowanie oraz sposób leczenia [4].

1.2.4. Diagnostyka

Dzięki oznaczeniu stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, prostate-specific antigen) w surowicy RGK obecnie jest znacznie szybciej diagnozowany niż jeszcze dekadę temu. Wykrycie podwyższonego stężenia PSA umożliwia wykrycie raka prostaty jeszcze w stadium bezobjawowym [5].

Rozpoznanie RGK zawsze musi być oparte o wynik badania histologicznego. Materiał do badania histopatologicznego uzyskuje się podczas biopsji przezodbytniczej. Wskazaniami do biopsji gruczołu krokowego jest podwyższone stężenie PSA w surowicy lub podejrzenie RGK w badaniu klinicznym lub radiologicznym [5]. Po uzyskaniu rozpoznania RGK w badaniu histopatologicznym, kolejnym krokiem dla klinicysty jest określenie zaawansowania choroby według kryteriów klasyfikacji TNM (tab. 1) w celu podjęcia decyzji terapeutycznych [6].

Tab. 1. Zaawansowanie kliniczne raka gruczołu krokowego. Klasyfikacja TNM (edycja 8 UICC; Union for International Cancer Control)

Cecha	Definicja
T	Guz pierwotny
Tx	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie można ocenić guza pierwotnego
T1	Guz klinicznie niejawny: nie stwierdza się go na podstawie badania palpacyjnego, nie wykazują go badania obrazowe
T1a	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego; stanowi < 5% wyciętej tkanki stercza
T1b	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego; stanowi > 5% wyciętej tkanki stercza
T1c	Guz rozpoznany na podstawie biopsji rdzeniowej (wykonanej np. z powodu zwiększenia stężenia PSA w surowicy)
T2	Guz ograniczony do stercza
T2a	Guz zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata stercza
T2b	Guz zajmuje ponad połowę jednego płata stercza, ale nie zajmuje obu płatów
T2c	Guz zajmuje oba płaty stercza

T3	Guz nacieka poza torebkę stercza
T3a	Naciekanie pozatorebkowe (jedno- lub obustronne), w tym naciekanie mikroskopowe szyi pęcherza moczowego
T3b	Guz nacieka pęcherzyk(-i) nasienny(-e)

Tab. 1 (c.d.). Zaawansowanie kliniczne raka gruczołu krokowego. Klasyfikacja TNM (edycja 8 UICC; Union for International Cancer Control)

Cecha	Definicja
T4	Guz jest nieruchomy lub nacieka struktury sąsiadujące, inne niż pęcherzyki nasienne (zwieracz zewnętrzny odbytu, mięsień dźwigacz odbytu, pęcherz lub ścianę miednicy)
N	Regionalne węzły chłonne
Nx	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzut(-y) w regionalnych węzłach chłonnych
M	Przerzuty odległe
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Obecny(-e) przerzut(-y) odległy(-e)
M1a	Przerzut(-y) w 1 lub w wielu pozaregionalnych węzłach chłonnych
M1b	Przerzuty do kości
M1c	Przerzuty o innym umiejscowieniu

Podstawowym badaniem diagnozującym RGK jest ocena na podstawie badania fizykalnego - DRE (digital rectal examination) - badanie palcem przez odbytnicę oraz wartości stężenia PSA w surowicy. Innymi badaniami pomagającymi

określić zaawansowanie choroby są transrektalna ultrasonografia TRUS, tomografia komputerowa (KT) i magnetyczny rezonans (MR). Ocena cechy T przy zastosowaniu różnych technik obrazowania jest obarczona często ryzykiem niedoszacowania [7].

Cechę N, czyli ocenę stanu regionalnych węzłów chłonnych dokonuje się głównie na podstawie wyniku badań KT lub MR. Do oceny charakteru węzłów chłonnych wydaje się, że czułość KT jest nieco większa niż MR natomiast MR jest lepszy do oceny stosunku samego gruczołu do narządów sąsiednich [5].

U pacjentów będących kandydatami do leczenia radykalnego (chirurgia, radioterapia) należy wykonać pełen panel badań obrazowych (KT, MR) oraz scyntyografię kości. Scyntygrafia kości ma na celu wykluczenie lub potwierdzenia przerzutów do kości, które w RGK są bardzo częste. Badanie to jest dedykowane również dla pacjentów po radykalnym leczeniu, u których pojawiły się objawy mogące sugerować rozsiew kostny (u chorych z bólem i/lub podwyższoną aktywnością fosfatazy zasadowej w surowicy) [8].

1.2.5. Leczenie

Leczenia RGK jest uzależnione od stopnia zaawansowania choroby, stanu klinicznego pacjenta oraz od przewidywanej długości życia (wiek, choroby współistniejące). Radykalne leczenie chirurgiczne może być przeprowadzone u chorych na raka ograniczonego do stercza (cT1–2 N0 M0) ze spodziewanym czasem przeżycia powyżej 10 lat. Radioterapia radykalna (teleradioterapia i/lub brachyterapia) powinna być wdrożona w zaawansowaniu cT1–T3 N0 M0 i w wybranych przypadkach T4 oraz N(+) [9].

Leczenie choroby zaawansowanej (brak możliwości leczenia radykalnego) powinno opierać się na hormonoterapii (HTH), opartej o eliminowanie androgenów endogennych lub blokowaniu receptorów androgenowych w komórkach raka [10].

Wybranych chorych z rozpoznaniem RGK oraz z bardzo niską dynamiką można początkowo objąć tzw. ścisłą obserwacją (oznaczanie stężenia PSA co 3 miesiące, oceną DRE nie rzadziej niż co 6 miesięcy). W przypadku stwierdzenia progresji nowotworu można wtedy zaproponować leczenie radykalne lub paliatywną HTH. Takie postępowanie zwane leczeniem odroczonym nie pogarsza rokowania i przyczynia się do poprawy jakości życia. Leczenie odroczone stosuje się przede

wszystkim u starszych pacjentów z licznymi chorobami towarzyszącymi, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia mogłoby się wiązać ze znacznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań [9].

W przypadku stwierdzenia hormonooporności stosuje się paliatywną chemioterapię (CTH) lub leki hormonalne nowej generacji (np. octan abirateronu albo enzulatamid) oraz w przypadku potrzeby paliatywną radioterapię (RTH) na przerzuty [11, 12].

W trakcie przyczynowego leczenia paliatywnego, jakim jest hormonoterapia czy chemioterapia wdraża się leczenie objawowe w postaci leczenia przeciwbólowego, leczenia anemii, czy przeciwdziałania powikłaniom choroby, jakim może być wodonercze czy patologiczne złamania kości. W przypadku stwierdzenia przerzutów do kości w celu uniknięcia tzw. powikłań kostnych pomocne jest zastosowanie leczenia wspomagającego w postaci bisfosfonianów (np. kwasu zoledronowego) [3].

Kwas zoledronowy oprócz działania protekcyjnego na kości ma również działanie przeciwnowotworowe. Często obserwuje się po wdrożeniu bisfosfonianów spadek stężenia PSA w surowicy, zmniejszenie masy nowotworu w układzie kostnym oraz zmniejszenie dolegliwości bólowych [13].

1.3. Rak piersi

1.3.1. Epidemiologia

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce i drugim, co do przyczyny zgonów. Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 52/100 000 kobiet i od ponad dwóch dekad ma ciągłą tendencję wzrostową. Współczynnik umieralności w Polsce wynosi 14,5/100 000 kobiet, co daje rocznie około 5500 zgonów. Na świecie raka piersi rozpoznaje się u ok. 1,5 miliona kobiet a ok. 400 tysięcy z nich umiera z tego powodu [4].

1.3.2. Etiopatogeneza

Etiologia raka gruczołu piersiowego nie jest do końca poznana. Częściej chorują pacjentki starsze, kobiety, które wcześniej zaczęły miesiączkować i u których

późno pojawiła się menopauza oraz pacjentki stosujące HTZ (hormonalną terapię zastępczą). Do znanych czynników indukujących zachorowanie na raka piersi należą: obecność mutacji w genach BRCA1 i BRCA2, narażenie na promieniowanie jonizujące a także występowanie nowotworów piersi i jajnika w rodzinie. Innymi genami, których mutacja może zwiększać ryzyko zachorowania na raka piersi, są geny: ATP, BRIP1, TP3, CHEK i PTEN [14].

1.3.3. Diagnostyka

Obecnie w celu wczesnego wykrycia raka piersi w Polsce rekomenduje się badania przesiewowe. Kobiety pomiędzy 20 a 39 rokiem życia powinny zgłaszać się na badania kontrolne do lekarza, łącznie z badaniem USG co 36 miesięcy. Kobiety w przedziale 40-49 lat mają rekomendowane takie badanie co 12 miesięcy. Kobiety od 50 roku życia powinny być oceniane klinicznie minimum raz w roku, natomiast badanie mammograficzne (MMG) w dwóch projekcjach (skośnej i górno-dolnej) powinno być wykonane co 24 miesiące [15].

Amerykańskie Towarzystwo Radiologiczne (ACR) opracowało system oceny BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System), który został przyjęty do standardu opisu każdego badania radiologicznego gruczołu piersiowego [16]. System oceny BIRADS przedstawia tabela 2.

Tab. 2. System oceny BIRADS opracowane przez ACR

Ocena BIRADS	Opis
BIRADS 0	Ocena niekompletna (konieczność wykonania badań dodatkowych)
BIRADS 1	Prawidłowa MMG
BIRADS 2	Zmiany łagodne
BIRADS 3	Zmiany prawdopodobnie łagodne
BIRADS 4	Zmiany podejrzane

BIRADS 5	Zmiany złośliwe
BIRADS 6	Rozpoznany rak piersi

U pacjentów z obciążeniami genetycznymi rekomenduje się wykonanie rezonansu magnetycznego (MR) piersi. Badanie to przeprowadza się po dożylnym podaniu paramagnetycznego środka kontrastującego. Czulość tej metody w wykryciu inwazyjnego raka piersi wynosi 98% a swoistość sięga nawet do 95%.

Alternatywnie coraz częściej wykonuje się obrazowanie dyfuzji metodą MR, wtedy nie wymagane jest podanie środka kontrastowego [17].

W przypadku pojawienia się mikrozwapnień w MMG lub obecności guza piersi BIRADS 4 lub 5 należy wykonać biopsję w celu uzyskania wyniku histopatologicznego. Standardem jest wykonanie biopsji gruboigłowej w celu uzyskanie wystarczającej ilości materiału do wykonania pełnego raportu histopatologicznego [18].

Ocena mikroskopowa powinna być wykonana przez doświadczonego patomorfologa dysponującego pełnym zakresem badań immunohistochemicznych (IHC). Materiał do badania histopatologicznego powinien być pobrany przed podjęciem decyzji, co do sekwencji leczenia [19].

Wyściowe badanie histopatologiczne musi obejmować podtyp histopatologiczny, stopień złośliwości histopatologicznej guza, stopień proliferacji na podstawie Ki-67 oraz status receptorowy guza: receptory estrogenowe (ER) i progesteronowe (PgR) a także badanie IHC receptora HER2/neu. W przypadku oceny ekspresji receptora HER w badaniu IHC oznaczonego na 2+ należy wykonać badanie amplifikacji genu HER metodą FISH (ocena liczby kopii genu obecnych w komórkach). To badanie jest bardzo ważnym czynnikiem predykcyjnym i prognostycznym w leczeniu nowotworu piersi [19].

1.3.4. Patomorfologia

Wyróżnia się trzy stopnie złośliwości histopatologicznej raka piersi: niski, pośredni i wysoki. Do podtypów klinicznych i histopatologicznych raka piersi należą [20]:

1. Przewodowy rak przedinwazyjny (DCIS) - jest to najczęstszy przedinwazyjny nowotwór piersi składający się z trzech podgrup: litego, sitowatego, mikrobrodawkowatego i brodawkowatego. Z założenia nowotwory z racji braku unaczynienia nie dają przerzutów.
2. Zrazikowy rak przedinwazyjny (LCIS) - lepiej rokujący nowotwór przedinwazyjny. Wykrywany zazwyczaj przypadkowo podczas badań profilaktycznych. Nieleczony nie zawsze przechodzi w formę inwazyjną.
3. Inwazyjny rak bez specjalnego typu (NST) - jest to najczęstsza postać raka inwazyjnego, dawniej nazywany był rakiem przewodowym. Podtyp ten daje wysokie ryzyko rozsiewu choroby i stanowi 65-80% wszystkich przypadków raka piersi. Bardzo często towarzyszy mu częściowo obecność DCIS.
4. Naciekający rak zrazikowy - jest to drugi co do częstości występowania typ histologiczny w rasie kaukaskiej i stanowi 10-20% wszystkich przypadków raka piersi u kobiet.
5. Inne mikroskopowe podtypy raka naciekającego piersi występują znacznie rzadziej i stanowią około 5% przypadków. Są to: rak cewkowy (tubularny), rak rdzeniasty, rak śluzowy, rak płaskonabłonkowy.
6. Rak zapalny - bardzo rzadkim typem jest rak zapalny, gdyż występuje w około 1-2% wszystkich przypadków. Charakteryzuje się niekorzystnym rokowaniem, przebiega najczęściej w obrazie stanu zapalnego, któremu towarzyszy bolesność piersi, obrzęk, zaczerwienienie skóry, czasem nawet gorączka. Mikroskopowo jest to najczęściej rak przewodowy [20].
7. Rak Pageta - jest to rzadki podtyp raka piersi. Klinicznie przypomina stan zapalny: brodawka sutkowa jest zaczerwieniona, swędząca, czasem pokryta strupem. Histopatolog stawiający rozpoznanie musi potwierdzić obecność komórek Pageta w preparacie [21].

1.3.5. Stopień zaawansowania klinicznego

Postawione przez histopatologa rozpoznanie raka piersi obliguje lekarza klinicystę do określenia stopnia zaawansowania klinicznego choroby. W zależności od wielkości guza i czynników rokowniczych płynących z badania histopatologicznego wykonuje się badania obrazowe takie jak: RTG klatki piersiowej,

USG jamy brzusznej, USG regionalnych węzłów chłonnych, badanie tomografii komputerowej (przy wysokim zaawansowaniu choroby) alternatywnie badanie MR (rezonansu magnetycznego) poszczególnych okolic ciała czy też badanie PET (Pozytonowej Tomografii Emisyjnej) oraz scyntyografię kości.

Do oceny zaawansowania klinicznego stosuje się skalę TNM wg AJCC z 2018 roku [22]. W 2013 roku w S. Gallen zdefiniowano biologiczne podtypy raka piersi na podstawie oceny badania immunohistochemicznego (IHC) i ewentualnie badania FISH dla pacjentek z niepewną ekspresją receptora HER w badaniach IHC, które są okresowo modyfikowane [23].

Klasyfikacja z S. Gallen wyróżnia 5 biologicznych podtypów: luminalny A, luminalny B, HER2+ luminalny, HER2+ Nieluminalny i potrójnie ujemny (tab. 3).

Tab. 3. Definicja podtypów naciekającego raka piersi na podstawie immunohistochemicznych surogatów

Cecha	Luminalny rak piersi					Rak trójujemny
	Luminalny A	Luminalny B		HER2-dodatni rak piersi		
				Luminalny HER2+	Nieluminalny HER2+	
ER	+	+	+	+	-	-
PgR	+	Każdy	< 20%	Każdy	-	-
HER2	-	-	-	+	+	-
Ki67	< 20%	≥ 20%	Każdy	Każdy	Każdy	Każdy

Stwierdzono, że na podstawie odpowiedniej kombinacji typu histologicznego, stanu receptorów steroidowych, stanu HER2 i wskaźnika proliferacji można wyróżnić grupy o gorszym i lepszym rokowaniu, co determinuje leczenie uzupełniające oraz określa ryzyko występowania przerzutów odległych, w tym do kości [23].

1.3.6. Leczenie

Podstawowym leczeniem raka piersi jest leczenie chirurgiczne. Obecnie często jest poprzedzane chemioterapią jako leczeniem neoadjuwantowym. Takie postępowanie ma na celu uzyskanie zmniejszenia masy guza a co za tym idzie minimalizacją zakresu późniejszego zabiegu [24].

Obserwuje się trend zmniejszania agresywności leczenia operacyjnego. Obecnie bardzo rzadko kwalifikuje się pacjentki do mastektomii, co jeszcze 20 lat temu było standardem postępowania, a w bardziej zaawansowanych przypadkach zabieg poszerzano o mięsień piersiowy większy oraz węzły chłonne pachowe. Obecnie preferuje się metodę oszczędzającą pierś, a w odniesieniu do węzłów chłonnych stosuje się metodę usunięcia węzła/-ów chłonnych wartowniczych, unikając niepotrzebnych limfadenektomii pachowych niezależnie od statusu węzłów chłonnych [25].

Leczenie oszczędzające piersi determinuje zastosowanie uzupełniającej radioterapii. Jeżeli w planie jest uzupełniająca chemioterapia wtedy, radioterapia jest rozpoczynana po zakończeniu chemioterapii.

Biopsję węzła chłonnego wartowniczego (SLNB), czyli pierwszego węzła splotu chłonki z guza wykonuje się standardowo u wszystkich pacjentów, u których w badaniach obrazowych nie uwidoczniono patologii w obrazie węzłów chłonnych albo po leczeniu przedoperacyjnym, po którym patologiczne węzły chłonne opisywane w MMG lub USG osiągnęły prawidłową wielkość i strukturę [26].

W przypadku potwierdzenia makroprzerzutu w węzle chłonnym wartowniczym lub stwierdza się klinicznie zmienione węzły chłonne, pacjentkę kwalifikuje się do limfadenektomii pachowej (usunięcie wszystkich węzłów chłonnych pachy) [25].

Radioterapia w raku piersi jest stosowana standardowo u wszystkich pacjentek po chirurgicznym leczeniu oszczędzającym (BCT). Niektóre pacjentki po amputacji piersi, u których stwierdza się więcej niż trzy węzły chłonne zajęte przez komórki raka albo wystąpiły inne czynniki zwiększonego ryzyka wznowy miejscowej lub regionalnej kwalifikują się również do radioterapii pooperacyjnej [27].

W rzadkich przypadkach, kiedy zaawansowanie nowotworu lub stan ogólny chorej nie pozwala na przeprowadzenie leczenia chirurgicznego radioterapia może być samodzielną metodą leczenia radykalnego.

Choroba uogólniona często wymaga leczenia radioterapią np. w przypadku bólów kostnych wynikających z przerzutów lub krwawiących guzów.

Chemioterapia adjuwantowa – uzupełniająca. Jest to leczenie systemowe stosowane po makroskopowo radykalnym leczeniu chirurgicznym, mającym za zadanie zmniejszyć ryzyko rozsiewu choroby. Chemioterapię uzupełniającą stosuje się u pacjentów z niekorzystnymi czynnikami ryzyka. Badania kliniczne wykazały, iż leczenie to zmniejsza liczbę nawrotów odległych oraz wydłuża czas przeżycia [20].

W leczeniu chemioterapią zaawansowanego raka piersi udowodniono skuteczność wielu leków m.in: Doxorubicyny liposomalnej Doxorubicyny, Paksitaxelu (PXL), Docetaxelu (DXL), Cyclophosphamidu, Gemcytabiny (GCB), Vinblastyny (VBL), Vinkrystyny (VCR), Carboplatyny, Cisplatiny, Metotrexatu (MTX) i innych [20].

Dobór leczenia uwarunkowany jest od stanu klinicznego pacjenta, linii leczenia, agresywności choroby, profilu receptorowego nowotworu, lokalizacji przerzutów, podtypu histopatologicznego, obecności mutacji oraz od innych czynników [20].

Hormonoterapia jest formą leczenia systemowego ogólnoustrojowego u pacjentów z dodatnim statusem receptorowym. Najważniejszym czynnikiem jest stwierdzenie ekspresji receptora estrogenowego ER, mniejsze znaczenie ma obecność receptora progesteronowego PgR [20].

Do leków najczęściej stosowanych w leczeniu raka piersi należą:

- tamoksifen
- anastrozol, letrozol
- goserelina, leuprorelina
- fulwestrant
- octan megestrolu [20].

Hormonoterapia może być stosowana na każdym etapie leczenia. Może zostać zastosowana przed leczeniem operacyjnym w celu zmniejszenia rozmiarów guza. Stosowana jest przede wszystkim u osób starszych o wolnym przebiegu choroby lub w przypadku przeciwwskazań do leczenia chemioterapią [20].

Hormonoterapia w zaawansowanym raku piersi z dodatnim statusem receptora estrogenowego jest leczeniem z wyboru. Efektywność hormonoterapii jest bardzo wysoka a toksyczność dużo mniejsza niż w przypadku zastosowania chemioterapii [20].

Terapia celowana jest nowoczesnym leczeniem systemowym ukierunkowanym na konkretny punkt molekularny. Do terapii molekularnych w raku piersi stosujemy takie leki jak:

- trastuzumab
- lapatinib
- bevacizumab [20].

Od ok. 20 lat u pacjentek z pozytywną ekspresją receptora HER-2/neu jest stosowane skuteczne leczenie cząsteczką zwanej trastuzumabem. Lek ten jest stosowany zarówno w leczeniu uzupełniającym jak i w chorobie uogólnionej. Zrewolucjonizował leczenie w grupie pacjentek o bardzo złym rokowaniu, przedłużając im czas do progresji i wpływając na całkowite przeżycie [28].

Bisfosfoniany jest to grupa leków stosowana w przerzutach osteolitycznych lub mieszanych do kości, mająca na celu zmniejszenie wystąpienia powikłań kostnych, a tym samym poprawy jakości życia pacjentom w chorobie uogólnionej.

Do najczęściej stosowanych leków należą:

- klodronian
- pamidronat
- kwas zoledronowy.

Oprócz przerzutów do kości wskazaniem do stosowania bisfosfonianów w paliatywnym leczeniu raka piersi jest ostra hiperkalcemia (stężenie wapnia w surowicy krwi > 3 mmol/l, tj. 12 mg/dl, oraz wielonarządowe objawy kliniczne). W leczeniu hiperkalcemii wskazane jest dożylnie podawanie bisfosfonianów [3].

Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2), skierowanym przeciwko RANKL. RANKL jest to białko rozpoznające i łączące się z receptorem aktywującym czynnik jądrowy kappa B. RANKL produkowany jest przez osteoblasty i ich prekursorzy oraz przez limfocyty T, bierze udział w metabolizmie kości, należy do rodziny czynników martwicy nowotworów. Denosumab wiąże się z RANKL z dużym powinowactwem i swoistością, dzięki czemu zapobiega aktywacji jego receptora (RANK) na powierzchni prekursorów osteoklastów (komórek kościogubnych) i dojrzałych osteoklastów. Zapobieganie połączeniu RANKL/RANK hamuje powstawanie, funkcjonowanie i przeżycie osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję warstwy korowej kości i kości beleczkowej. Zmniejsza ryzyko i opóźnia

występowanie powikłań kostnych w porównaniu z zoledronianem. Podczas stosowania denosumabu, częściej niż w przypadku zoledronianu, występuje hipokalcemia, natomiast nie ma potrzeby modyfikowania dawki w niewydolności nerek. Z tego powodu denosumab może być rozważany u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów (niewydolność nerek). Mimo odmiennego od bisfosfonianów mechanizmu działania, ma podobny profil toksyczności w postaci możliwości indukowania jałowej martwicy kości żuchwy i szczęki [4, 14].

1.4. Przerzuty do kości i ich leczenie

1.4.1. Przerzuty do kości u pacjentów chorych na raka piersi i gruczołu krokowego

Przerzuty do kości są częstym objawem nowotworów złośliwych. Stwierdza się je aż u około 73% chorych na raka piersi lub u 68% chorych na raka gruczołu krokowego [29]. Najczęstszą lokalizacją przerzutów w obrębie układu kostnego u chorych z rakiem piersi jest kręgosłup, miednica, bliższa część kości udowej, czaszka, żebra oraz środkowy odcinek kości ramiennej. U chorych na raka gruczołu krokowego przerzuty najczęściej lokalizują się w kręgosłupie, kości udowej, miednicy, czaszki, żebrach i mostku [30]. Przerzuty w układzie kostnym są złym czynnikiem prognostycznym dla tych pacjentów; zaledwie 20% chorych na raka piersi przeżywa 5 lat po rozpoznaniu przerzutów w kościach [31]. Konsekwencją przerzutów do kości są powikłania kostne (ang. SRE - skeletal related events), które znacznie pogarszają jakość życia chorych. Za SRE uznaje się następujące komplikacje kostne: ból kostny wymagający stosowanie opioidów, złamania patologiczne kości długich, płaskich lub kręgosłupa, kompresja rdzenia kręgowego, objawy związane z zaburzeniem czynności szpiku kostnego spowodowane naciekaniem jamy szpikowej i istoty gąbczastej kości przez komórki nowotworowe, konieczność przeprowadzenia zabiegów ortopedycznych lub napromieniania oraz hiperkalcemia. Wystąpienie SRE u pacjentów z nowotworem piersi i nowotworem gruczołu krokowego wiąże się ze skróceniem czasu przeżycia [32].

1.4.2. Mechanizm niszczenia kości przez przerzuty nowotworowe

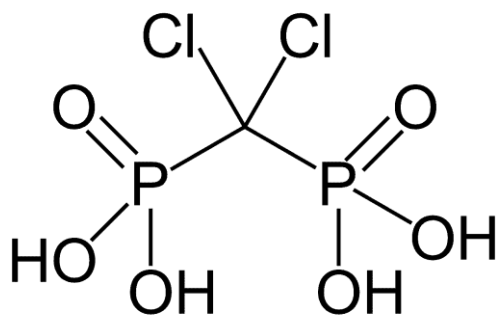
Pierwotny mechanizm odpowiedzialny za osteolizę kości u pacjentów z nowotworem piersi i gruczołu krokowego to nadmierna resorpcja kości przez osteoklasty, których aktywacja jest konieczna do tworzenia przerzutów osteolitycznych i osteoblastycznych. Komórki nowotworowe wydzielają cytokiny, które stymulują osteoklastogenezę. Są to: czynnik parathormonopodobny (PTHrP), endotelina-1(ET-1), interleukina-6, prostaglandyna E2, czynnik martwicy nowotworów (TNF) oraz czynnik stymulujący kolonie makrofagowe (M-CSF). Te czynniki mogą stymulować osteoklasty do resorpcji kości w sposób niekontrolowany i skutkować destrukcją kośćca. Istnieją też czynniki, które pośrednio oddziałują na proces destrukcji tkanki kostnej poprzez nasilenie wzrostu komórek nowotworowych oraz destrukcję kości wokół ogniska przerzutowego. Są to czynniki wzrostu wydzielane w procesie degradacji kości. Należą do nich: wapń pozakomórkowy, transformujący czynnik wzrostu-beta (TGF-beta), insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF), czynnik wzrostu fibroblastów (FGF), płytkopodobny czynnik wzrostu (PDGF) [30, 32].

1.4.3. Bisfosfoniany

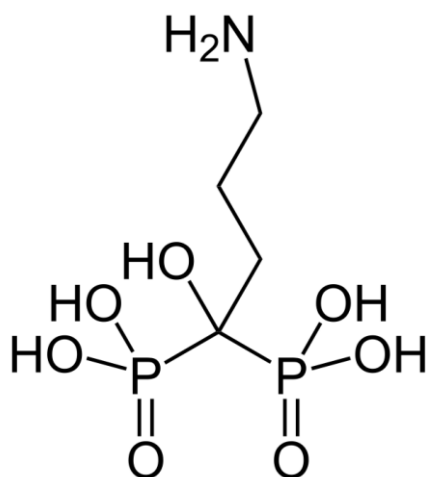
Bisfosfoniany są silnymi inhibitorami funkcji osteoklastów, dlatego stosowanie tych leków znacząco wzrosło w ostatnich latach. Terapia bisfosfonianami ma ogromny wpływ na zmniejszenie objawów u pacjentów z rakiem, w tym uśmierzanie bólów kostnych, zredukowanie hiperkalcemii, zmniejszenie ilości komplikacji, takich jak złamania patologiczne. Obecnie jest to leczenie szeroko stosowane u pacjentów z nowotworem piersi oraz gruczołu krokowego i z przerzutami do kości. Według badań u 21-39% pacjentów z przerzutami do kości, u których nie zastosowano profilaktycznie bisfosfonianów, wystąpiło złamanie patologiczne, a u 18-32% stosowano radioterapię w celu minimalizowania bólów kostnych [33, 34].

1.4.3.1. Mechanizm działania bisfosfonianów

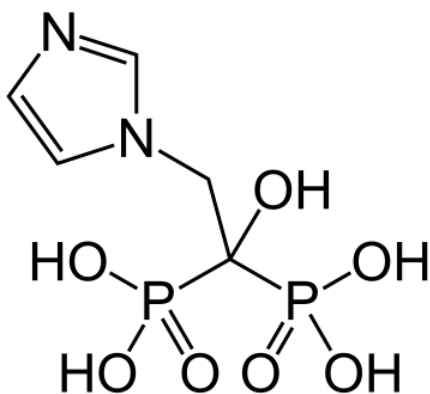
Bisfosfoniany są to stabilne chemicznie pochodne nieorganicznych pirofosforanów, w których dwie grupy fosforanowe połączone są wiązaniem estrowym [35].



Ryc. 1. Wzór chemiczny kwasu kłodronowego



Ryc. 2. Wzór chemiczny kwasu pamidronowego



Ryc. 3. Wzór chemiczny kwasu zoledronowego

Mają duże powinowactwo do składników mineralnych kości, gdyż wiążą się z kryształami hydroksyapatytów. Powoduje to, że bisfosfoniany wbudowują się w miejscach aktywnej przebudowy kostnej, gdy dostępne są miejsca wiązania na hydroksyapatytach. Bisfosfoniany hamują rozpad hydroksyapatytów, przez co skutecznie powstrzymują resorpcję tkanki kostnej. W konsekwencji dochodzi do

hamowania uwapnienia. Te bisfosfoniany, które nie uległy związaniu w układzie kostnym są wydalane przez nerki [35].

Różnica w budowie między bisfosfonianami a pirofosforanami polega na tym, że bisfosfoniany posiadają centralnie położony atom węgla, który nie podlega hydrolizie.

Leżące po obu stronach grupy fosforanowe zapewniają silne powinowactwo do kryształów hydroksyapatytu w tkance kostnej, a grupa hydroksylowa zwiększa zdolność bisfosfonianów do wiązania jonów wapnia [35].

Pierwszą generację bisfosfonianów są te, które nie zawierają azotu, czyli etydronian, klodronian (ryc. 1), tiludronian. Ich mechanizm pobudzania do apoptozy osteoklastu polega na włączaniu bisfosfonianów, jako analogów pirofosforanu, do nowo powstających cząsteczek trójfosforanu adenozy (ATP) przez aminoacylowe syntetazy przenośnikowego RNA (tRNA) klasy II, po ich wychwycie przez osteoklasty z powierzchni mineralnej kości. Nagromadzenie w komórkach analogów ATP niepodlegających hydrolizie ma cytotoksyczne działanie na osteoklasty [36].

Druga i trzecia generacja bisfosfonianów, do których należą alendronian, ryzedronian, ibandronian, pamidronian (ryc. 2) i kwas zoledronowy (ryc. 3), zawierają azot w łańcuchach bocznych. Pobudzają one apoptozę osteoklastów wiążąc się z syntazą pirofosforanu farnezyli i hamując jej aktywność, która jest najważniejszym enzymem regulującym szlak kwasu mewalonowego o decydującym znaczeniu w produkcji cholesterolu i innych steroli oraz lipidów izoprenoidowych [35]. W wyniku tego działania potranslacyjna modyfikacja, czyli izoprenylacja, białek (w tym białek wiążących trójfosforan guanozyny Rab, Rac i Rho, które odgrywają ważną rolę w regulacji podstawowej aktywności komórkowej osteoklastów m.in. gromadzeniu włókien stresowych, marszczeniu błony i przeżyciu) jest zahamowana, a to prowadzi do apoptozy osteoklastu. Zahamowanie szlaku mewalonianu, prowadzące do utraty prenylowanych białek (i utraty dalszego przekazywania sygnałów) i/lub akumulacji nieprenylowanych białek (a zatem niewłaściwa aktywacja dalszych szlaków sygnałowych), może zatem odpowiadać za większość efektów działania bisfosfonianów zawierających azot na osteoklasty. Proces ten zachodzi jedynie w osteoklastach, mimo, że syntaza pirofosforanu farnezyli występuje w wielu

komórkach u ssaków. Wynika to z selektywnej adhezji i retencji w tkance kostnej [37, 38].

Miarą skuteczności i siły działania bisfosfonianów jest zmniejszenie stężenia biochemicznych wskaźników resorpcji kostnej. Są to amino- i karboksylokońcowe produkty rozpadu kolagenu typu I w surowicy i moczu. Do oceny tempa przemian metabolicznych kości przed wykonaniem zabiegu chirurgicznego u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany oznacza się stężenie markera CTX, czyli C-końcowego usieciowanego telopeptydu łańcucha alfa kolagenu typu I [39]. Istnieją wytyczne, według których jeśli jego stężenie sięga powyżej 150 pg/mL, to ryzyko martwicy jest małe, a jeśli jest mniejsze niż 100 pg/mL, ryzyko jest duże [40]. Znaczenie tego badania podważane jest przez autorów Dal Pra i Fleisher, którzy udowadniają, że CTX nie ma wartości predykcyjnej wystąpienia ONJ [41, 42]. Maksymalne zahamowanie resorpcji kostnej występuje po ok. 3 miesiącach od rozpoczęcia doustnego leczenia bisfosfonianami podawanymi codziennie, co tydzień i co miesiąc. Do zahamowania resorpcji po dożylnym podaniu dochodzi szybciej niż po podaniu doustnym. Długość biologicznego okresu półtrwania bisfosfonianu jest wciąż badana, ale wiadomo, że dla alendronianu wynosi ponad 10 lat po podaniu pojedynczej dawki dożylniej [32].

Istnieje wiele czynników wpływających na stopień, z jakim bisfosfoniany mogą zmieniać metabolizm kości. Bisfosfoniany mogą różnić się zdolnością do przylegania do hydroksyapatytu w kości, zakłócania aktywności osteoklastycznej z powodu zakłócania aktywności syntazy difosforanu farnezyli (FFP) oraz wpływu na aktywność osteoblastyczną (tworzenia kości) [35].

Bisfosfoniany cechują się dużą hydrofilnością. W niewielkim stopniu są wchłaniane z przewodu pokarmowego, ich biodostępność to ok. 1%. Łatwo poddają się transportowi okołokomórkowemu, gdyż nie mają właściwości lipofilnych. 50% wchłoniętego leku ulega selektywnej retencji w układzie kostnym, a reszta zostaje usunięta przez nerki w postaci niezmienionej [32].

1.4.4. Martwica kości szczęk związana ze stosowaniem bisfosfonianów (BRONJ)

Poważnym powikłaniem terapii bisfosfonianami jest wystąpienie martwicy kości szczęki lub żuchwy, objawiającej się odsłoniętą kością zmienioną martwiczo w obrębie w/w kości. Pierwsze doniesienie opisujące martwicę kości szczęki (ang.

osteonecrosis of the jaw, ONJ) u pacjentów otrzymujących bisfosfoniany pochodziło z 2003 roku [43]. Głęboka inhibicja funkcji osteoklastów hamuje prawidłową przemianę kości w takim stopniu, że naprawa miejscowych mikrouszkodzeń wynikających z normalnego mechanicznego obciążenia lub z urazu (np. ekstrakcji zęba) jest niemożliwa. To może ostatecznie skutkować wystąpieniem martwicy kości. Dodatkowo należy rozważyć wpływ właściwości antyangiogennych niektórych bisfosfonianów. Jak zostało wykazane kwas zoledronowy wykazuje hamujący efekt na poziom czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego, silnego stymulatora angiogenezy. Te właściwości mogą mieć wpływ na ukrwienie miejscowe kości z uwagi na zmiany niedokrwienne zaobserwowane w zajętej chorobą żuchwie lub współuczestniczyć w zmianach metabolicznych pośrednio przez supresję osteoklastów, prowadzącą do tworzenia lokalnej martwicy kości. Inne doniesienia skupiają się na odpowiedzi tkanek miękkich na działanie bisfosfonianów. Wykazują one, że mogą być toksyczne bezpośrednio na błonę śluzową jamy ustnej, co może skutkować fenestracją śluzówki i odsłonięciem kości [44].

Wiadomo również, że bisfosfoniany są preferencyjnie zdeponowane w kościach o wysokiej przemianie. Zważywszy na fakt, że szczęka i żuchwa to kości o bardzo intensywnej przemianie, jest możliwe, że poziom bisfosfonianów w tych lokalizacjach jest selektywnie wyższy. W ok. 70% martwica obejmuje wyłącznie żuchwę, w 14% dotyczy tylko szczęki, a w ok. 20% zajmuje obie kości [45]. Kości szczęk mają większy dopływ krwi niż inne kości i szybszy przepływ krwi związany z ich codzienną aktywnością i obecnością zębów, dlatego bisfosfoniany są silnie skoncentrowane w kościach szczęk. Z powodu przewlekłej inwazyjnej choroby zębów i leczenia, cienkiej błony śluzowej na kościach, stężenie bisfosfonianów powoduje, że stan ten objawia się wyłącznie w kości szczęki i żuchwy. Potwierdzeniem tej tezy może być fakt, że jałowa martwica kości związana z przyjmowaniem bisfosfonianów nie występuje poza twarzoczaszką [46].

Podsumowując, wysoka predyspozycja kości szczęk do występowania w ich obrębie osteonekrozy wynika z kilku czynników: odmienna przebudowa kości oraz wysokiego stopnia przemiany kostnej, zahamowania angiogenezy, częste powstawanie mikrouszkodzeń czy infekcje bakteryjne [47, 48].

1.4.4.1. Aktualne nazewnictwo związane z martwicą jałową kości

Martwica kości związana z leczeniem bisfosfonianami (BRONJ) jest określana przez kilka akronimów, w tym BRMRONJ (MRONJ związany z bisfosfonianami), BRON (martwica kości związana z bisfosfonianami), BON (martwica kości związana z bisfosfonianami), BAMRONJ (MRONJ związany z bisfosfonianami) i MRONJ.

W momencie, gdy udowodniono, że ONJ jest spowodowane podawaniem leków przeciwresorpcyjnych BP i denosumabu, w 2011 roku Amerykańskie Towarzystwo Stomatologiczne zaproponowało kompleksową nazwę ARONJ dla ONJ związanej z BP lub denosumabem [49, 50].

Uznanie martwicy szczęki za powikłanie innych leków, w tym aktywatora receptora ligandu jądrowego czynnika kappa B (RANKL), denosumabu i leków antyangiogennych, skłoniło specjalną komisję Amerykańskiego Stowarzyszenia Chirurgów Stomatologicznych i Szczękowo-Twarzowych (AAOMS) do zalecenia termin „martwica kości szczęki związana z leczeniem” (MRONJ) jako preferowany, a terminologia ta jest również przyjęta we wspólnych wytycznych Międzynarodowego Stowarzyszenia Opieki Wspomagającej w Raku (MASCC)/Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Ustnej (ISOO)/Amerykańskiego Towarzystwa Onkologicznego (ASCO) [51]. Zaproponowano dwie robocze definicje MRONJ: [52]

- grupa zadaniowa powołana przez American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) definiuje MRONJ jako obecność odsłoniętej kości w obszarze szczękowo-twarzowym, która nie goi się w ciągu ośmiu tygodni od identyfikacji przez pracownika służby zdrowia [52, 53]

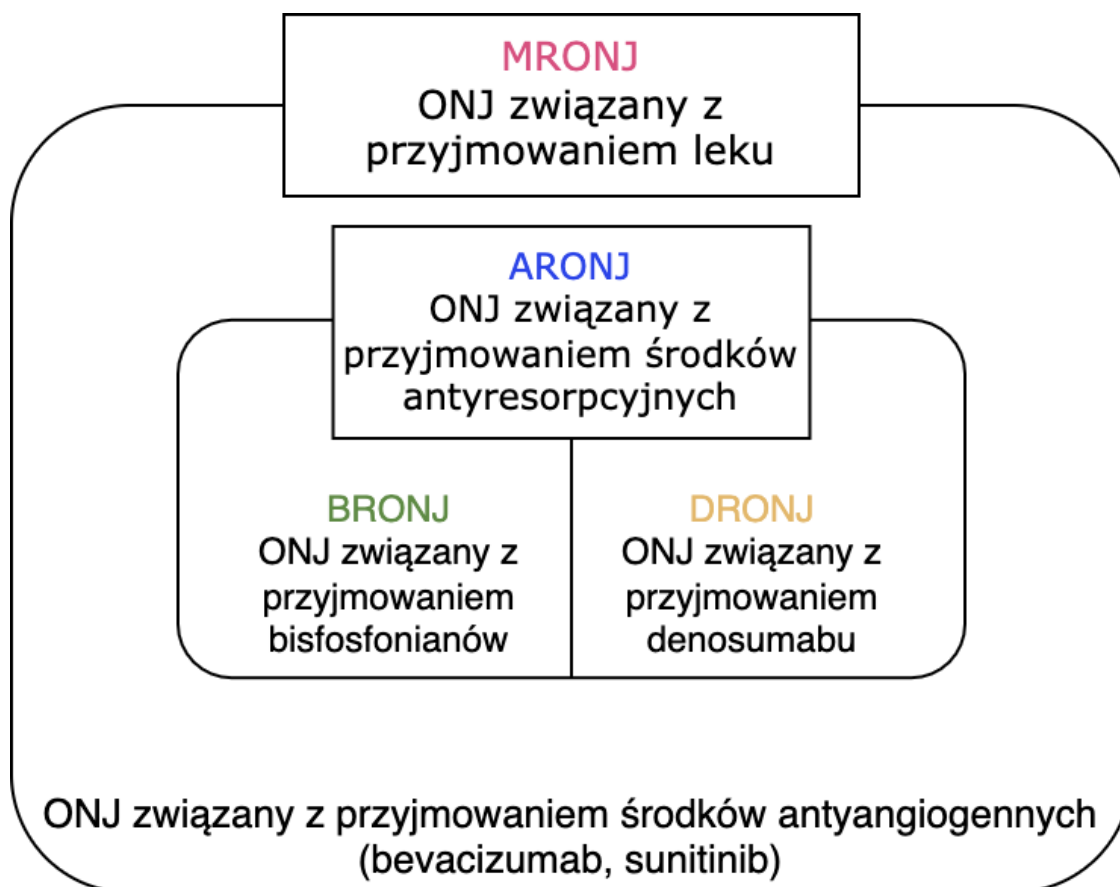
- zaktualizowany dokument przedstawiający stanowisko w sprawie MRONJ z 2014 r. jest dostępny w AAOMS, który zawiera zaktualizowaną definicję tego stanu klinicznego, porównawcze szacunki ryzyka rozwoju MRONJ u pacjentów z nowotworem oraz historię ekspozycji na inhibitory osteoklastów i/lub środki antyangiogenne, zalecenia dotyczące środków profilaktycznych i strategię postępowania u pacjentów z rozpoznaniem MRONJ [52, 54].

Uznaje się, że pacjenci mają MRONJ, jeśli występują następujące cechy: obecne lub wcześniejsze leczenie inhibitorem osteoklastów lub środkiem antyangiogennym, odsłonięta lub martwicza kość w obszarze szczękowo-

twarzewym, która utrzymywała się przez ponad osiem tygodni oraz brak historii radioterapii lub oczywistej choroby przerzutowej w kościach szczęki [52].

Preferuje się definicję AAOMS, która została również przyjęta przez międzynarodową grupę zadaniową ds. martwicy kości szczęki [55] oraz we wspólnych wytycznych dotyczących MRONJ od MASCC/ISOO/ASCO [51, 52].

Aktualne nazewnictwo przedstawia rycina 4.



Ryc. 4. Schemat przedstawiający nazewnictwo ONJ

1.4.4.2. Epidemiologia martwicy kości związanej z przyjmowaniem bisfosfonianów dożylnie

Pierwszym badaniem, wskazującym na możliwość powiązania wystąpienia jałowej martwicy kości z leczeniem bisfosfonianami podawanymi dożylnie, było opracowanie Marxa i wsp. Jego badanie opisywało 36 pacjentów, z których 24 otrzymywało pamidronian, 6 pamidronian i zoledronian, a 6 tylko zoledronian. U wszystkich pacjentów wystąpił objaw bolesnej, odsłoniętej kości; u 29 pacjentów w żuchwie, u 5 pacjentów w szczęce, a u 2 pacjentów w obu szczękach [43]. Również

jedną z pierwszych opublikowanych serii przypadków klinicznych BRONJ była ta opublikowana przez Ruggiero i wsp. w 2006, który w swoim opracowaniu opisuje prawdopodobną patogenezę, objawy BRONJ i na podstawie swoich doświadczeń ze 141 pacjentami proponuje stopniowanie z uwagi na zaawansowanie objawów [56].

W 2007 roku Litwiniuk i Staszkiwicz opisały przypadek 77 letniej pacjentki, która była leczona w Klinice Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu z powodu zmiany nowotworowej w piersi i przerzutów do kości. Pacjentka przyjmowała kłodronian doustnie, następnie pamidronian dożylnie. 3 miesiące po ekstrakcji zęba zaobserwowano rozległą zmianę martwiczą w szczęcie [57].

W 2009 roku Gliklich i Wilson stwierdzili, że dotychczasowa wiedza na temat epidemiologii jest bardzo ograniczona. Przejrzeli dostępne w tamtym czasie publikacje i wyciągnęli wniosek, że aktualne informacje epidemiologiczne pochodzą na ogół z niepotwierdzonych raportów lub serii przypadków z małych instytucji, a szacunki przedstawione w niektórych raportach mają wątpliwą wiarygodność ze względu na brak ustandaryzowanych definicji przypadków, jasno określonych populacji źródłowych i jasnych metod uzyskiwania (lub potwierdzania) pełnych raportów [58].

Jedno z pierwszych badań retrospektywnych Estilo i in. zostało opublikowane w 2004 roku. Badacze przeanalizowali 4835 przypadków pacjentów leczonych bisfosfonianami dożylnie cierpiących na chorobę nowotworową. 310 z nich zostało skierowanych do stomatologa z uwagi na skargi dotyczące jamy ustnej, jednak u zaledwie 28 z nich stwierdzono objawy jałowej martwicy kości [59].

Z analizy badania klinicznego III fazy wykonanej przez Saad i innych, w którym brało udział 5723 pacjentów, wynika, że u 37 spośród tych, którzy otrzymywali kwas zoledronowy, co stanowiło 1,3%, zaobserwowano jałową martwicę kości [60]. To samo badanie opisał Lipton i wsp., zwracając uwagę na wyższość denosumabu nad bisfosfonianami, jeśli chodzi o odsunięcie w czasie wystąpienia pierwszego niepożądanego powikłania kostnego [61].

W przeglądzie retrospektywnym badacza Kos u 197 pacjentów, którzy otrzymywali bisfosfoniany dożylnie, BRONJ pojawił się u 9,64% z nich. Każdy pacjent otrzymał co najmniej 3 dawki leku. Wyniki pokazały, że prawdopodobieństwo wystąpienia martwicy kości wzrastało 1,0172-krotnie z każdą podaną dawką BP [62].

W 2016 roku Mücke ze wsp. przeprowadzili prospektywne randomizowane badanie kliniczne, w którym brało udział 253 mężczyzn z rakiem prostaty leczonych bisfosfonianami przez średnio 28,76 miesiąca. Z tej grupy pacjentów MRONJ wystąpiła u 38 pacjentów, którzy byli kontrolowani u swoich stomatologów raz w roku i u 2, którzy mieli wykonywane badanie stomatologiczne kontrolne raz na 12 tygodni w ośrodkach referencyjnych, łącznie u 40 pacjentów [63].

Wybrane badania epidemiologiczne dotyczące występowania martwicy kości szczęk przedstawiono w tabeli 4.

Tab. 4. Wybrane badania epidemiologiczne dotyczące występowania ONJ

Autor Rok publikacji	Liczba przypad ków	Choroba	Rodzaj podanego leku	Czas podawa nia leku	Rodzaj badania	Częstość wystąpienia BRONJ
Marx i wsp. 2003 USA	36	szpiczak mnogi, rak piersi, osteoporoza	pamidronian, zoledronian	brak danych	seria opisów przypadków	100%
Estilo i wsp. 2008 USA	4835	szpiczak mnogi, rak piersi, rak prostaty	pamidronian, zoledronian	0,1- 105,7 miesiące	badanie retrospektywne	0,57% 28/4835
Saad i wsp. 2012 Kanada, UK, USA	5723	guz piersi, guz prostaty, szpiczak mnogi	zoledronian	5,4-19,4 miesiące	badanie kliniczne	1,3%
Kos 2015 Niemcy	197	szpiczak mnogi, rak piersi, rak prostaty, rak płuc,	pamidronian, zoledronian, ibandronian	3-121 miesiące	badanie przekrojowe retrospektywne	9,64%

		rak jelita grubego, rak nerki,				
Mücke 2016 Niemcy	253	rak prostaty	zoledronian	średnio 28,76 miesiące	prospektywne randomizowane badanie kliniczne	15,8%

1.4.4.3. Czynniki ryzyka

Istnieją potencjalne czynniki ryzyka, które mogą sprzyjać wywołaniu BRONJ. Są to: niedawno przebyte zabiegi chirurgiczne w obrębie układu stomatognatycznego np. ekstrakcje, okres przyjmowania bisfosfonianów czy typ leku [64]. W normalnych warunkach, bez historii stosowania leków antyresorpcyjnych, uraz lub ekstrakcja zęba indukują tworzenie się splecionej kości jako początkowy etap gojenia się rany i wymagają odkładania białek kolagenowych i niekolagenowych w celu promowania mineralizacji. W modelu mysim zwierzęta leczone bisfosfonianami, miejsca ekstrakcji zęba wykazywały brak splotu kości, zaburzenia przebudowy kości i niecałkowite zamknięcie rany, co sugeruje mechanizm powstawania jałowej martwicy kości [65]. W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Soutome i wsp. ujawniono, że ekstrakcja zęba nie jest czynnikiem ryzyka rozwoju MRONJ u pacjentów z rakiem otrzymujących wysokie dawki leków modyfikujących kości, w tym bisfosfonianów, ale zachowanie zębów wymagających ekstrakcji jest czynnikiem ryzyka rozwoju MRONJ. Co więcej, to nie sama ekstrakcja zęba, ale raczej panujące warunki zakaźne mogą być kluczowym czynnikiem ryzyka rozwoju martwicy [66, 67]. W literaturze wspomina się również o związku osteonekrozy z przewlekłym występującym stanem zapalnym (choroba przyzębia, ropnie przyzębne) oraz z przewlekłym przyjmowaniem sterydów podczas terapii bisfosfonianami. Jako czynniki ryzyka wymienia się także palenie papierosów, niedostateczną higienę jamy ustnej czy przewlekłe choroby ogólne takie jak cukrzyca, anemia, zaburzenia immunologiczne [68].

Im dłuższy okres przyjmowania bisfosfonianów, tym większe ryzyko wystąpienia BRONJ [64, 69]. Zaawansowany wiek jest również wymieniany jako czynnik zwiększający ryzyko BRONJ [64]. W dodatku forma przyjmowania leku ma

znaczenie; podawanie dożylnie kwasu pamidronowego i zoledronowego wiąże się z dużo wyższym ryzykiem powstania jałowej martwicy kości żuchwy i szczęki. Nie można jednak wykluczyć, że długotrwałe stosowanie formy doustnej leku, która jest bardzo często stosowana u pacjentek chorych na osteoporozę, nie będzie powodowało tego powikłania. Według badań powikłanie w postaci BRONJ częściej spotyka się u kobiet niż u mężczyzn. Nowotwór piersi u kobiet w wyniku progresji często daje przerzuty do kości, co jest wskazaniem do podania bisfosfonianu dożylnie. BRONJ występuję u 0,8-18,5% pacjentów przyjmujących bisfosfoniany dożylnie [64].

Badania genomu za pomocą GWAS (Genome-Wide Association Studies), CGS (Candidate Gene Studies) i WGS/WES (Whole Genome/Whole Exome Studies) zawiodły i nie wyodrębniły jednego genu jako czynnika ryzyka rozwoju MRONJ [70].

1.4.4.4. Stopnie zaawansowania procesu jałowej martwicy kości związanej z przyjmowaniem bisfosfonianów

O BRONJ możemy mówić, jeśli są obecne 3 objawy:

1. Terapia bisfosfonianami obecnie lub w przeszłości
2. Odsłonięta, martwicza kość w regionie szczęki lub żuchwy, która utrzymuje się przez ponad 8 tygodni
3. W tym rejonie nie było stosowanej radioterapii [71].

Stopnie zaawansowania procesu jałowej martwicy kości związanej z przyjmowaniem bisfosfonianów:

1. Stopień pierwszy. Charakteryzuje się odsłonięciem kości bez obrzęku i zaczerwienienia okolicznych tkanek miękkich. Czasem występuje przetoka. Nie stwierdza się cech infekcji. U tych pacjentów zostaje wdrożone leczenie zachowawcze, płukanie płynami antyseptycznymi np. 0,12 procentowym roztworem chlorheksydyny. Jeśli po 8 tygodniach nie ma wyraźnej poprawy, zaleca się wdrożenie leczenia chirurgicznego.
2. Stopień drugi. Tkanki miękkie wokół obnażonej kości są objęte stanem zapalnym lub wtórnym zakażeniem. Czasem towarzyszy ból i ruchomość zębów. Leczeniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne poprzedzone leczeniem zachowawczym, antybiotykoterapią.

3. Stopień trzeci. Do objawów niższych stopni dochodzą dodatkowo: niedoczulica wargi dolnej, wtórne zapalenie zatok, patologiczne złamania, przetoki skórne, osteoliza sięgająca np. dolnego brzegu żuchwy. W tak zaawansowanych przypadkach stosuje się zabiegi resekcji kości żuchwy w znieczuleniu ogólnym na oddziałach chirurgii szczękowo-twarzowej [72-75].

Kliniczny obraz BRONJ jest podobny do zapalenia szpiku (osteomyelitis - OM), wywołanego zakażeniem i osteoradioneekrozy szczęki i żuchwy, która powstaje w wyniku wysokich dawek miejscowej radioterapii. Jednak klasyczne terapie w w/w schorzeniach nie są skuteczne w przypadku BRONJ [47].

Definicja jałowej martwicy kości związanej z przyjmowaniem bisfosfonianów oraz 3-stopniowa klasyfikacja nie obejmuje stadium 0, w którym występuje osteonekroza, jednak klinicznie kość nie jest odsłonięta. Niektóre badania wykazują, że nawet 29-45% przypadków martwicy kości szczęk może występować bez ekspozycji kości [76].

Termin „etap 0” został po raz pierwszy użyty przez Mawardiego i in., którzy zebrali nietypowe przypadki ONJ wykazujące kliniczne i radiologiczne objawy choroby inne niż odsłonięcie kości żuchwy lub szczęki [77].

Zmiany osteonekrotyczne mogą być bezobjawowe przez jakiś czas. Najczęstszymi symptomami, na które uskarżają się pacjenci przed ujawnieniem się klinicznie oczywistych objawów, są ból, ruchomość zębów, obrzęk błony śluzowej, rumień, owrzodzenie. Lekarz w badaniu przedmiotowym może zaobserwować takie objawy jak ropień dziąsła, tworzenie się przetoki ustno-zatokowej, ból zatoki, pojawienie się ziarniny, ruchomość zębów, ból przy badaniu palpacyjnym dotkniętej chorobą tkanki, który może promieniować do stawu skroniowo-żuchwowego. W badaniu radiologicznym może nie być żadnych zauważalnych zmian lub może być poszerzona blaszka zbita przy korzeniach zębów oraz zmniejszona radiologicznie szpara ozębnej, zwężenie kanału nerwu zębodołowego dolnego, mogą pojawiać się zmiany lityczne z lub bez objawu martwaka [78].

Występują zmiany nekrotyczne, które odpowiadają obrazowi BRONJ, jednak nie spełniają jednego z kryterium BRONJ, obecności obnażonej martwiczej kości. Z tego powodu klasyfikację BRONJ poszerzono o stadium 0, w którym nie ma dowodów klinicznych na martwiczo zmienioną kość. Występują jednak objawy, takie

jak ból kości, ból w zatoce szczękowej, zmieniona funkcja nerwów aferentnych. Można też zaobserwować ruchomość zębów niespowodowaną chorobą przyzębia, przetokę niezwiązaną z martwą miazgą. Widoczne są czasem zmiany w obrazie radiologicznym: miejscowa resorpcja kości niezwiązana z chorobą przyzębia, pogrubiała przyzębna blaszka zbita, gęsto utkana kość w zębodole po ekstrakcji, zwężenie kanału nerwu zębodołowego dolnego [78, 79].

Zgodnie z obecnym systemem stopniowania, który został zrewidowany przez Amerykańskie Stowarzyszenie Chirurgów Stomatologicznych i Szczękowo-Twarzowych (AAOMS) w 2014 r., stage 0 MRONJ jest wariantem MRONJ nieeksponowanym; obejmuje zmiany osteonekrotyczne, które rozpoczynają się przed wystawieniem szczęki na działanie środowiska jamy ustnej. W stadium 0 MRONJ towarzyszą niespecyficzne objawy lub wyniki kliniczne i radiologiczne, których nie można przypisać przyczynom zębopochodnym [80].

Stadium 0 opisuje niespecyficzne zmiany, które mogą, lecz nie zawsze są oznaką jałowej martwicy kości, dlatego naukowcy zaproponowali kategorię jałowej martwicy kości bez obnażenia kości (nonexposed osteonecrosis of the jaw, NE ONJ) [79]. Rozpoznanie NE-BRONJ jest trudne, ponieważ inne powszechne choroby kości szczęki, takie jak infekcje zębopochodne, mogą powodować podobne objawy i należy je wykluczyć. Wariant nieujawniony może stanowić nawet jedną trzecią wszystkich przypadków BRONJ i dlatego nie jest rzadkością [81]. W badaniu Fedele i wsp. na 332 pacjentów 5 centrach medycznych w Europie z nieprawidłowościami kości szczęk 92 było zdiagnozowanych z jałową martwicą kości bez obnażenia (nonexposed osteonecrosis of the jaw). Manifestowali oni takie objawy jak ból kości szczęk, ból zatoki szczękowej, powiększenie wymiaru kości czy obrzęk dziąsła [76]. Inne objawy tej martwicy to wewnątrzustna lub zewnątrzustna przetoka i/lub ból szczęk i/lub obrzęk i/lub występowanie martwaków na obrazach radiologicznych i potwierdzenie martwiczej kości w badaniu histopatologicznym. Pacjenci Ci w odniesieniu do danych demograficznych, objawów, obrazu klinicznego, obrazu radiologicznego, obrazu histopatologicznego oraz przeżycia spełniają kryteria pacjentów z BRONJ. Według tych badaczy pacjenci, którzy są zakwalifikowani do stadium 0 a spełniają kryteria NE ONJ powinni być tak zaklasyfikowani i traktowani jako pacjenci z BRONJ, a pozostali powinni być zakwalifikowani do grupy ryzyka

powstania ONJ i bacznie obserwowani. Takie zmiany w klasyfikacji zmniejszyłyby zjawisko niedoszacowania ilości pacjentów z BRONJ [79].

Wciąż pozostaje niejasne, dlaczego BRONJ wpływa konkretnie na kość szczęki, jednak istnieje kilka unikalnych cech anatomicznych i mikrobiologicznych jamy ustnej i kości szczęki, które wyróżnia te tkanki na tle całego organizmu. W ludzkim szkielecie kości szczęk są jedną z najmniej chronionych przed infekcją. Kości wyrostka zębodołowego w żuchwie i szczęce są oddzielone od patogenów zmian w błonie śluzowej jamy ustnej jedynie cienką warstwą okostnej i nabłonka z warstwą tkanki łącznej, podczas gdy głębokie tkanki miękkie i skóra chronią inne kości [82].

Ponadto, struktury jamy ustnej są poddawane działaniu szerokiej gamy bodźców i czynników fizjologicznych (np. żucie), jatrogennych (np. inwazyjne zabiegi stomatologiczne) i zapalnych (np. choroba przyzębia, zmiany okołowierzchołkowe). Ta kombinacja ciągłego stresu nie tylko predysponuje cienką błonę śluzową do urazu, prowadząc do odsłonięcia kości, ale prawdopodobnie wymaga zwiększenia kompensacji metabolicznej dla przebudowy kości [82].

Faktem jest, że jama ustna i zęby są skolonizowane przez złożoną florę bakteryjną obejmującą organizmy chorobotwórcze. Stosunek zębów do kości szczęki pozwala na wnikanie drobnoustrojów i innych produktów zapalnych do leżącej poniżej kości, tak jak w żadnej innej lokalizacji w ludzkim organizmie [82].

Wystąpienie martwicy jałowej kości szczęk znacznie pogarsza jakość życia chorych i jest w większości przypadków nieuleczalne [32].

1.5. Układ stomatognatyczny

Układ stomatognatyczny jest zespołem morfologiczno-czynnościowym tkanek i narządów głowy, szyi i obręczy barkowej, jamy ustnej i twarzoczaszki. Do układu stomatognatycznego należą: kości twarzowej części czaszki, mięśnie żwaczowe i nadgnykowe, mięśnie mimiczne, mięśnie języka i podniebienia, symetryczne stawy skroniowo-żuchwowe sprzężone w pracy przez trzon żuchwy, zęby, przyzębie, tkanka nerwowa, naczynia krwionośne, limfatyczne, gruczoły ślinowe, tkanka łączna oraz błona śluzowa jamy ustnej. Czynność układu stomatognatycznego sterowana jest przez ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy. Posiada on wspólne unerwienie i unaczynienie. Układ stomatognatyczny stanowi funkcjonalną całość. Bierze udział w

pobieraniu pokarmu, w tym żuciu, wstępnym trawieniu i połykaniu, artykulacji dźwięków, oddychaniu i kształtowaniu rysów twarzy oraz współuczestniczą w emocjonalnej sferze przeżyć psychicznych pacjenta [83].

Upośledzenie jednego z elementów układu stomatognatycznego prowadzi do dysfunkcji całego systemu powiązanych ze sobą struktur, a w konsekwencji do uszkodzenia ważnych funkcji, takich jak żucie, oddychanie czy mowa. Istotnym się wydaje więc przeanalizowanie poszczególnych składowych układu stomatognatycznego w przebiegu leczenia bisfosfonianami [83].

1.5.1. Wybrane elementy układu stomatognatycznego

1.5.1.1. Przyzębie

W ciągu ludzkiego życia organizm będzie dotknięty różnymi rodzajami chorób, a wraz z poszerzonym zrozumieniem mechanizmów choroby i postępu następuje ekspansja leczenia farmakologicznego. Niektóre z zastosowanych leków będą miały bezpośredni lub pośredni wpływ na dziąsła i tkanki przyzębia [84].

Zapalenie dziąseł i przyzębia to choroby zakaźne, które dotyczą wysoki odsetek populacji, nawet w młodszym wieku. Ponadto przybiera dowodów, że przewlekłe choroby przyzębia są powiązane z poważnymi chorobami ogólnoustrojowymi, takimi jak choroby sercowo-naczyniowe i płucne. Chociaż bakterie są niezbędne do rozwoju zapalenia przyzębia, fakt, że rozwija się ono w różnym stopniu u różnych osób, sugeruje wieloczynnikową etiologię. Wydaje się jednak, że wszystkie formy periodontopatii mają wspólną serię zdarzeń prowadzących do rozpadu tkanki i utraty przyczepu zęba [85].

Wiele badań wskazuje na utratę dobrej kondycji przyzębia jako skutek stosowania leków u pacjentów chorych na raka piersi i raka prostaty. Wg badania Eagle i wsp. terapia inhibitorem aromatazy ma negatywny wpływ na zdrowie przyzębia u pacjentek po menopauzie, które przeżyły raka piersi [86]. Z kolei Famili i wsp. odkryli, że częstość występowania chorób przyzębia była około 3 razy większa w grupie poddanej terapii deprivacji androgenowej (ADT) w porównaniu z grupą nieotrzymującą ADT, nawet po uwzględnieniu wieku, rasy, palenia i historii leczenia przyzębia [87].

Mimo, że choroba przyzębia nie jest wskazywana jako czynnik inicjujący, zapalenie tkanek przyzębia jest często obecne w większości przypadków jałowej martwicy kości związanej z przyjmowaniem bisfosfonianów. Rola bisfosfonianów w dziedzinie periodontologii zdaje się mieć dwa aspekty: jako czynnik ryzyka powstawania BRONJ a z drugiej strony jak pomocny lek w zapobieganiu progresji chorób przyzębia [88, 89]. Z kolei Aghaloo i inni [47] w swoim badaniu przeprowadzonym na szczurach sugerują, że zapalenie przyzębia, które prawdopodobnie jest związane z infekcją, może wywołać martwicę kości. Nicolatou-Galitis i wsp. przedstawiają w swoim opisie przypadki 5 pacjentów, u których kliniczne i radiologiczne objawy zajęcia tkanek przyzębia poprzedzały pojawienie się ONJ przed ekstrakcjami zębów. Ich badanie pokazuje, że ból, ruchomość zębów, ropnie, poszerzenie więzadeł przyzębia i zwiększona gęstość kości wyrostka zębodołowego u pacjentów otrzymujących leki przeciwresorpcyjne lub inhibitory angiogenezy mogą być objawami rozwoju martwicy kości [90].

1.5.1.2. Zęby

Zęby stałe u dorosłego pacjenta są rozmieszczone jednakowo w górnym i dolnym łuku zębowym. Ich obecność warunkuje prawidłowe żucie, mowę, prawidłowy wygląd twarzy [91].

Zaburzenie harmonii działania układu stomatognatycznego mogą zapoczątkować braki w uzębieniu. Przyczyn braku uzębienia może być wiele. Bezzębie całkowite lub częściowe może być m.in.: wrodzonym brakiem grupy lub pojedynczych zębów (hipodoncja), konsekwencją stanów chorobowych - chorób przyzębia, próchnicy, urazów lub skutkiem ubocznym leczenia onkologicznego [91, 92].

Zaburzenia funkcji związane z brakiem zębów zależą od liczby brakujących zębów i ich rodzaju. Łuk zębowy stanowi jedną całość, a naprężenia w łuku są wyrównywane przez wzajemne rozłożenie sił między poszczególnymi zębami jednego łuku i antagonistami. Utrata zęba powoduje, że siły nie są równomiernie rozłożone, a część zębów jest nadmiernie obciążona. Nieuzupełnione miejsce po utracie zęba prowadzi do zaniku tkanki kostnej, a to powoduje słabsze umocowanie dla sąsiadujących zębów. Ponadto utrata zęba może powodować dodatkowe

konsekwencje: efekt Godona (pionowe przesunięcie zęba w przeciwnym łuku), zmiany w wyglądzie twarzy (pogłębienie się zgryzu, wskutek czego pogłębienie się fałdu nosowo-wargowego, opadanie kącików ust, wiotkość mięśni policzków i warg), zaburzenia czynnościowe, a także zwiększenie wydzielania gruczołów ślinowych czy przerostu mięśni języka [91].

1.5.1.3. Stawy skroniowo-żuchwowe (SSŻ)

Staw skroniowo-żuchwowy (ang. temporomandibular joint, TMJ) jest stawem obustronnie sprzężonym, w którym ruch jest wypadkową ruchu obrotowego i ślizgowego (translacyjnego). Jego prawidłowe działanie warunkuje harmonię aktu żucia pokarmów [83].

Przez pojęcie zaburzeń czynnościowych układu ruchowego narządu żucia (ZCURNŻ) rozumie się grupę objawów klinicznych, dotyczących stawu skroniowo-żuchwowego, mięśni narządu żucia oraz tkanek przyległych. Do najczęstszych objawów dysfunkcji stawu skroniowo-żuchwowego (DSSŻ) należą objawy akustyczne w stawie skroniowo-żuchwowym, zaburzenia ruchów żuchwy, w tym ograniczenie ruchomości żuchwy, a także tkliwość czy ból stawu skroniowo-żuchwowego oraz mięśni narządu żucia [93].

Dysfunkcje stawu skroniowo-żuchwowego (ang. temporomandibular disorders, TMD) są często schorzeniami zwyrodnieniowymi układu mięśniowo-szkieletowego związanymi z deformacjami morfologicznymi i czynnościowymi, które dotyczą nawet 25% populacji, ale ich etiologia i progresja są słabo poznane. W 70% przypadków DSSŻ towarzyszy nieprawidłowe umiejscowienie krążka stawu skroniowo-żuchwowego [94].

Czynniki, które predysponują do pojawienia się dysfunkcji stawu skroniowo-żuchwowego, można podzielić na ogólne i miejscowe. Wśród czynników ogólnych można wymienić czynniki psychogenne, zaburzenia emocjonalne, stres, choroby psychiczne, a także nowotwory. Sugeruje się, iż najistotniejszym czynnikiem, który determinuje powstanie zespołu dysfunkcji narządu żucia, w tym stawu skroniowo-żuchwowego, jest niestabilność psychosocjalna chorego. Negatywne emocje, depresja, strach, lęk czy skłonność do myślenia katastroficznego nierozzerwalnie wiążą się z częstszym i silniejszym odczuwaniem dolegliwości bólowych. Dodatkowo,

bezpośredni wpływ na pojawienie się choroby mogą mieć takie czynniki, jak np. negatywne doświadczenia medyczne [95, 96].

Pacjenci otrzymujący diagnozę, jaką jest choroba nowotworowa, podlegają działaniu silnego stresu, który niewątpliwie jest jednym z głównych czynników, predysponujących do pojawienia się dysfunkcji stawu skroniowo-żuchwowego. Zważywszy na fakt, że osoby z chorobą nowotworową piersi czy prostaty są osobami w podeszłym wieku, można u nich spodziewać się już trwającą chorobę zwyrodnieniową w SSŻ. Zmiany zwyrodnieniowe są często spotykane w obrębie stawów skroniowo-żuchwowych, w tym również nawet wśród pacjentów bezobjawowych. Wraz ze wzrostem liczby zmian zwyrodnieniowych rozpoznawanych w obrębie wyrostka kłykciowego żuchwy, dochodzi do zmniejszenia jego wymiaru przednio-tylnego. W diagnostyce chorób stawów skroniowo-żuchwowych kluczową rolę odgrywa badanie kliniczne, uzupełnione dodatkowymi badaniami obrazowymi [97].

W badaniach obrazowych zmiany zwyrodnieniowe stawów skroniowo-żuchwowych wykazują typowe cechy: nieregularny przebieg powierzchni stawowych, obecność erozji, osteofitów, ścieńczenie głowy wyrostka kłykciowego, sklerotyzacja czy obecność torbieli rzekomych [97].

1.5.1.4. Ozębna

Niechirurgiczne leczenie kanałowe powinno być wdrożone u pacjentów przyjmujących leki z grupy bisfosfonianów, aby uniknąć konieczności wykonania ekstrakcji. Jednak dwa aspekty tego leczenia powinny być wzięte pod uwagę, aby uniknąć zapoczątkowania patofizjologicznego procesu jałowej martwicy kości związanej z bisfosfonianami BRONJ. Wiadomo, że uszkodzenie tkanki miękkiej, błony śluzowej może odgrywać znaczącą rolę w inicjacji BRONJ, z tego względu należy z dużą ostrożnością i atraumatycznie zakładać klamry podczas instalowania koferdamu. Niejasne jest czy zakażenie jest pierwotne czy wtórne w przebiegu BRONJ. W ognisku zakażenia w przebiegu martwicy kości spotyka się bakterie *Actinomyces*, które są często obecne w stanach zapalnych okołowierzchołkowych opornych na leczenie kanałowe. Dlatego u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany wskazane jest podanie profilaktycznie antybiotyku przed leczeniem kanałowym, w

tym przypadku Amoksyliny. Powinny być również stosowane metody, które nie powodują wypełnienia poza otwór wierzchołkowy, aby nie podrażniać i nie wywoływać cytotoksyczności otaczających tkanek [98].

1.5.1.5. Błona śluzowa jamy ustnej

Błona wyścielająca jamę ustną nie jest jednakowa we wszystkich rejonach jamy ustnej. Rozróżnia się błonę śluzową: żującą, czyli zbitą – pokrywającą dziąsła i podniebienie twarde; wyścielającą, czyli luźną, przesuwalną na swej podstawie, pokrywającą policzki, wargi zachyłki przedsionków, dno jamy ustnej, wyrostki zębodołowe poniżej dziąseł, podniebienie miękkie i dolną powierzchnię języka oraz specjalną – pokrywającą grzbiet języka [99].

Błona śluzowa żująca jest zrogowaciała lub parakeratynizowana i znajduje się na podniebieniu, grzbietowej części języka wolnej od brodawki oraz górnej części wyrostka zębodołowego. W górnej części wyrostka zębodołowego i szwu podniebienia błona śluzowa jest mocno połączona z leżącą poniżej kością i nazywana błoną śluzową dziąseł lub dziąsłem, która jest blad różowa [99].

Tkanki błony śluzowej jamy ustnej poddawane są różnym poziomom sił zewnętrznych, zwłaszcza podczas żucia. Tkanki miękkie jamy ustnej poddawane są działaniu szerokiej gamy sił mechanicznych, w tym sił hydrodynamicznych, ściskania, rozciągania, tarcia i ścinania, generowanych podczas wypływu śliny, żucia i mowy. Pod wpływem tych sił miękkie tkanki jamy ustnej ulegają w znacznym stopniu deformacji sprężystej. Na sprężystość tych tkanek wpływa grubość nabłonka oraz zawartość włókien kolagenowych w błonie podśluzowej, które regulują właściwości mechaniczne [100]. Błona śluzowa jamy ustnej składa się z różnych grup włókien, w zależności od ich umiejscowienia w jamie ustnej, aby wytrzymać różne zakresy obciążeń żucia. Dziąsło przyczepione składa się z tkanek łącznych o grubości 0,15–0,35 mm, składających się z naczyń krwionośnych, włókien kolagenowych, osytalanowych i eulaninowych, które stanowią do 50% całkowitej objętości tkanki [101]. Najwyższe właściwości mechaniczne stwierdzone w grupie dziąsła przyczepionego wykazały, że włókna o falistej konfiguracji, mogą wytrzymać większe obciążenia w porównaniu z tkankami z obszaru podniebienia twardego i

błony śluzowej policzka, które miały bardziej losowy rozkład włókien, tworząc słabszą strukturę pod wpływem obciążenia żucia [102].

U pacjentów, którzy nie utracili zębów, siły żucia są rozpraszane przez długą oś zębów. Natomiast u pacjentów bezzębnych noszących protezy całkowite siły żucia są przenoszone bezpośrednio na błonę śluzową jamy ustnej, powodując zmiany w leżącym poniżej nabłonku i tkance łącznej. W obrębie tkanki łącznej zaobserwowano załamanie sieci kolagenowej w rejonach największego nacisku. Jakakolwiek zmiana właściwości mechanicznych błony śluzowej może uczynić ją bardziej podatną na urazy [102].

Rany w jamie ustnej obejmują interakcję kilku rodzajów tkanek miękkich i twardych. Poza ingerencją w gojenie urazów kości, środki antyresorpcyjne mogą utrudniać proliferację, migrację i różnicowanie komórek śródbłonka naczyniowego, opóźniając przebudowę naczyń i naprawę tkanek miękkich w błonie śluzowej jamy ustnej [103, 104].

Zapalenie błony śluzowej związane ze źle dopasowaną protezą zębową jest częstym problemem protetycznym. Kliniczne obserwacje pokazują, że protezy zębowe, szczególnie ruchome, ale również stałe są możliwym czynnikiem ryzyka powstania jałowej martwicy kości szczęk u pacjentów leczonych dożylnie bisfosfonianami [81].

W chwili obecnej nie wiadomo czy zmiana martwicza w rzeczywistości rozpoczyna się w kości, czy może pochodzić z błony śluzowej. W publikacji Landesberga i wsp. zasugerowano, że komórki nabłonka jamy ustnej podlegają miejscowemu wzrostowi stężenia BP po zdarzeniu traumatycznym i że obecność BP może hamować prawidłowe gojenie się ran nabłonkowych, przyczyniając się w ten sposób do trwałego odstąpienia leżącej poniżej kości i rozwoju ONJ. Badacze postawili hipotezę, że ekspozycja nabłonka jamy ustnej na toksyczne stężenia bisfosfonianów pochodzące z leżącej poniżej kości powoduje zahamowanie gojenia się ran [105].

1.5.1.6. Kości żuchwy

Tempo przebudowy kości korowej w szczęce jest 10–20 razy wyższe niż w korze grzebienia biodrowego u ludzi [106]. Stwierdzono, że poziom wewnątrzkorowej

przebudowy kości w żuchwie jest ponad 10-krotnie wyższy niż w korze piszczelowej u psów, zwłaszcza, że część zębodołowa żuchwy ma ponad 8-krotnie większą szybkość obrotu niż w pozostałych częściach żuchwy [107]. Gdy fluorescencyjny pamidronian wstrzykiwano dożylnie myszom, 90% sygnału fluorescencyjnego lokalizowało się w kości w ciągu 2–6 godzin od wstrzyknięcia, gdzie więcej sygnałów wykryto i dłużej utrzymywało się w żuchwie niż w kości udowej [108]. Ponadto stwierdzono, że fluorescencyjny pamidronian odkłada się w kości wyrostka zębodołowego i kości otaczającej więzadło ozębnej i korzenie trzonowców [108]. Podsumowując, kość wyrostka zębodołowego żuchwy jest najbardziej podatna na efekty bisfosfonianów zawierających azot ze względu na szybkie tempo obrotu i wysokie powinowactwo do tych leków.

Lechner i wsp. w badaniach z 2020 r. wysunął hipotezę, że zaburzenia przebudowy kości (znajdujące się w aseptycznej-niedokrwiennej martwicy kości szczęki, ubytkach szpiku kostnego lub stłuszczeniowo-degeneracyjnej martwicy kości szczęki) mogą stanowić czynnik ryzyka powstawania BRONJ. W niektórych przypadkach można uniknąć tworzenie się trudnego do leczenia BRONJ, jeśli zapobiegnie się zaostrzeniu wcześniej istniejących obszarów w/w zaburzeń przebudowy kości przed rozpoczęciem przeciwnowotworowej terapii BP [81].

Obrazowanie BRONJ ujawniło różnorodne cechy. Zmiany kostne można również wykryć u przyjmujących bisfosfoniany. Obecnie zmiany radiograficzne są jedynie dodatkowym dowodem na ryzyko i rozpoznanie kliniczne BRONJ. Ilościowe oceny obrazów radiograficznych w celu identyfikacji zmian kostnych u pacjentów przyjmujących BP niewątpliwie pomogłyby, aby uniknąć subiektywności obserwatora w interpretacji obrazów radiograficznych. U pacjentów przyjmujących BP donoszono o mierzalnych danych dotyczących kości przy użyciu wielu technik, w tym gęstości kości, architektury i grubości kości korowej.

Ocena grubości kości korowej była stosowana w różnych sytuacjach klinicznych, głównie w celu określenia ryzyka złamań kości jako alternatywny test w diagnostyce osteoporozy lub do monitorowania odpowiedzi na leczenie kości [109-111]. W żuchwie grubość kory mierzona na zdjęciach panoramicznych została powiązana z gęstością mineralną kości [112, 113]. Używając obrazów tomografii komputerowej z wiązką stożkową (CBCT) żuchwy, Torres i wsp. zaobserwowali, że

objętość, powierzchnia i wysokość istoty zbitej żuchwy były znacznie większe w przypadkach BRONJ niż w grupie kontrolnej [114]. Ci sami autorzy zauważyli, że można zaobserwować zmiany w wysokości istoty zbitej żuchwy u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany na zdjęciach pantomograficznych [115]. Te pomiary istoty zbitej żuchwy przedstawiają potencjalnie przydatne narzędzie w wykrywaniu zmian kostnych związanych ze stosowaniem bisfosfonianów u pacjentów bez i z BRONJ [114, 115].

2. Założenia i cele pracy

Przeprowadzone dotąd badania nie dostarczyły jednoznacznej odpowiedzi na temat przyczyn powstania jałowej martwicy kości szczęk związanej z bisfosfonianami. W piśmiennictwie opisywane są liczne postaci występowania martwicy w kościach szczęki czy żuchwy w wyniku stosowania bisfosfonianów podawanych dożylnie w przebiegu nowotworów piersi i gruczołu krokowego i przerzutów do kości. Celem przeprowadzonych badań była obserwacja zmian zachodzących w poszczególnych elementach układu stomatognatycznego od momentu rozpoczęcia terapii bisfosfonianami u tych pacjentów, aby podjąć próbę wychwycenia zmian, które mogą być czynnikami predykcyjnymi do powstania jałowej martwicy kości.

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.

Cel ogólny pracy został uściślony w formie następujących celów szczegółowych:

- ocena stanu uzębienia i higieny jamy ustnej u pacjentów z nowotworami gruczołu krokowego i piersi powikłanymi przerzutami do kości
- określenie stanu błony śluzowej jamy ustnej oraz zapalenia przyzębia u chorych z przerzutami do kości przed i w trakcie terapii bisfosfonianami
- zbadanie wystąpienia i nasilenia zaburzeń czynnościowych stawu skroniowo-żuchwowego u pacjentów leczonych bisfosfonianami w przebiegu choroby nowotworowej powikłanej przerzutami do kości
- wpływ występowania braków zębowych oraz obecności protez zębowych na częstość występowania oraz nasilenie zmian w układzie stomatognatycznym u pacjentów z przerzutami do kości leczonych bisfosfonianami podawanymi dożylnie
- ocena zmian w kości żuchwy pod wpływem bisfosfonianów podawanych dożylnie u pacjentów z nowotworami gruczołu krokowego i piersi oraz przerzutami do kości na podstawie badania radiologicznego.

3. Materiał i metody

Dla zrealizowania założonych celów zastosowano badania kliniczne i radiologiczne. Pacjenci zostali poinformowani o celach i zasadach prowadzonych badań i wyrazili dobrowolną pisemną zgodę na wzięcie w nich udziału. Przed przystąpieniem do badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej we Wrocławiu Nr KB-114/2017, a następnie uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej we Wrocławiu nr KB - 19/2019 na zmianę tytułu projektu oraz dołączenie do badania grupy kontrolnej.

3.1. Charakterystyka badanych grup

Do badania zgłosiło się łącznie 234 chorych. Kryteriami włączenia chorych do badania były: wiek pacjenta między 55 - 85 lat, obecna choroba nowotworowa - rak piersi lub rak prostaty z potwierdzonymi przez badania obrazowe przerzutami do kości, zakwalifikowanie (wskazania onkologiczne i brak przeciwwskazań stomatologicznych) do dożylniej terapii bisfosfonianami, brak przyjmowania obecnie lub w przeszłości leków z grupy bisfosfonianów, brak naświetlania (radioterapia) na okolicę twarzoczaszki obecnie lub w przeszłości oraz wyrażenie pisemnej zgody na badanie przez pacjenta.

124 pacjentów nie zakwalifikowano do badania z powodu niespełnienia kryteriów włączenia, w tym: 54 (38 mężczyzn i 16 kobiet) z powodu występujących stomatologicznych przeciwwskazań do rozpoczęcia terapii bisfosfonianami (zakwalifikowanie do ekstrakcji, do usunięcia obfitego kamienia nazębnego, leczenia dużych zmian okołowierzchołkowych czy torbieli), 31 z powodu innego nowotworu niż nowotwór piersi i prostaty, 13 z powodu niespełnienia kryterium wieku oraz 26 z powodu niespełnienia innych kryteriów włączenia.

Kryteriami wyłączenia w badaniu były: przerwanie terapii bisfosfonianami podawanymi dożylnie oraz pogorszenie się stanu ogólnego pacjenta, niepozwalającego na przeprowadzenie pełnego badania. Z powodu wyżej wymienionych kryteriów wyłączono 21 pacjentów.

9 pacjentów nie ukończyło pełnego badania z powodu zgonu.

Badaniami pełnymi objęto łącznie 80 pacjentów ze średnią wieku $68,4 \pm 8,2$, których przydzielono do grupy badanej i grupy kontrolnej.

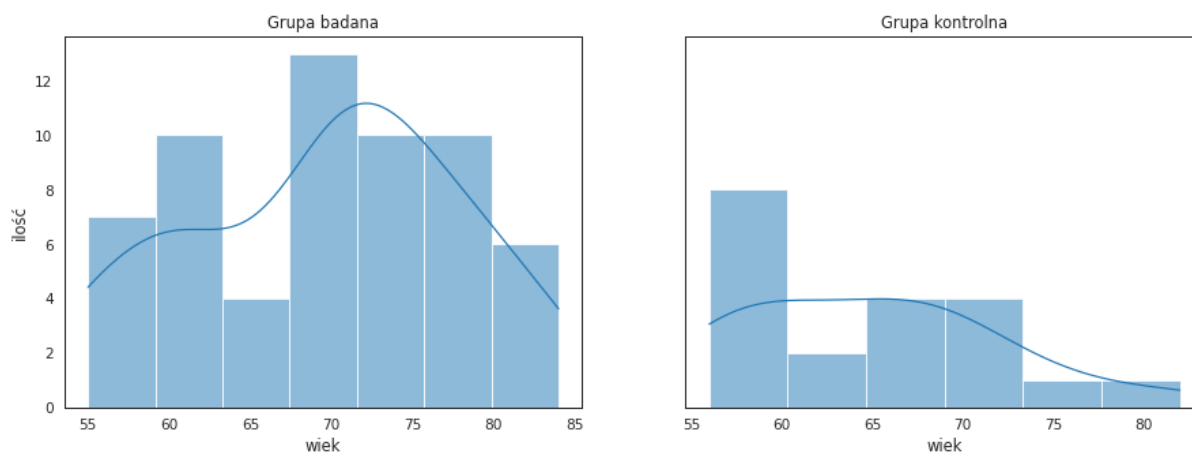
Materiał badany stanowiło 60 pacjentów w wieku 55-85 lat leczonych w Dolnośląskim Centrum Onkologii we Wrocławiu z powodu nowotworu piersi lub gruczołu krokowego. Średnia wieku wynosiła $69,6 \pm 8,3$ (tab. 5). W grupie tej były 22 kobiety i 38 mężczyzn (tab. 6).

Grupę kontrolną stanowiło 20 pacjentów Old Town Clinic we Wrocławiu, bez choroby nowotworowej w wieku 55-85 lat, w tym 13 kobiet i 7 mężczyzn (tab. 6), a średnia wieku wynosiła $64,9 \text{ lat} \pm 7,2$ (tab. 5).

Tab. 5. Zestawienie danych dotyczących wieku w badanych grupach

Zmienne ilościowe		Grupa		Test U Manna-Whitneya
		Badana	Kontrolna	
wiek	N (%)	60 (100%)	20 (100%)	p=0,009
	średnia	69,6	64,9	
	odch. std	8,3	7,2	
	mediana	71,0	64,5	
	zakres	55,0-84,0	56,0-82,0	

Rozkład wieku w grupie badanej i kontrolnej przedstawiono na rycinie 5.



Ryc. 5. Rozkład wieku w grupie badanej i kontrolnej

Tab. 6. Zestawienie danych dotyczących płci w badanych grupach

Zmienne jakościowe			Grupa		Dokładny test Fishera
			Badana	Kontrolna	
płeć	K	N (%)	22 (36,67%)	13 (65,00%)	<p>p=0,04</p> <p>OR 0,32</p> <p>(95% CI: 0,09-1,01)</p>
	M	N (%)	38 (63,33%)	7 (35,00%)	

Każdy pacjent miał wykonane badanie stomatologiczne oraz radiologiczne dwa razy. W grupie badanej było ono wykonane przed rozpoczęciem terapii dożylną lekami z grupy bisfosfonianów oraz 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii. W grupie kontrolnej badania były wykonane w odstępie sześciomiesięcznym.

Pacjenci podpisali zgodę na udział w badaniu oraz otrzymali ulotkę informacyjną dotyczącą badania (zał. 4, zał. 5).

3.2. Badanie stomatologiczne

3.2.1. Badanie podmiotowe

Wywiad lekarski polegał na wypełnieniu ankiety zdrowotnej, w której poza ogólnymi informacjami, znalazły się pytania dotyczące zachowań prozdrowotnych, nawyków higienicznych, a także czynników ryzyka jałowej martwicy kości (zał. 1, zał. 2).

3.2.2. Badanie przedmiotowe

3.2.2.1. Badanie stanu jamy ustnej z zastosowaniem wskaźników epidemiologicznych

Badanie oceniające status zębowy przeprowadzono w warunkach sztucznego oświetlenia przy użyciu lusterka stomatologicznego oraz zgłębnika. Wyniki odnotowywano na diagramie zębowym, a wartości wskaźników obliczano i

zapisywano na karcie pacjenta. Stan jamy ustnej oceniano w oparciu o kryteria WHO z zastosowaniem wskaźnika DMFT oraz OHI-S.

Oceniano liczbę zębów z próchnicą, zębów usuniętych oraz wypełnionych, których suma składa się na wartość DMFT.

Oceniano występowanie osadu i kamienia na czterech powierzchniach policzkowych zębów 16, 11, 26, 31 oraz na dwóch powierzchniach językowych zębów 36, 46. Po zsumowaniu wyników otrzymywano wartość osadu i kamienia (suma od 0 do 6 punktów). Następnie uzyskany wynik dzielono przez liczbę badanych zębów, uzyskując wartość OHI-S, który zapisywano na indywidualnej karcie badania pacjenta (zał. 2).

Interpretacja wyników OHI-S opiera się na przedziałach podanych w publikacji Greene i Vermilion [116] i jest ona następująca:

- 0 - bardzo dobra higiena
- 0,1 – 1,2 - dobra higiena
- 1,3 – 3,0 - dostateczna higiena
- 3,1 – 6,0 - mierna higiena

3.2.2.2. Badanie występujących braków w uzębieniu

U wszystkich chorych oceniano stan uzębienia pod względem występowania braków uzębienia stosując klasyfikację braków zębowych Eichnera. Braki zębowe wpływają na rodzaj wzajemnych kontaktów i sposób przenoszenia sił okluzyjnych pomiędzy łukami zębowymi podczas żucia. Wiąże się to także z pracą poszczególnych mięśni i SSŻ. Poddano ocenie wzajemny okluzyjny układ kontaktów zębowych badanych pacjentów [92].

Klasyfikacja Eichnera lub klasyfikacja intermaksilarna, uwzględnia warunki okluzyjne i obejmuje 3 grupy (A, B, C) wraz z ich podgrupami oznaczonymi cyframi [92].

U wszystkich pacjentów oceniano również obecność i rozległość uzupełnień protetycznych, a także rodzaj uzupełnienia - protezy stałe, protezy ruchome-śluzówkowo-ozębnowe czy śluzówkowe (zał. 2).

3.2.2.3. Badanie stanu przyzębia

W ocenie klinicznej przyzębia zastosowano parametry PD, CAL oraz mSBI.

Zaawansowanie destrukcji struktur przyzębia oceniano wykonując pomiary głębokości kieszonek przyzębnych (pocket depth – PD) (w milimetrach) oraz poziomu klinicznej utraty przyczepu łącznotkankowego (clinical attachment level – CAL) (w milimetrach), definiowanego jako odległość od dna kieszonki przyzębnej do granicy szkliwno-cementowej [117].

CAL wydaje się być bardziej wrażliwy na liczbę przyjmowanych leków w porównaniu z PD. Jednak nie jest możliwe dokładne rozróżnienie przy jakiej liczbie kombinacji leków nastąpi rozkład w CAL [84].

Za pomocą skalowanej sondy periodontologicznej do badań klinicznych (skala do 11,5 mm) WHO-621, badano głębokość szczeliny dziąsłowej, kieszonki dziąsłowej i/lub przyzębnej.

Ząb zakwalifikowany do badań, oceniano w 6 punktach:

- mezialnym policzkowym
- policzkowym
- dystalnym policzkowym
- dystalnym językowym
- językowym
- mezialnym językowym

Sonda zbudowana jest z rękojeści i części pomiarowej. Część pomiarowa posiada na swym ramieniu strefy pomiarowe rozmieszczone w odległości 3,5, 5,5, 8,5 mm od kulki o średnicy 0,5 mm, która stanowi zakończenie sondy. W czasie badania sondę wprowadzano do kieszonki równolegle do długiej osi zęba a kulka pozostawała w czasie jej przesuwania w stałym kontakcie z powierzchnią korzenia aż do dna kieszonki.

Poza pomiarem głębokości kieszonki oceniono w wyżej wymienionych punktach utratę przyczepu łącznotkankowego (CAL). Została ona obliczona poprzez doliczenie do głębokości kieszonki odległości między brzegiem dziąsła a połączeniem szkliwno-cementowym (CEJ).

Sumując wszystkie pomiary, a następnie dzieląc sumę przez 6 i liczbę zębów, określano średnie wartości PD i CAL dla każdego badanego.

W ocenie nasilenia stanu zapalnego dziąseł posłużono się zmodyfikowanym wskaźnikiem krwawienia z kieszonki dziąsłowej (modified Sulcus Bleeding Index – mSBI), wg Mühlemanna i Sona [118], określającym odsetek jednostek dziąsłowych krwawiących po ostrożnym zgłębnikowaniu, wg wzoru:

$$\text{mSBI} = \frac{\text{suma krwawiących międzyzębowych jednostek dziąsłowych} \times 100\%}{\text{suma wszystkich badanych międzyzębowych jednostek dziąsłowych}}$$

Interpretacja [1, 118]:

- mSBI > 50% - ciężkie, uogólnione zapalenie dziąseł
- mSBI 50 - 20% - umiarkowane zapalenie dziąseł
- mSBI 19 - 10% - łagodne zapalenie dziąseł
- mSBI < 10% - brak stanu zapalnego dziąseł

Klinicznym wykładnikiem występowania procesu zapalnego dziąseł jest obecność krwawienia przy sondowaniu kieszonek dziąsłowych lub przyzębnych [117].

Wyniki badania stanu przyzębia były rejestrowane w karcie periodontologicznej (zał. 3).

3.2.2.4. Badanie stanu błony śluzowej

Wnikliwie oceniano również stan błony śluzowej u pacjentów. Szczególną uwagę zwracano, na podłoże protetyczne u pacjentów użytkujących protezy ruchome, zwłaszcza protezy śluzówkowe.

3.2.2.5. Badanie stawu skroniowo-żuchwowego

U badanych pacjentów została przeprowadzona analiza czynnościowa układu stomatognatycznego, na podstawie której oceniono stopień nasilenia dysfunkcji stawu skroniowo-żuchwowego według wskaźnika Helkimo. Wskaźnik Helkimo składa się z dwóch części:

1. Badania podmiotowego – w oparciu o wywiad z uwzględnieniem anamnestycznego wskaźnika dysfunkcji stawu skroniowo-żuchwowego (Anamnestic index - Ai). Anamnestyczny wskaźnik Helkimo (Ai) jest 3-stopniowy:

- Ai-0 - brak dolegliwości subiektywnych dysfunkcji SSŻ
 - Ai-I - niewielki objawy subiektywne, takie jak szmery, trzaski, uczucie sztywności lub zmęczenia mięśni żucia
 - Ai-II - znaczne objawy subiektywne, takie jak: trudność szerokiego otwierania ust, szczękościsk, ból w czasie ruchów, ból w okolicy twarzy i szczęk, zwichnięcie stawów [119].
2. Badania klinicznego - w oparciu o opracowaną kartę badania i kliniczny wskaźnik dysfunkcji Helkimo (Di) ustalono stopień ciężkości zaburzeń narządu żucia uwzględniając 5 objawów. Podczas badania fizykalnego według protokołu klinicznego Helkimo, oceniano: amplitudę ruchów żuchwy podczas odwodzenia i przemieszczeń bocznych, czynność SSŻ pod kątem płynności i prostoliniowości wolnych ruchów oraz towarzyszących efektów akustycznych, występowanie dolegliwości bólowych podczas badania palpacyjnego mięśni żucia i okolicy SSŻ oraz podczas wolnych ruchów żuchwy [119].

Suma punktów uzyskanych na podstawie wskaźnika klinicznego dysfunkcji SSŻ wg Helkimo określa nasilenie dysfunkcji SSŻ według czterostopniowej skali.

Skala nasilenia dla wskaźnika dysfunkcji SSŻ wg Helkimo:

- Di-0 - brak objawów klinicznych - 0 pkt
- Di-I - niewielka dysfunkcja - 1-4 pkt
- Di-II - średnia dysfunkcja - 5-9 pkt
- Di-III - ciężka dysfunkcja - 10-25 pkt.

[119-124].

Wyniki notowano w indywidualnej karcie badania pacjenta (zał. 2).

3.3. Ocena radiologiczna kości żuchwy

Każdy pacjent biorący udział w badaniu miał wykonane zdjęcie RTG pantomograficzne.

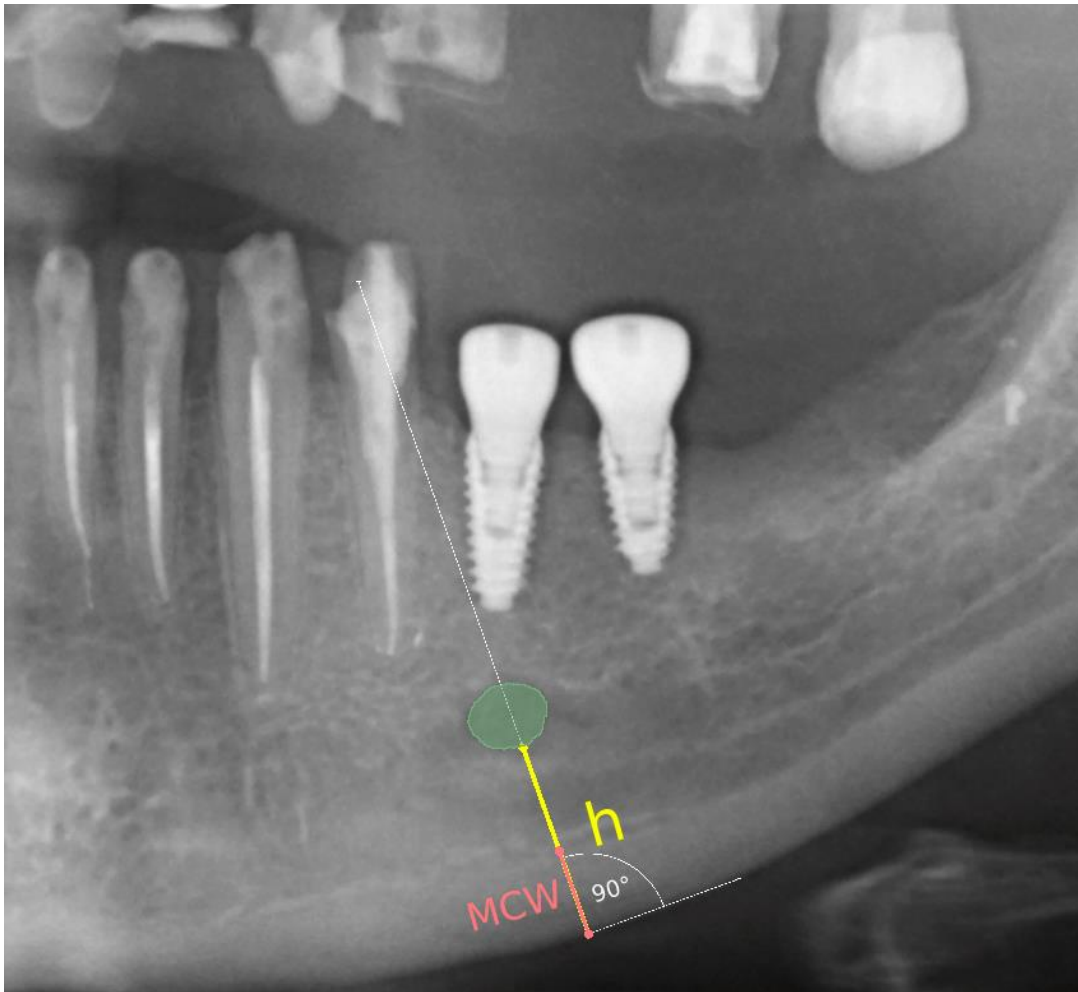
Zdjęcia pantomograficzne były wykonywane cyfrowym aparatem rentgenowskim GXDP-300, a pomiary wykonane u pacjentów wykorzystywały możliwości oprogramowania VinWix, który został skalibrowany z pomiarami wykonanymi za pomocą programu 3DSlicer. Pacjenci mieli wykonywane zdjęcia

pantomograficzne za każdym razem według określonego protokołu podanego przez producenta.

Zdjęcia pantomograficzne podlegały analizie, która polegała na wykonaniu pomiarów radiomorfometrycznych (h, MCW) a następnie obliczeniu wskaźnika panoramicznego żuchwy PMI (Panoramic Mandibular Index). Celem niniejszej analizy było określenie, czy wystąpiły zmiany wymiarowe w kości korowej żuchwy związane ze stosowaniem bisfosfonianów poprzez porównanie grubości istoty zbitej kości żuchwy (MCW) pacjentów przyjmujących te leki z grubością kości na kontrolnych zdjęciach panoramicznych. Devlin i Horner w swoim badaniu udowodnili, że wynik pomiaru MCW jest powiązany u pacjentów z gęstością mineralną kości [125].

Na każdym radiogramie wykonano następujące pomiary radiomorfometryczne (ryc. 6):

1. Wyznaczono linię wzdłuż brzegu dolnego żuchwy, a następnie prostopadłą do niej przechodzącą przez środek otworu bródkowego.
2. Odległość między otworem mentalnym a dolną granicą istoty zbitej kości żuchwy (h).
3. Szerokość istoty zbitej kości żuchwy w okolicy bródkowej (MCW): grubość istoty zbitej żuchwy mierzona na linii prostopadłej do dolnej części żuchwy w środku otworu bródkowego. Za normę uznaje się wartość większą niż 3,1mm [126].



Ryc. 6. Demonstracja techniki pomiaru grubości istoty zbitnej kości żuchwy oraz odległości między otworem mentalnym a dolną granicą istoty zbitnej kości żuchwy na zdjęciu pantomograficznym w programie 3D Slicer

Na podstawie tych pomiarów obliczono panoramiczny wskaźnik żuchwy (PMI). Panoramiczny wskaźnik żuchwy PMI obliczono według Bensona i in. [127] jako stosunek MCW/h. PMI obliczano jako stosunek grubości istoty zbitnej trzonu żuchwy (MCW) do wysokości mierzonej od dolnej granicy żuchwy do dolnego brzegu otworu bródkowego (h). Norma to wartość większa niż 0,3 [128-130].

$$PMI = \frac{MCW}{h}$$

Pomiar MCW uzyskiwano wykonując linię skonstruowaną stycznie do dolnej granicy żuchwy i drugą prostopadłą do tej stycznej przecinającą dolną granicę żuchwy i otwór bródkowy, wzdłuż której zmierzono grubość kory żuchwy.

Wszystkie pomiary zostały wykonane w programie 3D Slicer. 3D Slicer to bezpłatna aplikacja typu open source do przetwarzania obrazów medycznych. Jako narzędzie do badań klinicznych 3D Slicer jest podobny do radiologicznej stacji roboczej, która obsługuje wszechstronne wizualizacje, ale zapewnia również zaawansowane funkcje, takie jak automatyczna segmentacja i rejestracja dla różnych dziedzin aplikacji. 3D Slicer to kompleksowa aplikacja, którą można wykorzystać do różnych zadań związanych zarówno z jakościową, jak i ilościową eksploracją multimodalnych danych obrazowania medycznego [131]. W niniejszym badaniu aplikacja posłużyła do wykonania bardzo dokładnych pomiarów radiomorfometrycznych na zdjęciach pantomograficznych pacjentów ujętych w badaniu.

Ponadto na radiogramach pantomograficznych dokonano klasyfikacji morfologicznej kości korowej żuchwy. Indeks korowy żuchwy (MCI) według Klemetti i in. posłużył do oceny zmian morfologicznych w istocie zbitej kości żuchwy. Kształty kory żuchwy zostały przeanalizowane poprzez obserwację żuchwy dystalnie od otworów bródkowych obustronnie i poprzez zaklasyfikowanie ich do jednej z trzech następujących grup, jak wcześniej opisali Klemetti i in.:

- C1 - brzeg wewnętrzny istoty zbitej jest równy i gładki z obu stron
- C2 - brzeg wewnętrzny istoty zbitej wykazuje ubytki półksiężycowate (resorpcja lakunarna) po jednej lub obu stronach, łagodna do umiarkowanej erozja kory
- C3 - istota zbita jest wyraźnie porowata [132, 133].

Zdjęcia SSŻ

Zdjęcia boczne stawów skroniowo-żuchwowych (SSŻ) były wykonane według protokołu producenta cyfrowego aparatu rentgenowskiego GXDP-300.

Wykonanie zdjęcia SSŻ służyło ocenie struktur kostnych kłykcia. Zwykła radiografia jest przydatna w obrazowaniu choroby zwyrodnieniowej stawów w zaawansowanych stadiach. Można również ocenić położenie kłykcia w SSŻ [134].

3.4. Analiza statystyczna

Do oceny spójności pomiaru MCW w skali interwałowej użyto współczynnik korelacji wewnątrzklasowej ICC (Intraclass Correlation Coefficient). Zastosowano wariant testu ICC (2,1), zgodnie z konwencją Shrouta i Fleissa [135]. Koo i Li podają następującą sugestię dotyczącą interpretacji ICC: poniżej 0,50: słaby, między 0,50 a 0,75: umiarkowany, między 0,75 a 0,90: dobry, powyżej 0,90: doskonały [135].

Statystyczną istotność różnic między dwiema grupami badano testem U Manna-Whitneya dla danych ilościowych. Dokładny test Fishera zastosowano dla danych skategoryzowanych (dla tabel 2x2). Test Fishera został zastosowany ze względu na małą liczbę obserwacji, dodatkowo dokładny test Fishera jest lepszy niż test chi-kwadrat, ponieważ jest testem dokładnym. Oprócz testu wyliczony jest iloraz szans (ang. Odds Ratio, OR) wraz z przedziałami ufności 95%. Statystyczną istotność różnic dla więcej niż dwóch grup (dane skategoryzowane) sprawdzano rozszerzeniem Freemana-Haltona dokładnego testu Fishera (test Fishera-Freemana-Haltona) [136].

Dla analiz statystycznych wymagających zgodności rozkładu badanej cechy z rozkładem normalnym (symetrycznym) wykonywano weryfikację charakteru rozkładu za pomocą testu Shapiro-Wilka. Testami nieparametrycznymi posługiwano się tylko wówczas, gdy nie można było się posłużyć testem parametrycznym. Za poziom statystycznej istotności wszystkich analiz przyjęto $p < 0,05$ [137].

Jako dodatkową metodę statystyczną do weryfikacji hipotez wraz z określeniem ich mocy predykcyjnej użyto regresji logistycznej (regresja jednoczynnikowa między zmienną niezależną a zmienną zależną - dychotomiczną). Model regresji logistycznej jest uogólnionym modelem liniowym, w którym zastosowano logit jako funkcję wiążącą. Jakość klasyfikacji oceniano wyliczając wskaźnik pola pod krzywą ROC - AUC (ang. Area Under ROC Curve). AUC zapewnia zagregowaną miarę wydajności we wszystkich możliwych progach klasyfikacji, zapewnia łączny opis czułości i specyficzności [137, 138].

Do określenia poziomu zależności (zakres [-1, 1]) między zmiennymi o rozkładzie normalnym użyto współczynnika korelacji liniowej Pearsona lub współczynnik korelacji punktowo-dwuseryjnej pomiędzy zmienną ciągłą i nominalną (dychotomiczną). Dla zmiennych, które nie spełniały wymagania zgodności rozkładu z rozkładem normalnym zastosowano współczynnik korelacji Spearmana (korelacja

nieparametryczna, oparta na rangach). Ocenie podlegała wartość bezwzględna korelacji, która opisuje siłę oraz jej kierunek. Wyniki zmiennych ciągłych zaprezentowano w tabelach podając: liczebności (N), średnią, odchylenie standardowe, medianę, minimum oraz maksimum [137].

Wszystkie obliczenia wykonano metodami komputerowymi za pomocą języka R (pakiety: irr oraz PerformanceAnalytics, wersja: 4.1) oraz Python (pakiety: pandas, sklearn, scipy oraz statsmodels, wersja: 3.10). Obliczenia przeprowadzono w środowisku chmurowym Colaboratory - Google Research.

4. Wyniki

4.1. Opis badanych grup

W pierwszym badaniu w obu grupach przeprowadzono badanie statusu zębowego, którego wyniki ujęto w postaci wskaźnika DMFT. Wyniki oceny występowania osadu i kamienia zapisano w postaci wartości wskaźnika OHI-S. Przedstawione wyniki pokazały stan jamy ustnej w grupie badanej i kontrolnej

W tabeli 7 przedstawiono wyjściowy stan jamy ustnej, oceniając w oparciu o kryteria WHO z zastosowaniem wskaźnika DMFT oraz OHI-S.

Tab. 7. Wyniki analizy statystycznej wskaźników DMFT i OHI-S dla badanych grup w pierwszym badaniu

Zmienne ilościowe		Grupa		Test U Manna- Whitneya
		Badana	Kontrolna	
DMFT	N (%)	60 (100%)	20 (100%)	p=0,262
	średnia	26,35	25,60	
	odch. std	6,22	4,97	
	mediana	28,50	25,50	
	zakres	12,00-32,00	18,00-32,00	
M - liczba usuniętych zębów	N (%)	60 (100%)	20 (100%)	p=0,335
	średnia	18,91	15,94	
	odch. std	10,39	10,99	
	mediana	17,00	11,00	
	zakres	3,00-32,00	5,00-32,00	
OHI-S	N (%)	4 (8,89%)	0 (0%)	p=0,500

	0 (bardzo dobra)	średnia	0,00	-
		odch. std	0,00	-
	0,1-1,2 (dobra)	N (%)	14 (31,11%)	8 (53,33%)
		średnia	0,71	0,85
		odch. std	0,33	0,35

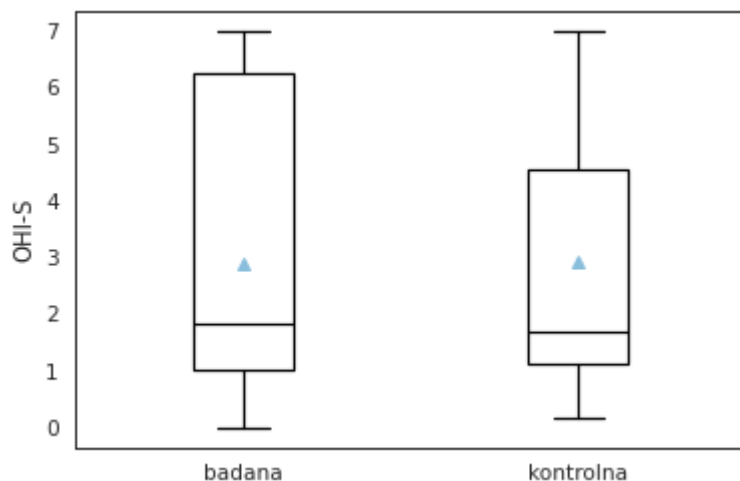
Tab. 7 (c.d.). Wyniki analizy statystycznej wskaźników DMFT i OHI-S dla badanych grup w pierwszym badaniu

Zmienne ilościowe			Grupa		Test U Manna- Whitneya
			Badana	Kontrolna	
OHI-S	1,3-3,0 (dostateczna)	N (%)	22 (48,89%)	5 (33,33%)	p=0,500
		średnia	1,82	1,89	
		odch. std	0,42	0,38	
	3,1-6,0 (mierna)	N (%)	5 (11,11%)	2 (13,33%)	
		średnia	3,67	3,58	
		odch. std	1,31	0,25	
OHI-S średnia		N (%)	45 (100%)	15 (100%)	
		średnia	1,51	1,56	
		odch. std	1,12	1,01	
		mediana	1,33	1,17	
		zakres	0,00-6,00	0,17-3,75	

Średnie OHI-S w zbadanej grupie wszystkich pacjentów wyniosło średnio $1,53 \pm 1,09$. Średnie OHI-S u pacjentów z grupy badanej wynosiło $1,51 \pm 1,12$, a w kontrolnej $1,56 \pm 1,01$.

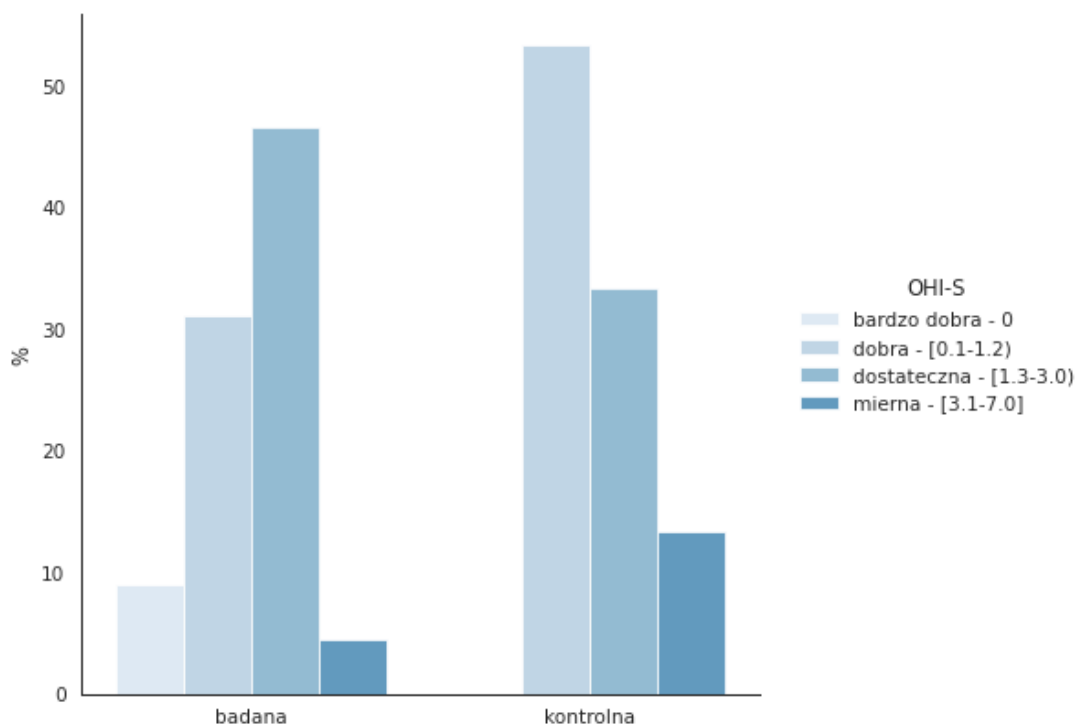
Najliczniejszą grupą wśród pacjentów z nowotworem stanowili pacjenci z dostateczną higieną jamy ustnej - 48,89%, a ich średnie OHI-S wynosiło $1,82 \pm 0,42$. Wśród pacjentów z grupy kontrolnej, najwięcej pacjentów miało dobrą higienę jamy ustnej - 53,33% ze średnim wskaźnikiem OHI-S wynoszącym $0,85 \pm 0,35$. Wskaźnik OHI-S był wyliczany dla pacjentów, którzy mieli zęby.

Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic w zakresie wartości wskaźnika OHI-S pomiędzy grupami ($p=0,500$). Wartości średnie wskaźnika OHI-S zostały przedstawione na rycinie 7.



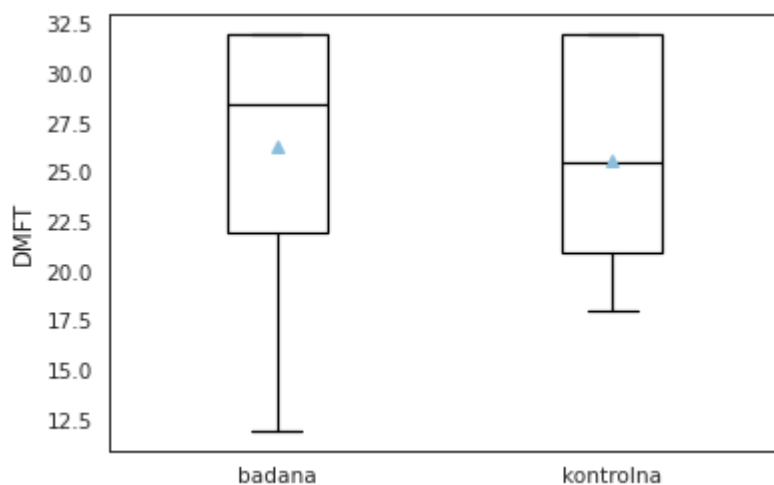
Ryc. 7. Rozkład wartości wskaźnika OHI-S w badanych grupach

Rozkład odsetek pacjentów należących do 4 zakresów interpretacyjnych tego wskaźnika, został zobrazowany na rycinie 8.



Ryc. 8. Odsetki pacjentów badanych grup zakwalifikowanych do 4 przedziałów interpretacyjnych wskaźnika OHI-S

Średnia wartość wskaźnika DMFT w grupie badanej (ryc. 9) wynosiła $26,35 \pm 6,22$, przy czym średnia usuniętych zębów (M) była na średnim poziomie 18,91. W grupie kontrolnej średnia wartość tego wskaźnika wynosiła $25,60 \pm 4,97$, a średnia ilość usuniętych zębów to 15,94. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic w zakresie wartości wskaźnika DMFT pomiędzy grupą badaną a kontrolną ($p=0,262$) ani liczby usuniętych zębów w tym wskaźniku ($p=0,335$) pomiędzy grupami.



Ryc. 9. Rozkład wartości wskaźnika DMFT w badanych grupach

W tabeli 8 zaprezentowano wyjściowe warunki okluzyjne stosując klasyfikację Eichnera oraz stopień dysfunkcji stawów skroniowo-żuchwowych używając wskaźnik Helkimo.

Tab. 8. Wyniki analizy statystycznej klas Eichnera i wskaźników Helkimo dla badanych grup w pierwszym badaniu

Zmienne jakościowe			Grupa		Dokładny test Fishera
			Badana	Kontrolna	
EICHNERA	A1	N (%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	p=0,65
	A2	N (%)	1 (1,67%)	0 (0,00%)	
	A3	N (%)	13 (21,67%)	5 (25,00%)	
	B1	N (%)	7 (11,67%)	5 (25,00%)	
	B2	N (%)	5 (8,33%)	1 (5,00%)	
	B3	N (%)	3 (5,00%)	2 (10,00%)	
	B4	N (%)	5 (8,33%)	1 (5,00%)	

Tab. 8 (c.d.). Wyniki analizy statystycznej klas Eichnera i wskaźników Helkimo dla badanych grup w pierwszym badaniu

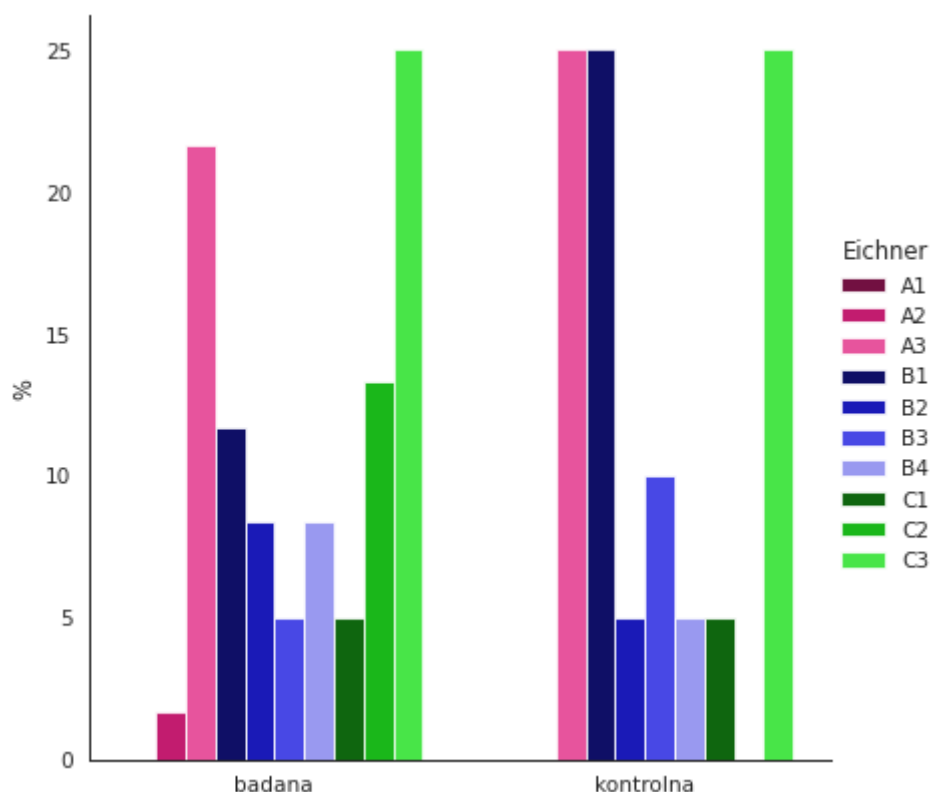
Zmienne jakościowe			Grupa		Dokładny test Fishera
			Badana	Kontrolna	
EICHNERA	C1	N (%)	3 (5,00%)	1 (5,00%)	p=0,65

	C2	N (%)	8 (13,33%)	0 (0,00%)	
	C3	N (%)	15 (25,00%)	5 (25,00%)	
EICHNERA	A	N (%)	14 (23,33%)	5 (25,00%)	p=0,57
	B	N (%)	20 (33,33%)	9 (45,00%)	
	C	N (%)	26 (43,33%)	6 (30,00%)	
Helkimo Ai	0	N (%)	54 (90,00%)	14 (70,00%)	p=0,049
	I	N (%)	5 (8,33%)	6 (30,00%)	
	II	N (%)	1 (1,67%)	0 (0,00%)	
Helkimo Di	0	N (%)	46 (76,67%)	9 (45,00%)	p=0,01
	I	N (%)	12 (20,00%)	11 (55,00%)	
	II	N (%)	2 (3,33%)	0 (0,00%)	
	III	N (%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	

W grupie badanej pełnych łuków zębowych z kontaktem okluzyjnym nie rozpoznano u żadnego z pacjentów, braki zębowe, lecz podparcie we wszystkich strefach bocznych (A2 + A3) u 23,33% pacjentów, brak zachowanych stref podparcia u 33,33% chorych, u 18,33% stwierdzono brak wzajemnych kontaktów zębów przeciwstawnych (C1+ C2), a u 25% badanych bezzębnie obu szczęk.

W grupie kontrolnej pełne łuki zębowe z kontaktem okluzyjnym nie rozpoznano u żadnego z pacjentów, braki zębowe, lecz z wszystkimi strefami podparcia (A2 + A3) u 25% pacjentów, najliczniejszą grupę stanowili pacjenci z brakiem zachowanych stref podparcia - 45%, u 5% stwierdzono brak wzajemnych kontaktów zębów przeciwstawnych (C1+ C2), a u 25% bezzębnie. Rozkład odsetek pacjentów

należących do klas wg Eichnera w poszczególnych grupach przedstawiono na rycinie 10.

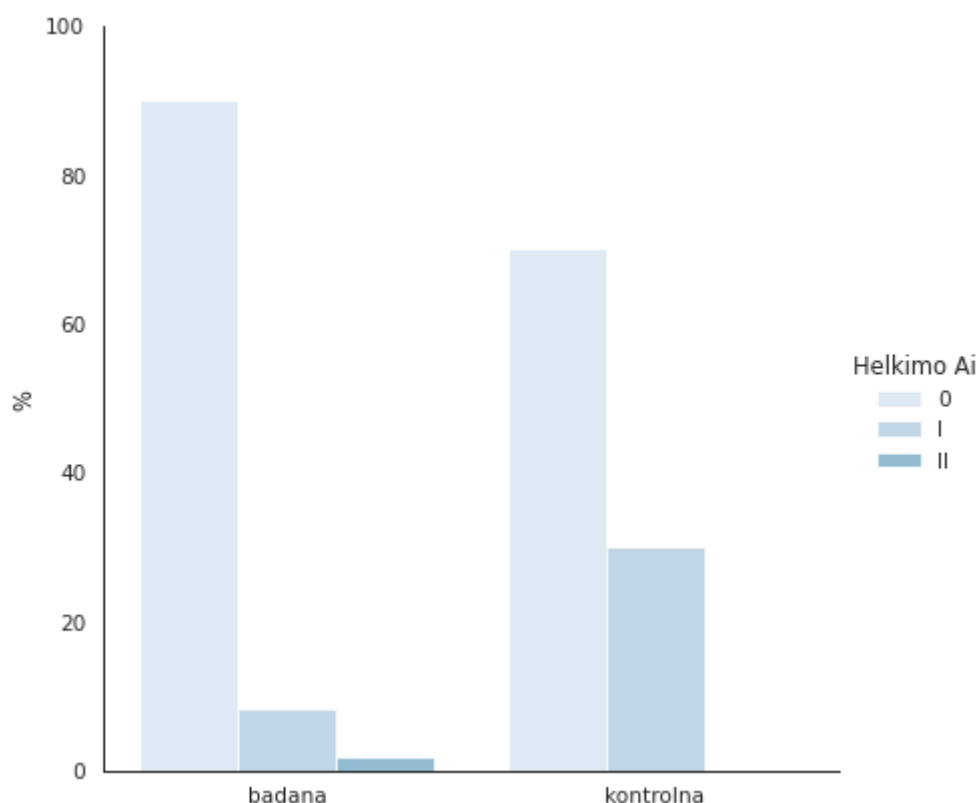


Ryc. 10. Odsetki pacjentów badanych grup zakwalifikowanych do przedziałów interpretacyjnych klas Eichnera

W wyniku badania z zastosowaniem anamnestycznego wskaźnika według Helkimo w grupie badanej zaledwie 5 pacjentów podało występowanie łagodnych dolegliwości w postaci efektów akustycznych czy innych łagodnych objawów – Ai - I – co stanowiło tylko 8,33% badanych, a jedynie jeden pacjent zgłaszał jako główny objaw istnienie bólu – Ai - II, 1,67% chorych, pozostałe 90% było zakwalifikowanych do grupy Ai-0, gdyż nie podawali żadnych dolegliwości.

W grupie kontrolnej 14 pacjentów nie skarżyło się na żadne dolegliwości ze strony narządu żucia, co stanowiło grupę 70% pacjentów. 6 pacjentów podawało łagodne objawy akustyczne, uczucie zmęczenia mięśni, co stanowi 30% całej grupy kontrolnej. Żaden pacjent nie zgłaszał objawów zaawansowanych.

Rozkład odsetek pacjentów należących do 3 grup interpretacyjnych wskaźnika Helkimo Ai zobrazowano na rycinie 11.

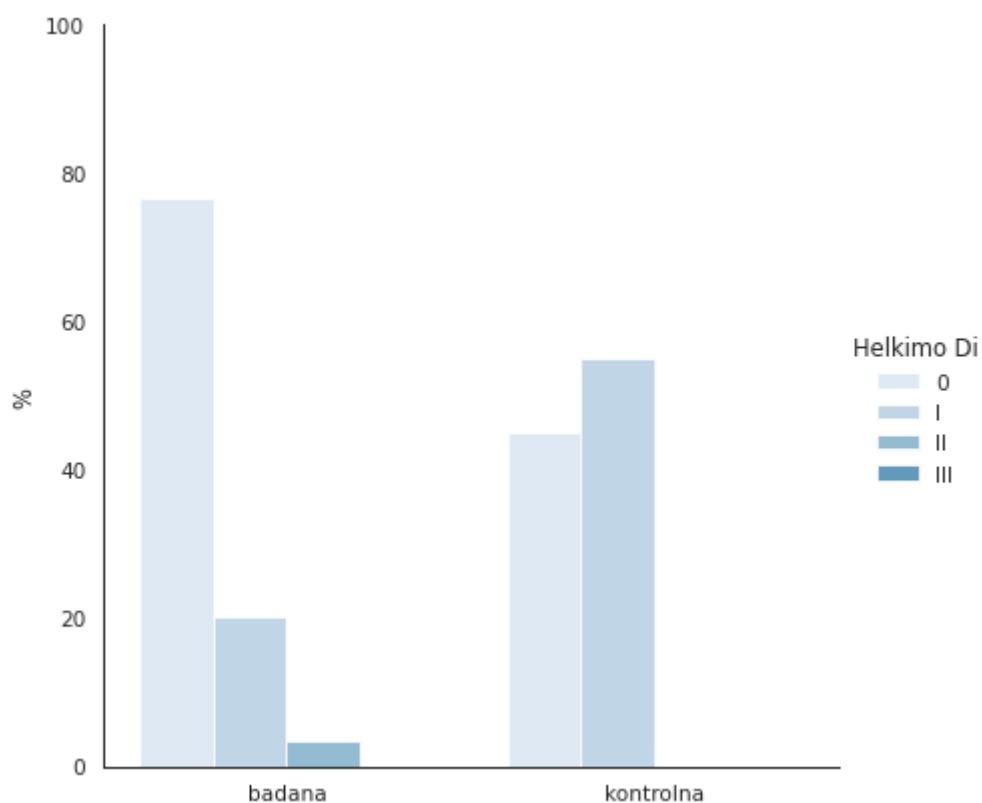


Ryc. 11. Odsetki pacjentów badanych grup zakwalifikowanych do 3 przedziałów interpretacyjnych wskaźnika Helkimo Ai

W grupie badanej uzyskano obraz świadczący o braku objawów klinicznych dysfunkcji Di – 0 u 46 badanych (76,67%). U 12 chorych, rozpoznano Di - I, interpretowane jako niewielka dysfunkcja – łącznie 20% badanych. Dolegliwości opisane przez Di – II i nazwane średnią dysfunkcją, wystąpiły u 2 badanych, 3,33%. Natomiast u żadnego z chorych nie rozpoznano Di – III, określone jako ciężka dysfunkcja.

W grupie kontrolnej w wyniku badania klinicznego u 45% - 9 osób nie rozpoznano objawów dysfunkcji układu ruchu narządu żucia. W grupie 11 chorych (55% badanych) stwierdzono niewielką dysfunkcję, natomiast u żadnego pacjenta nie rozpoznano objawów średniej czy ciężkiej dysfunkcji Di-II i Di-III.

Rozkład stopnia nasilenia w obu grupach różnił się od siebie statystycznie na istotnym poziomie ($p=0,01$). Na rycinie 12 przedstawiono rozkład odsetek pacjentów należących do 4 grup interpretacyjnych wskaźnika Helkimo Di. Więcej nasilonych dysfunkcji można zaobserwować w grupie kontrolnej.



Ryc. 12. Odsetki pacjentów badanych grup zakwalifikowanych do 4 przedziałów interpretacyjnych wskaźnika Helkimo Di

W tabeli 9 wykazano wyjściowy poziom stanu zapalnego dziąseł za pomocą wskaźnika mSBI (w procentach) oraz zaawansowanie destrukcji struktur przyzębia wykonując pomiary głębokości kieszonek przyzębnych (PD) (w milimetrach) oraz poziomu klinicznej utraty przyczepu łącznotkankowego (CAL) (w milimetrach).

Tab. 9. Wyniki analizy statystycznej wskaźników PD, CAL i mSBI dla badanych grup w pierwszym badaniu

Zmienne ilościowe		Grupa		Test U Manna-Whitneya
		Badana	Kontrolna	
PD	N (%)	45 (100%)	15 (100%)	p=0,017
	średnia	1,82	2,32	
	odch. std	0,63	0,85	

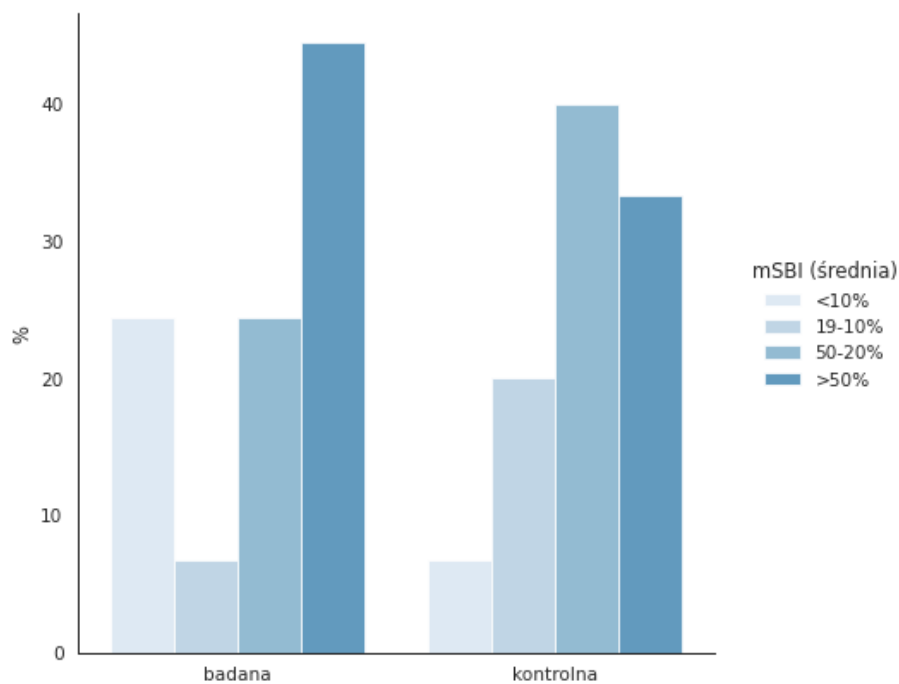
	mediana	1,70	2,10	
	zakres	1,00-3,10	1,30-3,50	

Tab. 9 (c.d.). Wyniki analizy statystycznej wskaźników PD, CAL i mSBI dla badanych grup w pierwszym badaniu

Zmienne ilościowe		Grupa		Test U Manna- Whitneya	
		Badana	Kontrolna		
CAL	N (%)	45 (100%)	15 (100%)	p=0,344	
	średnia	2,91	2,78		
	odch. std	1,48	1,59		
	mediana	2,70	2,20		
	zakres	0,00-7,90	0,80-5,90		
mSBI	>50%	N (%)	20 (44,44%)	5 (33,33%)	p=0,362
		średnia	93,14	73,18	
		odch. std	13,37	19,57	
	50-20%	N (%)	11 (24,44%)	6 (40,00%)	
		średnia	27,07	32,88	
		odch. std	7,33	9,98	
	19-10%	N (%)	3 (6,67%)	3 (20,00%)	
		średnia	14,25	13,54	
		odch. std	4,18	4,00	

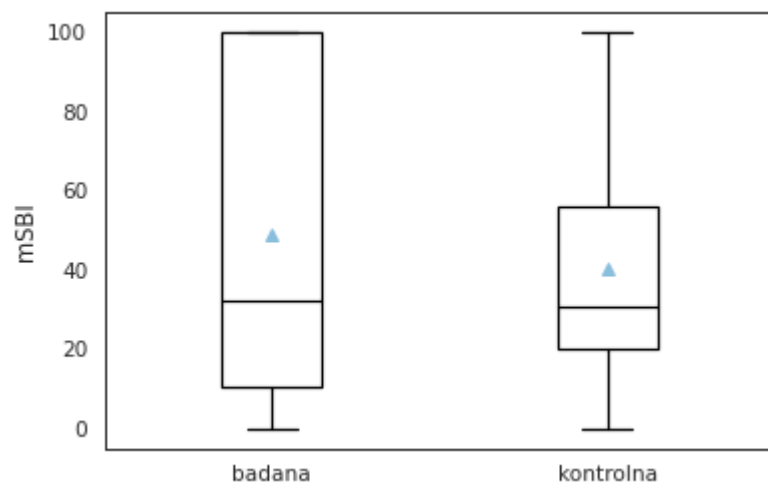
		N (%)	11 (24,44%)	1 (6,67%)
	<10%	średnia	0,64	0,00
		odch. std	2,11	-
mSBI średnie		N (%)	45 (100%)	15 (100%)
		średnia	49,12	40,25
		odch. std	42,00	28,75
		mediana	32,42	30,75
		zakres	0,00-100,00	0,00-100,00

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%, a ich średnia wartość mSBI (%) wynosiła aż $93,14 \pm 13,37$. Wśród pacjentów z grupy kontrolnej najliczniejszą grupę - 40% stanowili pacjenci z mSBI (%) 50-20% ze średnią wartością $32,88 \pm 9,98$. Rozkład odsetków 4 zakresów interpretacyjnych mSBI, zobrazowany na rycinie 13, nie wykazywał istotnych różnic między badanymi grupami ogółem.



Ryc. 13. Odsetki pacjentów badanych grup zakwalifikowanych do 4 przedziałów interpretacyjnych wskaźnika mSBI

Średnią wartość wskaźnika mSBI dla obu grup prezentuje rycina 14.

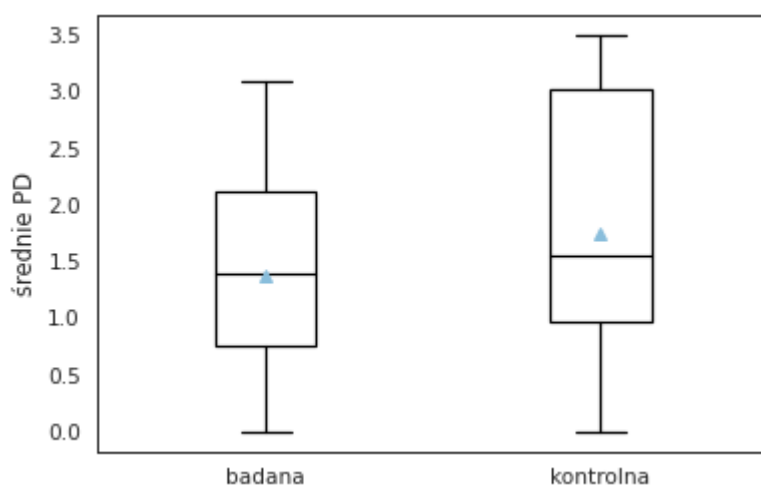


Ryc. 14. Rozkład wartości wskaźnika mSBI w badanych grupach

Parametry opisujące stopień destrukcji tkanek przyzębia również zestawiono w tabeli 9.

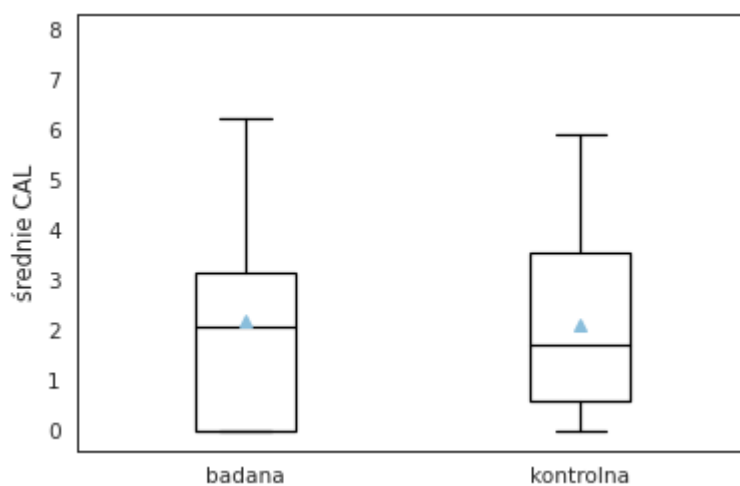
Średnia głębokość kieszonek przyzębnych (PD w mm) w grupie badanej wyniosła $1,82 \pm 0,63$, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła $2,32 \pm 0,85$ (ryc. 15).

Różnica w głębokości kieszonek w badanych grupach była istotna statystycznie ($p=0,017$).



Ryc. 15. Rozkład średniej wartości wskaźnika PD w badanych grupach

Średni poziom klinicznej utraty przyczepu łącznotkankowego (CAL w mm) w grupie badanej wyniósł $2,91 \pm 1,48$ i jest wyższy (nieistotnie statystycznie) niż w grupie kontrolnej, w której wynosi $2,78 \pm 1,59$, co przedstawia rycina 16.



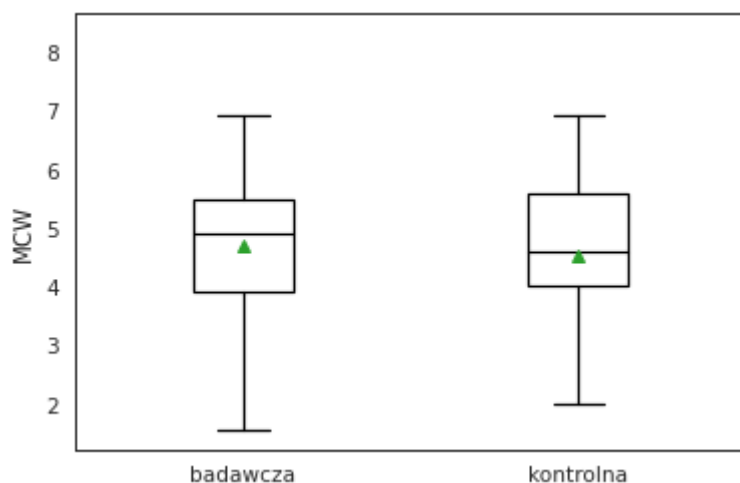
Ryc. 16. Rozkład średniej wartości wskaźnika CAL w badanych grupach

W tabeli 10 umieszczono pomiary wykonane w pierwszym badaniu na zdjęciu RTG pantomograficznym, ujmując je pomiarem MCW oraz wskaźnikami radiomorfometrycznymi PMI i MCI.

Tab. 10. Wyniki analizy statystycznej parametru MCW i wskaźników MCI, PMI dla badanych grup w pierwszym badaniu

Zmienne ilościowe/jakościowe			Grupa		Test U Manna-Whitneya/ Dokładny test Fishera*
			Badana	Kontrolna	
MCW	N (%)		60 (100%)	20 (100%)	p=0,471
	średnia		4,60	4,58	
	odch. std		1,31	1,38	
	mediana		4,83	4,59	
	zakres		1,40-7,69	2,06-6,89	
MCI	C1	N (%)	9 (15,00%)	5 (25,00%)	p=0,33*
	C2	N (%)	33 (55,00%)	12 (60,00%)	
	C3	N (%)	18 (30,00%)	3 (15,00%)	
PMI	N (%)		60 (100%)	20 (100%)	p=0,367
	średnia		0,3156	0,3361	
	odch. std		0,1035	0,1223	
	mediana		0,3281	0,3304	
	zakres		0,08-0,62	0,16-0,71	

Średni pomiar szerokości istoty zbitnej kości żuchwy w okolicy bródkowej MCW (mm) w grupie badanej wynosił $4,60 \pm 1,31$, podczas gdy w grupie kontrolnej wynosił $4,58 \pm 1,38$. W analizie statystycznej nie wykazano istotnych różnic w zakresie wartości wskaźnika MCW pomiędzy grupami wyjściowo (ryc. 17).

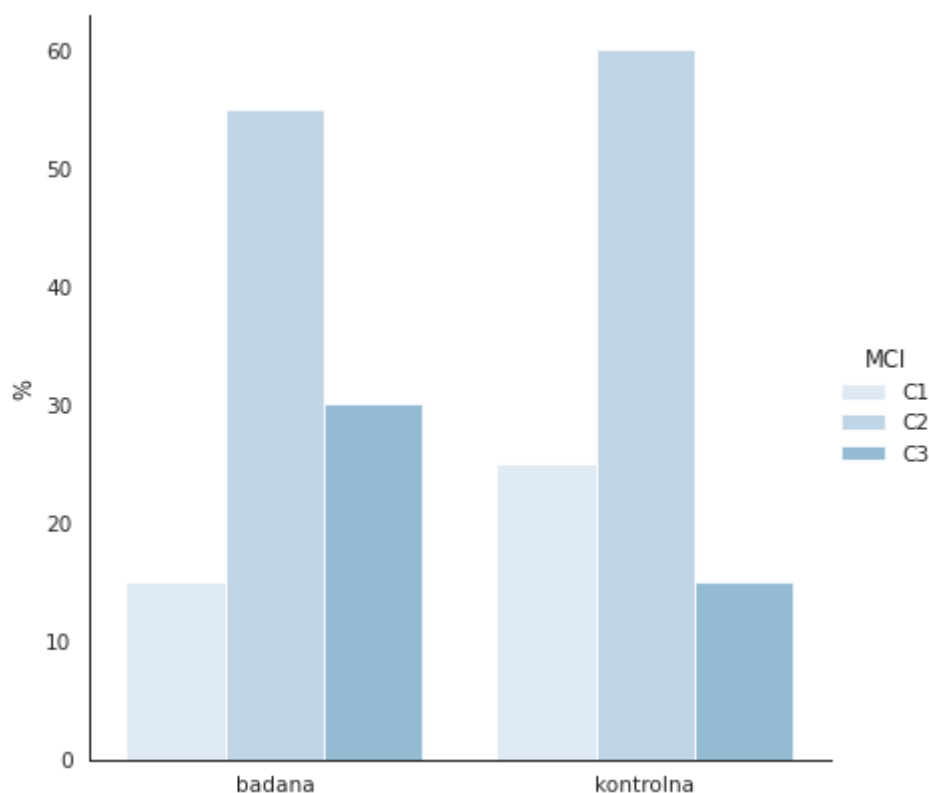


Ryc. 17. Rozkład wartości parametru MCW w badanych grupach

Wykonano test Shapiro-Wilka dla próby badanej i stwierdzono, że nie ma podstawy do odrzucenia hipotezy o normalności rozkładu MCW ($p=0,61$). Pomiary MCW wykonywało 3 lekarzy stomatologów. Zastosowano test ICC (Intraclass Correlation Coefficient), który ocenił wiarygodność pomiarów przez różnych oceniających. ICC bliski 1 wskazuje na duże podobieństwo wyników oceniających. W niniejszym badaniu ICC wynosił $= 0,968$, $95\% \text{ CI } 0,859 < \text{ICC} < 0,996$, $p < 0,001$, co sygnalizowało wysoką zgodność uzyskanych wyników między oceniającymi.

Natomiast średni wskaźnik PMI wynosił w grupie badanej $0,3156$ a w grupie kontrolnej $0,3361$. Wartości te nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupami ($p=0,367$).

Indeks korowy żuchwy (MCI) C2 i C3 miało najwięcej pacjentów w grupie badanej, odpowiednio 55% i 30% . W grupie kontrolnej najliczniej występowała grupa z indeksem korowym (MCI) C2, u 60% pacjentów, oraz C1 - 25% pacjentów. Rozkład odsetków 3 zakresów interpretacyjnych mSBI, został zobrazowany na rycinie 18.



Ryc. 18. Odsetki pacjentów badanych grup zakwalifikowanych do 3 grup interpretacyjnych wskaźnika MCI

4.2. Występowanie czynników ryzyka jałowej martwicy kości w badanych grupach

Higiena jamy ustnej jest istotnym czynnikiem ryzyka jałowej martwicy kości u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany. Odsetek pacjentów w grupie badanej, którzy szczotkowali zęby lub protezę co najmniej dwa razy dziennie (2 i 3 razy dziennie) wynosiła 56,66% (34 pacjentów) i był statystycznie niższy niż odsetek pacjentów w grupie kontrolnej, który wynosił 80% (16 pacjentów). 11,67% (7 pacjentów) pacjentów w grupie badanej deklarowało, że w ogóle nie szczotkuje zębów ani protezy, a wśród pacjentów z grupy kontrolnej brak szczotkowania zeznał 1 pacjent, co stanowiło 5%.

Ponadto w grupie badanej z dodatkowych środków higieny jamy ustnej (płukanki, nici dentystyczne, irygator, szczoteczki interdentalne) korzystało jedynie 19 pacjentów, co stanowi 31,67% pacjentów. Pacjenci głównie stosowali płukanki, deklaracja ze strony 17 pacjentów, 2 stosowało nici dentystyczne i płukanki, 1 pacjent tylko nici, a 2 pacjentów używało irygatora. W grupie kontrolnej stosowanie dodatkowych środków higieny jamy ustnej było statystycznie wyższe i wynosiło 70% (14 pacjentów). Pacjenci najczęściej stosowali płukanki (3 osoby) i nici dentystyczne

plus płukanki (3 osoby), 2 osoby stosowały nici i irygator, 1 osoba irygator i płukanki, 1 szczoteczkę międzyzębową i irygator, 1 tylko szczoteczki międzyzębowe, a 1 samą nić. Stosowanie dodatkowych środków higieny jamy ustnej było znamienne wyższe u pacjentów z grupy kontrolnej.

Glikokortykosteroidy, wymieniane w literaturze jako jeden z czynników ryzyka, były zgłaszane u 5 pacjentów w grupie badanej, czyli 8,33% całej grupy. Pozostali pacjenci z grupy badanej oraz wszyscy z grupy kontrolnej, nie przyjmowali leków z tej grupy.

Wśród pacjentów z grupy leczonych bisfosfonianami 7 chorych w ankiecie przyznało się do palenia papierosów, co wynosiło 11,67% wszystkich z tej grupy. Natomiast w grupie kontrolnej taką deklarację złożyło 4 pacjentów, czyli 20% z wszystkich w tej grupie.

Do picia alkoholu w grupie badanej przyznało się 24 pacjentów (40%), w grupie pacjentów zdrowych (grupie kontrolnej) 65%, czyli 13 osób. Obie te grupy nie różniły się statystycznie od siebie pod względem tego czynnika ryzyka.

Obecność protezy ruchomej w grupie badanej stwierdzono u 29 pacjentów, 48,33%, protezy stałej u 11 pacjentów (18,33%), podczas gdy 20 pacjentów, to jest 33,33%, nie posiadało żadnej protezy. 10 pacjentów, a 50%, pacjentów z grupy kontrolnej korzystało z protezy ruchomej, u 8 z nich (40%) stwierdzono protezę stałą, a 2, czyli 10% nie miało żadnego uzupełnienia protetycznego. Różnice pomiędzy grupami w ilości używanych protez nie wykazywały znamienności statystycznej.

Opisane zależności czynników ryzyka w poszczególnych grupach przedstawia tabela 11.

Tab. 11. Wyniki analizy statystycznej czynników ryzyka dla badanych grup w pierwszym badaniu

Zmienne ilościowe/jakościowe			Grupa		Test U Manna-Whitneya/ Dokładny test Fishera*
			Badana	Kontrolna	
Częstość szczotkowania	0	N (%)	7 (11,67%)	1 (5,00%)	p=0,011
	1	N (%)	19 (31,67%)	3 (15,00%)	
	2	N (%)	26 (43,33%)	9 (45,00%)	
	3	N (%)	8 (13,33%)	7 (35,00%)	
Dodatkowe środki higieny jamy ustnej	Tak	N (%)	19 (31,67%)	14 (70,00%)	p<0,001* OR 0,20 (95% CI: 0,05-0,67)
	Nie	N (%)	41 (68,33%)	6 (30,00%)	
Glikokortykosteroidy	Tak	N (%)	5 (8,33%)	0 (0,00%)	p=0,32* OR 0,00 (95% CI: 0,00-3,28)
	Nie	N (%)	55 (91,67%)	20 (100,00%)	
Palenie papierosów	Tak	N (%)	7 (11,67%)	4 (20,00%)	p=0,45* OR 1,88 (95% CI: 0,36-8,57)
	Nie	N (%)	53 (88,33%)	16 (80,00%)	
Alkohol	Tak	N (%)	24 (40,00%)	13 (65,00%)	p=0,07* OR 2,75 (95% CI: 0,87-9,42)
	Nie	N (%)	36 (60,00%)	7 (35,00%)	
Proteza	Brak	N (%)	20 (33,33%)	2 (10,00%)	p=0,06*
	Stała	N (%)	11 (18,33%)	8 (40,00%)	
	Ruchoma	N (%)	29 (48,33%)	10 (50,00%)	

4.3. Zmiany wybranych parametrów w grupie badanej i kontrolnej

W tabeli 12 zaprezentowano wyniki wszystkich badanych wskaźników po 6 miesiącach w obu badanych grupach.

Tab. 12. Wyniki analizy statystycznej wskaźników DMFT, OHI-S, PD, CAL, mSBI, Helkimo Ai, Helkimo Di, MCI, PMI, klas Eichnera, parametru MCW dla badanych grup w drugim badaniu po 6 miesiącach

Zmienne ilościowe/jakościowe		Grupa		Test U Manna-Whitneya/ Dokładny test Fishera*	
		Badana	Kontrolna		
DMFT	N (%)	60 (100%)	20 (100%)	p=0,270	
	średnia	26,35	25,60		
	odch. std	6,28	4,97		
	mediana	29,00	25,50		
	zakres	12,00-32,00	18,00-32,00		
M - liczba usuniętych zębów	N (%)	60 (100%)	20 (100%)	p=0,329	
	średnia	19,09	15,94		
	odch. std	10,40	10,99		
	mediana	18,00	11,00		
	zakres	3,00-32,00	5,00-32,00		
OHI-S	0 (bardzo dobra)	N (%)	1 (2,22%)	0 (0%)	p<0,001
		średnia	0,00	-	
		odch. std	-	-	
	0,1-1,2 (dobra)	N (%)	10 (22,22%)	11 (73,33%)	
		średnia	0,68	0,74	
		odch. std	0,32	0,25	
	1,3-3,0 (dostateczna)	N (%)	27 (60,00%)	4 (26,67%)	
		średnia	1,99	1,61	
		odch. std	0,38	0,34	

	3,1-6,0 (mierna)	N (%)	7 (15,56%)	0 (0%)
		średnia	3,48	-
		odch. std	0,45	-

Tab. 12 (c.d.). Wyniki analizy statystycznej wskaźników DMFT, OHI-S, PD, CAL, mSBI, Helkimo Ai, Helkimo Di, MCI, PMI, klas Eichnera, parametru MCW dla badanych grup w drugim badaniu po 6 miesiącach

Zmienne ilościowe/jakościowe		Grupa		Test U Manna-Whitneya/ Dokładny test Fishera*	
		Badana	Kontrolna		
OHI-S średnia	N (%)	45 (100%)	15 (100%)	p<0,001	
	średnia	1,89	0,98		
	odch. std	0,98	0,48		
	mediana	2,00	1,00		
	zakres	0,00-4,16	0,50-2,00		
EICHNERA	A1	N (%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	p=0,65*
	A2	N (%)	1 (1,67%)	0 (0,00%)	
	A3	N (%)	13 (21,67%)	5 (25,00%)	
	B1	N (%)	7 (11,67%)	5 (25,00%)	
	B2	N (%)	5 (8,33%)	1 (5,00%)	
	B3	N (%)	3 (5,00%)	2 (10,00%)	
	B4	N (%)	5 (8,33%)	1 (5,00%)	

	C1	N (%)	3 (5,00%)	1 (5,00%)	
	C2	N (%)	8 (13,33%)	0 (0,00%)	
	C3	N (%)	15 (25,00%)	5 (25,00%)	
EICHNERA	A	N (%)	14 (23,33%)	5 (25,00%)	p=0,57*
	B	N (%)	20 (33,33%)	9 (45,00%)	
	C	N (%)	26 (43,33%)	6 (30,00%)	
Helkimo Ai	0	N (%)	52 (86,67%)	13 (65,00%)	p=0,046*
	I	N (%)	8 (13,33%)	7 (35,00%)	
	II	N (%)	0 (0%)	0 (0,00%)	
Helkimo Di	0	N (%)	43 (71,67%)	9 (45,00%)	p=0,046*
	I	N (%)	16 (26,67%)	11 (55,00%)	
	II	N (%)	1 (1,67%)	0 (0,00%)	
	III	N (%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	

Tab. 12 (c.d.). Wyniki analizy statystycznej wskaźników DMFT, OHI-S, PD, CAL, mSBI, Helkimo Ai, Helkimo Di, MCI, PMI, klas Eichnera, parametru MCW dla badanych grup w drugim badaniu po 6 miesiącach

Zmienne ilościowe/jakościowe		Grupa		Test U Manna-Whitneya/ Dokładny test Fishera*
		Badana	Kontrolna	
MCW	N (%)	60 (100%)	20 (100%)	p=0,334
	średnia	4,73	4,56	
	odch. std	1,34	1,38	
	mediana	4,91	4,61	

		zakres	1,59-8,34	2,03-6,92	
MCI	C1	N (%)	15 (25,00%)	5 (25,00%)	p=0,62*
	C2	N (%)	29 (48,33%)	12 (60,00%)	
	C3	N (%)	16 (26,67%)	3 (15,00%)	
PMI		N (%)	60 (100%)	20 (100%)	p=0,489
		średnia	0,3245	0,3338	
		odch. std	0,1050	0,1218	
		mediana	0,3328	0,3262	
		zakres	0,09-0,64	0,16-0,70	
PD		N (%)	45 (100%)	15 (100%)	p=0,020
		średnia	1,87	2,35	
		odch. std	0,65	0,83	
		mediana	1,70	2,20	
		zakres	1,00-3,30	1,30-3,50	
CAL		N (%)	45 (100%)	15 (100%)	p=0,376
		średnia	2,98	2,84	
		odch. std	1,49	1,59	
		mediana	2,80	2,20	
		zakres	0,00-8,00	0,90-5,90	

Tab. 12 (c.d.). Wyniki analizy statystycznej wskaźników DMFT, OHI-S, PD, CAL, mSBI, Helkimo Ai, Helkimo Di, MCI, PMI, klas Eichnera, parametru

MCW dla badanych grup w drugim badaniu po 6 miesiącach

Zmienne ilościowe/jakościowe			Grupa		Test U Manna-Whitneya/ Dokładny test Fishera*
			Badana	Kontrolna	
mSBI	>50%	N (%)	25 (55,56%)	2 (13,33%)	p=0,003
		średnia	91,46	60,17	
		odch. std	16,51	9,66	
	50-20%	N (%)	10 (22,22%)	7 (46,67%)	
		średnia	33,70	31,64	
		odch. std	8,02	10,36	
	19-10%	N (%)	4 (8,89%)	2 (13,33%)	
		średnia	14,06	15,12	
		odch. std	3,21	5,48	
	<10%	N (%)	6 (13,33%)	4 (26,67%)	
		średnia	1,04	4,42	
		odch. std	2,55	3,06	
mSBI średnie		N (%)	45 (100%)	15 (100%)	
		średnia	59,69	25,98	
		odch. std	39,35	19,74	
		mediana	60,50	22,00	
		zakres	0,00-100,00	0,00-67,00	

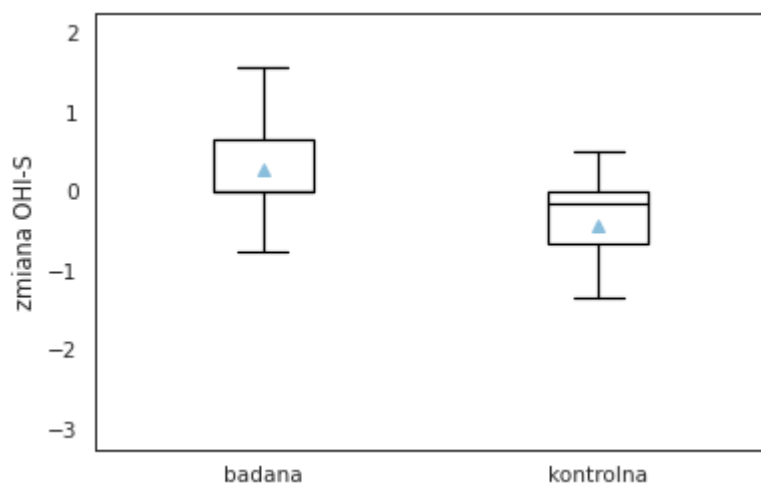
Porównanie zmian wybranych parametrów w grupie badanej i kontrolnej w dwóch badaniach klinicznych i radiologicznych zawarto w tabeli 13.

Tab. 13. Wyniki analizy statystycznej zmian wartości wskaźników w dwóch badaniach porównawczo w dwóch grupach: badanej i kontrolnej

Zmienna niezależna	Zmienna zależna	Regresja logistyczna (p)	Coef, 95% CI	ROC AUC	Test U Manna-Whitneya
Zmiana OHI-S	Grupa	0,003	1,2139 (0,415; 2,012)	0,75	p<0,001
Zmiana Helkimo Ai	Grupa	0,500	0,0000 (-1,132; 1,13)	0,50	p=0,420
Zmiana Helkimo Di	Grupa	0,484	0,5108 (-0,921; 1,942)	0,52	p=0,339
Zmiana CAL	Grupa	0,057	5,0054 (-0,143; 10,154)	0,46	p=0,286
Zmiana PD	Grupa	0,065	5,4375 (-0,340; 11,215)	0,48	p=0,400
Zmiana mSBI	Grupa	0,002	0,0905 (0,032; 0,149)	0,84	p=0,001
Zmiana MCW	Grupa	0,001	6,7605 (2,756; 10,765)	0,82	p<0,001

OHI-S

Zauważono istotny statystycznie większy wzrost wskaźnika OHI-S u pacjentów w grupie badanej niż w kontrolnej ($p < 0,001$). W grupie badanej wyjściowo średnie OHI-S wynosiło $1,51 \pm 1,12$, natomiast po 6 miesiącach wynosiło $1,89 \pm 0,98$. W grupie kontrolnej średnia wartość wskaźnika OHI-S wynosiła $1,56 \pm 1,01$, a po 6 miesiącach $0,98 \pm 0,48$. Zmianę OHI-S w obu grupach po 6 miesiącach przedstawia rycina 19.



Ryc. 19. Rozkład wartości zmian OHI-S w badanych grupach

Helkimo

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w ocenie anamnestycznego ($p=0,420$) i klinicznego ($p=0,339$) wskaźnika dysfunkcji Helkimo w obu grupach po okresie 6 miesięcy.

CAL

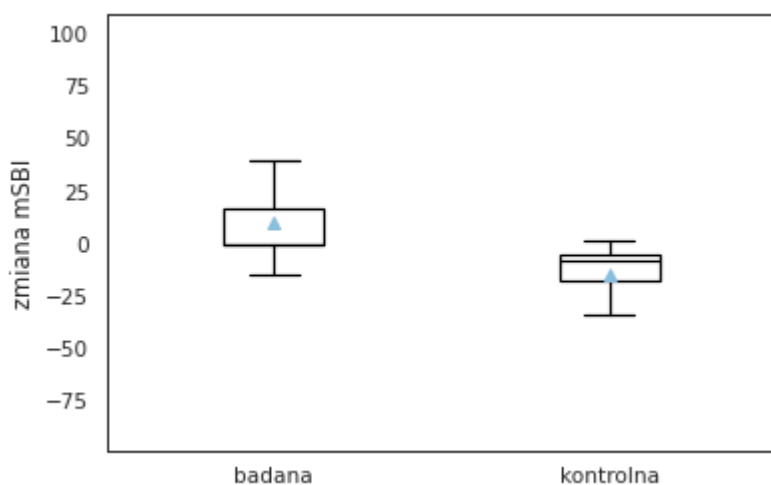
U pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie bisfosfonianami, nie zauważono statystycznie istotnego wzrostu wskaźnika CAL ($p=0,286$) w stosunku do pacjentów z grupy kontrolnej, w obserwacji sześciomiesięcznej. Zauważono jednak większy trend wzrostowy tego wskaźnika w grupie badanej w stosunku do kontrolnej. W grupie badanej wyjściowo średnie CAL wynosiło $2,91 \pm 1,48$, natomiast po 6 miesiącach wynosiło $2,98 \pm 1,49$. W grupie kontrolnej średnia wartość wskaźnika CAL wynosiła $2,78 \pm 1,59$, a po 6 miesiącach $2,84 \pm 1,59$.

PD

Nie zauważono statystycznie istotnej różnicy w zmianie średniej wartości PD pomiędzy badanymi grupami w dwóch badaniach ($p=0,400$). W grupie badanej średnie PD (mm) przed terapią lekiem z grupy bisfosfonianów wynosiło $1,82 \pm 0,63$, a w drugim badaniu $1,87 \pm 0,65$. W grupie kontrolnej w pierwszym badaniu średnia PD wynosiła $2,32 \pm 0,85$, a po pół roku $2,35 \pm 0,83$.

mSBI

Pacjenci po 6 miesiącach leczenia bisfosfonianami mieli istotnie statystycznie większy wzrost wskaźnika mSBI (%) niż pacjenci w grupie kontrolnej ($p=0,001$). W pierwszym badaniu średnie mSBI w grupie badanej wynosiło $49,12 \pm 42,00$, a w drugim $59,69 \pm 39,35$. W grupie kontrolnej z kolei w pierwszym badaniu średnia wartość wskaźnika mSBI była $40,25 \pm 28,75$, a w drugim $25,98 \pm 19,74$. Zmianę wskaźnika mSBI w czasie 6 miesięcy w obu grupach przedstawia rycina 20.

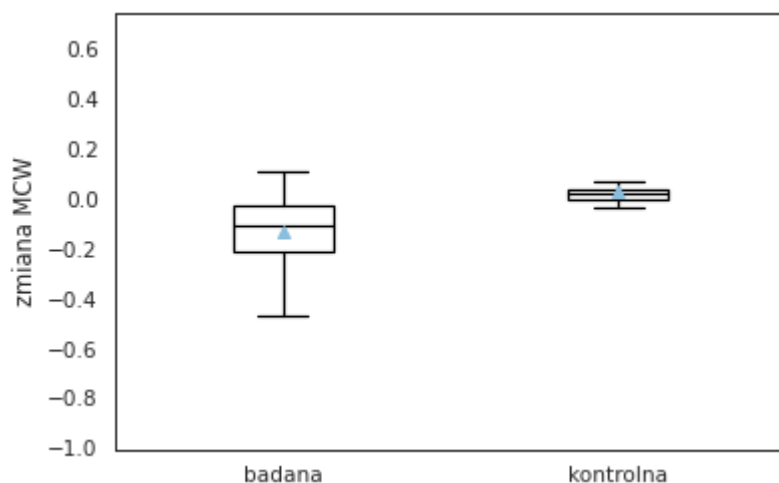


Ryc. 20. Rozkład wartości zmian mSBI w badanych grupach

MCW

W pomiarach wykonywanych na zdjęciu RTG pantomograficznym zauważono istotnie statystycznie wyższy wzrost wartości MCW u pacjentów w grupie badanej po 6 miesiącach terapii lekiem w stosunku do pomiaru na zdjęciach RTG pacjentów z grupy kontrolnej ($p=0,001$). Średnie MCW (mm) w grupie badanej przed włączeniem leku wynosiło $4,60 \pm 1,31$, a po 6 miesiącach $4,73 \pm 1,34$. Te same pomiary w grupie kontrolnej wynosiły $4,58 \pm 1,38$ w pierwszym badaniu, a $4,56 \pm 1,38$ w badaniu po 6 miesiącach.

Zmianę pomiaru MCW w czasie 6 miesięcy w obu grupach przedstawia rycina 21.



Ryc. 21. Rozkład wartości zmian MCW w badanych grupach

h

Na zdjęciach radiologicznych również oceniano wartość pomiaru h (mm) w obu badanych grupach. W obu grupach zauważono, że wymiar h nie zmieniał się istotnie statystycznie w półrocznym przedziale czasowym.

Zmiana h w grupie badanej: test U Manna-Whitneya, $p=0,48$.

Zmiana h w grupie kontrolnej: test U Manna-Whitneya, $p=0,45$.

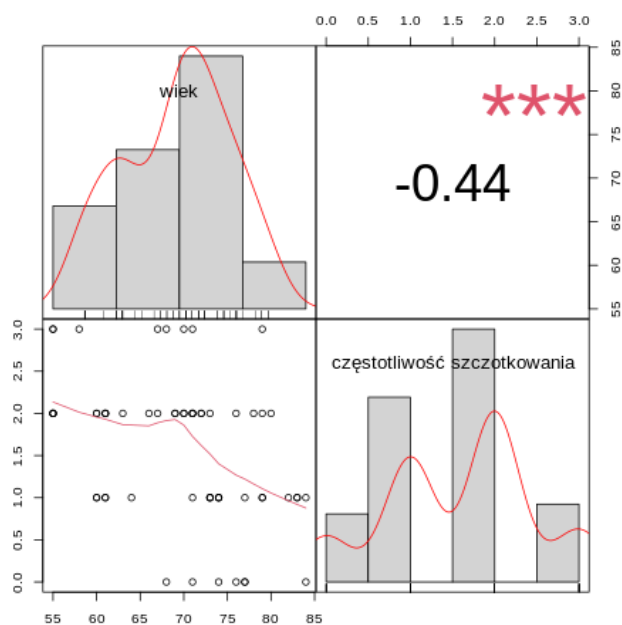
PMI

Na podstawie wyżej wymienionych pomiarów radiomorfometrycznych wyliczono wskaźnik PMI, którego zmiana wartości w czasie była istotnie statystycznie wyższa w grupie badanej niż w kontrolnej. W grupie badanej w pierwszym badaniu średnia wartość wskaźnika PMI wynosiła $0,3156 \pm 0,1035$, a w drugim $0,3245 \pm 0,1050$. Podczas gdy średnie PMI w pierwszym badaniu wynosiło $0,3361 \pm 0,1223$, a w drugim $0,3338 \pm 0,1218$.

4.4. Korelacje pomiędzy wybranymi badanymi parametrami

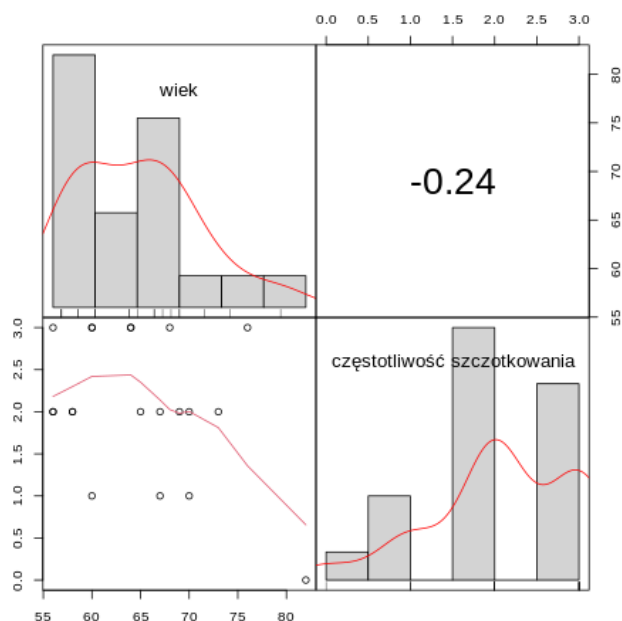
4.4.1. Korelacja pomiędzy wiekiem pacjenta a częstością szczotkowania w poszczególnych grupach

Stwierdzono odwrotną korelację pomiędzy wymienionymi wartościami w grupie badanej, czyli im starszy pacjent w grupie badanej tym rzadziej szczotkował zęby: $p < 0,001$; $\text{corr} = -0,44$ (ryc. 22).



Ryc. 22. Wyniki korelacji pomiędzy częstością szczotkowania a wiekiem w grupie badanej

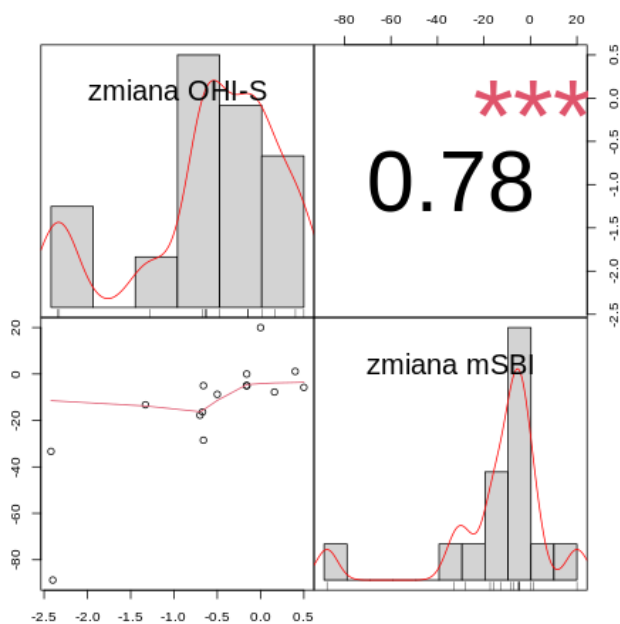
Nie stwierdzono jednak korelacji między częstością szczotkowania a wiekiem w grupie kontrolnej: $p = 0,31$, $\text{corr} = -0,24$ (ryc. 23).



Ryc. 23. Wyniki korelacji pomiędzy częstotliwością szczotkowania a wiekiem w grupie kontrolnej

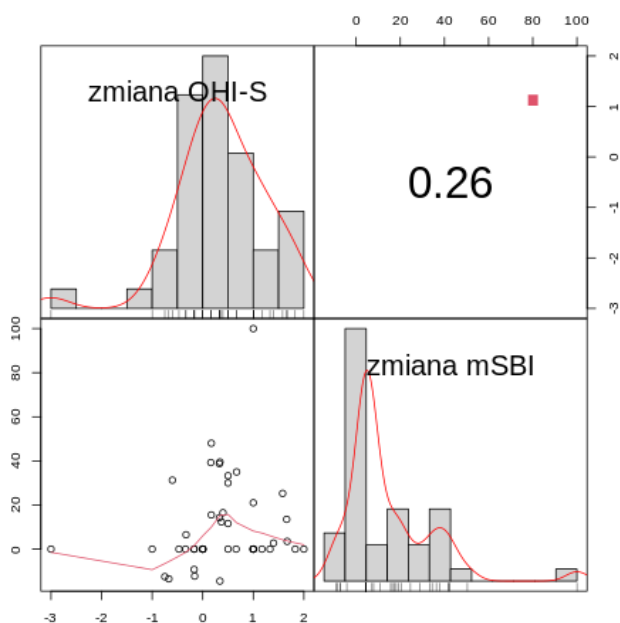
4.4.2. Korelacja pomiędzy zmianą wskaźnika OHI-S a zmianą wskaźnika mSBI w poszczególnych grupach

Dokonano porównania zmiany wskaźnika mSBI w korelacji ze zmianą wskaźnika OHI-S w dwóch badaniach w obu grupach - badanej i kontrolnej. Spadek wartości wskaźnika OHI-S w grupie kontrolnej korelował ze spadkiem średniej wartości mSBI w grupie kontrolnej ($p < 0,001$, $\text{corr } 0,78$). Wyniki przedstawiono na rycinie 24.



Ryc. 24. Wyniki korelacji pomiędzy zmianą OHI-S a zmianą mSBI w grupie kontrolnej

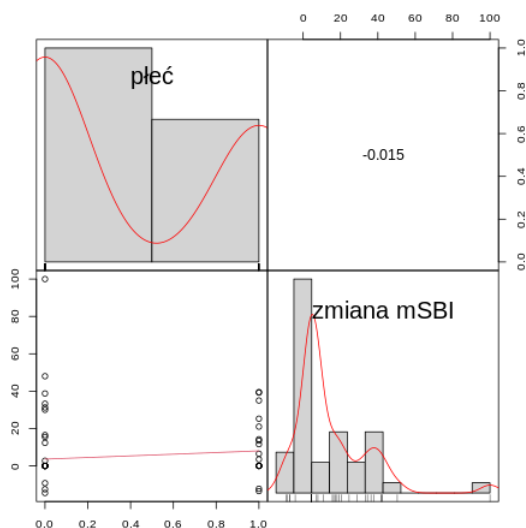
W grupie badanej nie było korelacji pomiędzy wzrostem wskaźnika OHI-S a wzrostem średniej wartości mSBI ($p=0,09$, $\text{corr}=0,26$), co pokazano na rycinie 25.



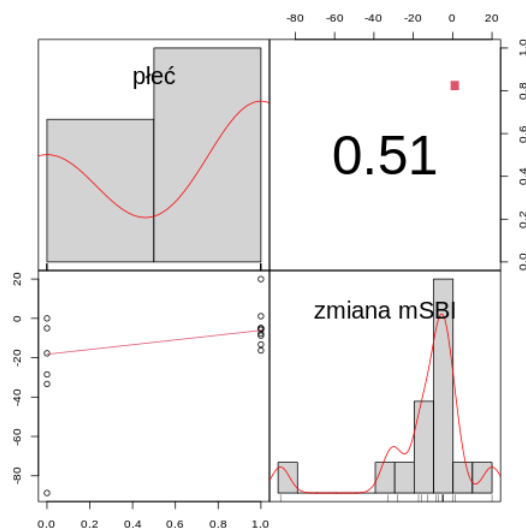
Ryc. 25. Wyniki korelacji pomiędzy zmianą OHI-S a zmianą mSBI w grupie badanej

4.4.3. Korelacja pomiędzy płcią a zmianą w wartościach wskaźnika mSBI w poszczególnych grupach

W wyniku porównania zmian we wskaźniku mSBI z płcią w danej grupie stwierdzono, iż nie ma korelacji pomiędzy zmianą wartości wskaźnika mSBI w przeciągu 6 miesięcy a daną płcią w żadnej z grup badanych: grupa badana - $p=0,92$, $\text{corr}=-0,015$ (ryc. 26), grupa kontrolna - $p=0,05$, $\text{corr}=0,51$ (ryc. 27).



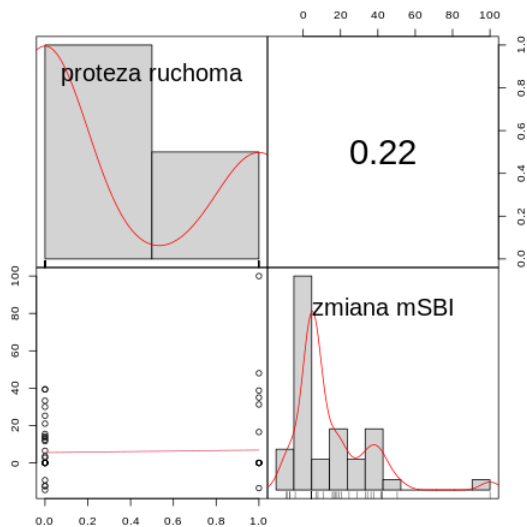
Ryc. 26. Wyniki korelacji pomiędzy płcią a zmianą mSBI w grupie badanej



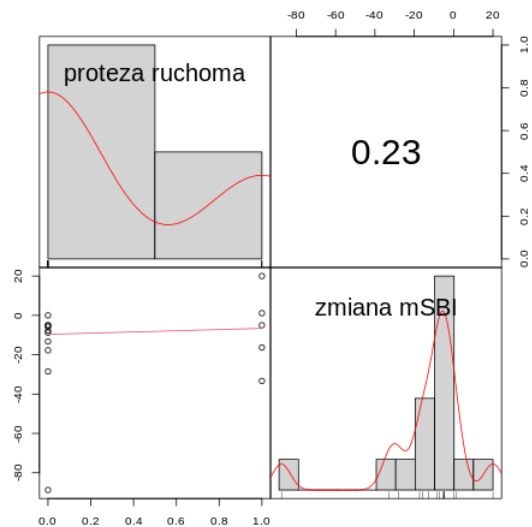
Ryc. 27. Wyniki korelacji pomiędzy płcią a zmianą mSBI w grupie kontrolnej

4.4.4. Korelacja pomiędzy użytkowaniem protezy ruchomej a zmianą w wartościach wskaźnika mSBI w poszczególnych grupach

W wyniku porównania zmian we wskaźniku mSBI z użytkowaniem protezy ruchomej w danej grupie stwierdzono, iż nie ma korelacji pomiędzy zmianą wartości wskaźnika mSBI w przeciągu 6 miesięcy a użytkowaniem protezy ruchomej w żadnej z grup badanych: badana $p=0,14$, $\text{corr}=0,22$ (ryc. 28), kontrolna $p=0,41$, $\text{corr}=0,23$ (ryc. 29).



Ryc. 28. Wyniki korelacji pomiędzy użytkowaniem protezy ruchomej a zmianą mSBI w grupie badanej

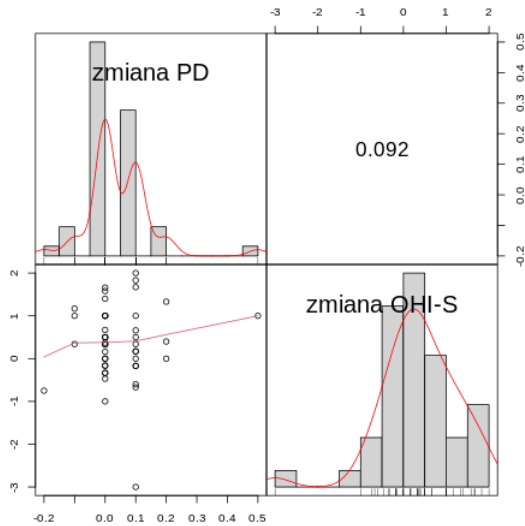


Ryc. 29. Wyniki korelacji pomiędzy użytkowaniem protezy ruchomej a zmianą mSBI w grupie kontrolnej

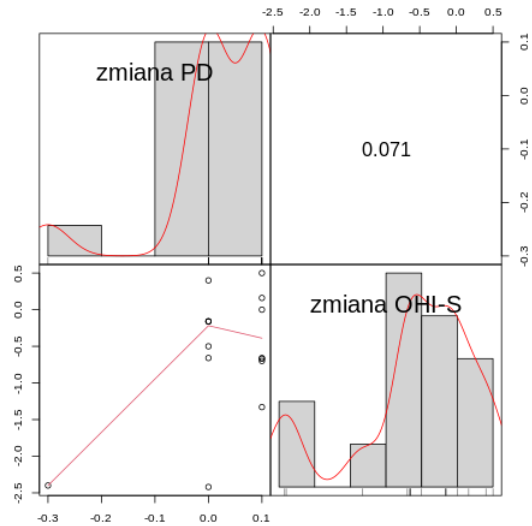
4.4.5. Korelacja pomiędzy zmianą średniego pomiaru PD a zmianą wartości wskaźnika OHI-S w poszczególnych grupach

Dokonano porównania zmiany średniego pomiaru PD w korelacji ze zmianą wskaźnika OHI-S w dwóch badaniach w obu grupach - badanej i kontrolnej. Spadek wartości wskaźnika OHI-S w grupie kontrolnej nie korelował ze spadkiem średniej wartości PD w grupie kontrolnej ($p=0,80$, $\text{corr}=0,07$). Rycina 31 obrazuje tę zależność.

W grupie badanej również nie było korelacji pomiędzy wzrostem wskaźnika OHI-S a wzrostem średniej wartości PD ($p=0,55$, $\text{corr}=0,09$). Wyniki przedstawiono na rycinie 30.



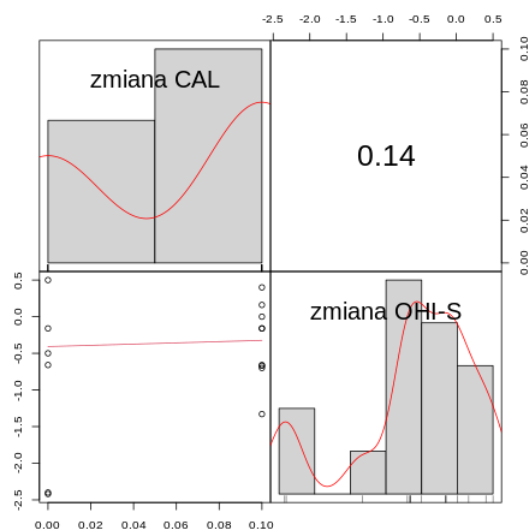
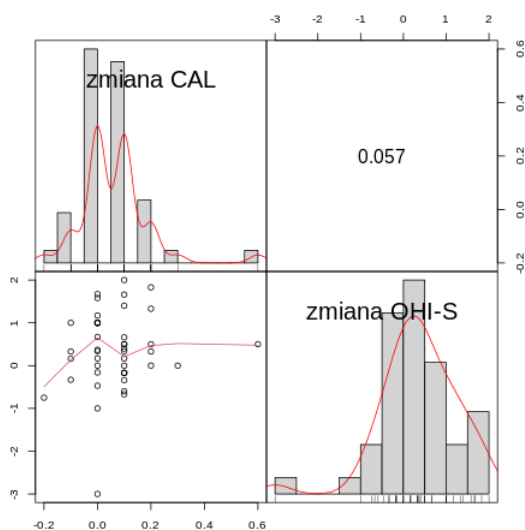
Ryc. 30. Wyniki korelacji pomiędzy zmianą PD a zmianą OHI-S w grupie badanej



Ryc. 31. Wyniki korelacji pomiędzy zmianą PD a zmianą OHI-S w grupie kontrolnej

4.4.6. Korelacja pomiędzy zmianą średniego pomiaru CAL a zmianą wartości wskaźnika OHI-S w poszczególnych grupach

Zastosowano porównanie zmiany średniego pomiaru CAL w korelacji ze zmianą wskaźnika OHI-S w dwóch badaniach w obu grupach - badanej i kontrolnej. Wyniki przedstawiono na rycinach 32 i 33. W grupie badanej i w grupie kontrolnej nie było korelacji pomiędzy wzrostem wskaźnika OHI-S a wzrostem średniej wartości CAL ($p=0,71$; $corr=0,06$ i $p=0,61$; $corr=0,14$ odpowiednio).



Ryc. 32. Wyniki korelacji pomiędzy zmianą CAL a zmianą OHI-S w grupie badanej

Ryc. 33. Wyniki korelacji pomiędzy zmianą CAL a zmianą OHI-S w grupie kontrolnej

5. Dyskusja

Pierwsze doniesienie opisujące martwicę kości szczęk związaną z przyjmowaniem leków (MRONJ) u pacjentów otrzymujących bisfosfoniany pochodziło z 2003 roku [43]. MRONJ pogarsza jakość życia pacjentów związaną z funkcją układu stomatognatycznego - upośledza prawidłowe żucie, utrudnia mowę, przynosi duży dyskomfort, czasem ból, uniemożliwia standardowe leczenie stomatologiczne, a wymaga specjalistycznego [139]. Mimo licznych badań, obserwacji dane naukowe dotyczące patofizjologii i ostatecznych strategii leczenia MRONJ są ograniczone. Dlatego konieczne jest wyjaśnienie dokładnych mechanizmów powstawania i ustalenie strategii leczenia MRONJ [140]. Wiele jest badań, które porównuje stan jamy ustnej pacjentów oraz pewne elementy układu stomatognatycznego, u których wystąpiła jałowa martwica kości związana z przyjmowaniem bisfosfonianów z tymi samymi czynnikami u pacjentów, którzy również przyjmują bisfosfoniany, ale to powikłanie nie wystąpiło. Przeprowadzone badanie koncentrowało się na zmianach, które wystąpiły u pacjentów, którzy przyjmowali bisfosfoniany przez 6 miesięcy z dynamiką tych samych zmian u pacjentów ogólnie zdrowych, którzy nie przyjmowali tego leku.

Autorzy badający czynniki ryzyka, które mogą mieć wpływ na wystąpienie martwicy kości związanej z przyjmowaniem bisfosfonianów są zgodni, że jednym z nich jest słaba higiena jamy ustnej [55, 80, 141]. W przeprowadzonym badaniu najliczniejszą grupę wśród pacjentów z nowotworem w badaniu wyjściowym stanowili pacjenci z dostateczną higieną jamy ustnej - 48,89%, natomiast w grupie kontrolnej najwięcej pacjentów miało 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 w przebiegu przeprowadzonego badania.**

W badaniach naukowych zwraca się uwagę na stan zdrowia jamy ustnej u pacjentów, u których stwierdzono już martwicę kości związaną z bisfosfonianami (BRONJ). W przeprowadzonym badaniu **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 wynosiła 26,35, a średnia w grupie kontrolnej wynosiła 25,60. W badaniu Krimmela i wsp. wskaźnik próchnicy, braków i wypełnień zębów (DMFT) wykorzystano jako pośredni wskaźnik zdrowia jamy ustnej i zębów. Jego wartość oceniano przed rozpoczęciem leczenia BP. Pacjenci mieli w tym czasie wskaźnik DMFT wynoszący $20,5 \pm 4,2$. Wystąpiła wysoce istotna różnica dotycząca czasu do wystąpienia BRONJ między pacjentami z wartością wskaźnika DMFT poniżej i powyżej 20. Pacjenci z indeksem DMFT ≤ 20 chorowali na BRONJ po $39,7 \pm 1,1$ mies., podczas gdy pacjenci z indeksem DMFT > 20 mieli objawy BRONJ już po $14,4 \pm 2,8$ miesiącach ($p < 0,001$) [142]. Badanie obserwacyjne Wazzana wykazało również, że pacjenci, którzy mieli 15 lub więcej braków zębowych, są narażeni na wysokie ryzyko rozwoju MRONJ [143]. Wyniki te korelowały z wynikami Waltera i in. [144]. Również Watter i wsp. w obserwacji długoterminowej zauważyli, że wysokie DMFT znacząco korelowało z postępującymi zmianami BRONJ [74]. W badaniu własnym 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 jałowej martwicy kości w grupie pacjentów przyjmujących lek z grupy bisfosfonianów.

Badanie Caldas i wsp ujawniło, że pacjenci z nowotworami otrzymujący bisfosfoniany mieli zły stan zdrowia jamy ustnej. Pacjenci Ci otrzymywali terapię bisfosfonianami przez co najmniej 11 miesięcy. Co godne uwagi, we wszystkich poza jednym przypadkiem MRONJ nie było wcześniejszej ekstrakcji zęba. Dlatego wydaje się, że główną rolę w rozwoju martwicy kości odgrywały infekcje jamy ustnej. Ponadto zaawansowane stadia MRONJ wiązały się z wyższym wskaźnikiem DMFT [145]. U pacjentów w badaniu Kos, którzy przyjmowali bisfosfoniany i mieli stwierdzony BRONJ, badani mieli gorszą higienę jamy ustnej, więcej powikłań próchnicowych i gorszy stan przyzębia w porównaniu z osobami bez BRONJ [146, 155].

Z analizy wyników badań ankietowych w niniejszym badaniu sądzić można także o dużych zaniedbaniach w zakresie szeroko pojętej 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%. Istotnym faktem jest korelacja, że im starszy pacjent

w grupie badanej tym rzadziej szczotkował zęby ($p < 0,001$). Nie stwierdzono jednak korelacji między częstością szczotkowania a wiekiem 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%**, a w grupie kontrolnej był to już dość satysfakcjonujący wynik 70% pacjentów.

Większość pacjentów leczonych dożylnie bisfosfonianami ma zaawansowaną chorobę onkologiczną, trudności z utrzymaniem rutynowej higieny jamy ustnej i jest wielokrotnie hospitalizowana. Pacjenci ci są również bardziej podatni na infekcje jamy ustnej z powodu ogólnej niepełnosprawności, schorzeń ogólnoustrojowych, upośledzonej odporności lub przyczyn wieloczynnikowych. Z tego powodu tworzenie się płytki nazębnej i kamienia nazębnego w obrębie połączenia śluzówkowo-dziąsłowego może prowadzić do degradacji aparatu przyczepu przyzębia, a w konsekwencji do rozwoju zapalenia przyzębia i późniejszego zajęcia kości wyrostka zębodołowego. Częstość występowania martwicy kości szczęki u pacjentów z chorobą nowotworową jest nawet czterokrotnie wyższa niż w populacji osób zdrowych [146]. Ponadto w badaniu Ripamonti i inni wykazano, że empiryczna poprawa higieny jamy ustnej zmniejsza częstość występowania BRONJ u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i rakiem przerzutowym [147].

W tym kontekście pacjentom otrzymującym BP należy zaoferować opiekę stomatologiczną: kontrolować infekcje jamy ustnej, zmniejszając ryzyko powikłań jamy ustnej, takich jak MRONJ.

Odmienne wyniki otrzymał Hujuel i wsp. W jego opracowaniu pacjenci zgłaszający szczotkowanie raz lub więcej niż 1 raz dziennie w porównaniu z tymi, którzy nie szczotkowali raz dziennie, nie mieli obniżonego ryzyka ONJ (OR = 0,84, wartość $p = 0,69$). Pacjenci używający nici dentystycznej raz lub więcej dziennie nie mieli zmniejszonego prawdopodobieństwa wystąpienia ONJ w porównaniu z tymi, którzy nie używali nici dentystycznej ($R = 0,9$, wartość $p = 0,56$). Wreszcie nie stwierdzono związku między stosowaniem płukanek jamy ustnej a ONJ. Porównując osoby, które płukały 4 lub więcej razy w tygodniu z osobami, które płukały 3 lub mniej dni w tygodniu, iloraz szans wyniósł 0,95 (wartość $p = 0,82$). Po uwzględnieniu mylących zmiennych nie można było zidentyfikować związku między procedurami higieny jamy ustnej a zapobieganiem ONJ [148].

Niemniej jednak znaczenie zapobiegania ONJ jest mocno podkreślane, ponieważ nie istnieje optymalna terapia dla tego rzadkiego, ale poważnego powikłania. Takie środki zapobiegawcze obejmują: szczegółowe badanie jamy ustnej, profilaktyczne leczenie wszelkich możliwych zaburzeń stomatologicznych przed rozpoczęciem terapii BP, zastosowanie leczenia antybiotykami, unikanie inwazyjnych zabiegów stomatologicznych u pacjentów leczonych BP oraz identyfikacja czynników ryzyka [149, 150]. Jak wcześniej wspomniano, wyniki badania Ripamaton i wsp. potwierdzają opublikowane zalecenia kliniczne, wykazując istotne zmniejszenie częstości występowania ONJ u tych pacjentów, którzy otrzymują odpowiednie środki profilaktyki stomatologicznej przez lekarza stomatologa we współpracy z lekarzami onkologami [147]. Badacze z Australii też są zgodni, że obecny poziom profilaktycznej opieki stomatologicznej jest niewystarczający, aby wyeliminować potrzebę interwencyjnego leczenia stomatologicznego i ekstrakcji podczas terapii bisfosfonianami, a w konsekwencji wzrost ryzyka MRONJ, a optymalizacja zdrowia jamy ustnej i bieżąca profilaktyczna opieka stomatologiczna muszą być priorytetem dla pacjentów przed wdrożeniem leków antyresorpcyjnych [151].

Zarówno zaawansowany wiek, jak i immunosupresja wywołana chemioterapią są czynnikami ryzyka chorób przyzębia. Marx i in. zauważył, że 84% pacjentów z BRONJ miało chorobę przyzębia, w tym 29% z chorobą zaawansowaną [152]. Podobnie duże badanie przeglądowe przeprowadzone przez Hoffa i in. odnotowało wysoką częstość (41%) zapalenia przyzębia u pacjentów z BRONJ [153]. W badaniu własnym w **pierwszym badaniu** wyjściowo **średnia głębokość kieszonek przyzębnych (PD) różniła się istotnie statystycznie w obu grupach** i wynosiła 1,82 mm w grupie badanej i 2,32 mm w grupie kontrolnej. Natomiast **poziom klinicznej utraty przyczepu łącznotkankowego (CAL) nie był istotnie statystycznie różny pomiędzy grupami** - badaną - 2,91 mm i kontrolną - 2,78 mm. 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%, zaś średnia wartość mSBI dla całej grupy wynosiła 49,12%. Wśród pacjentów z grupy kontrolnej najliczniejszą grupę - 40% stanowili pacjenci z mSBI 50-20%, podczas gdy średnie mSBI dla całej grupy kontrolnej był 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. Nie można również ignorować wpływu czynników miejscowych, takich jak zła higiena jamy ustnej na stan przyzębia. W badaniu Grgić i innych, pacjenci z osteoporozą przyjmujący doustnie bisfosfoniany mieli wyższe wartości wskaźnika dziąseł, płytki nazębnej i krwawienia [154]. W badaniu własnym spadek wartości wskaźnika OHI-S w grupie kontrolnej nie korelował ze spadkiem średniej wartości PD w grupie kontrolnej ($p=0,80$). W grupie badanej również nie było korelacji pomiędzy wzrostem wskaźnika OHI-S a wzrostem średniej wartości PD ($p=0,55$). Podobnie w przypadku pomiaru CAL w grupie badanej i w grupie kontrolnej nie było korelacji pomiędzy wzrostem wskaźnika OHI-S a wzrostem średniej wartości CAL ($p=0,71$ i $p=0,61$ odpowiednio).

W badaniu własnym pogorszenie się stanu zapalnego dziąseł w grupie badanej nie korelowało istotnie statystycznie z pogorszeniem się stanu higieny jamy ustnej ($p=0,09$). Wręcz przeciwnie było w grupie kontrolnej, gdzie poprawa w stanie zapalnym dziąseł korelowała istotnie statystycznie z poprawą stanu higieny jamy ustnej ($p<0,001$). Na zmianę mSBI w czasie nie wpływała istotnie statystycznie płeć (w grupie badanej $p=0,92$, w kontrolnej $p=0,05$) ani użytkowanie protezy ruchomej w żadnej z badanych grup (w grupie badanej $p=0,14$, w kontrolnej $p=0,41$). **Nasuwa się wniosek, że na statystycznie istotny wzrost wartości wskaźnika mSBI, tym samym pogorszenie się stanu zapalnego dziąseł, mogły mieć wpływ przyjmowane dożylnie bisfosfoniany w grupie badanej.** W swoim badaniu Kos zauważył znacznie gorsze parametry krwawienia dziąseł u pacjentów z BRONJ niż u chorych, którzy nie manifestowali objawów BRONJ [155]. Bisfosfoniany mogą nie tylko oddziaływać na kość, która jest ich główną tkanką docelową, ale mogą również wpływać na tkanki miękkie.

W różnych badaniach zasugerowano cytotoksyczne działanie bisfosfonianów na osteoklasty, ale również na komórki śródbłonka, fibroblasty i keratynocyty. Ponadto działanie antyangiogenne bisfosfonianów zostało udokumentowane przez różne grupy, stosując modele eksperymentalne zarówno in vitro, jak i in vivo. Wood i in. wykazali, że kwas zoledronowy znacząco hamuje powstawanie nowych naczyń w

hodowli i angiogenezę, gdy komory tkankowe są wszczepiane podskórnym myszom [156]. Odkrycia te są poparte przez inne, wykazujące zmniejszenie rewaskularyzacji tkanek szczurów i niższe gęstości naczyń u ludzi, którzy byli leczeni bisfosfonianami [157]. Dostępne w literaturze wyniki badań wskazują, że bisfosfoniany, zwłaszcza środki zawierające azot, pamidronian i zoledronian, mają silny negatywny wpływ na angiogenezę, rewaskularyzację i rozwój mikronaczyń in vitro i in vivo [158].

Doniesienia naukowe nie są jednoznaczne, co do wpływu bisfosfonianów na stan przyzębia. Częściej obserwuje się zły stan przyzębia u pacjentów ze zdiagnozowaną martwicą kości związaną z przyjmowaniem bisfosfonianów niż u tych, u których martwica w przebiegu leczenia bisfosfonianami nie wystąpiła. Badając tych uczestników przez badaczy Thumbigere-Math i innych, którzy otrzymali dożylną terapię BP w celu leczenia raka, stwierdzili, że przypadki BRONJ miały więcej braków zębowych, nieznacznie, ale znacznie większy zasięg i nasilenie CAL oraz mniejsze podparcie kości wyrostka zębodołowego w porównaniu z grupą kontrolną bez BRONJ. Ich przypadki miały zwykle więcej CAL niż kontrole, pomimo podobnych wyników PD, BOP i wskaźników płytki nazębnej [69].

Z kolei duże badanie podłużne przeprowadzone przez Vahtsevanos i wsp. dowiodło, że zapalenie przyzębia nie zwiększało ryzyka BRONJ u pacjentów otrzymujących dożylną terapię BP [159]. Ponadto zbiorcza analiza zarówno PD, jak i CAL nie osiągnęła znaczących wyników wśród grup docelowych. W opinii autorów, w przypadku PD (0,01 [95% CI: 0,09-0,12]), mimo że jest złotym standardem pomiaru periodontologicznego, brakowało skuteczności w całym badaniu ocenianym jako miara średnia ze względu na zmniejszoną liczbę kwalifikujących się rekordów. W przypadku CAL, jako rzeczywistej miary destrukcji przyzębia, osiągnęło ono wyższe poziomy u wszystkich pacjentów z MRONJ -pacjenci dotknięci chorobą vs pacjenci z grupy ryzyka, mimo że są nieistotne (0,29 [95% CI: -0,29 do 0,88]) Metaanaliza Lorenzo-Pouso i wsp. (na podstawie 12 badań z różnych ośrodków) wykazała, że pacjenci dotknięci MRONJ są ponad dwukrotnie bardziej narażeni na chorobę przyzębia niż pacjenci bez tej choroby, ale z grupy ryzyka (2,75 [95% CI: 1,67-4,52]) [160].

Chociaż kilka badań nie wykazało związku między niektórymi pomiarami przyzębia a BRONJ, niektóre dowody sugerują, że infekcje jamy ustnej wpływają na

ryzyko BRONJ. Hoff i wsp. w swojej retrospektywnej analizie obejmującej ponad 4 tys. pacjentów oszacowali, że ryzyko rozwoju BRONJ jest około 7-krotnie wyższe u pacjentów z infekcją przyzębia i ropniami zębowymi w wywiadzie [153]. Rola infekcji jamy ustnej może być kluczowa dla MRONJ. Wiadomo, że infekcja przyzębia może zwiększać ryzyko rozwoju MRONJ 4,5-krotnie, a zabiegu w obrębie jamy ustnej mogą zwiększać to ryzyko nawet 40-krotnie [161]. Z drugiej strony wdrożenie oceny i leczenia stomatologicznego przed terapią bisfosfonianami może zmniejszyć ryzyko MRONJ od 7 do 9 razy [162, 163].

Liczne badania były przeprowadzane w celu określenia wpływu bisfosfonianów podawanych nie tylko dożylnie, ale także doustnie. W przytoczonym badaniu istotne różnice ($p < 0,05$) stwierdzono między ryzedronianem a grupą kontrolną pod względem głębokości sondowania przyzębia (2,6 vs 2,9 mm), wskaźnika dziąseł (0,37 vs 0,71), oceny płytki nazębnej (56,2 vs 77,0), utraty przyczepu (2,8 vs 3,2 mm), oraz poziomu kości wyrostka zębodołowego (3,1 i 4,0). Parametry recesji dziąseł nie różniły się istotnie. Pięć z sześciu ocenianych parametrów przyzębia wskazuje, że kobiety po menopauzie z łagodną lub umiarkowaną osteoporozą stosujące ryzedronian mają zdrowszy stan przyzębia niż te, które nie stosują bisfosfonianów [164].

Obserwuje się występowanie skutków ubocznych wywołanych zwiększoną aktywnością osteoklastów i osteoblastów w rejonie kości twarzoczaszki w wyniku stosowania bisfosfonianów, powodujące nadmierne odkładanie bisfosfonianów w kościach tego rejonu. Ta przemiana kostna dotyczy również struktur stawu skroniowo-żuchwowego. Ozkan i wsp. zaobserwowali jednostronne zbaczanie żuchwy żuchwy u 75-letniej pacjentki, która otrzymywała kwas zoledronowy przez 2 lata [165]. Hammarfjord i wsp. donoszą o obustronnej ankylozie stawu skroniowo-żuchwowego u pacjentki leczonej kwasem zoledronowym. Bisfosfoniany powodują zahamowanie aktywności osteoklastów, ale również stymulują proliferację osteoblastów oraz hamują ich apoptozę. Ta funkcja prowadzi do nadmiernego tworzenia kości, a w przypadku pacjentki w badaniu Hammarfjorda zaobserwowano powiększone wyrostki kłykciowe w SSŻ z osteofitami [166].

Terapia bisfosfonianami powoduje duży wzrost mineralizacji w wyrostku kłykciowym żuchwy [167]. Zrozumienie zmian zachodzących w procesie przebudowy

kości po leczeniu BP jest ważne w kontekście rozwoju możliwości leczenia chorób degeneracyjnych SSŻ, które doprowadzają do resorpcji wyrostka kłykciowego [167].

Istnieją również doniesienia, chociaż jest ich niewiele, dotyczące wpływu BP na zahamowanie resorpcji tkanki chrzęstnej. Według Kim i wsp. alendronat hamował degradację chrząstki stawowej poprzez zmniejszanie ekspresji ADAMT-4 i -5. Tkanka chrzęstna stawowa składa się głównie z tkanki chrzęstnej szklistej, natomiast chrząstka wyrostka kłykciowego składa się z tkanki chrzęstnej włóknistej. Według badań z opracowania Kima objętość tkanki chrzęstnej włóknistej wzrastała wraz z podaniem kwasu zoledronowego. Podczas gdy objętość tkanki chrzęstnej szklistej nie zmieniała swojej objętości. Antyresorpcyjne działanie kwasu zoledronowego może wspomóc leczenie zapalenia SSŻ poprzez poprawę mineralizacji kości. Z kolei inhibicja angiogenezy może zapobiec rozwojowi i progresji choroby zwyrodnieniowej stawu skroniowo-żuchwowego [167].

Dostępnych jest wiele klasyfikacji zaburzeń czynnościowych układu ruchowego narządu żucia. Jednak z uwagi na złożoność objawów, a także trudności w ich obiektywnej ocenie i stopniowaniu, diagnoza zaburzeń czynnościowych narządu żucia sprawia klinicytom sporo problemów [168]. W 1992 roku grupa ekspertów w ramach organizacji International RDC-TMD Consortium Network opublikowała badawcze kryteria diagnostyczne zaburzeń czynnościowych układu ruchowego narządu żucia (BKD/ZCURNŻ) [169], które zostały zaprezentowane w polskiej oficjalnej wersji w 2010 roku przez Osiewicz i wsp. [168]. Badawcze kryteria diagnostyczne zaburzeń czynnościowych układu ruchowego narządu żucia (BKD/ZCURNŻ) składają się z 3 części: Administrowanie badawczymi kryteriami diagnostycznymi (BKD) - 31 pytań, Specyfikacja badania klinicznego oraz Pomiar badawczych kryteriów diagnostycznych (BKD). Badania pokazują, że BKD/ZCURNŻ stanowi rzetelne narzędzie do diagnostyki zaburzeń czynnościowych układu ruchowego narządu żucia [168].

Wśród klasyfikacji umożliwiających ocenę stopnia zaburzeń czynnościowych narządu żucia można wymienić wskaźnik Helkimo. Badanie Alonso-Royo pokazuje, że wskaźnik Helkimo (Helkimo Clinical Dysfunction Index - HCDI) jest odpowiedni do diagnozy dysfunkcji stawu skroniowo-żuchwowego. W jego projekcie zgodność między obserwatorami była pomiędzy umiarkowaną i znaczną dla każdej pozycji i

doskonałą dla całkowitego wyniku testu. HCDI wykazuje czułość 86,67%, swoistość 68,09% i AUC 0,841 w przewidywaniu obecności dysfunkcji stawu skroniowo-żuchwowego [170].

W przeprowadzonym badaniu pacjenci mieli wykonaną analizę czynnościową układu stomatognatycznego na podstawie anamnestycznego i klinicznego wskaźnika dysfunkcji Helkimo. Wyniki w **niniejszym badaniu wskazały, że 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. Na podstawie regresji logistycznej nie można jednak prognozować przynależności do danej grupy badanej czy kontrolnej na podstawie tych wskaźników, Ai - $p=0,797$, Di - $p=0,373$. **Również po 6 miesiącach nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian w obu grupach** analizując wskaźnik anamnestyczny ($p=0,420$) i kliniczny dysfunkcji Helkimo ($p=0,339$). Analiza badań obrazowych (RTG), która miała na celu wychwycić zmiany w przebiegu powierzchni stawowych, obecności erozji, osteofitów, ścięńczenia głowy wyrostka kłykciowego czy sklerotyzacji, również nie przyniosła znaczących wyników w obu grupach. Brak widocznego wpływu bisfosfonianów na nasilenie dysfunkcji SSŻ w badaniu klinicznym w grupie badanej może wynikać ze zbyt krótko prowadzonej obserwacji.

Obserwując pacjentów, którzy rozpoczynają terapię lekami z grupy bisfosfonianów podawanymi dożylnie, nie należy zapominać o czynnikach ryzyka, których wpływ na zwiększenie częstości występowania martwicy kości szczęk został udowodniony. Według badania opublikowanego przez Wessel i wsp. istnieje prawdopodobny związek wystąpienia jałowej martwicy kości z paleniem papierosów, ale nie z piciem alkoholu [171]. W badaniu Jadu i innych jako jeden z czynników ryzyka, które były statystycznie istotne było stosowanie glikokortykosteroidów ($p<0,014$) [172]. Perez-Sayans ze współautorami wypunktowuje w swoim opracowaniu wiele czynników ryzyka. Zwraca uwagę na to, że bardziej

zaawansowany wiek pacjenta koreluje z wyższym ryzykiem wystąpienia ONJ, ale płeć nie jest czynnikiem istotnym statystycznie. Według tych autorów rasa kaukaska jest bardziej podatna na wystąpienie ONJ niż rasa czarna [173].

W badaniach własnych nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w ilości pacjentów przyznających się w ankiecie do palenia papierosów ($p=0,450$). W grupie badanej pacjentów regularnie palących papierosy było zaledwie 11,67%, a w grupie kontrolnej - 20%. Również nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy w ilości pacjentów potwierdzających spożywanie alkoholu ($p=0,07$). Więcej pacjentów sięgających po alkohol było w grupie kontrolnej, bo aż 65%. W grupie badanej w ankiecie 40% pacjentów potwierdziło spożywanie alkoholu. W tym badaniu zapytano też w ankiecie czy pacjenci są w trakcie terapii glikokortykosteroidami lub przez ostatnie 3 miesiące brali leki z tej grupy. W grupie kontrolnej żaden pacjent nie odpowiedział twierdząco, a w grupie badanej tylko 5 pacjentów, co stanowi 8,33% potwierdziło przyjmowanie glikokortykosteroidów. Wyniki te nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupami ($p=0,32$).

W porównaniu z protetycznymi metodami klasycznymi, metody regeneracji tkanek wymagają interwencji chirurgicznej; dlatego pacjenci cierpiący na poważne choroby ogólnoustrojowe lub przyjmujący leki, w tym bisfosfoniany, powodujące skutki uboczne odnoszą niewielkie korzyści ze stomatologii regeneracyjnej, gdyż zabiegi chirurgiczne są u tych pacjentów przeciwwskazane. W rezultacie najbardziej odpowiednie rozwiązania protetyczne powinny być starannie dobrane dla każdego pacjenta indywidualnie, w zależności od jego stanu ogólnego. U pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, nieinwazyjne metody protetyczne, czyli protezy ruchome, mogą pozostać pierwszym wyborem uzupełnienia braków zębowych. Ponieważ ryzyko wystąpienia martwicy kości wpływa na wybór mniej komfortowego uzupełnienia protetycznego obniżając tym samym jakość życia, tak istotne jest określenie przyczyn powstawania jałowej martwicy kości i opracowanie strategii terapeutycznych, aby zapewnić pacjentom lepsze wyniki leczenia [174].

Stwierdzono w badaniu Kyrgydis i wsp., że wśród pacjentów z rakiem, otrzymujących dożylnie BP, osoby noszące protezy mają co najmniej dwukrotnie większe ryzyko wystąpienia ONJ, prawdopodobnie wynikającego z przewlekłego podrażnienia tkanek [175]. Panaś i wsp. prezentują 2 przypadki, u których

zastosowanie protezy u chorych z nowotworem złośliwym leczonych bisfosfonianami podawanymi dożylnie spowodował wystąpienie jałowej martwicy kości szczęk [72]. Inne badanie, w którym brali udział liczni autorzy, w tym Khan, wykazało, że noszenie protezy u pacjentów z rakiem, którzy są leczeni bisfosfonianami podawanymi dożylnie wykazało dwukrotnie większe ryzyko wystąpienia jałowej martwicy kości [55].

W kontekście powyższych wyników Vahtsevanos przedstawił wniosek, iż pacjentów i ich dentystów zachęca się do monitorowania protezy podczas terapii dożylniej pod kątem odpowiedniego dopasowania i czystości, aby uniknąć uszkodzenia błony śluzowej jamy ustnej [159].

W badaniach własnych dokonano analizy warunków okluzyjnych badanych w klasyfikacji okluzyjno–morfologicznej według Eichnera. Braki zębowe wpływają na rodzaj wzajemnych kontaktów i sposób przenoszenia sił okluzyjnych pomiędzy łukami zębowymi podczas żucia. Te relacje mają wpływ na pracę poszczególnych mięśni i stawów skroniowo–żuchwowych. Poszczególne klasy będą warunkowały zmiany w okluzji i wysokości zwarcia, a co za tym idzie potrzeby protetyczne pacjenta. Teoretycznie zmiany wysokości zwarcia nie powinny być obserwowane w grupie A, ale mogą wystąpić zaburzenia w ruchach ekscentrycznych u tych pacjentów. W grupie B zmiany mogą zaburzać zarówno ruchy ekscentryczne, jak i rozkład sił żucia, a w grupie C należy spodziewać się zmiany wysokości spoczynkowej żuchwy, zaburzenia lub braku prowadzenia i skłonności do ruchu protruzyjnego żuchwy [176]. U żadnego z pacjentów w badaniu własnym w obu grupach nie stwierdzono pełnych łuków zębowych (grupa A1 wg Eichnera). Najliczniejszą grupę wśród pacjentów onkologicznych stanowili pacjenci, u których nie występował kontakt między zębami przeciwstawnymi górnymi i dolnymi, czyli z grupą C wg Eichnera i było ich 43,33%, w tym 25% procent całej grupy badanej stanowili pacjenci bezzębni. Jest to grupa pacjentów, którzy wymagają uzupełnienia braków zębowych najczęściej protezami ruchomymi. W grupie badanej 48,33% pacjentów użytkowało protezy ruchome. Pacjenci z ubytkami w zakresie stref boczno podparcia okluzyjnego stanowili 33,33% całej grupy badanej. Ci pacjenci powinni mieć braki zębowe uzupełnione protezami stałymi lub ruchomymi. Uzupełnienia stałe posiadało 18,33% pacjentów w grupie badanej. Brak żadnego uzupełnienia protetycznego zaobserwowano u 1/3, czyli 33,33% pacjentów w grupie badanej.

Grupa kontrolna nie różniła się istotnie statystycznie od grupy badanej ani pod względem rozkładu klas Eichnera ($p=0,57$) ani rozkładu odsetek użytkowanych protez ($p=0,65$). Najliczniejszą grupę stanowili pacjenci z brakiem zachowanych stref podparcia - 45% , u 5% stwierdzono brak wzajemnych kontaktów zębów przeciwstawnych (C1+ C2) , a u 25% bezzębie. Pozostali 25% z grupy kontrolnej przynależeli do grupy A3 wg Eichnera. 50% pacjentów z grupy kontrolnej korzystało z protezy ruchomej, u 8 z nich (40%) stwierdzono protezę stałą, a 2, czyli 10% nie posiadało żadnego uzupełnienia protetycznego.

Co ważne zaledwie u 4 pacjentów z 29 z grupy badanej użytkujących protezy ruchome zauważono zmiany na błonie śluzowej w badaniu kontrolnym po 6 miesiącach. Były to odleżyny i ból przy badaniu palpacyjnym. Wśród pacjentów w grupie kontrolnej nie zauważono takich zmian. Nie można jednoznacznie powiedzieć czy dolegliwości na podłożu protetycznym były związane z przyjmowaniem leku. Zwłaszcza, że żaden z pacjentów nie wykazał objawów, które można by zaklasyfikować jako BRONJ.

Niibe i wsp. zaobserwowali wystąpienie MRONJ u 32,4% pacjentów, którzy użytkowali protezę ruchomą i u 14,7% pacjentów pod przęsłami mostów u pacjentów z protezami stałymi. MRONJ u pacjentów bez protez wystąpił zaledwie u 8,3% z nich [177]. Słusznie zauważył Otto wraz ze współbadaczami, że u pacjentów bezzębnych odleżyny mogą zwiększać potrzebę przebudowy ponad możliwości pacjentów leczonych lekami antyresorpcyjnymi [178].

Walter wraz ze współpracownikami z Mainz w Niemczech postawili hipotezę, że BP akumulowane w kościach mogą mieć toksyczny wpływ na nabłonek [179]. Co więcej, po zniknięciu nabłonka kość zostaje wystawiona na działanie wszystkich czynników jamy ustnej [180]. Z drugiej strony odmienną obserwację mieli badacze z USA - Tipton i wsp. ze współbadaczami, którzy stwierdzili, że poprzez zmianę RANKL i osteoprotegeryny w fibroblastach tkanki dziąseł zastosowanie BP sprzyja hamowaniu osteonekrozy [181]. Zandi i wsp. wykonali badanie eksperymentalne na szczurach, w którym dowiedli, że uraz kości wyrostka zębodołowego był silniejszym czynnikiem wywołującym BRONJ niż uszkodzenie błony śluzowej [182].

Zdjęcia rentgenowskie wewnątrzustne i pantomograficzne są łatwe do uzyskania, niedrogie, zapewniają niski poziom promieniowania i zapewniają

stosunkowo dobrą diagnostykę. Lecz to, co najważniejsze są dostępne praktycznie w każdym gabinecie stomatologicznym. Są one pomocne w ocenie wczesnych cech: pogrubienia blaszki twardej, zwiększonej gęstości beleczkowania, niepełnego wygojenia zębodołu poekstrakcyjnego, poszerzenia przestrzeni więzadłowej przyzębia, grubości kory dna zatoki, kości okostnej i tworzenia sekwestracji. Mimo swych ograniczeń, gdyż w przeciwieństwie do obrazowania trójwymiarowego nie są tak bardzo dokładne, stanowią one pierwszą linię rutynowych badań radiologicznych [183]. W swoim artykule Berg wymienia różne metody obrazowania u pacjentów z BRONJ. Przedstawia najnowszą aktualizację kliniczną dotyczącą opcji obrazowania w odniesieniu do MRONJ: tomografia stożkowa (CBCT) i tomografia komputerowa (CT), obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI), obrazowanie jądrowe, resekcja kości pod kontrolą fluorescencji., w tym także wymienia i nie deprecjonuje zdjęć panoramicznych RTG [184].

Analiza danych w badaniu Rocha i wsp. wykazała, że pacjenci leczeni zoledronianem wykazywali statystycznie istotny wzrost liczby nieprawidłowości radiologicznych w porównaniu z grupą kontrolną. Kobiety prezentowały istotnie więcej zmian niż mężczyźni, a najbardziej dotknięty był obszar tylny żuchwy. We wspomnianym badaniu 30 chorych poddanych leczeniu zoledronianem zostało poddanych ocenie radiograficznej [185]. Wynik ten jest zgodny z wcześniejszym, w którym u pacjentów, którym podawano zoledronian, wystąpiło znacznie więcej nieprawidłowości kości i martwicy kości niż u pacjentów, którym nie podawano bisfosfonianów [186]. W badaniu Rocha w każdym segmencie oceniano możliwe nieprawidłowości w następujących aspektach: stwardnienie kostne (cechy osteosklerozy) obejmujące brzeg wyrostka zębodołowego czy okolice zębodołu; poszerzenie przestrzeni więzadłowej ozębnej; zakłócenie korowe; proliferacja okostnej; nieprawidłowości, czyli pogrubienie blaszki twardej; i przetrwałe zębodoły z niezremodelowaną kością oraz zmiany sklerotyczna wkraczająca do kanału żuchwy. Doniesiono również, że sam zoledronian powoduje więcej zmian w kościach niż inne rodzaje bisfosfonianów, co potwierdziło sugestie, że nie tylko czas trwania, ale także rodzaj bisfosfonianu może odgrywać rolę w występowaniu BRONJ. Reasumując, analiza uzyskanych danych wykazała, że zastosowanie pantomogramów ułatwia

wczesną identyfikację zmian kostnych, co może poprawić wczesną diagnostykę martwicy kości szczęki związanej z bisfosfonianami [185].

Radiograficznie BRONJ może wahać się od braku zmian do różnych radioprzezierności lub nieprzezroczystości dla promieni rentgenowskich. Zmiany osteolityczne mogą wydawać się mniej lub bardziej gęste, zapewniając podobny obraz radiograficzny jak kość przerzutowa. Zmieniona morfologia kości, tworzenie kości okostnej, zwiększona gęstość kości lub sekwestracja mogą być objawami radiograficznymi BRONJ. Wczesne objawy radiograficzne wzdłuż kości wyrostka zębodołowego mogą np. obejmować poszerzenie przestrzeni więzadłowej.

W poszukiwaniu innych radiologicznych wskaźników korelujących z występowaniem BRONJ brazylijscy naukowcy, Koth i inni, stwierdzili istotnie większą częstość występowania przetrwałego zębodołu, osteolizy, stwardnienia kości i zwężenia kanału żuchwy w grupie BRONJ. Z drugiej strony nie było istotnej różnicy w poszerzeniu ozębnej przestrzeni więzadłowej i pogrubieniu blaszki twardej między grupami. To odkrycie nie zgadza się z literaturą, zgodnie z którą te dwie zmienne byłyby wczesnymi objawami BRONJ. Sueti przedstawił jednak wyniki podobne do tych u Koth, stwierdzając, że u pacjentów z BRONJ żaden nie miał poszerzonej przestrzeni międzyzębowej, a tylko 9% pacjentów miało pogrubienie blaszki twardej. Faktycznie, pogrubienie blaszki twardej wydaje się być częścią procesu stwardnienia całej kości i dlatego powinno być oceniane w ramach tej cechy. Kolejną kwestią do rozważenia w przypadku występowania tych zmiennych jest ich zależność od obecności i liczby zębów w jamie ustnej, co z kolei może fałszować wyniki badań [187, 188].

Wobec niejasnych wyników przytoczonych autorów, co do radiologicznych cech, które ujawniają się w obrazie radiologicznym u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, w badaniach własnych zostały pomierzone wartości MCW i h, na podstawie których został obliczony wskaźnik radiomorfometryczny PMI. 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.**

Co najbardziej istotne, w pomiarach wykonywanych na zdjęciu RTG pantomograficznym **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 ($p < 0,001$).**

W badaniu własnym, zgodnie z tym, co podaje literatura, **wymiar h**, czyli odległość między otworem mentalnym a dolną granicą istoty zbitą kości żuchwy, **nie zmienia się istotnie statystycznie w półrocznym przedziale czasowym w żadnej z badanych grup** ($p = 0,48$ w grupie badanej, $p = 0,45$ 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.**

Bardzo podobne badanie przeprowadziła Torres ze współbadaczami. W badaniu Torres i wsp. wystąpiła istotna różnica w MCW badanych z trzech grup ($p < 0,001$). Średnie MCW były wyższe dla grup pacjentów z BRONJ i bez BRONJ, gdy byli oddzielnie w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio $p < 0,0001$ i $p = 0,006$). Grupa kontrolna to byli pacjenci ogólnie zdrowi, nie przyjmujący bisfosfonianów. Gdy porównano MCW osób z BRONJ i bez BRONJ, również wystąpiły między nimi istotne różnice ($p = 0,003$). Nie było istotnych różnic, gdy średni MCW osób stosujących zoledronian ($5,89 \pm 1,23$) porównywano z osobami stosującymi inne typy bisfosfonianów ($5,30 \pm 1,78$) ($p = 0,37$). Średni MCW 37 pacjentów stosujących BP był znacznie wyższy niż w grupie kontrolnej [115]. Wyniki tego badania pokrywają się w znacznej mierze do wyników w niniejszym badaniu, z którego wyłączeni byli pacjenci z osteoporozą.

Z kolei w badaniu Kubo i wsp. MCW nie został uznany za wskaźnik BRONJ. MCW był większy po stronie dotkniętej chorobą niż po stronie przeciwnej w grupie ONJ+, ale porównanie między trzema grupami wykazało, że MCW w grupie ONJ- był mniejszy niż MCW w pozostałych grupach, w tym w grupie, w której nie był podawany lek. Szerokość kory może się zmieniać pod skomplikowanym wpływem kilku czynników, w tym nasilenia osteoporozy, efektu podania BP oraz zmian zapalnych w szczęcie. Według tego badacza klasa C2 MCI może być przydatna jako wskaźnik do

przewidywania rozwoju BRONJ. W tym badaniu częstość MCI klasy C2 po stronie dotkniętej chorobą w grupie ONJ+ była istotnie wyższa niż w pozostałych grupach. Według Kubo leczenie BP może spowodować dodatkowe tworzenie się kości na cienkiej istocie zbitej, powodując szorstkość brzegu śródkostnego, a tym samym ocenę jako klasa C2 [189]. W badaniu własnym klasa C2 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, to znaczy o klasę niżej (6 pacjentów miało zmianę z klasy C2 na C1 a 2 z C3 na C2). Takich zmian nie zauważono u żadnego z pacjentów w grupie kontrolnej. W badaniu Ozcana i wsp. w miejscach BRONJ zaobserwowano wysoką częstość występowania klasy C1 wskaźnika MCI istoty zbitej kości żuchwy na zdjęciach pantomograficznych stomatologicznych w porównaniu do kształtu istoty zbitej żuchwy po zdrowej stronie oraz do kształtu istoty zbitej żuchwy pacjentów z grupy kontrolnej, w których dominowała klasa C2 [190]. W badaniu Ogura i wsp., którzy do oceny MCI stosowali program PanoSCOPE, również zauważono, że u pacjentów z MRONJ i przerzutami do kości największą grupę stanowili ci z klasą C1 MCI [191].

W badaniach innych naukowców MCW okazał się pomiarem, który różnił się u pacjentów, którzy mieli objawy BRONJ w stosunku do tych, którzy byli poddani terapii bisfosfonianami, ale u których objawy martwicy kości nie wystąpiły. W badaniu własnym zaobserwowano wzrost MCW zależny od przyjmowania leku, nawet już po 6 miesiącach obserwacji.

Żaden z pacjentów z grupy badanej w przeprowadzonym badaniu w ciągu 6 miesięcy otrzymywania bisfosfonianów drogą dożylną nie miał objawów martwicy kości szczęk. Może to wynikać z krótkiej obserwacji, a także z badania stomatologicznego przesiewowego na pierwszym badaniu pacjenta, które wykluczyło większość stomatologicznych czynników ryzyka.

6. Wnioski

1. Higienę jamy ustnej u badanych pacjentów z nowotworami piersi i gruczołu krokowego odnotowano na niskim poziomie, wymagającym poprawy przed rozpoczęciem leczenia. Znaczne pogorszenie się stanu higieny jamy ustnej po sześciu miesiącach stosowania leku mogło wynikać z rzadszego szczotkowania niż w grupie kontrolnej oraz korzystania z dodatkowych środków higieny jamy ustnej zaledwie u co trzeciego pacjenta.
2. Większe nasilenie stanu zapalnego dziąseł w grupie z chorobą nowotworową w porównaniu z grupą kontrolną po półrocznym okresie obserwacji mogło być związane z przyjmowaniem bisfosfonianów. Nasilenie stanu zapalnego dziąseł w grupie badanej nie korelowało z pogorszeniem się stanu higieny jamy ustnej u tych pacjentów, co może sugerować wpływ leku (bisfosfonianu podanego dożylnie) na ten proces. Brak istotnych zmian w zaawansowaniu destrukcji struktur przyzębia u pacjentów badanych w stosunku do pacjentów z grupy kontrolnej 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. Najlicniejszą 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. Zanotowany większy wzrost pomiaru MCW na zdjęciach pantomograficznych u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany w stosunku do pacjentów zdrowych może potwierdzać wpływ bisfosfonianów na kości i pokazywać zmiany jakie zachodzą w układzie stomatognatycznym. Implementacja diagnostyki radiologicznej stomatologicznej wydaje się uzasadnionym elementem kontroli pacjenta przed rozpoczęciem terapii bisfosfonianami, a także w trakcie tej terapii.

6. Ocena układu stomatognatycznego przed włączeniem terapii dożylniej bisfosfonianami oraz w trakcie jej trwania u pacjentów z chorobą nowotworową z przerzutami do kości może przynieść następujące korzyści: zaobserwowanie wczesnych zmian w jamie ustnej, wyprzedzających pojawienie się martwicy kości związanej ze stosowaniem bisfosfonianów oraz wprowadzenie leczenia tych zmian. Zatem uzasadnione może być włączenie lekarzy stomatologów i higienistek stomatologicznych do wielodyscyplinarnej opieki nad pacjentami zagrożonymi martwicą kości szczęk związaną z przyjmowaniem bisfosfonianów.

7. Piśmiennictwo

1. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain C. Reacciones adversas a medicamentos en la cavidad oral [Side effects of drugs on the oral cavity]. *Med Clin (Barc)*. 2015 Feb 2;144(3):126-31. Spanish.
2. Szawłowski A, Stec R. Praktyka leczenia wspomagającego w onkologii. Wydawnictwo Termedia, 2017.
3. Czyżykowski R, Krakowska M, Potemski P. Bisphosphonates for the treatment of patients with cancer. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 268–274.
4. Krajowy Rejestr Nowotworów (onkologia.org.pl)
5. Litwin MS, Tan H. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA*. 2017;317(24):2532–2542.
6. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. TNM. Klasyfikacja nowotworów złośliwych (red. wyd. pol. J. Piekarski). Wyd. 7. Via Medica, Gdańsk 2010: 195–198
7. Penzkofer T, Tempany-Afdhal CM. Prostate cancer detection and diagnosis: the role of MR and its comparison with other diagnostic modalities--a radiologist's perspective. *NMR Biomed*. 2014 Jan;27(1):3-15.
8. Chrabański O, Onyszczyk M, Gołąb T, Gorczewska I. Correlation between prostate specific antigen serum level and incidence of bone metastases in newly diagnosed prostate cancer detected in bone scan scintigraphy. *Medycyna Paliatywna/Palliative Medicine*. 2017;9(2):98-104.
9. NCCN Guidelines Version 2.2022. Prostate cancer. Dostęp on-line: 29.12.2021 (www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf).
10. Schmitt B., Bennett C.L., Seidenfeld J. i wsp. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2000; 2: D001526.
11. Scher H.I., Fizazi K., Saad F. i wsp. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N. Engl. J. Med*. 2012; 367: 1187–1197.
12. Logothetis C.J., Basch E., Molina A. i wsp. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant

- prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 1210–1217.
13. Saad F., Gleason D.M., Murray R. i wsp. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94: 1458–1468
 14. Krzakowski M, Warzocha K. (Red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019
 15. Didkowska J. Mammography screening — a recognised standard. *NOWOTWORY J Oncol* 2016; 66: 418–421.
 16. D.A.SpakaJ.S.PlaxcobcL.SantiagobM.J.DrydenbB.E.Doganbd BI-RADS® fifth edition: A summary of changes
 17. Kuhl C, Schrading S, Leutner C, et al. Mammography, Breast Ultra- sound, and Magnetic Resonance Imaging for Surveillance of Women at High Familial Risk for Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2005; 23(33): 8469–8476, doi: 10.1200/jco.2004.00.4960.
 18. Azam S, Eriksson M, Sjölander A, Gabrielson M, Hellgren R, Czene K, Hall P. Predictors of mammographic microcalcifications. *Int J Cancer.* 2021 Mar 1;148(5):1132-1143.
 19. Walaszczyk A, Gabryś D. Molecular markers used in breast cancer diagnosis — current practice and future perspectives. *NOWOTWORY J Oncol* 2018; 68: 259–267.
 20. Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B et al. Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2018; 14.
 21. Jeziorski A, Sęk P, Nejc D, Piekarski J. Co wiemy o raku Pageta piersi? *Nowotwory. Journal of Oncology, Via Medica,* 2005.
 22. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018 Jul;25(7):1783-1785.
 23. Harbeck N, Thomssen C, Gnant M. St. Gallen 2013: brief preliminary summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel).* 2013 May;8(2):102-9.
 24. Magnoni F, Alessandrini S, Alberti L, Polizzi A, Rotili A, Veronesi P, Corso G. Breast Cancer Surgery: New Issues. *Curr Oncol.* 2021 Oct 11;28(5):4053-4066.

25. Nowecki ZI, Jeziorski A. Chirurgiczne leczenie zmian nowotworowych piersi. Biblioteka chirurga onkologa. Tom 5 (red. nauk. serii Jeziorski A.). Via Medica, Gdańsk 2016.
26. Deng H, Lei J, Jin L, Shi H. Diagnostic efficacy of sentinel lymph node in breast cancer under percutaneous contrast-enhanced ultrasound: An updated meta-analysis. *Thorac Cancer*. 2021 Nov;12(21):2849-2856.
27. Kim DY, Park E, Heo CY, Jin US, Kim EK, Han W, Shin KH, Kim IA. Hypofractionated versus conventional fractionated radiotherapy for breast cancer in patients with reconstructed breast: Toxicity analysis. *Breast*. 2021 Feb;55:37-44.
28. Rugo HS, Im SA, Cardoso F, Cortés J, Curigliano G, Musolino A, Pegram MD, Wright GS, Saura C, Escrivá-de-Romaní S, De Laurentiis M, Levy C, Brown-Glaberman U, Ferrero JM, de Boer M, Kim SB, Petráková K, Yardley DA, Freedman O, Jakobsen EH, Kaufman B, Yerushalmi R, Fasching PA, Nordstrom JL, Bonvini E, Koenig S, Edlich S, Hong S, Rock EP, Gradishar WJ; SOPHIA Study Group. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021 Apr 1;7(4):573-584.
29. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer*. 1997 Oct 15;80(8 Suppl):1588-94.
30. Krzakowski M. Przerzuty nowotworowe w kościach. 2014, Primopro S.C.
31. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*. 2001 Jun;27(3):165-76.
32. Wysocki P. Modulatory obrotu kostnego w leczeniu chorych z przerzutami do kości. *Onkol. Prak. Klin*. 2012; 8, 2: 76–83
33. Kohno N, Aogi K, Minami H, Nakamura S, Asaga T, Iino Y, Watanabe T, Goessl C, Ohashi Y, Takashima S. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3314-21.
34. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, De Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, Reitsma D, Seaman J.

- Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004 Jun 15;100(12):2613-21.
35. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008 Sep;83(9):1032-45.
 36. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res*. 2006 Oct 15;12(20 Pt 2):6222s-6230s.
 37. Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, Mönkkönen J. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone*. 2011 Jul;49(1):34-41.
 38. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Russell RGG, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 1998;13: 581–9.
 39. Jurkowski P., Mierzwińska-Nastalska E., Kostrzewa-Janicka J., Zastosowanie biochemicznych markerów obrotu kostnego w medycynie ogólnej i stomatologii. 2010 *Dent. Med. probl.* 47, 2, 199–205.
 40. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Dec;65(12):2397-410.
 41. Dal Prá KJ, Lemos CA, Okamoto R, Soubhia AM, Pellizzer EP. Efficacy of the C-terminal telopeptide test in predicting the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Feb;46(2):151-156.
 42. Fleisher KE, Welch G, Kottal S, Craig RG, Saxena D, Glickman RS. Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 Oct;110(4):509-16.

43. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Sep;61(9):1115-7.
44. George EL, Lin YL, Saunders MM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a mechanobiology perspective. *Bone Rep.* 2018 Mar 15;8:104-109.
45. Fehm T, Felsenberg D, Krimmel M, Solomayer E, Wallwiener D, Hadji P. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients: recommendations for prevention and treatment. *Breast.* 2009 Aug;18(4):213-7.
46. Kalra S, Jain V. Dental complications and management of patients on bisphosphonate therapy: A review article. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2013 Jan-Apr;3(1):25-30.
47. Aghaloo TL, Kang B, Sung EC, Shoff M, Ronconi M, Gotcher JE, Bezouglaia O, Dry SM, Tetradis S. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *J Bone Miner Res.* 2011 Aug;26(8):1871-82.
48. Dorosz N, Kazubowska K, Bednarz I, Mierzwa D, Błaszczyszyn A, Hadzik J. Pacjent leczony bisfosfonianami w gabinecie stomatologicznym. *Implants - wydanie polskie 2017 Vol.12 no.4, s.38-43*
49. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, Migliorati CA, Ristic H; American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Antiresorptive Agents. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2011 Nov;142(11):1243-51.
50. Shibahara T. Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ): A Twist of Fate in the Bone. *Tohoku J Exp Med.* 2019 Feb;247(2):75-86.
51. Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Van Poznak CH, Bohlke K, Ruggiero SL, Migliorati CA, Khan A, Morrison A, Anderson H, Murphy BA, Alston-Johnson D, Mendes RA, Beadle BM, Jensen SB, Saunders DP. Medication-Related

- Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019 Sep 1;37(25):2270-2290.
52. Berenson JR, Stopeck AT. Medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. UpToDate. Pobrano 09 Stycznia 2021
 53. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E; American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007 Oct;22(10):1479-91.
 54. Schwartz HC. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update and CTX. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Mar;73(3):377.
 55. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, Watts NB, Brandi ML, Peters E, Guise T, Eastell R, Cheung AM, Morin SN, Masri B, Cooper C, Morgan SL, Obermayer-Pietsch B, Langdahl BL, Al Dabagh R, Davison KS, Kendler DL, Sándor GK, Josse RG, Bhandari M, El Rabbany M, Pierroz DD, Sulimani R, Saunders DP, Brown JP, Compston J; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015 Jan;30(1):3-23.
 56. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Oct;102(4):433-41.
 57. Litwiniuk M., Staszkiwicz A. Martwica kości szczęk po długotrwałym stosowaniu bisfosfonianów. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 3(6):306–310.
 58. Gliklich R, Wilson J. Epidemiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: the utility of a national registry. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 May;67(5 Suppl):71-4.

59. Estilo CL, Van Poznak CH, Williams T, Bohle GC, Lwin PT, Zhou Q, Riedel ER, Carlson DL, Schoder H, Farooki A, Fornier M, Halpern JL, Tunick SJ, Huryn JM. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy. *Oncologist*. 2008 Aug;13(8):911-20.
60. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, Diel IJ, Takahashi S, Shore N, Henry DH, Barrios CH, Facon T, Senecal F, Fizazi K, Zhou L, Daniels A, Carrière P, Dansey R. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol*. 2012 May;23(5):1341-1347.
61. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, Richardson GE, Siena S, Maroto P, Clemens M, Bilynsky B, Charu V, Beuzeboc P, Rader M, Viniegra M, Saad F, Ke C, Braun A, Jun S. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer*. 2012 Nov;48(16):3082-92.
62. Kos M. Incidence and risk predictors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *Arch Med Sci*. 2015 Apr 25;11(2):319-24.
63. Mücke T, Deppe H, Hein J, Wolff KD, Mitchell DA, Kesting MR, Retz M, Gschwend JE, Thalgott M. Prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients with prostate cancer treated with zoledronic acid - A prospective study over 6 years. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016 Oct;44(10):1689-1693.
64. Günaldi M, Afsar CU, Duman BB, Kara IO, Tatli U, Sahin B. Effect of the cumulative dose of zoledronic acid on the pathogenesis of osteonecrosis of the jaws. *Oncol Lett*. 2015 Jul;10(1):439-442.
65. Williams, D. W., Lee, C., Kim, T., Yagita, H., Wu, H., Park, S., Yang, P., Liu, H., Shi, S., Shin, K. H., Kang, M. K., Park, N. H., & Kim, R. H. (2014). Impaired bone resorption and woven bone formation are associated with development of osteonecrosis of the jaw-like lesions by bisphosphonate and anti-receptor

- activator of NF- κ B ligand antibody in mice. *The American journal of pathology*, 184(11), 3084–3093.
66. Soutome S, Hayashida S, Funahara M, Sakamoto Y, Kojima Y, Yanamoto S, Umeda M. Factors affecting development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving high-dose bisphosphonate or denosumab therapy: Is tooth extraction a risk factor? *PLoS One*. 2018 Jul 26;13(7):e0201343.
 67. Soutome S, Otsuru M, Hayashida S, Murata M, Yanamoto S, Sawada S, Kojima Y, Funahara M, Iwai H, Umeda M, Saito T. Relationship between tooth extraction and development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Sci Rep*. 2021 Aug 26;11(1):17226.
 68. Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, Niepel D, Van den Wyngaert T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019 Feb;127(2):117-135.
 69. Thumbigere-Math V, Michalowicz BS, Hodges JS, Tsai ML, Swenson KK, Rockwell L, Gopalakrishnan R. Periodontal disease as a risk factor for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Periodontol*. 2014 Feb;85(2):226-33.
 70. Sandro Pereira da Silva J, Pullano E, Raje NS, Troulis MJ, August M. Genetic predisposition for medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019 Oct;48(10):1289-1299.
 71. Ruggiero SL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an overview. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Feb;1218:38-46.
 72. Panaś M., Zaleska M., Pełka P. Bisphosphonate – related osteonecrosis of the jaws. *Reumatologia/Rheumatology*. 2010;48(3):198-203.
 73. Rugani P, Acham S, Kirnbauer B, Truschnegg A, Obermayer-Pietsch B, Jakse N. Stage-related treatment concept of medication-related osteonecrosis of the jaw-a case series. *Clin Oral Investig*. 2015 Jul;19(6):1329-38.
 74. Watters AL, Hansen HJ, Williams T, Chou JF, Riedel E, Halpern J, Tunick S, Bohle G, Huryn JM, Estilo CL. Intravenous bisphosphonate-related

- osteonecrosis of the jaw: long-term follow-up of 109 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013 Feb;115(2):192-200.
75. Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2016 Mar-Apr;6(2):97-104.
 76. Fedele S, Porter SR, D'Aiuto F, Aljohani S, Vescovi P, Manfredi M, Arduino PG, Broccoletti R, Musciotto A, Di Fede O, Lazarovici TS, Campisi G, Yarom N. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med*. 2010 Nov;123(11):1060-4.
 77. Mawardi H, Treister N, Richardson P, Anderson K, Munshi N, Faiella RA, Woo SB. Sinus tracts--an early sign of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws? *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Mar;67(3):593-601.
 78. Patel S, Choyee S, Uyanne J, Nguyen AL, Lee P, Sedghizadeh PP, Kumar SK, Lytle J, Shi S, Le AD. Non-exposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a critical assessment of current definition, staging, and treatment guidelines. *Oral Dis*. 2012 Oct;18(7):625-32.
 79. Schiodt M, Reibel J, Oturai P, Kofod T. Comparison of nonexposed and exposed bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: a retrospective analysis from the Copenhagen cohort and a proposal for an updated classification system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014 Feb;117(2):204-13.
 80. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Oct;72(10):1938-56.
 81. Lechner J, von Baehr V, Zimmermann B. Osteonecrosis of the Jaw Beyond Bisphosphonates: Are There Any Unknown Local Risk Factors?. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2021;13:21-37
 82. Kishimoto H, Noguchi K, Takaoka K. Novel insight into the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Jpn Dent Sci Rev*. 2019 Nov;55(1):95-102.

83. Majewski S. Gnatofizjologia stomatologiczna 2007 Wydawnictwo Lekarskie PZWL
84. Natto, Z. S., Aladmawy, M., Alshaeri, H. K., Alasqah, M., & Papas, A. Is there a relationship between periodontal conditions and number of medications among the elderly?. 2016, Ghana medical journal, 50(1), 9–15.
85. Nanci, A. and Bosshardt, D.D. Structure of periodontal tissues in health and disease. 2006, Periodontology 2000, 40: 11-28.
86. Eagle I, Benavides E, Eber R, Kolenic G, Jung Y, Van Poznak C, Taichman LS. Periodontal health in breast cancer patients on aromatase inhibitors versus postmenopausal controls: a longitudinal analysis. J Clin Periodontol 2016; 43: 659–667
87. Famili P, Cauley JA, Greenspan SL. The effect of androgen deprivation therapy on periodontal disease in men with prostate cancer. J Urol. 2007 Mar;177(3):921-4.
88. Akram Z, Abduljabbar T, Kellesarian SV, Abu Hassan MI, Javed F, Vohra F. Efficacy of bisphosphonate as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy in the management of periodontal disease: a systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2017 Mar;83(3):444-454.
89. Meriç, P., Gürlek, Ö. Periodontal Diseases/Treatment and Bisphosphonates. Curr Oral Health Rep. 2018 5, 1–6.
90. Nicolatou-Galitis O, Razis E, Galiti D, Galitis E, Labropoulos S, Tsimpidakis A, Sgouros J, Karampeazis A, Migliorati C. Periodontal disease preceding osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients receiving antiresorptives alone or combined with targeted therapies: report of 5 cases and literature review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015 Dec;120(6):699-706.
91. Jańczuk Z (red.). Stomatologia zachowawcza. Zarys kliniczny. Podręcznik dla studentów stomatologii, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010.
92. Spiechowicz E. Protetyka Stomatologiczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, wyd VI, 2010
93. Kostrzewa-Janicka J, Sierpińska T, Pihut M, Piotrowski P, Szkutnik J. Wstępne postępowanie lecznicze w przypadku zaburzeń czynnościowych

- narządu żucia. Forum Ekspertów w ramach II Konferencji Unii Stomatologii Polskiej w Poznaniu. *Protetyka Stomatologiczna*. 2019;69(3):304-312.
94. Murphy MK, MacBarb RF, Wong ME, Athanasiou KA. Temporomandibular disorders: a review of etiology, clinical management, and tissue engineering strategies. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013 Nov-Dec;28(6):e393-414.
 95. Guzman UA, Gremillion HA. Zaburzenia czynności stawu skroniowo-żuchwowego – problemy epidemiologiczne i etiologiczne. Część 1. *Dental Tribune Polska*. 2008; 6(3): 9–11.
 96. Oleszek-Listopad J, Szymańska J. Dysfunkcja układu ruchowego narządu żucia – aktualny stan wiedzy. *Med Og Nauk Zdr*. 2018; 24(2): 82–88.
 97. Derwich M, Mitus-Kenig M, Pawlowska E. Morphology of the Temporomandibular Joints Regarding the Presence of Osteoarthritic Changes. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Apr 23;17(8):2923.
 98. Moizadeh AT, Shemesh H, Neiryneck NA, Aubert C, Wesselink PR. Bisphosphonates and their clinical implications in endodontic therapy. *Int Endod J*. 2013 May;46(5):391-8.
 99. Brizuela M, Winters R. Histology, Oral Mucosa. [Updated 2021 Jun 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
 100. Isobe, A., Sato, Y., Kitagawa, N., Shimodaira, O., Hara, S., & Takeuchi, S. The influence of denture supporting tissue properties on pressure-pain threshold. *Journal of Prosthodontic Research* 2013, 57, 275– 283.
 101. Zwirner J, Scholze M, Waddell JN, Ondruschka B, Hammer N. Mechanical Properties of Human Dura Mater in Tension - An Analysis at an Age Range of 2 to 94 Years. *Sci Rep*. 2019 Nov 13;9(1):16655.
 102. Choi JJE, Zwirner J, Ramani RS, Ma S, Hussaini HM, Waddell JN, Hammer N. Mechanical properties of human oral mucosa tissues are site dependent: A combined biomechanical, histological and ultrastructural approach. *Clin Exp Dent Res*. 2020 Dec;6(6):602-611.
 103. Wehrhan F, et al. Differential impairment of vascularization and angiogenesis in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw-related mucoperiosteal tissue. *Oral. Surg. Oral. Med Oral. Pathol. Oral. Radio. Endod*. 2011;112:216–221.

104. Ziebart T, et al. Investigation of inhibitory effects on EPC-mediated neovascularization by different bisphosphonates for cancer therapy. *Biomed. Rep.* 2013;1:719–722.
105. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, Garrett-Sinha L, Raghavan S. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 May;66(5):839-47.
106. Garetto LP, Chen J, Parr JA, Roberts WE. Remodeling dynamics of bone supporting rigidly fixed titanium implants: a histomorphometric comparison in four species including humans. *Implant Dent.* 1995 Winter;4(4):235-43.
107. Huja SS, Fernandez SA, Hill KJ, Li Y. Remodeling dynamics in the alveolar process in skeletally mature dogs. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2006 Dec;288(12):1243-9.
108. Kozloff KM, Volakis LI, Marini JC, et al. Near-infrared fluorescent probe traces bisphosphonate delivery and retention in vivo. *J Bone Miner Res* 2010;25:1748–58.
109. Passos JS, Gomes Filho IS, Sarmiento VA, Sampaio DS, Gonçalves FP, Coelho JM, Cruz SS, Trindade SC, Cerqueira EM. Women with low bone mineral density and dental panoramic radiography. *Menopause.* 2012 Jun;19(6):704-9.
110. Hylidstrup L, Conway GS, Racz K, Keller A, Chanson P, Zacharin M, Lysgaard AL, Andreasen AH, Kappelgaard AM. Growth hormone effects on cortical bone dimensions in young adults with childhood-onset growth hormone deficiency. *Osteoporos Int.* 2012 Aug;23(8):2219-26.
111. Koepfen VA, Schilcher J, Aspenberg P. Atypical fractures do not have a thicker cortex. *Osteoporos Int.* 2012 Dec;23(12):2893-6. doi: 10.1007/s00198-012-2173-9. Epub 2012 Oct 18. PMID: 23076682.
112. Taguchi A, Ohtsuka M, Nakamoto T, Naito K, Tsuda M, Kudo Y, Motoyama E, Sueti Y, Tanimoto K. Identification of post-menopausal women at risk of osteoporosis by trained general dental practitioners using panoramic radiographs. *Dentomaxillofac Radiol.* 2007 Mar;36(3):149-54.
113. Neves FS, Oliveira LS, Torres MG, Toralles MB, da Silva MC, Campos MI, Campos PS, Crusoé-Rebello I. Evaluation of panoramic radiomorphometric

- indices related to low bone density in sickle cell disease. *Osteoporos Int.* 2012 Jul;23(7):2037-42.
114. Torres SR, Chen CSK, Leroux BG, Lee PP, Hollender LG, Santos ECA, Drew PS, Hung KC, Schubert MM. Mandibular Cortical Bone Evaluation on Cone Beam Computed Tomography Images of Patients with Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2012;113:695–703.
 115. Torres, S. R., Chen, C. S., Leroux, B. G., Lee, P. P., Hollender, L. G., Lloid, M., Drew, S. P., & Schubert, M. M. (2015). Mandibular inferior cortical bone thickness on panoramic radiographs in patients using bisphosphonates. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology.* 2015, 119(5), 584–592.
 116. Green J. C. ,Vermillion J. R. The simplified oral hygiene index. *J. Am. Dent Assoc.* 1964, 68: 7 – 1
 117. Suckiel-Papiór K, Radwan-Oczko M. Metody oceny gojenia tkanek przyzębia po terapii periodontologicznej. *DENTAL FORUM /1/2015/XLIII*
 118. Mühlemann H.R., Son S. : Gingival sulcus bleeding – a leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odont Acta* 1971,15,107
 119. Helkimo M. Studies on function and dysfunction of the masticatory system. II. Index for anamnestic and clinical dysfunction and occlusal state. *Sven Tandlak Tidskr.* 1974 Mar;67(2):101-21.
 120. Van Der Weele LT, Dibbets MH. Helkimo's index: a scale or just a set of symptoms? *J Oral Rehabil.* 1987;14:229–237.
 121. Artur Matthews-Brzozowski, Anna Böhm, Elżbieta Kaczmarek Ocena dysfunkcji stawów skroniowo-żuchwowych po operacji ortognatycznej – anamnesticzny i kliniczny wskaźnik Helkimo, *DENTAL FORUM /2/2014/XLII*
 122. Sapna Rani, Salil Pawah, Sunil Gola, Mansha Bakshi, Analysis of Helkimo index for temporomandibular disorder diagnosis in the dental students of Faridabad city: A cross-sectional study, *J Indian Prosthodont Soc.* 2017 Jan-Mar; 17(1): 48–52
 123. Saeid Nokar, Leyla Sadighpour, Hamed Shirzad, Afsaneh Shahrokhi Rad & Alireza Keshvad (2019) Evaluation of signs, symptoms, and occlusal factors

- among patients with temporomandibular disorders according to Helkimo index, *CRANIO®*, 37:6, 383-388
124. Maria Prośba-Mackiewicz, Anna Wytrykowska, Joanna Hebel, Analiza wpływu czynników etiopatogennych o charakterze socjalnym na stopień nasilenia dysfunkcji układu stomatognatycznego, *PROTET. STOMATOL.*, 2012, LXII, 4, 237-243
 125. Devlin H, Horner K. Mandibular radiomorphometric indices in the diagnosis of reduced skeletal bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2002 May;13(5):373-8.
 126. Bajoria AA, MI A, Kamath G, Babshet M, Patil P, Sukhija P. Evaluation of Radiomorphometric Indices in Panoramic Radiograph - A Screening Tool. *Open Dent J.* 2015 Jul 31;9:303-10.
 127. Benson B. W., Prihoda T. J., Glass B. J: Variations in adult cortical bone mass as measured by a panoramic mandibular index. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 1991, 71, 349-356
 128. Thayer ML. Radiographic evidence of treatment with bisphosphonates. *Br Dent J.* 2017 Apr 7;222(7):507-510.
 129. Grocholewicz K, Janiszewska-Olszowska J, Aniko-Włodarczyk M, Preuss O, Trybek G, Sobolewska E, Lipski M. Panoramic radiographs and quantitative ultrasound of the radius and phalanx III to assess bone mineral status in postmenopausal women. *BMC Oral Health.* 2018 Jul 28;18(1):127.
 130. Kulikowska-Bielaczyc E, Gołębiwska M, Preferansow E. Stan podłoża kostnego żuchwy u pacjentek po menopauzie z częściowymi brakami uzębienia (cz.I). *Protetyka Stomatologiczna.* 2007;57 1:13-20.
 131. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin JC, Pujol S, Bauer C, Jennings D, Fennessy F, Sonka M, Buatti J, Aylward S, Miller JV, Pieper S, Kikinis R. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging.* 2012 Nov;30(9):1323-41.
 132. Klemetti E, Kolmakow S. Morphology of the mandibular cortex on panoramic radiographs as an indicator of bone quality. *Dentomaxillofac Radiol.* 1997;26:22-5

133. Drozdowska B. , Michno A. , Michno M., Dąbrówka K. Przydatność zdjęcia pantomograficznego w rozpoznawaniu osteoporozy na podstawie piśmiennictwa, *Nowa Stomatologia* 2001, 3, s. 19-21
134. Talmaceanu D, Lenghel LM, Bolog N, Hedesiu M, Buduru S, Rotar H, Baciut M, Baciut G. Imaging modalities for temporomandibular joint disorders: an update. *Clujul Med.* 2018 Jul;91(3):280-287.
135. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med.* 2016 Jun;15(2):155-63.
136. Kim HY. Statistical notes for clinical researchers: Chi-squared test and Fisher's exact test. *Restor Dent Endod.* 2017 May;42(2):152-155.
137. Peat J, Barton B. *Medical Statistics: A guide to data analysis and critical appraisal.* Blackwell Publishing; 2005; s. 34-35, 157-158, 252-261.
138. Hoo ZH, Candlish J, Teare D. What is an ROC curve? *Emerg Med J.* 2017 Jun;34(6):357-359.
139. Miksad RA, Lai KC, Dodson TB, Woo SB, Treister NS, Akinyemi O, Bihrlle M, Maytal G, August M, Gazelle GS, Swan JS. Quality of life implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Oncologist.* 2011;16(1):121-132.
140. Kawahara M, Kuroshima S, Sawase T. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *Int J Implant Dent.* 2021 May 14;7(1):47.
141. McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Dis.* 2018 May;24(4):527-536. doi: 10.1111/odi.12708. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28656643.
142. Krimmel M, Ripperger J, Hairass M, Hoefert S, Kluba S, Reinert S. Does dental and oral health influence the development and course of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ)? *Oral Maxillofac Surg.* 2014 Jun;18(2):213-8.
143. Wazzan T, Kashtwari D, Almaden WF, Gong Y, Chen Y, Moreb J, Katz J. Radiographic bone loss and the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in multiple myeloma patients-A retrospective case control study. *Spec Care Dentist.* 2018 Nov;38(6):356-361.

144. Walter C, Laux C, Sagheb K. Radiologic bone loss in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a case-control study. *Clin Oral Investig*. 2014;18(2):385-90.
145. Jardim Caldas R, Spíndola Antunes H, de Oliveira Rodini Pegoraro C, Ribeiro Guedes F, da Silva Santos PS. Oral health condition in cancer patients under bisphosphonate therapy. *Support Care Cancer*. 2021 Dec;29(12):7687-7694.
146. Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Oct;61(10):1238-9.
147. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, Bareggi C, Ascani L, Cislighi E. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol*. 2009 Jan;20(1):137-45.
148. Hujoel P, Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA, Sung AH, Vena D, Voinea-Griffin AE, Beadnell S, Craig RG, DeRouen T, Dasanayake A, Gilbert A, Gilbert GH, Goldberg K, Hauley R, Hashimoto M, Holmes J, Latzke B, Leroux B, Lindblad A, Richman J, Safford M, Ship J, Thompson VP, Williams OD, Yin W. Osteonecrosis of the jaw and oral hygiene: a case-control study from Condor Dental PBRN. *J Dent Hyg*. 2012 Winter;86(1):32-3.
149. Ruggiero S, Gralow J, Marx R.E. et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pharm Pract*. 2006; 2: 7-14
150. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc*. 2005 Dec;136(12):1658-68.
151. McGowan K, Ware RS, Acton C, Ivanovski S, Johnson NW. Both non-surgical dental treatment and extractions increase the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: case-control study. *Clin Oral Investig*. 2019 Nov;23(11):3967-3975.
152. 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(11):1567–1575.
153. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* 2008;23(6):826–836.
154. Grgić O, Kovačev-Zavišić B, Veljović T, Novaković-Paro J, Maravić T, Bajkin B. The influence of bone mineral density and bisphosphonate therapy on the determinants of oral health and changes on dental panoramic radiographs in postmenopausal women. *Clin Oral Investig.* 2017 Jan;21(1):151-157.
155. Kos M. Association of dental and periodontal status with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A retrospective case controlled study. *Arch Med Sci.* 2014 Feb 24;10(1):117-23.
156. Wood, J., K. Bonjean, S. Ruetz, A. Bellahcene, L. Devy, J.M. Foidart, V. Castronovo J.R. Green (2002) Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 302: 1055–1061.
157. Fournier, P., S. Boissier, S. Filleur, J. Guglielmi, F. Cabon, M. Colombel P. Clezardin (2002) Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 62: 6538–6544.
158. Pabst AM, Krüger M, Blatt S, Ziebart T, Rahimi-Nedjat R, Goetze E, Walter C. Angiogenesis in the Development of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: An Overview. *Dent J (Basel).* 2016 Dec 26;5(1):2.
159. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5356–5362.
160. Lorenzo-Pouso AI, Pérez-Sayáns M, Chamorro-Petronacci C, Gándara-Vila P, López-Jornet P, Carballo J, García-García A. Association between periodontitis and medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med.* 2020 Mar;49(3):190-200.
161. Manfredi M, Mergoni G, Goldoni M, Salvagni S, Merigo E, Meleti M, Vescovi P (2017) A 5-year retrospective longitudinal study on the incidence and the

- risk factors of osteonecrosis of the jaws in patients treated with zoledronic acid for bone metastases from solid tumors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 22:e342–e348.
162. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, Migkou M, Eleftherakis-Papaiakovou E, Christoulas D, Terpos E, Bamias A (2009) Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 20:117–120.
 163. Owosho AA, Liang STY, Sax AZ, Wu K, Yom SK, Hurn JM, Estilo CL (2018) Medication-related osteonecrosis of the jaw: an update on the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience and the role of premedication dental evaluation in prevention. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 125:440–445.
 164. Palomo L, Bissada NF, Liu J. Periodontal assessment of postmenopausal women receiving risedronate. *Menopause*. 2005 Nov-Dec;12(6):685-90.
 165. Ozkan G, Demetoglu U, Simsek HO and Demetoglu GA. Management of Temporomandibular Joint Dislocation in a Bisphosphonate-Medicated Patient. *Austin J Radiol*. 2016; 3(3): 1055.
 166. Hammarfjord O, Stassen LF. Bisphosphonate therapy and ankylosis of the temporomandibular joint: is there a relationship? A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014 Sep;118(3):e68-70.
 167. Gonen ZB, Colpak HA, Onger ME. Effects of bisphosphonate treatment on mandibular condyle tissues of temporomandibular joint: A stereological study. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2019 Dec;120(6):513-516.
 168. Osiewicz M, Lobbezoo F, Loster BW, Wilkosz M, Naeije M, Ohrbach R. Badawcze kryteria diagnostyczne zaburzeń czynnościowych układu ruchowego narządu żucia BKD/ZCURNŻ – polska wersja dwuosioowego systemu diagnostycznego ZCURNŻ. *Protetyka Stomatologiczna*. 2010;60(6):433-444.
 169. Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Craniomandib Disord*. 1992 Fall;6(4):301-55.

170. Alonso-Royo R, Sánchez-Torrelo CM, Ibáñez-Vera AJ, Zagalaz-Anula N, Castellote-Caballero Y, Obrero-Gaitán E, Rodríguez-Almagro D, Lomas-Vega R. Validity and Reliability of the Helkimo Clinical Dysfunction Index for the Diagnosis of Temporomandibular Disorders. *Diagnostics*. 2021; 11(3):472.
171. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Apr;66(4):625-31.
172. Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol*. 2007 Dec;18(12):2015-9.
173. Pérez-Sayáns M, Vidal-Real C, Suárez-Peñaranda JM and García-García A (June 28th 2017). Osteonecrosis of the Jaws. Prevalence, Risk Factors and Role of Microbiota and Inflammation in a Population of Spain, Osteonecrosis, Alessandro R Zorzi and Joao Batista de Miranda, IntechOpen
174. Kuroshima S, Kaku M, Matsuura T, Atsuta I, Ayukawa Y, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw; what should we do as prosthodontists? *J Prosthodont Res*. 2016 Oct;60(4):229-230.
175. Kyrgidis A, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J. Clin. Oncol*. 2008;26:4634–4638.
176. Krzewski S, Baranowski M, Zubrzycki R, Stachurski M, Borowicz J. Correlation between temporomandibular joint dysfunction and Eichner classification. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(4):155-162. eISSN 2391-8306
177. Niibe K, Ouchi T, Iwasaki R, Nakagawa T, Horie N. Osteonecrosis of the jaw in patients with dental prostheses being treated with bisphosphonates or denosumab. *J Prosthodont Res*. 2015 Jan;59(1):3-5.
178. Otto, S.; Aljohani, S.; Fliefel, R.; Ecke, S.; Ristow, O.; Burian, E.; Troeltzsch, M.; Pautke, C.; Ehrenfeld, M. Infection as an Important Factor in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *Medicina* 2021, 57, 463.

179. Walter C, Klein MO, Pabst A, et al. (2010) Influence of bisphosphonates on endothelial cells, fibroblasts, and osteogenic cells. *Clin Oral Investig* 14:35–41
180. Badel T, Pavicin IS, Carek AJ, et al. (2013) Pathophysiology of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate. *Coll Antropol* 37:645–651
181. Tipton DA, Seshul BA, Dabbous MK (2011) Effect of bisphosphonates on human gingival fibroblast production of mediators of osteoclastogenesis: RANKL, osteoprotegerin and interleukin-6. *J Periodontal Res* 46:39–47
182. Zandi M, Dehghan A, Janbazi P, Malekzadeh H, Amini P. The starting point for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Alveolar bone or oral mucosa? A randomized, controlled experimental study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017 Jan;45(1):157-161.
183. Store G, Larheim TA. Mandibular osteoradionecrosis: a comparison of computed tomography with panoramic radiography. *Dentomaxillofac Radiol*. 1999 Sep;28(5):295-300.
184. Berg B-I, Mueller AA, Augello M, Berg S, Jaquiéry C. Imaging in Patients with Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ). *Dentistry Journal*. 2016; 4(3):29.
185. Rocha GC, Jaguar GC, Moreira CR, Neves EG, Fonseca FP, Pedreira EN. Radiographic evaluation of maxillofacial region in oncology patients treated with bisphosphonates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 Nov;114(5 Suppl):S19-25.
186. Hutchinson M, O’Ryan F, Chavez V, Lathon PV, Sanchez G, Hatcher DC, et al. Radiographic findings in bisphosphonate-treated patients with stage 0 disease in the absence of bone exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:2232-40.
187. Koth VS, Figueiredo MA, Salum FG, Cherubini K. Interrelationship of clinical, radiographic and haematological features in patients under bisphosphonate therapy. *Dentomaxillofac Radiol*. 2017 Apr;46(4):20160260.
188. Swei Y. Radiographic findings of bisphosphonate-related osteomyelitis of the jaw: investigation of the diagnostic points by comparison with radiation

- osteomyelitis, suppurative osteomyelitis, and diffuse sclerosing osteomyelitis. *Oral Radiol* 2013; 29: 121–34.
189. Kubo R, Arijii Y, Taniguchi T, Nozawa M, Katsumata A, Arijii E. Panoramic radiographic features that predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Radiol*. 2018 May;34(2):151-160.
190. Ozcan G, Sekerci AE, Gönen ZB. Are there any differences in mandibular morphology of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws?: a case-control study. *Dentomaxillofac Radiol*. 2016 Jul;45(6):201600471.
191. Ogura I, Kobayashi E, Nakahara K, Haga-Tsujimura M, Igarashi K, Katsumata A. Computer programme to assess mandibular cortex morphology in cases of medication-related osteonecrosis of the jaw with osteoporosis or bone metastases. *Imaging Sci Dent*. 2019 Dec;49(4):281-286.

8. 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.

9. 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.

10. Dokumentacja

10.1. Wykaz tabel

- Tab. 1. Zaawansowanie kliniczne raka gruczołu krokowego. Klasyfikacja TNM (edycja 8 UICC; Union for International Cancer Control)
- Tab. 2. System oceny BIRADS opracowane przez ACR
- Tab. 3. Definicja podtypów naciekającego raka piersi na podstawie immunohistochemicznych surogatów
- Tab. 4. Wybrane badania epidemiologiczne dotyczące występowania ONJ
- Tab. 5. Zestawienie danych dotyczących wieku w badanych grupach
- Tab. 6. Zestawienie danych dotyczących płci w badanych grupach
- Tab. 7. Wyniki analizy statystycznej wskaźników DMFT i OHI-S dla badanych grup w pierwszym badaniu
- Tab. 8. Wyniki analizy statystycznej klas Eichnera i wskaźników Helkimo dla badanych grup w pierwszym badaniu
- Tab. 9. Wyniki analizy statystycznej wskaźników PD, CAL i mSBI dla badanych grup w pierwszym badaniu
- Tab. 10. Wyniki analizy statystycznej parametru MCW i wskaźników MCI, PMI dla badanych grup w pierwszym badaniu
- Tab. 11. Wyniki analizy statystycznej czynników ryzyka dla badanych grup w pierwszym badaniu
- Tab. 12. Wyniki analizy statystycznej wskaźników DMFT, OHI-S, PD, CAL, mSBI, Helkimo Ai, Helkimo Di, MCI, PMI, klas Eichnera, parametru MCW dla badanych grup w drugim badaniu po 6 miesiącach
- Tab. 13. Wyniki analizy statystycznej zmian wartości wskaźników w dwóch badaniach porównawczo w dwóch grupach: badanej i kontrolnej

10.2. Wykaz rycin

- Ryc. 1. Wzór chemiczny kwasu kłodronowego
- Ryc. 2. Wzór chemiczny kwasu pamidronowego
- Ryc. 3. Wzór chemiczny kwasu zoledronowego
- Ryc. 4. Schemat przedstawiający nazewnictwo ONJ

- Ryc. 5. Rozkład wieku w grupie badanej i kontrolnej
- Ryc. 6. Demonstracja techniki pomiaru grubości istoty zbitnej kości żuchwy oraz odległości między otworem mentalnym a dolną granicą istoty zbitnej kości żuchwy na zdjęciu pantomograficznym w programie 3D Slicer
- Ryc. 7. Rozkład wartości wskaźnika OHI-S w badanych grupach
- Ryc. 8. Odsetki pacjentów badanych grup zakwalifikowanych do 4 przedziałów interpretacyjnych wskaźnika OHI-S
- Ryc. 9. Rozkład wartości wskaźnika DMFT w badanych grupach
- Ryc. 10. Odsetki pacjentów badanych grup zakwalifikowanych do przedziałów interpretacyjnych klas Eichnera
- Ryc. 11. Odsetki pacjentów badanych grup zakwalifikowanych do 3 przedziałów interpretacyjnych wskaźnika Helkimo Ai
- Ryc. 12. Odsetki pacjentów badanych grup zakwalifikowanych do 4 przedziałów interpretacyjnych wskaźnika Helkimo Di
- Ryc. 13. Odsetki pacjentów badanych grup zakwalifikowanych do 4 przedziałów interpretacyjnych wskaźnika mSBI
- Ryc. 14. Rozkład wartości wskaźnika mSBI w badanych grupach
- Ryc. 15. Rozkład średniej wartości wskaźnika PD w badanych grupach
- Ryc. 16. Rozkład średniej wartości wskaźnika CAL w badanych grupach
- Ryc. 17. Rozkład wartości parametru MCW w badanych grupach
- Ryc. 18. Odsetki pacjentów badanych grup zakwalifikowanych do 3 grup interpretacyjnych wskaźnika MCI
- Ryc. 19. Rozkład wartości zmian OHI-S w badanych grupach
- Ryc. 20. Rozkład wartości zmian mSBI w badanych grupach
- Ryc. 21. Rozkład wartości zmian MCW w badanych grupach
- Ryc. 22. Wyniki korelacji pomiędzy częstością szczotkowania a wiekiem w grupie badanej
- Ryc. 23. Wyniki korelacji pomiędzy częstością szczotkowania a wiekiem w grupie kontrolnej
- Ryc. 24. Wyniki korelacji pomiędzy zmianą OHI-S a zmianą mSBI w grupie kontrolnej

- Ryc. 25. Wyniki korelacji pomiędzy zmianą OHI-S a zmianą mSBI w grupie badanej
- Ryc. 26. Wyniki korelacji pomiędzy płcią a zmianą mSBI w grupie badanej
- Ryc. 27. Wyniki korelacji pomiędzy płcią a zmianą mSBI w grupie kontrolnej
- Ryc. 28. Wyniki korelacji pomiędzy użytkowaniem protezy ruchomej a zmianą mSBI w grupie badanej
- Ryc. 29. Wyniki korelacji pomiędzy użytkowaniem protezy ruchomej a zmianą mSBI w grupie kontrolnej
- Ryc. 30. Wyniki korelacji pomiędzy zmianą PD a zmianą OHI-S w grupie badanej
- Ryc. 31. Wyniki korelacji pomiędzy zmianą PD a zmianą OHI-S w grupie kontrolnej
- Ryc. 32. Wyniki korelacji pomiędzy zmianą CAL a zmianą OHI-S w grupie badanej
- Ryc. 33. Wyniki korelacji pomiędzy zmianą CAL a zmianą OHI-S w grupie kontrolnej

10.4. Załączniki

Załącznik 1. Wzór ankiety o stanie zdrowia pacjenta



Old Town Clinic

ANKIETA O STANIE ZDROWIA PACJENTA

Wszystkie podane informacje są objęte tajemnicą lekarską i służą trosce o Państwa bezpieczeństwo.

Proszę dokładnie odpowiedzieć na poniższe pytania. W przypadku trudności z odpowiedzią proszę pominąć pytanie i wyjaśnić **wątpliwości z lekarzem prowadzącym**. Poniższe pytania służą do zebrania informacji koniecznych do wybrania właściwego sposobu leczenia oraz wybrania odpowiedniego znieczulenia przed zabiegiem.

..... PESEL

Nazwisko, imię pacjenta

Telefon

Adres.....

Czy czuje się Pan(i) ogólnie zdrowy(a)? TAK NIE

Czy w ciągu ostatnich 2 lat leczył(a) się Pan(i) w szpitalu? TAK NIE

Jeśli tak to z jakiego powodu:

Czy aktualnie się Pan(i) na coś leczy TAK NIE

Jeśli tak to na co:

Czy przyjmuje Pan(i) jakieś leki? (zwłaszcza aspirynę, leki przeciwkrzepliwe) TAK NIE

Jeśli tak to jakie:

Czy jest Pan(i) na coś uczulony(a)? TAK NIE

Jeśli tak to na co:

Czy występują u Pana(i):

duszność TAK NIE

obrzęki TAK NIE

pokrzywka TAK NIE

swędzenie TAK NIE

Czy ma Pan(i) skłonność do krwawień? TAK NIE

Czy miał Pan(i) epizody zasłabnięcia lub utraty przytomności? TAK NIE

Czy posiada Pan(i) rozrusznik serca? TAK NIE

Czy choruje lub chorował(a) Pan(i) na którąś z następujących chorób?

choroby serca (zawał mięśnia sercowego, choroba wieńcowa, wada serca, zaburzenia rytmu serca, zapalenie mięśnia sercowego) TAK NIE

inne choroby układu krążenia (nadciśnienie, niskie ciśnienie, omdlenia, duszności) TAK NIE

choroby naczyń krwionośnych (żylaki, zapalenie żył, złe ukrwienie kończyn, bóle podudzi przy chodzeniu) TAK NIE

choroby płuc (rozedma, zapalenie płuc, gruźlica, astma, przewlekłe zapalenie oskrzeli) TAK NIE

choroby układu pokarmowego (choroba wrzodowa żołądka, dwunastnicy, choroby jelit) TAK NIE

choroby wątroby (kamica, żółtaczką, marskość wątroby) TAK NIE

choroby układu moczowego (zapalenie nerek, kamica nerkowa, trudności w oddawaniu moczu) TAK NIE

zaburzenia przemiany materii (cukrzyca, dna moczanowa) TAK NIE

choroby tarczycy (nadczynność, niedoczynność, wole obojętne) TAK NIE

choroby układu nerwowego (padaczka, niedowład, utraty przytomności, porażenia, zaburzenia czucia, miastenia) TAK NIE

choroby układu kostno-stawowego (ból korzonkowy, zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa, stawów, stany po złamaniach) TAK NIE

choroby krwi i układu krzepnięcia (hemofilia, anemia, skłonność do wylewów krwawych, krwawień z nosa, przedłużone krwawienie po usunięciu zęba) TAK NIE

choroby oczu (jaskra) TAK NIE

zmiany nastroju (depresja, nerwica) TAK NIE

choroby zakaźne TAK NIE

żółtaczką zakaźną A TAK NIE zakażenie wirusem HIV TAK NIE

żółtaczką zakaźną B TAK NIE gruźlica TAK NIE

żółtaczką zakaźną C TAK NIE ch. weneryczne TAK NIE

choroba reumatyczna TAK NIE

osteoporoza TAK NIE

inne dolegliwości jakie?

Jaki był ostatni pomiar ciśnienia krwi

Czy był(a) Pan(ani) już kiedyś operowany(a) TAK NIE

Jeśli tak to kiedy i z jakiego powodu:

Czy dobrze zniósł Pan(i) znieczulenie? TAK NIE

Czy miał Pan(i) przetaczaną krew TAK NIE

Jeśli tak to kiedy i z jakiej przyczyny:
Czy pali Pan(i) tytoń? TAK NIE

Jeśli tak, to ile i od kiedy:
Czy pije Pan(i) alkohol? TAK NIE

Czy zażywa Pan(l) środki uspakajające, nasenne, narkotyki? TAK NIE

Jeśli tak to jakie:
Czy był(a) Pan(i) poddawany(a) znieczuleniu miejscowemu w gabinecie stomatologicznym?
TAK NIE

Jeśli tak, czy wystąpiły jakieś objawy uboczne po znieczuleniu? TAK NIE

Pytania dotyczące kobiet:

Czy jest Pani w ciąży? TAK NIE

Jeśli tak to w którym miesiącu:
Kiedy miała Pani ostatnią miesiączkę?

Czy stosuje Pani doustne środki antykoncepcyjne? TAK NIE

OŚWIADCZENIE PACJENTA (OPIEKUNA PRAWNEGO*)

Niniejszym oświadczam, że podane powyżej dane są zgodne z prawdą. Wszystkie zmiany w sytuacji zdrowotnej zobowiązuję się zgłosić w czasie najbliższej wizyty po ich zaistnieniu.

Ja,nr PESEL:
Imię, nazwisko

zamieszkały/a:, oświadczam,
że **upoważniam*** Pana/-ią, legitymującego/-ą
się dowodem osobistym nr, / **nie upoważniam nikogo*** do uzyskiwania
informacji o moim stanie zdrowia (podopiecznego*) oraz – w przypadku śmierci – do uzyskiwania wglądu do
dokumentacji medycznej dotyczącej mojej osoby (podopiecznego*) oraz odpisów, wypisów i kopii tej
dokumentacji gromadzonej i przechowywanej w *Old Town Clinic*.

.....
data

.....
podpis pacjenta (opiekuna prawnego*)

* niepotrzebne skreślić

Załącznik 2. Wzór indywidualnej karty badania pacjenta

data i numer badania.....

KARTA BADANIA PACJENTA

IMIĘ I NAZWISKO.....

PESEL.....

1. Wskaźnik anamnestyczny A_i wg Helkimo : $A_i =$

2. Wskaźnik kliniczny D_i Wg Helkimo :

Amplituda ruchów żuchwy	
Czynność SSŻ	
Ból mięśni podczas badania palpacyjnego	
Ból SSŻ podczas badania palpacyjnego	
Ból podczas ruchów żuchwy	

3. Skala nasilenia dla wskaźnika D_i wg Helkimo $D_i =$

4. Wskaźnik OHI-S

16-powierzchnia policzkowa		
26 -powierzchnia policzkowa		
36- powierzchnia językowa		
46-powierzchnia językowa		
11-powierzchnia wargowa		
31-powierzchnia wargowa		

Wskaźnik OHI-S- suma/ilość badanych zębów

5. Wskaźnik DMFT liczba zębów zepsutych + braków+wypełnionych=.....+.....+.....=.....

6. Klasa wg Eichner'a :

7. Obecność uzupełnień protetycznych

8. Wskaźnik mSBI:

I kwadrant przedSIONKowo	
II kwadrant od jamy ustnej właściwej	
III kwadrant przedSIONKowo	
IV kwadrant od strony jamy ustnej	

9. Pomiar MCW

10. Pomiar h

11. Wskaźnik PMI

12. Wskaźnik MCI

13. Pytania

Kiedy ostatnio wykonywany był zabieg w obrębie jamy ustnej?

Czy pali Pani /Pan papierosy?

Czy pije Pani/Pan alkohol?

Jak często szczotkuje Pani/Pan zęby?

Czy stosuje Pani /Pan inne środki higieny jamy ustnej

Czy stosowała Pani/Pan glikokortykosteroidy?

Zař. 3. Wz3r periodontologicznej karty badań

Karta Periodontologiczna

Data

Nazwisko pacjenta Imię Data urodzenia

Badanie wstępne **Ponowne badanie** Lekarz prowadzący

	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Ruchomość	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Implant																
Funkcja																
Krwawienie przy zębńnikowaniu																
Płyka																
Poziom brzoęu dzięła	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Głębokość pomiarowa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Policzkowo

Podniebiennie

Poziom brzoęu dzięła	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Głębokość pomiarowa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Płyka																
Krwawienie przy zębńnikowaniu																
Funkcja																
Uwagi																

Średnie PD = 0 mm Średnie CAL = 0 mm 0 % Płyka 0 % Krwawienie

Językowo

Policzkowo

Poziom brzoęu dzięła	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Głębokość pomiarowa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Płyka																
Krwawienie przy zębńnikowaniu																
Funkcja																
Implant																
Ruchomość	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

www.periodontalchart-online.com

Copyright © 2010 by www.perio-tools.com

Załącznik 4. Zgoda pacjenta na udział w badaniu

Świadoma Zgoda na Udział W badaniu

Ja niżej podpisany/podpisana oświadczam że przeczytałem/ przeczytałam i zrozumiałem /zrozumiałam powyższe informacje dotyczące eksperymentu medycznego

„Ocena wybranych elementów układu stomatognatycznego u pacjentów leczonych bisfosfonianami z powodu nowotworów piersi i gruczołu krokowego z przerzutami do kości”

oraz otrzymałem/otrzymałam satysfakcjonujące mnie odpowiedzi na zadane pytania. Wyrażam dobrowolną zgodę na udział w tym badaniu i jestem świadomy/świadoma, iż w każdej chwili mogę wycofać zgodę na udział w dalszej części eksperymentu medycznego bez podania przyczyny.

Ponadto wyrażam zgodę na przetwarzanie danych w tym badaniu zgodnie z obowiązującymi w Polsce prawem (Ustawa O Ochronie Danych Osobowych z 10.05.2018)

Posiadam wiedzę o dobrowolności podania danych. Zostałem również poinformowany, iż przysługuje mi prawo dostępu do treści danych dotyczących mnie, ich poprawiania, modyfikacji oraz korzystania z innych uprawnień wynikających z ww. Ustawy.

.....
Data i podpis

Lek. Stom. Katarzyna Calik

stopieñ naukowy
imię i nazwisko badacza

Tytuł projektu badawczego:

„Ocena wybranych elementów układu stomatognatycznego u pacjentów leczonych bisfosfonianami z powodu nowotworów piersi i gruczołu krokowego z przerzutami do kości.”

Zwracamy się do Państwa o zgodę na dobrowolny udział w projekcie medycznym, badającym wpływ bisfosfonianów, stosowanych u pacjentów z przerzutami do kości, na elementy układu stomatognatycznego.

Kliniczne stosowanie bisfosfonianów wiąże się ze zmniejszeniem częstości występowania powikłań kostnych oraz wydłużeniem czasu do wystąpienia tych powikłań u chorych na nowotwory złośliwe z przerzutami do układu kostnego. Dodatkowo leki te mogą sprzyjać zmniejszeniu nasilenia dolegliwości bólowych.

Szczególnym powikłaniem przewlekłego stosowania bisfosfonianów jest martwica kości szczęki i żuchwy.

Do wystąpienia martwicy związanej ze stosowaniem bisfosfonianów (BONJ - BP-induced osteonecrosis of the jaw) predysponują zmiany w obrębie jamy ustnej o różnym charakterze: zabiegi chirurgiczne, w tym ekstrakcje zębów, operacje, choroby zębów-próchnica, zapalenie przyzębia, zła higiena jamy ustnej, źle dopasowane protezy, urazy jamy ustnej.

Celem badań jest ocena porównawcza wybranych elementów układu stomatognatycznego u pacjentów chorych na nowotwór z przerzutami do kości przed włączeniem leczenia bisfosfonianami oraz w kontroli po 3 oraz po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii.

Główną korzyścią dla pacjentów jest zaobserwowanie wczesnych zmian w jamie ustnej, wyprzedzających pojawienie się martwicy kości związanej ze stosowaniem bisfosfonianów (BONJ) oraz wprowadzenie leczenia tych zmian. Nasz projekt medyczny może przynieść dodatkowe korzyści, takie jak:

- określenie częstości wystąpienia martwicy związanej ze stosowaniem bisfosfonianów
- ustalenie wpływu stosowanych uzupełnień protetycznych na pojawienie się w układzie stomatognatycznym działań niepożądanych bisfosfonianów podawanych dożylnie
- określenie wpływu stosowania terapii bisfosfonianami na wystąpienie i nasilenie dysfunkcji stawu skroniowo-żuchwowego
- opracowanie schematu badania stomatologicznego podmiotowego i przedmiotowego dla pacjentów leczonych bisfosfonianami podawanymi dożylnie