

Maria Litwiniuk<sup>1</sup>, Alicja Staszkiwicz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

<sup>2</sup>Specjalistyczna Praktyka Stomatologiczna w Poznaniu

# Martwica kości szczęk po długotrwałym stosowaniu bisfosfonianów

Bisphosphonate and osteonecrosis of the jaw

## Adres do korespondencji:

dr med. Maria Litwiniuk

Klinika Onkologii

Uniwersytetu Medycznego

ul. Łąkowa 1/2, 61-878 Poznań

tel.: (061) 854 90 19, faks: (061) 854 90 72

e-mail: litwiniuk@skrzynka.pl

## STRESZCZENIE

Bisfosfoniany to leki stosowane w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości. Na ogół są dobrze tolerowane i w grupie pacjentów z prawidłową czynnością nerek uważa się je za bezpieczne. Ostatnio opisano przypadki martwicy kości szczęk u pacjentów leczonych bisfosfonianami podawanymi dożylnie. Najczęstszym objawem tego rzadko występującego powikłania jest uwidocznienie się martwicy zmiennej kości — zwykle po przebytej wcześniej interwencji chirurgicznej.

Zaleca się leczenie zachowawcze. W miarę możliwości należy unikać interwencji chirurgicznych, gdyż mogą one spowodować nasilenie zmian. Powinno się zwrócić uwagę pacjentów na konieczność szczególnej higieny jamy ustnej i zalecić płukanie 2-procentowym roztworem chlorheksydyny. W okresach zaostrzenia zmian zapalnych trzeba zalecić doustną antybiotykoterapię. Przed leczeniem i w trakcie terapii bisfosfonianami pacjenci powinni mieć wykonywane kontrolne badania stomatologiczne. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 77-letniej pacjentki z rakiem piersi i przerzutami do kości, u której martwica kości szczęki wystąpiła po długotrwałym leczeniu bisfosfonianami.

**Słowa kluczowe:** martwica kości szczęk, bisfosfoniany, przerzuty

## ABSTRACT

Bisphosphonates are widely used in the treatment of bone metastases. Adverse effects associated with the use of these drugs are infrequent. Recently, osteonecrosis of the jaw (ONJ) associated with long-term intravenous bisphosphonates treatment, has been reported. The overall risk of developing ONJ is low. Clinical features include exposed bone in the maxillofacial area that occurs in association with dental surgery or spontaneously. Treatment of patients with bisphosphonate-induced ONJ is difficult. Conservative management includes antiseptic oral rinse with agents containing chlorhexidine gluconate, systemic antibiotic therapy to control secondary infections, oral hygiene. Invasive procedure such as tooth extraction and bone biopsies should be avoided. It is recommended that patients should have a dental examination prior to treatment with bisphosphonates. We present a case of a 77-year-old woman with metastatic breast cancer and osteonecrosis of the jaw after a long-term intravenous treatment with bisphosphonate.

**Key words:** osteonecrosis, jaws, bisphosphonates, bone metastases

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
Tom 3, nr 6, 306–310  
Copyright © 2007 Via Medica  
ISSN 1734-3542  
www.opk.viamedica.pl

## Wstęp

Kości są częstym miejscem powstawania przerzutów nowotworowych. Zmiany w kościach szczególnie często stwierdza się w przebiegu szpiczaka mnogiego, raka piersi, prostaty, płuca i żołądka. Przerzuty do kości przy-

czyną wielu powikłań, takich jak złamania patologiczne, hiperkalcemia i kompresja rdzenia kręgowego. Liczbę powikłań i towarzyszący przerzutom ból można zmniejszyć, stosując leki z grupy bisfosfonianów. Leki te wykazują szczególne powinowactwo do kości. Łączą się z hydroksyapatytami i bezpośrednio oddziałują na

osteoklasty. Hamują nadmierną aktywność osteoklastów przez zmniejszanie ich przyczepności do kości oraz przez wpływ na ich dojrzewanie i wywoływanie apoptozy. Bisfosfoniany są dobrze tolerowane i w grupie pacjentów z prawidłową czynnością nerek uważa się je za bezpieczne. Najczęściej występujące działania niepożądane to: objawy grypopodobne, zmęczenie, niedokrwistość. W przypadku doustnego podawania mogą pojawić się objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak biegunki, zaparcia, bóle brzucha i zapalenie przełyku. Stosowanie bisfosfonianów drogą dożylną wiąże się z ryzykiem zaburzeń elektrolitowych, co może być szczególnie niebezpieczne u pacjentów przyjmujących leki wpływające na układ sercowo-naczyniowy [1–3].

W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia o możliwości wystąpienia martwicy kości szczęk u pacjentów leczonych bisfosfonianami podawanymi dożylnie.

Celem pracy jest prezentacja przypadku martwicy szczęki spowodowanej najprawdopodobniej długotrwałym stosowaniem bisfosfonianów.

## Opis przypadku

Pacjentkę w wieku 77 lat przyjęto do Kliniki Onkologii w Poznaniu z podejrzeniem progresji chłoniaka limfocytarnego, rozpoznanego kilka miesięcy wcześniej. Zaawansowanie chłoniaka określono jako stopień IA (powiększone węzły chłonne nadobojczykowe i szyjne po stronie lewej). Z tego powodu u chorej przez kilka tygodni stosowano steroidoterapię. Uzyskano remisję i przerwano leczenie. Dwa lata wcześniej leczono operacyjnie zator tętnicy udowej i od tego czasu stosowano profilaktykę przeciwzakrzepową (acenokumarol). W chwili przyjęcia do szpitala pacjentka skarżyła się na dolegliwości bólowe ze strony kręgosłupa i prawego uda. W badaniu przedmiotowym stwierdzono w lewej piersi guz o średnicy 3 cm i powiększony twardy węzeł w lewej okolicy nadobojczykowej. Wykonano punkcję cienkoigłową zmiany w piersi i w węzle. Wynik badania cytologicznego był następujący: *cellulae carcinomatosae probabiliter carcinoma tubulare G1*. W badaniu immunohistochemicznym wykazano wyraźną ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych. W scyntygrafii kości stwierdzono ogniska wzmożonego wychwytu znacznika w kręgosłupie, prawej kości udowej i żebrach. W klasycznym badaniu radiologicznym wykazano zmiany osteolityczne w miejscach wskazanych przez scyntyografię. Na podstawie tych badań rozpoznano raka piersi z przerzutami do kości. Rozpoczęto leczenie hormonalne (tamoksyfen 20 mg/dobę) i zalecono stosowanie bisfosfonianu (klodronian 3200 mg/dobę doustnie). Po 6 tygodniach, w trakcie badania kontrolnego, stwierdzono poprawę: zmniejszył się guz w piersi i ustąpiły dolegliwości bólowe. W kolejnym badaniu przeprowa-

dzonym po 3 miesiącach stwierdzono całkowitą remisję kliniczną zmian w piersi i w węzle nadobojczykowym. Pacjentka kontynuowała leczenie z zastosowaniem tamoksyfenu i klodronianu przez następne 20 miesięcy (łącznie 24 miesiące) do czasu progresji. Gdy ponownie pojawił się guz w piersi i powróciły dolegliwości bólowe, zmieniono leczenie hormonalne na inhibitor aromatazy (anastrozol) i zastosowano pamidronian (90 mg dożylnie co 4 tygodnie). Uzyskano kolejną remisję, która utrzymywała się przez ponad rok. Pamidronian stosowano łącznie przez 20 miesięcy. Z powodu kolejnej progresji zastosowano chemioterapię, sekwencyjnie schematami jednolekowymi (winorelbina, następnie kapecytabina). W tym czasie chora ponownie przyjmowała klodronian (doustnie).

Samopoczucie pacjentki było dość dobre do czasu, gdy po 3 miesiącach po przebytej ekstrakcji zęba pojawiła się zmiana w szczęce. Początkowo nie powodowała większych dolegliwości poza trudnościami w zakładaniu górnej protezy. Po kilkunastu dniach pojawiły się silne dolegliwości bólowe, które były przyczyną hospitalizacji na oddziale laryngologicznym (w pobliżu miejsca zamieszkania pacjentki nie ma oddziału chirurgii szczękowo-twarzowej). Zastosowano antybiotyk, pobrano materiał do badania histologicznego i wypisano pacjentkę z podejrzeniem przerzutów do kości szczęki. Badanie histologiczne nie potwierdziło tego podejrzenia, stwierdzono zmiany martwicze i zapalne. W chwili przyjęcia do kliniki autorów niniejszej pracy w okolicy wyrostka zębodołowego szczęki stwierdzono obszar odsłoniętej kości o rozmiarach 20 × 40 mm. Powierzchnia kości była nierówna, sąsiednie tkanki nieco zaczerwienione (ryc. 1).

Podczas konsultacji stomatologicznej stwierdzono zmiany martwicze bezzębnego wyrostka szczęki w odcinku przednim odpowiadające lokalizacji zębów od-



Rycina 1. Odsłonięta, martwiczo zmieniona kość szczęki  
Figure 1. Exposed necrotic bone in the maxilla



**Rycina 2.** Obraz radiowizjograficzny: masywne rozrzedzenie struktury kostnej i zatarty brzeg wyrostka zębodołowego

**Figure 2.** Radiograph showing bone destruction and blurred border of alveolar process

14. do 22. Wyrostek zębodołowy był rozdęty, pozbawiony błony śluzowej i okostnej. Stwierdzono wysięk ropny, powierzchnia kości była poszarpana, nierówna, niebolesna. Zmiana martwicza była otoczona zmienioną zapalnie błoną śluzową. Stwierdzono perforację podniebienia twardego w linii pośrodkowej, około 1 cm przed linią A–H oraz połączenie z jamą nosową. Stwierdzono stały obfity wysięk ropny. W obrazie radiologicznym (radiowizjografia) zaobserwowano masywne rozrzedzenie struktury kostnej i zatarty brzeg wyrostka zębodołowego (ryc. 2).

W badaniu za pomocą tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) w obrębie podniebienia twardego oraz łuku zębodołowego szczęki odnotowano widoczne nieregularne, rozlane obszary destrukcji kostnej z wielomiejscowym przerwaniem warstwy korowej. W otoczeniu wykazano nieregularne masy miękkotkanekowe, z pęcherzykami powietrza (ryc. 3).

Odstawiono bisfosfoniany i rozpoczęto terapię nowym lekiem hormonalnym — fulwestrantem. Leczenie prowadzono przez 6 miesięcy, uzyskując kolejną remisję miejscową (zmniejszenie guza w piersi). Zmiany w jamie ustnej leczono zachowawczo. Pacjentka płukała jamę ustną 2-procentowym roztworem chlorheksydyny, a w okresach zaostrzenia zmian zapalnych stosowała doustnie antybiotyki. Zmiany uniemożliwiały używanie uzupełnienia protetycznego i w znacznym stopniu pogarszały jakość życia chorej. Pacjentka zmarła po 7 miesiącach od chwili wystąpienia zmian w szczęce.

## Dyskusja

Martwicę kości szczęk (ONJ, *osteonecrosis of the jaw*) opisywano najczęściej w przebiegu radioterapii nowo-



**Rycina 3.** Badanie CT: obszary destrukcji kostnej z wielomiejscowym przerwaniem warstwy korowej

**Figure 3.** Computed tomography showing significant bone destruction in the right maxilla

tworów głowy i rzadziej jako powikłanie zabiegów stomatologicznych obejmujących kości szczęk. W 2003 roku Marx opisał 36 przypadków ONJ i wysunął hipotezę wskazującą na związek ONJ z dożylnym stosowaniem bisfosfonianów. Wszystkich opisanych przez Marxa pacjentów leczono pamidronianem lub kwasem zoledronowym [4]. Po tym doniesieniu w krótkim czasie pojawiło się wiele innych prac opisujących przypadki ONJ u pacjentów leczonych bisfosfonianami podawanymi dożylnie [5–7].

Dotychczas w pełni nie wyjaśniono etiologii ONJ. Najprawdopodobniej jest to złożony proces, na który składa się wiele czynników związanych zarówno ze schorzeniem, jak i stosowanym leczeniem. Wśród czynników odpowiedzialnych za to powikłanie wymienia się: zmiany w układzie krzepnięcia, miejscowe infekcje często związane ze stosowaniem steroidów, uszkodzenie komórek śródbłonna, zaburzenie przebudowy kostnej i hamowanie angiogenezy. Dwa ostatnie czynniki wiążą się ze stosowaniem bisfosfonianów. Wpływ na przebudowę kostną to podstawowy mechanizm działania tych leków. Badania eksperymentalne wskazują również na możliwość hamowania angiogenezy [8]. Opisywano także zmniejszanie proliferacji komórek endotelium pod wpływem kwasu zoledronowego [9].

Martwica kości szczęk pojawia się u 1–10% pacjentów leczonych bisfosfonianami podawanymi dożylnie. Dane na temat częstości pochodzą jednak z różnych, trudno porównywalnych badań retrospektywnych i dlatego należy je traktować jako niepewne. Niektóre doniesienia

wskazują, że ONJ dotyczy mniej niż 1% leczonych pacjentów. Ryzyko wystąpienia tego powikłania rośnie z czasem trwania terapii [10]. W jednym z doniesień średnia liczba podań bisfosfonianu dla pacjentów z ONJ wynosiła 35 (13–68 infuzji), a dla całej populacji 15 (6–78) [11]. Martwicę kości szczęk opisywano przede wszystkim u pacjentów leczonych bisfosfonianami II i III generacji. Najczęściej występuje po zastosowaniu najsilniej działającego leku — kwasu zoledronowego [11].

Nie ma jednoznacznych kryteriów pozwalających rozpoznać martwicę kości po leczeniu bisfosfonianami. Rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu obszarów odsłoniętej, zmienionej martwiczo kości najczęściej w związku z przebyłym zabiegiem chirurgicznym. W przedstawionym przypadku zmiana pojawiła się po 3 miesiącach po ekstrakcji zęba i po długim okresie stosowania bisfosfonianów (łącznie terapia doustna i dożylna trwała ponad 4 lata).

W zestawieniu Ruggiero, obejmującym 63 przypadki, większość zmian (86%) wystąpiła po różnego rodzaju zabiegach stomatologicznych i najczęściej dotyczyła żuchwy [12]. Zmiany pojawiały się zwykle po kilku miesiącach od interwencji chirurgicznej, u części pacjentów powstały bez wcześniejszego urazu. Zwykle w krótkim czasie dołącza się ból związany z infekcją lub otarciem sąsiednich tkanek miękkich przez nierówną powierzchnię odsłoniętej kości. Czasami oczywiste objawy są poprzedzone przez objawy niespecyficzne, takie jak utrudnione gojenie po zabiegach stomatologicznych, wcześniej niewystępujące choroby przyzębia, patologiczna ruchomość zębów, ból o niewyjaśnionej etiologii.

W przypadku podejrzenia ONJ należy wykonać zdjęcia tomograficzne i pantomograficzne w celu wykluczenia innego podłoża zmian (np. torbiel, ząb zatrzymany). Nie ma jednoznacznych cech radiologicznych charakterystycznych dla ONJ. Najczęściej opisywane są zmiany osteolityczne. Wczesne zmiany są mało widoczne [13]. Nie zaleca się wykonywania otwartych biopsji, gdyż wiąże się to z ryzykiem nasilenia zmian martwiczych w kości. W przypadku podejrzenia przerzutów przy wykonywaniu biopsji należy koniecznie skierować część pobranego materiału do badania bakteriologicznego, bowiem powikłania bakteryjne są bardzo częste w tym schorzeniu.

W opisywanym przypadku chora początkowo trafiła na oddział laryngologiczny, gdzie podejrzewano, że zmiana w szczęce jest przerzutem raka piersi i dlatego pobrano materiał do badania histologicznego. W badaniu tym nie potwierdzono przerzutowego charakteru zmiany.

U chorych z martwicą kości szczęk zaleca się stosowanie leczenia zachowawczego. Należy zwrócić uwagę pacjentów na konieczność szczególnej higieny jamy ustnej. Do zabiegów higienicznych należy używać miękkiej szczoteczki, a następnie płukać jamę ustną 2-procentowym roztworem chlorheksydyny, a w okresach zaostrze-

nia stosować doustną antybiotykoterapię. Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że antybiotykiem z wyboru jest penicylina, często również zaleca się amoksycylinę z kwasem klawulanowym [14].

W miarę możliwości należy unikać interwencji chirurgicznych mogących wywołać nasilenie zmian. Próby usuwania martwiczo zmienionych fragmentów kości kończyły się niepowodzeniem, gdyż linie cięcia przebiegały przez tkanki niedostatecznie ukrwione i było to powodem utrudnionego gojenia i rozszerzenia pól martwiczych. Czasem istnieje konieczność wygładzenia powierzchni odsłoniętej kości, by zapobiec mechanicznym urazom sąsiednich tkanek miękkich.

W przypadku konieczności interwencji chirurgicznej ważne jest, by stosować antybiotyk przed zabiegiem oraz przez 10 dni po takim zabiegu.

Nie ma dowodów potwierdzających celowość przerwania terapii bisfosfonianem. Nie stwierdzono, by odstawienie tych leków wpływało na przebieg ONJ [15]. Zaleca się natomiast przerwanie leczenia bisfosfonianem u pacjentów bez ONJ, u których istnieje konieczność wykonania ekstrakcji zębów lub innych zabiegów chirurgicznych w obrębie kości. Przerwa w stosowaniu bisfosfonianów powinna wynosić co najmniej 2 miesiące. W miarę możliwości lepiej jednak stosować leczenie zachowawcze pozwalające uniknąć ekstrakcji.

Leczenie bisfosfonianami (również osteoporozy) stanowi przeciwwskazanie do stosowania implantów. Opisywano przypadki niepowodzeń w tej grupie pacjentów. Pacjentom rozpoczynającym leczenie bisfosfonianami należy zalecić kontrolne badania stomatologiczne. W przypadku konieczności wykonania ekstrakcji należy, w miarę możliwości, odroczyć stosowanie bisfosfonianów do czasu całkowitego wygojenia się zmian po przebyłym zabiegu.

Pacjentów leczonych bisfosfonianami powinno się kierować na kontrolne badania stomatologiczne co 3–4 miesiące.

Chociaż nie ma jednoznacznych kryteriów pozwalających rozpoznać martwicę kości szczęk po leczeniu bisfosfonianami, wiele czynników wskazuje, że tak było w przedstawionym przypadku, gdyż:

- martwica kości pojawiła się po długotrwałej terapii;
- zmiany powstały 3 miesiące po zabiegu chirurgicznym;
- badanie histologiczne nie potwierdziło przerzutowego charakteru zmian;
- w badaniach radiologicznych stwierdzono maszyną destrukcję kości;
- zmiana nie goiła się przez wiele tygodni pomimo prawidłowej opieki stomatologicznej;
- u pacjentki stwierdzano również inne czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęk: podeszły wiek, zaburzenia w układzie krzepnięcia, wcześniejsze stosowanie leków steroidowych.

## Podsumowanie

Martwica kości szczęk nie jest częstym powikłaniem leczenia bisfosfonianami, ale jej wystąpienie dramatycznie pogarsza jakość życia pacjentów. Przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami konieczne jest badanie stomatologiczne, które należy powtarzać co 3–4 miesiące. Bardzo ważna jest współpraca onkologów i stomatologów, by zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia tego przykrego powikłania, a w przypadku pojawienia się martwicy kości konieczne jest wspólne prowadzenie optymalnego dla pacjenta leczenia.

Szczegółowe wytyczne *Summary Guidelines* można znaleźć na stronie internetowej [www.jopasco.org](http://www.jopasco.org) (January 2006 Issue).

## Piśmiennictwo

- Hillner B.E., Ingle J.N., Rowan T., Chlebowski R.T. i wsp. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4042–4057.
- Reszka A.A., Rodan G.A. Mechanism of action of bisphosphonates. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2003; 1: 45–52.
- Drosik K., Krzakowski M., Jarosz J. i wsp. Bisfosfoniany w zapobieganiu i kontroli zdarzeń kostnych u chorych z przerzutami nowotworów złośliwych do kości. *Onkol. Prakt. Klin.* 2006; 4: 152–164
- Marx R.E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J. Maxillofac. Surg.* 2003; 61: 1115–1117.
- Pogrel M.A. Bisphosphonates and bone necrosis. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2004; 62: 391–392.
- Badros A., Weikel D., Salama A. i wsp. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: Clinical features and risk factors. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 945–952.
- Mignogna M.D., Lo Russo L. Osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 1475–1477.
- Wood J., Bonjeean K., Ruetz S. i wsp. Novel antiangiogenic effect of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 302: 1055–1061.
- Fournier P., Boissier S., Filleur S. i wsp. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res.* 2002; 62: 6538–6544.
- Durie B.G.M., Katz M., Croweley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 99–102.
- Bamias A., Kastiris E., Bamia C. i wsp. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8580–8587.
- Ruggiero S.L., Mehrotra B., Rosenberg T.J. i wsp. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2004; 62: 527–534.
- Migliorati C.A., Schubert M.M., Peterson D.E., Seneda L.M. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone. *Cancer* 2005; 104: 83–93.
- Rugiero S., Gralow J., Marx R.E. i wsp. Practical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J. Oncol. Practice* 2006; 2: 7–14.
- Lenz J.H., Steiner-Krammer B., Schmidt W. i wsp. Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates? *J. Maxillofac. Surg.* 2005; 33: 395–403.