

ABSTRACT

Orale komplikasjoner ved moderne kreftbehandling

Nærmere fire av ti personer vil få kreft en eller annen gang i livet. Kreftbehandling er i dag mer komplisert, aggressiv og individuelt tilpasset enn tidligere. Dette medfører nye og større utfordringer også for tannhelsepersonell. Dødeligheten er stabil eller svakt fallende, noe som innebærer at flere av dem som får kreft, overlever sykdommen og vil dø av andre årsaker. Tannhelsepersonell vil derfor møte flere kreftoverlevende som trenger langtidsoppfølging, med henblikk på forebyggelse og håndtering av orale komplikasjoner og sen effekter. Nye intensive behandlingsregimer fører også til at flere kreftpasienter lever lenger med sin sykdom. Bivirkningsprofilen til mange av de nye kreftmedisinene er mindre klarlagt. Sjelden registreres orale komplikasjoner i kreftstudier ved utprøving av nye medisiner. Dette fører til usikkerhet når det gjelder årsakssammenheng mellom orale bivirkninger og kreftbehandlingen. Mistanke om medikamentrelatert oral bivirkning hos kreftpasient bør derfor rapporteres til nasjonale legemiddelverk. Tannhelsepersonell er sjelden inkludert i behandlingsteamet rundt pasienter med kreft utenfor hode-hals-området. Dette på tross av at orale komplikasjoner forekommer hos opptil 40 % av disse pasientene. Kontinuerlig oppdatering av kunnskap innen onkologisk odontologi er nødvendig, og denne artikkelen fokuserer på de viktigste bivirkninger på kort og lang sikt ved moderne kreftbehandling.

Orale komplikasjoner ved moderne kreftbehandling

Bente Brokstad Herlofson, associate professor, ph.d., Department of oral surgery and oral medicine, Faculty of Dentistry, University of Oslo, Norway, and Department of maxillofacial surgery and Hospital Dentistry, Oslo University Hospital, Radiumhospitalet, Norway

Kristine Løken, tandlæge, Department of maxillofacial surgery and Hospital Dentistry, Oslo University Hospital, Radiumhospitalet, Norway

Geir Støre, professor, ph.d., Department of maxillofacial surgery and Hospital Dentistry, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Norway, and Institute of Clinical Dentistry, Faculty of Health Sciences, University of Tromsø, Norway

Kreftbehandling i dag er svært avansert og består av kirurgi, stråleterapi, stamcelletransplantasjon, medikamentell behandling og ofte en kombinasjon av disse. Dette medfører nye og større utfordringer, også for tannhelsepersonell (1,2). Tabell 1 og 2 viser orale komplikasjoner ved ulike former for kreftbehandling, inkludert nye og målrettede medikamenter. National Cancer Institute (www.cancer.gov/) i USA angir følgende estimater når det gjelder frekvens av orale komplikasjoner: 10 % ved adjuvant kjemoterapi, 40 % ved kurativ kjemoterapi, 80 % ved stamcelletransplantasjon og 100 % ved hode-hals-bestråling der munnhulen er involvert.

Kirurgi

Kirurgi, som er den viktigste behandlingsform ved hode- og halskreft, kan føre til kosmetiske og funksjonelle komplikasjoner med uttalt effekt på pasientenes livskvalitet.

Tumoricid strålebehandling

Høydose tumoricid strålebehandling (≥ 60 Gy) er den viktigste ikke-kirurgiske behandling for kreft i hode- og halsregionen. Stråleindusert skade skiller seg blant annet fra cytotatika-induserte forandringer ved at bestrålt vev viser mer permanent skade.

Medikamentell behandling

Tidligere var medikamentell kreftbehandling ensbetydende med cytotoxisk kjemoterapi, altså cellegiftbehandling med kombinasjon av mange typer cytotatika. Nyutviklede kreftmedikamenter, med målrettet effekt på cellereceptornivå er nå tilgjengelig, og stadig flere er under utprøving (Tabell 2). Dette gir pasienter med avansert kreftsykdom nye livsforlengende behandlingsmuligheter,

EMNEORD

Cancer therapy;
mucositis;
xerostomia;
trismus;
osteonecrosis

Orale komplikasjoner ved kreftbehandling

Komplikasjon/bivirkning	Kort sikt		Lang sikt	
	Stråling	Cytostatika	Stråling	Cytostatika
Mucositt	+	+	-	-
Infeksjon	+	+	+	-
Xerostomi	+	+	+	+(?)
Spyttkjerteldysfunksjon	+	+	+	+(?)
Smaksforstyrrelser	+	+	+	+(?)
Smerte	+	+	+(?)	-
Blødning	+	+	-	-
Neuropati	-	+	-	-
Karies	-	-	+	+(?)
Periodontal sykdom	-	-	+	+(?)
Fibrose og atrofi	-	-	+	-
Trismus	-	-	+	-
Osteoradionekrose	-	-	+	-
Dentale og skeletale vekstforstyrrelser (barn)	-	-	+	+
Ny primær kreftsykdom	-	-	+	-

TABELL 1. Orale komplikasjoner og bivirkninger på kort og lang sikt relatert til strålebehandling mot kreft i hode-hals-regionen og cytostatikabruk i kreftbehandling (modifisert etter ref. 2).

TABLE 1. Oral complications and side-effects in short and long term related to radiation against head-and-neck cancer, and chemotherapy in cancer treatment (modified after ref. 2).

men medikamentene har også bivirkningsprofiler som kan påvirke pasientenes livskvalitet (3,4).

Allogen stamcelletransplantasjon

Transplantasjon av stamceller fra donor (allogen) brukes i behandlingen av forskjellige lymfocytiske kreftsykdommer. I løpet av de siste 25 år har antall pasienter som har fått slik behandling, økt samtidig med forbedret overlevelsesfrekvens. Dette fordrer økt fokus og håndtering av langtidskomplikasjoner, som kronisk *graft versus host sykdom* (GVHD) og risiko for utvikling av nye maligne sykdommer (5). Akutt GVHD utvikles iløpet av de første 100 dagene av behandlingen, mens kronisk etter 100 dager. Kronisk GVHD forekommer hos mellom 60-80 % av langtids overlevende etter stamcelletransplantasjon og mistenkes å være en potensiell risikofaktor for utvikling av plattepitelcarcinom på hud og i munnhule.

Orale komplikasjoner på kort sikt

På kort sikt er oral mukositt (OM) den mest problematiske orale bivirkning ved stråleterapi og medikamentell kreftbehandling.

Oral mukositt

De fleste nye kreftpasienter vil ha en risiko på mellom 20 % og 49 % for å utvikle oral ulcerøs mukositt (OM) en eller annen gang iløpet av behandlingen. OM defineres som en inflammatorisk prosess i oral mucosa som en konsekvens av en kompleks kaskade av biologiske hendelser der spesifikke transkripsjonsfaktorer (som for eksempel NF-kB) og inflammatoriske mediatorer (som for eksempel COX-2) synes å ha stor betydning (6,7).

Orale komplikasjoner på lang sikt

De viktigste og alvorligste komplikasjonene på lang sikt ved kreftbehandling generelt er spyttkjerteldysfunksjon, med xerostomi, trismus, risiko for utvikling av osteoradionekrose og medikamentrelatert osteonekrose, samt dentale og skeletale vekstforstyrrelser ved behandling av barn og unge (Fig. 1) (8).

Spyttkjerteldysfunksjon/xerostomi

Spyttkjertelhypofunksjon (objektivt påvist redusert salivasekresjon) og xerostomi (subjektiv følelse av munntørrehet) er

Medikamentrelaterte bivirkninger

Preparat; generisk navn (salgsnavn)	Behandlingsindikasjon	Virkningsmekanisme	Type bivirkninger
Bevacizumab (Avastin®)	Kolorektalkreft, brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, nyrecellekreft	Hemmer binding av vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF) til sine reseptorer	Stomatitt Nedsatt smakssans Blødning Nedsatt sårtilheling Osteonekrose i kjeven
Denosumab (Prolia®) (Xgeva®)	Prostatakreft med økt risiko for brudd Forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos voksne pasienter med skjelettmetastaser fra solide tumores.	Hemmer osteoklastisk benresorpsjon	Infeksjon Osteonekrose i kjeven
Letrozol (Femara®)	Hormonreseptor-positiv brystkreft	Hemmer aromataseenzymet ved kompetitiv binding	Stomatitt Munntørret
Zoledronsyre (Zometa®) Pamidronsyre (Aredia®)	Forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos pasienter med utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet	Hemmer osteoklastisk benresorpsjon	Osteonekrose i kjeven Bensmerte Stomatitt Munntørret Nedsatt smakssans
Imatinib (Glivec®)	Kronisk myelogen leukemi (KML), akutt lymfoblastisk leukemi (ALL), gastrointestinal stromal tumor (GIST)	Hemmer tyrosinkinasereseptorer	Munntørret Smaksforstyrrelser Stomatitt Sår i munnen
Sunitinib (Sutent®)	Gastrointestinal stromal tumor (GIST), nyrecellekreft	Hemmer flere tyrosinkinasereseptorer som deltar i tumorvekst, neoangiogenese og metastatisk progresjon av kreft	Stomatitt Munntørret Munnsmerter Glossodyn Nedsatt/manglende smakssans Tørre og sprukne lepper Blødning Redusert sårtilheling Osteonekrose i kjeven Oralt ubehag
Everolimus (Afinitor®)	Nyrecellekreft	Hemmer aktiviteten av mTOR	Stomatitt Smaksforstyrrelser Munntørret

TABELL 2. Bivirkninger og komplikasjoner av betydning for oral helse relatert til nye og målrettede medikamenter benyttet i kreftbehandling rapportert i preparatomtaler og referansene 3, 4, 15.

TABLE 2. Oral side-effects and complications related to new and targeted agents used in cancer treatment and reported in SPC's and references 3, 4, 15.

velkjente bivirkninger under og etter strålebehandling av hodetalskreft. I en systematisk litteraturgjennomgang er det rapportert en xerostomiprevalens på mellom 73-85 % fra én måned til mer enn to år etter endt strålebehandling (9).

Trismus

Trismus defineres som en tonisk kontraksjon av tyggemusklene med redusert gapeevne som resultat. En trismusprevalens på mellom 5 % og 38 % av pasienter som får stråling mot hodetalskreft er rapportert, og variasjonene skyldes sannsynligvis fravær av ensartede kriterier for definisjon av trismus. En interincisalavstand på 35 mm er derfor foreslått som "cut-off"-

grense for trismus (10). Strålebehandling som involverer kjeveledd, pterygoideus- og massetermuskulatur, samt stråledose over 60 Gy, fører til degenerasjon og fibrose av tyggemusklene og kjeveledd med trismus som resultat (11). Dette fører igjen til økt morbiditet med tyggeproblemer som reduserer næringsinntak, vanskeliggjør tale og munnhygiene. Redusert evne til å spise i sosiale lag øker risikoen for sosial isolasjon og reduserer pasientenes livskvalitet.

Osteoradionekrose

Osteoradionekrose (ORN) er karakterisert ved et ikke tilhørende område med eksponert ben som har persistert i minst seks

Dentale utviklingsforstyrrelser



FIG. 1. Dentale utviklingsforstyrrelser hos to voksne kreftoverlevende behandlet med cytostatika for akutt lymfatisk leukemi og som deltar i en pågående tverrfaglig ph.d.-studie om langtidsfølger av kreftbehandling i barne- og ungdomsalder (Wilberg P, Herlofson BB). A: Mikrodonti på tann 37 (også 47) hos 30 år gammel mann behandlet i 2-3 års alder. B: Mineraliseringsforstyrrelser på flere tenner i form av furer og groper hos 18 år gammel mann behandlet fra 2,5 års alder over tre perioder (foto Wilberg P).

FIG. 1. Dental developmental disturbances in two adult cancer survivors treated with chemotherapy for acute lymphatic leukemia at young age. Both are included in an ongoing interdisciplinary PhD study regarding long-term side-effects of cancer treatment in children and youths (Wilberg P, Herlofson BB). A: Microdontia on tooth 37 (and 47) in a man aged 30 treated by age 2-3. B: Mineralisation disturbances of several teeth in an 18 year old man treated from age 2.5 and with three cycles (photo Wilberg P).

KLINISK RELEVANS OG HOVEDBUDSKAP



Kreftpasienter lever i dag lenger med sin sykdom, og dette nødvendiggjør økt kunnskap hos alle tannleger om orale bivirkninger på kort og lang sikt ved kreft og kreftbehandling. Kompliserte og langvarige behandlingsregimer fordrer medisinsk-odontologisk tverrfaglig samarbeid, for å kunne ivareta pasientenes orale helse på en best mulig måte.

- Moderne kreftbehandling er mer aggressiv og individuelt tilpasset enn tidligere, og bivirkningsprofilen er ofte mer komplisert og vanskelig å forutsi, både med tanke på nye medikamenter og behandlingsregimer.
- Tannhelsepersonell må forvente å bli eksponert for nye orale problemstillinger og oppfølging av kreftpasienter, som lever lenger med sin sykdom på grunn av mer effektiv og nyere kreftbehandling.
- Kontinuerlig faglig oppdatering innen odontologisk onkologi er nødvendig.

Kjeveosteonekrose



FIG. 2. Kjeveosteonekrose (ONJ) med eksponert ben i maxilla etter fjernelse av rotrester (26,27) hos 67 år gammel nyrekreftpasient med spredning til skjelettet behandlet med zoledronsyre og sunitinib. Totalt fått 19 zoledronsyre-infusjoner, 6 før ekstraksjonen. A: Ved seponering av zoledronsyre og oppstart med 50 mg sunitinib daglig i 4 ukers kurer med 2 ukers pause mellom kurene. B: 6 måneder senere; litt større defekt og mer lettblødende mucosa. Pasienten rapporterer i tillegg økt sårhet i munnen mot slutten av hver sunitinib kur. C: Progresjon av eksponert ben 18 måneder etter seponering av zoledronsyre og fortsatt under behandling med sunitinib. Kombinasjon av bisfosfonat og sunitinib synes å øke risiko for ONJ og kan forverre etablert ONJ (4).

FIG. 2. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) with exposed bone in the maxilla after removal of two fractured teeth (26,27) in a 67 year old man with renal metastatic cancer treated with zoledronic acid and sunitinib. He received 19 zoledronic acid infusions, 6 before extraction. A: Zoledronic acid was seponated and sunitinib therapy was initiated with 50 mg daily for 4 weeks with 2 weeks break in between treatments. B: 6 months later; slightly bigger osteonecrotic defect with mucosal bleeding. Patient reports increased oral soreness at the end of every sunitinib treatment. C: Progression of exposed bone 18 months after seponation of zoledronic acid, still on sunitinib therapy. A combination of zoledronic acid and sunitinib seems to increase the risk for ONJ, and might even worsen established ONJ (4).

måneder hos kreftpasient behandlet med ioniserende stråling (12). ORN er assosiert med smerte og morbiditet og krever i avanserte stadier kirurgisk reseksjon og rekonstruksjon. Risiko for ORN øker med stråledose over 60 Gy, tidligere kreftreseksjon, dårlig tannstatus og tannekstraksjoner utført etter endt strålebehandling (13).

Medikamentrelatert osteonekrose

Siden 2003 har osteonekrose i kjevene (ONJ) blitt assosiert med bruk av bisfosfonater i behandlingen av kreftpasienter med skjelettmetastaser og av pasienter med osteoporose. Foreløpig baseres diagnostikk av bisfosfonatrelatert kjeveosteonekrose (BRONJ) av kliniske funn og defineres som tilstedeværelse av nekrotisk ben i over 6-8 uker hos en pasient som behandles eller er behandlet med bisfosfonater, og som ikke har fått stråling mot hode-hals-området (14). Prevalensen av ONJ hos kreftpasienter som får intravenøst administrert bisfosfonat, beskrives i litteraturen å ligge mellom 3 og 12 % og mindre enn 1 % hos osteoporosepasienter som bruker bisfosfonat per oralt. Tallene er basert på retrospektive studier og kan være biased i måten ONJ tilfellene ble diagnostisert. Bisfosfonater ligger på overvåkingslisten til Legemiddelverket i de nordiske land, og helsepersonell oppfordres til å rapportere alle tilfeller av ONJ. I den senere tid er det rapportert ONJ tilfeller hos kreftpasienter som behandles med andre medikamenter, inkludert antiangiogene og nyutviklede antiresorptive medikamenter (Fig. 2, Tabell 2) (4,15). Disse preparatene studeres intensivt til bruk innen onkologi og andre applikasjoner, og økt bruk av disse kan forventes i nær fremtid.

Medikamentrelatert osteonekrose

Et av de nye antiresorptive medikamentene, denosumab (Tabell 2), administreres i form av en subkutan injeksjon. Preparatet er nylig blitt godkjent til behandling av osteoporose og bruddrisiko ved prostatakreft (Prolia®, 60 mg, 2 ganger i

året) og i behandlingen av skjelettmetastaser hos kreftpasienter med solide tumores (Xgeva®, 120 mg hver 4 uke). Tannhelsepersonell gjøres oppmerksom på at infeksjon og osteonekrose i kjeven er rapporterte bivirkninger ved denosumabbehandling, hovedsakelig hos kreftpasienter.

Konklusjon

Kreftpasienter lever lenger med sin sykdom ettersom nye og intensive medikamentelle behandlingsregimer implementeres. Tannhelsepersonell må derfor være innstilt på å øke sin kunnskap om orale problemstillinger ved kreft og kreftbehandling for å kunne bidra til en optimal og helhetlig kreftomsorg. Mer forskning er nødvendig, spesielt for å bedre dokumentasjon på orale bivirkninger på lang sikt ved medikamentell kreftbehandling.

ABSTRACT (ENGLISH)

////////////////////////////////////

Oral complications in modern cancer therapy

The current trend in modern advanced cancer treatment involves a complex and aggressive approach, applying a spectrum of modalities, ranging from surgery and radiotherapy to new chemo- and immunotherapy. All these treatments generate risks of oral complications and side effects. The dental team, in seeking to improve the quality of life for the patient, also has to meet this challenge in relation to the prophylaxis, diagnosis and treatment of such compromised patients.

This report describes a survey of the current cancer treatment regimens and their effect on oro-facial tissues.

Referanser

- Hong CH, Napeñas JJ, Hodgson BD et al. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Support Care Cancer* 2010;18:1007-21.
- Herlofson BB, Løken K. Hvordan påvirkes munnhulen av kreftbehandling? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006;126:1349-52.
- Sonis S, Treister NT, Chawla S et al. Preliminary characterization of oral lesions associated with inhibitors of mammalian target of rapamycin in cancer patients. *Cancer* 2010;116:210-5.
- Hoefert S, Eufinger H. Sunitinib may raise the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: presentation of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110:463-9.
- Demarosi F, Lodi G, Carrassi A et al. Oral malignancies following HSCT: graft versus host disease and other risk factors. *Oral Oncol* 2005;41:865-77.
- Sonis ST. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol* 2009;45:1015-20.
- Cheng KK, Leung SF, Liang RH et al. Severe oral mucositis associated with cancer therapy: impact on oral functional status and quality of life. *Support Care Cancer* 2010;18:1477-85.
- Allen G, Logan R, Gue S. Oral manifestations of cancer treatment in children: a review of the literature. *Clin J Oncol Nurs* 2010;14:481-90.
- Jensen SB, Pedersen AML, Vissink A et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer* 2010;18:1039-60.
- Dijkstra PU, Kalk WW, Roodenburg JL. Trismus in head and neck oncology: a systematic review. *Oral Oncol* 2004;40:879-89.
- Wranciz P, Herlofson BB, Evensen JF et al. Prevention and treatment of trismus in head and neck cancer: a case report and a systematic review of the literature. *Scand J Pain* 2010;1:84-8.
- Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983;41:283-8.
- Peterson DE, Doerr W, Hovan A et al. Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer* 2010;18:1089-98.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67 (Suppl 5):S2-12.
- Migliorati CA, Covington JS 3rd. New oncology drugs and osteonecrosis of the jaw (ONJ). *J Tenn Dent Assoc* 2009;89:36-8.