

Orala komplikationer vid modern cancerbehandling

SAMMANFATTAT Cancerpatienter lever i dag längre med sin sjukdom. Det gör det nödvändigt med ökad kunskap hos alla tandläkare om orala biverkningar på kort och lång sikt vid cancer och cancerbehandling. Komplicerade och långvariga behandlingsformer kräver ett medicinskt-odontologiskt tvärvetenskapligt samarbete för att patienternas orala hälsa ska kunna tas till vara på bästa möjliga sätt.

Accepterad för publicering 6 maj 2011

Närmare fyra personer av tio kommer att få cancer förr eller senare i livet. Cancerbehandling är i dag mer komplicerad, mer aggressiv och mer individuellt anpassad än tidigare. Detta innebär nya och större problemställningar också för tandvårdspersonal. Dödligheten är stabil eller svagt fallande, något som betyder att flera av de som får cancer överlever sjukdomen och kommer att dö av andra orsaker. Tandvårdspersonal kommer därför att komma i kontakt med fler som har överlevt cancer och som behöver långtidsuppföljning avseende förebyggande åtgärder och hantering av orala komplikationer och seneffekter. Nya intensiva behandlingsformer leder också till att fler cancerpatienter lever längre med sin sjukdom.

Biverkningsprofilen för många av de nya cancermedicinerna är inte fullt klarlagd. Det är sällan orala komplikationer registreras i cancerstudier vid utprovning av nya mediciner. Detta leder till osäkerhet när det gäller orsakssammanhang mellan orala biverkningar och cancerbehandlingen. Misstanke om läkemedelsrelaterad oral biverkning hos en cancerpatient bör därför rapporteras till Läkemedelsverket.

Tandvårdspersonal ingår sällan i behandlingsteamet runt patienter med cancer utanför

huvud-halsområdet. Detta trots att orala komplikationer förekommer hos upp till 40 procent av dessa patienter. Kontinuerlig uppdatering av kunskap inom onkologisk odontologi är nödvändig, och denna artikel fokuserar på de viktigaste biverkningarna på kort och lång sikt vid modern cancerbehandling.

DAGENS CANCERBEHANDLING

Cancerbehandling i dag är mycket avancerad och består av kirurgi, strålterapi, stamcellstransplantation, behandling med läkemedel och ofta en kombination av dessa. Detta innebär nya och större problemställningar också för tandvårdspersonal [1, 2]. Tabell 1 och 2 visar orala komplikationer vid olika former för cancerbehandling, inklusive nya och målinriktade läkemedel. National Cancer Institute (www.cancer.gov/) i USA anger följande uppskattningar när det gäller frekvensen av orala komplikationer: 10 procent vid adjuvant kemoterapi, 40 procent vid kurativ kemoterapi, 80 procent vid stamcellstransplantation och 100 procent vid bestrålning av huvud-halsregionen där munhålan omfattas.

Kirurgi

Kirurgi, som är den viktigaste behandlingsformen vid huvud-halscancer, kan leda till kosmetiska och funktionella komplikationer med uttalad effekt på patienternas livskvalitet.

Strålbehandling av tumörer

Strålbehandling av tumörer med höga doser (≥ 60 Gy) är den viktigaste icke-kirurgiska behandlingen av cancer i huvud-halsregionen. Strålinducerad skada skiljer sig bland annat från cytostatikainducerade förändringar genom att bestrålad vävnad uppvisar mer permanent skada.

Läkemedelsbehandling

Tidigare innebar cancerbehandling med läkemedel cytotoxisk kemoterapi, alltså cellgiftsbehandling med en kombination av många slags cytostatika. Nyutvecklade cancermediciner, med målinriktad effekt på cellreceptornivå finns nu tillgängliga, och hela tiden provas fler (tabell 2). Detta ger patienter med avancerad cancersjukdom nya livsförlängande behandlingsmöjligheter.

Bente Brokstad Herlofson

assoc prof, odont dr, PhD, Avd för oral kirurgi och oral medicin, Det odontologiska fakultet, Universitetet i Oslo; Oslo universitetssjukhus, avd för kjevekirurgi och sykehusodontologi, Radiumhospitalet, Norge
E-post: b.b.herlofson@odont.uio.no

Kristine Løken

sjukhustandläkare, Oslo universitetssjukhus, avd för kjevekirurgi och sykehusodontologi, Radiumhospitalet, Norge

Geir Støre

prof, med dr, odont dr, PhD, Universitetet i Oslo, avd för kjevekirurgi och sykehusodontologi, Rikshospitalet; Inst för klinisk odontologi, Det helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Tromsø, Norge

»Kontinuerlig uppdatering av kunskap inom onkologisk odontologi är nödvändig ...«

TABELL 1. Orala komplikationer och biverkningar på kort och lång sikt i samband med strålbehandling mot cancer i huvud-halsregionen och cytostatikaanvändning i cancerbehandling (modifierat efter referens 2).

Komplikation/biverkning	Kort sikt		Lång sikt	
	Strålning	Cytostatika	Strålning	Cytostatika
Mukositis	+	+	-	-
Infektion	+	+	+	-
Xerostomi	+	+	+	+(?)
Spottkörteldysfunktion	+	+	+	+(?)
Smakstörningar	+	+	+	+(?)
Smärta	+	+	+(?)	-
Blödning	+	+	-	-
Neuropati	-	+	-	-
Karies	-	-	+	+(?)
Parodontal sjukdom	-	-	+	+(?)
Fibros och atrofi	-	-	+	-
Trismus	-	-	+	-
Osteonekros	-	-	+	-
Dentala och skelletala växtstörningar (barn)	-	-	+	+
Ny primär cancersjukdom	-	-	+	-

TABELL 2. Biverkningar och komplikationer av betydelse för oral hälsa i samband med nya och målinriktade läkemedel använda i cancerbehandling (rapporterat i preparatöversikter och referenserna 3, 4, 15).

Preparat: generiskt namn (försäljningsnamn)	Behandlingsindikation	Verkningsmekanism	Typ av biverkningar
Bevacizumab (Avastin®)	Kolorektal cancer, bröstcancer, icke-småcellig lungcancer, njurcellscancer	Hämmar bindning av vaskulär endotelial växtfaktor (VEGF) till sina receptorer	Osteonekros i käken Stomatit Nedsatt smakkänsla Blödning Nedsatt sårhäkning
Denosumab (Prolia®) (Xgeva®)	Prostatacancer med ökad risk för brott Förebygning av skelettrelaterade händelser hos vuxna patienter med skelettmetastaser från solida tumörer	Hämmar osteoklastisk benresorption	Osteonekros i käken Infektion
Letrozol (Femara®)	Hormonreceptor-positiv bröstcancer	Hämmar aromatasenzymet vid kompetitiv bindning	Stomatit Muntorrhet
Zoledronsyra (Zometa®) Pamidronsyra (Aredia®)	Förebygning av skelettrelaterade händelser hos patienter med utbredd cancersjukdom som omfattar skelettet	Hämmar osteoklastisk benresorption	Osteonekros i käken Bensmärta Stomatit Muntorrhet Nedsatt smakkänsla
Imatinib (Glivec®)	Kronisk myelogen leukemi (KML), akut lymfoblastisk leukemi (ALL), gastrointestinal stromacellstumör (GIST)	Hämmar tyrosinkinasreceptorer	Muntorrhet Smakstörningar Stomatit Sår i munnen
Sunitinib (Sutent®)	Gastrointestinal stromacellstumör (GIST), njurcellscancer	Hämmar fler tyrosinkinasreceptorer som deltar i tumörväxt, neoangiogenes och metastatisk progression av cancer	Stomatit Muntorrhet Munsmärtor Glossodyn Nedsatt/bristande smakkänsla Torra och spruckna läppar Blödning Reducerad sårhäkning Osteonekros i käken Oralt obehag
Everolimus (Afinitor®)	Njurcellscancer	Hämmar aktiviteten av mTOR	Stomatit Smakstörningar Muntorrhet

»Nytvecklade cancermediciner, med målinriktad effekt på cellreceptornivå finns nu tillgängliga, och hela tiden provas fler.«

ter, men medicinerna har också biverkningsprofiler som kan påverka patienternas livskvalitet [3, 4].

Allogen stamcellstransplantation

Transplantation av stamceller från donator (allogen) används vid behandlingen av olika lymfocytikulära cancersjukdomar. Under de senaste 25 åren har antalet patienter som fått denna typ av behandling ökat, samtidigt som överlevnadsfrekvensen har förbättrats. Detta kräver ökad fokus och hantering av långtidskomplikationer, som kronisk GVHD (*graft versus host disease*) och risk för utveckling av nya maligna sjukdomar [5]. Akut GVHD utvecklas under de första 100 dagarna av behandlingen, kronisk efter 100 dagar. Kronisk GVHD förekommer hos mellan 60 och 80 procent av långtidsöverlevare efter stamcellstransplantation och misstänks vara en potentiell riskfaktor för utveckling av plattepitelkarcinom på hud och i munhåla.

ORALA KOMPLIKATIONER PÅ KORT SIKT

På kort sikt är oral mukositis (OM) den mest problematiska orala biverkningen vid strålterapi och cancerbehandling med läkemedel.

Oral mukositis

De flesta nya cancerpatienter har en risk på mellan 20 och 49 procent för att utveckla oral ulcerös mukositis (OM) en eller annan gång under behandlingen. OM definieras som en inflammationsliknande process i oral mukosa som en konsekvens av en komplex kaskad av biologiska händelser, där specifika transkriptionsfaktorer (till exempel NF- κ B) och inflammatoriska mediatorer (till exempel COX-2) tycks ha stor betydelse [6, 7].

ORALA KOMPLIKATIONER PÅ LÅNG SIKT

De viktigaste och allvarligaste komplikationerna på lång sikt vid cancerbehandling generellt är spottkörteldysfunktion, med xerostomi, trismus, risk för att utveckla osteoradionekros och läkemedelsrelaterad osteonekros, samt dentala och skelletala mineraliserings- och/eller växtstörningar (figur 11) vid behandling av barn och unga [8, figur 1, 11].

Spottkörteldysfunktion/xerostomi

Spottkörtelhypofunktion (objektivt påvisad reducerad salivsekretion) och xerostomi (subjektiv känsla av muntorrhet) är välkända biverkningar

under och efter strålbehandling av huvud-halscancer. I en systematisk litteraturgenomgång har man rapporterat en xerostomiprevalens på mellan 73 och 85 procent från en månad till mer än två år efter avslutad strålbehandling [9].

Trismus

Trismus definieras som en tonisk kontraktion av tuggmusklerna med reducerad gapförmåga som resultat. En trismusprevalens på mellan 5 och 38 procent av patienter som får strålning mot huvud-halscancer har rapporterats. Variationerna beror sannolikt på frånvaro av likartade kriterier för definitionen av trismus. Ett avstånd mellan incisiverna på 35 mm har därför föreslagits som »cut-off«-gräns för trismus [10]. Strålbehandling som omfattar käkled, pterygoideus- och massetermuskulatur samt stråldoser över 60 Gy leder till degeneration och fibros av tuggmuskler och käkled med trismus som resultat [11]. Detta leder igen till ökad morbiditet med tuggproblem som reducerar näringsintaget, försämrar tal och munhygien. Minskad förmåga att äta i sociala sammanhang ökar risken för social isolation och reducerar patienternas livskvalitet.

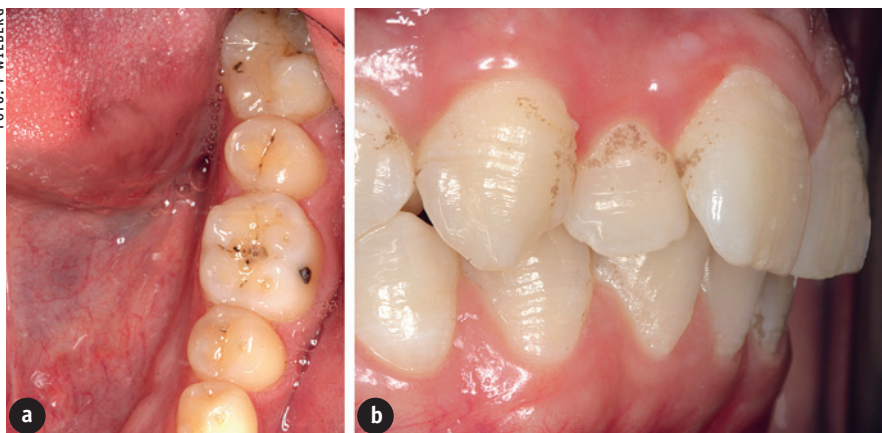
Osteoradionekros

Osteoradionekros (ORN) karaktäriseras av ett inte läkt område med exponerat ben under minst sex månader hos cancerpatienter som behandlats med joniserande strålning [12]. ORN är förbundet med smärta och morbiditet och kräver i avancerade stadier kirurgisk resektion och rekonstruktion. Risken för ORN ökar med stråldoser över 60 Gy, tidigare cancerresektion, dålig tandstatus och tandextraktioner utförda efter avslutad strålbehandling [13].

Läkemedelsrelaterad osteonekros

Sedan 2003 har osteonekros i käkarna (ONJ) associerats med användning av bisfosfonater i behandlingen av cancerpatienter med skelettmetastaser och av patienter med osteoporos. Hittills baseras diagnostik av bisfosfonatrelaterad käkosteonekros (BRONJ) av kliniska fynd och definieras som närvaro av nekrotiskt ben i mer än 6–8 veckor hos en patient som behandlas eller har behandlats med bisfosfonater, och som inte har fått strålning mot huvud-halsområdet [14, figur 11]. Prevalensen av ONJ hos cancerpatienter som får intravenöst administrerat bisfosfonat beskrivs i litteraturen att ligga mellan 3 och 12 procent, och mindre än 1 procent hos osteoporospatienter som använder bisfosfonat peroralt. Siffrorna baseras på retrospektiva studier och kan vara påverkade av bias i sättet ONJ-fallen diagnostiserades. Bisfosfonater ligger på övervakningslistan hos läkemedelsverket i de nordiska länderna och sjukvårdspersonal uppmannas att rapportera alla fall av ONJ. Under senare tid har

FOTO: P. WILBERG



Figur I. Dentala utvecklingsstörningar hos två vuxna canceröverlevare behandlade med cytostatika för akut lymfatisk leukemi och som deltar i en pågående tvärvetenskaplig dr-studie om långtidsföljverkningar av cancerbehandling i barn- och ungdomsåldern (Wilberg P, Herlofson BB).

a) Mikrodonti på tand 37 (också 47) hos 30 år gammal man behandlad i 2-3-årsåldern.
b) Mineraliseringsstörningar på flera tänder i form av fåror och gropar hos 18 år gammal man behandlad från 2,5-årsåldern över tre perioder.



Figur II. Käkosteonekros (ONJ) med exponerat ben i maxilla efter borttagning av rotrester (26, 27) hos 67 år gammal njurcancerpatient med spridning till skelettet behandlat med zoledronsyra och sunitinib. Totalt fått 19 zoledronsyrainfusioner, 6 före extraktionen.

a) Vid seponering av zoledronsyra och uppstart med 50 mg sunitinib dagligen i 4-veckorskurer med 2 veckors paus mellan kurerna.
b) 6 månader senare; lite större defekt och mer lättblödande mukosa. Patienten rapporterar i tillägg ökad sårighet i munnen mot slutet av varje sunitinibkur.
c) Progression av exponerat ben 18 månader efter seponering av zoledronsyra och fortsatt under behandling med sunitinib. Kombination av bisfosfonat och sunitinib tycks öka risken för ONJ och kan förvärra etablerad ONJ [4].

man rapporterat ONJ-fall hos cancerpatienter som behandlas med andra läkemedel, inklusive antiangiogena och nyutvecklade antiresorptiva läkemedel [4, 15, figur II, tabell 2]. Dessa preparat studeras intensivt för användning inom onkologi och andra applikationer, och en ökad användning kan förväntas i en nära framtid.

Ett av de nya läkemedlen, denosumab (tabell 2), administreras i form av subkutan injektion. Preparatet har nyligen blivit godkänt för behandling av osteoporos (Prolia®, 60 mg två gånger om året) och vid behandling av skelettmetastaser hos cancerpatienter med solida tumörer (Xgeva®, 120 mg var fjärde vecka). Tandvårdspersonal ska göras uppmärksam på att infektion och osteonekros i käken är rapporterade biverkningar vid behandling med denosumab, huvudsakligen hos cancerpatienter.

»Mer forskning är nödvändig, speciellt för att förbättra dokumentationen över orala biverkningar på lång sikt vid läkemedelsbaserad cancerbehandling.«

SAMMANFATTNING

Cancerpatienter lever längre med sin sjukdom allt eftersom nya och intensiva behandlingsformer med läkemedel implementeras. Tandvårdspersonal måste därför vara inställd på att öka sin kunskap om orala problemställningar vid cancer och cancerbehandling för att kunna bidra till optimal cancervård baserad på en mer holistisk syn på individen. Mer forskning är nödvändig, speciellt för att förbättra dokumentationen över orala biverkningar på lång sikt vid läkemedelsbaserad cancerbehandling.

ENGLISH SUMMARY

Oral complications in modern cancer treatment
 Bente Brokstad Herlofson, Kristine Løken and Geir Støre
Tandläkartidningen 2012; 104 (3): 88–92

The current trend in modern advanced cancer treatment involves a more complexed and aggressive approach, applying a spectrum of modalities, ranging from surgery and radiotherapy

to new chemo- and immunotherapy. They are all responsible for various degrees of oral complications and side-effects, representing a challenge to the dental team, both in prophylaxis, diagnosis and treatment of such compromised patients, aiming to improve their quality of life.

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

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Artikeln är översatt från norska av Nordisk Oversættergruppe, Köpenhamn.

REFERENSER

- Hong CHL, Napenas JJ, Hodgson BD, Stokman MA, Mathers-Stauffer V, Elting LS, Spijkervet FKL, Brennan MT. 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* 2010; 110: 463–9.
- Demarosi F, Lodi G, Carrassi A, Soligo D, Sardella A. 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, Tai JW, Yeung RM, Thompson DR. Severe oral mucositis associated with cancer therapy: impact on oral functional status and quality of life. *Support Care Cancer* 2010; 18(11): 1477–85.
- Allen G, Logan R, Gue S. Oral manifestations of cancer treatment in children: A review of the literature. *Clin J Oncol Nursing* 2010; 14(4): 481–90.
- Jensen SB, Pedersen AML, Vissink A, Andersen E, Brown CG 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(8): 1039–60.
- Dijkstra PU, Kalk WI, Roodenburg JLN. Trismus in head and neck oncology: a systematic review. *Oral Oncol* 2004; 40: 879–89.
- Wranicz P, Herlofson BB, Evensen JF, Kongsgaard UE. 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, Pinto 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, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 2–12. http://www.aaoms.org/docs/position_papers/bronj_update.pdf
- Migliorati CA, Covington JS. New oncology drugs and osteonecrosis of the jaw (ONJ). *J Tenn Dent Assoc* 2009; 89(4): 36–8.

50 000 kronor för bästa översiktsartikel

Vem skriver bästa översiktsartikeln i Tandläkartidningen? Styrelsen för Sveriges Tandläkarförbund delar vartannat år ut ett stipendium på 50 000 kronor till författaren/författarna av en vetenskaplig översiktsartikel som publicerats i Tandläkartidningen under de senaste två åren.

Upp till fem kandidater utses, som ska representera olika aspekter inom odontologin och ha gott vetenskapligt underlag. Särskilt beaktas författarnas skicklighet att pedagogiskt sammanfatta ett vetenskapligt område så att det blir användbart för tandläkarkåren som helhet, både kliniker och forskare.

Stipendiet delas nästa gång ut i samband med förbundsmötet i december 2013.



Bästa översiktsartikel 2011.
 Nästa stipendium delas ut 2013.