

OSTEONEKRÓZA ČELISTÍ JAKO NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK LÉČBY UROLOGICKÝCH ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

OSTEONECROSIS OF THE JAW AS AN ADVERSE EFFECT OF THERAPY IN UROLOGICAL CANCER PATIENTS

Lukáš Hauer¹, Daniel Hrušák¹,
Jan Jambura ml.¹, Milan Hora²

¹Stomatologická klinika LF UK a FN, Plzeň

²Urologická klinika LF UK a FN, Plzeň

Došlo: 10. 1. 2013.

Přijato: 19. 2. 2013.

Kontaktní adresa

MUDr. Lukáš Hauer

Stomatologická klinika LF UK a FN

Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

e-mail: hauerl@fnplzen.cz

Podpořeno projektem Ministerstva
zdravotnictví ČR – RVO (Fakultní nemocnice
Plzeň – FNPL, 00669806).

Střet zájmů: žádný.

Souhrn

Hauer L, Hrušák D, Jambura J ml., Hora M.
Osteonekróza čelistí jako nežádoucí účinek
léčby urologických onkologických pacientů

Farmakologicky navozená osteonekróza čelistí je vzácná komplikace léčby nejen onkologických pacientů. Tyto léze jsou popsány jako nežádoucí účinek určitého typu antiresorptivní terapie a/nebo cílené léčby, která ovlivňuje kostní metabolismus. U pacientů s maligním onemocněním je riziko vzniku osteonekrózy čelistí podstatně větší než u nemocných s me-

tabolickými kostními chorobami, přičemž pacienti s pokročilými urologickými malignitami patří mezi nejvíce rizikové. Osteonekróza čelistí svými projevy snižuje kvalitu života postižených pacientů a může i významně omezovat až znemožňovat perorální příjem stravy. Vzhledem k tomu, že se jedná o poměrně nedávno popsany patologický jev, není dosud plně objasněna patofyziologie vzniku těchto lézí, neexistuje ani shoda mezi odborníky, jakým způsobem je léčit. Terapie je obtížná, mnohdy zdlouhavá i neúspěšná, důraz se proto klade na preventivní opatření. Autoři v předkládaném přehledovém sdělení shrnují současné poznatky týkající se těchto lézí.

Klíčová slova:

bisfosfonáty, denosumab, bevacizumab, sunitinib, nežádoucí účinky, osteonekróza čelistí, onkologický pacient.

Summary

Hauer L, Hrušák D, Jambura J ml., Hora M.
Osteonecrosis of the jaw as an adverse effect
of therapy in urological cancer patients

Drug-related osteonecrosis of the jaw is a rare complication from treatment in patients suffering from cancer and other diseases. These lesions are described as an adverse effect of a specific type of antiresorptive and/or biological therapy, which affects bone metabolism. The risk of osteonecrosis of the jaw is significantly higher in cancer patients than in pati-

ents with metabolic bone diseases. Patients suffering from advanced urological malignancies represent a group with a high risk for the development of these lesions. Osteonecrosis of the jaw impairs the quality of life for those affected. It may significantly restrict or completely prevent food intake. The drug-related osteonecrosis of the jaw is a condition that has only recently been described. As a result, the pathophysiology of these lesions is still poorly understood, and a consensus on the treatment

has not been reached. Since the therapy of the jaw osteonecrosis is challenging, long lasting, and often has limited success, emphasis needs to be placed on preventive measures. The authors present a literature review and summarize the current knowledge about these lesions.

Key words:

bisphosphonates, denosumab, bevacizumab, sunitinib, adverse effects, osteonecrosis of the jaw, cancer patient.

ÚVOD

Osteonekróza čelistí je patologický stav charakterizovaný různě rozsáhlou nekrózou čelistních kostí, kdy ve většině případů alespoň část nevitální kosti zeje slizniční ranou do dutiny ústní méně často pak i kožní ranou extraorálně. Příčiny vzniku těchto lézí jsou nejčastěji iatrogenní (radioterapie, určitý typ farmakoterapie, vzácně chirurgie). Mohou ovšem vznikat i následkem rozsáhlých traumat, působením chemických faktorů (bílý fosfor, arsen, kokain aj.), v důsledku infekcí orofaciální oblasti (bakteriálních, virových, invazivních mykotických) nebo na podkladě některých systémových kostních onemocnění eventuálně i malignit hlavy a krku (např. některé sklerozující kostní dysplazie, dlaždícobuněčný karcinom, extranodální NK/T buněčný lymfom aj.) (1). Klinický i radiologický náález je nehledě na etiologii těchto lézí ve většině případů podobný. Osteonekróza čelistí se liší od osteonekrózy jiných částí skeletu (tzv. avaskulárních kostních nekroz) některými etiologickými faktory, patogenezí, klinickým i radiologickým obrazem a samozřejmě i léčbou.

Osteonekróza čelistí vznikající jako nežádoucí účinek systémové farmakoterapie je raritní, ale závažná komplikace postihující pacienty s určitým typem antiresorptivní a/nebo cílené léčby. Poprvé byla popsána při terapii bisfosfonáty (v roce 2003) (2), později pak i jako

následek léčby bevacizumabem (rok 2008) (3), denosumabem (rok 2010) (4, 5) a sunitinibem (rok 2011) (6). Vzhledem k tomu, že u pacientů s pokročilým maligním urologickým onemocněním (především prostaty a ledvin) může být indikována terapie kterýmkoliv z výše uvedených léků, a to často i v konkomitanci, stávají se tyto nemocní jednou z nejvíce rizikových skupin pro vznik této komplikace. Přesná patofyziologie lékově navozených osteonekróz čelistních kostí není dosud známa, není ani jasný konsenzus mezi odbornou veřejností, jak tyto léze léčit. Nejlépe prozkoumána je zatím bisfosfonátová osteonekróza čelistí.

DEFINICE

Definice byla stanovena odbornou společností American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) dosud jen pro osteonekrózu čelistí vzniklou v souvislosti s terapií bisfosfonáty. Tyto léze jsou tak definovány jako obnažená nekrotická kost v maxilofaciální oblasti při splnění všech tří následujících podmínek: 1. perzistence obnažené kosti po dobu více jak 8 týdnů, 2. anamnestický údaj o současném nebo předešlém užívání bisfosfonátů, 3. pacient bez prodělané radioterapie v oblasti

hlavy a krku, kde by čelist byla v ozařovaném poli (7).

EPIDEMIOLOGIE

Epidemiologická data týkající se incidence bisfosfonátové osteonekrózy čelistí se v odborné literatuře různí. Tato komplikace vzniká přibližně u 1–10 % pacientů užívajících intravenózní bisfosfonáty z důvodu maligního onemocnění (8). Bylo zjištěno, že onkologičtí pacienti mají při nitrožilním podávání bisfosfonátů 8,8krát vyšší riziko vzniku osteonekrózy čelistí než pacienti bez bisfosfonátové terapie (9). U pacientů léčených současně bisfosfonáty a cílenou léčbou (především bevacizumabem a sunitinibem) byl publikován vznik těchto lézí až v 16 % případů (4/25) (10).

V různých epidemiologických studiích byla zjištěna osteonekróza čelistí u 2,9–6,5 % nemocných s generalizovaným karcinomem prostaty, kteří byli léčeni intravenózními bisfosfonáty (11), což z nich činí třetí až druhou nejvíce rizikovou skupinu pacientů pro vznik těchto lézí. Nejčastěji vzniká bisfosfonátová osteonekróza čelistí u pacientů s mnohočetným myelomem (až 43 % těchto lézí) (12). U nemocných s touto diagnózou léčených intravenózními bisfosfonáty bylo v různých epidemiologických studiích zaznamenáno poškození čelistní osteonekrózy ve 2,4–11 % případů (13–18). U pacientů s generalizací karcinomu prsu taktéž na intravenózní bisfosfonátové terapii pak v 1,2–6 % případů (13, 15, 17, 19, 20). Nejméně rizikovou skupinou jsou pacienti užívající perorální bisfosfonáty pro osteoporózu, u nichž byl publikován výskyt osteonekrózy čelistí u 0,1 % nemocných (9/8572) (21). Nicméně je třeba vzít v úvahu, že vzhledem k vysoké prevalenci osteoporózy v populaci existuje velké množství pacientů užívajících bisfosfonáty z této indikace (odhaduje se 190 milionů preskripcí perorálních bisfosfonátů celosvětově za jeden rok) (7). Osteonekróza čelistí u pacientů s osteoporózou užívajících perorální bisfosfonáty tak tvoří 7,8–10 % všech případů (12, 22).

Osteonekróza čelistí byla zaznamenána u 2 % (22/943) pacientů s generalizovaným kastačně rezistentním karcinomem prostaty léčených denosumabem (23). Ve třech randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných prospektivních

studiích fáze III porovnávajících účinnost denosumabu oproti kyselině zoledronové u pacientů s kostními metastázami byl zjištěn výskyt osteonekrózy čelistí u 1,8 % (52/2841) pacientů léčených denosumabem versus 1,3 % (37/2836) nemocných s terapií zoledronátem (5, 23, 24).

Dosud byly v anglosaské literatuře publikovány pouze dva případy osteonekrózy čelistí vzniklé při léčbě sunitinibem (6, 25) a devět případů při terapii bevacizumabem u pacientů, kteří nikdy neužívali bisfosfonáty (26, 27). Ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných prospektivních studiích fáze III u pacientů s HER2-negativním lokálně rekurentním nebo metastatickým karcinomem prsu byl při léčbě bevacizumabem zaznamenán výskyt osteonekrózy čelistí v 0,2 % případů (2/1,076) (28).

PATOGENEZE, RIZIKOVÉ A VYVOLÁVAJÍCÍ FAKTORY

Na začátku je třeba říci, že dosud nebyla prokázána jasná kauzalita mezi užíváním bisfosfonátů a vznikem osteonekrózy čelistí, nicméně experimentální a epidemiologické studie potvrzují silnou asociaci mezi bisfosfonátovou terapií a vznikem této komplikace (7).

Patogeneze lékově navozených osteonekróz čelistí je dosud nejasná, pravděpodobně je multifaktoriální. Ani jeden z etiopatogenetických faktorů (viz níže) sám o sobě není schopen vysvětlit vznik těchto lézí. Za hlavní patogenetický mechanismus je považováno narušení kostní homeostázy patologickým působením na monocyto-makrofágovou linii, které vede k poruše kostní remodelace i lokálních obranných mechanismů kosti (26).

Bisfosfonáty jsou syntetickými analogy anorganických pyrofosfátů s vysokou afinitu ke kostnímu hydroxyapatitu. Z této vazby jsou pak uvolňovány proteázami a acidifikačním účinkem osteoklastů, což umožňuje i jejich následný průnik a cílové působení v těchto buňkách (inhibice farnesyl-difosfátsyntázy aminobisfosfonáty) (8). Aminobisfosfonáty stimulují i tvorbu osteoprotegerinu v osteoblastech, což je přirozený inhibitor ligandu RANKL (receptor activator of nuclear factor NF-kappaB-ligand). To vše vede k inhibici aktivity osteoklastů a snížení počtu těchto buněk indukci jejich apoptózy a inhibicí diferenciaci z je-

jich prekurzorů (1). Výsledným efektem je tak útlum kostní resorpce. Bisfosfonátová osteonekróza čelistí vzniká v podstatě jen v souvislosti s léčbou aminobisfosfonáty, které jsou výrazně silnějšími inhibitory kostní resorpce než bezdusíkaté preparáty, navíc s antiangiogenním efektem (inhibice vaskulárního endoteliálního růstového faktoru – VEGF) (1, 28). Dosud byly publikovány jen ojedinělé případy těchto lézí u pacientů užívajících bisfosfonáty bez obsahu dusíku (1). Denosumab je humánní monoklonální protilátka, která se s vysokou afinitou i specificitou váže na ligand RANKL, čímž zabraňuje interakci RANKL/RANK, a tak i diferenciaci nových a aktivaci zralých osteoklastů (26, 29). Bevacizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka, která se váže na VEGF, a tím inhibuje jeho vazbu na receptory na povrchu endoteliálních buněk (3, 26). Sunitinib je tyrozinkinázový inhibitor, přičemž z hlediska vzniku osteonekrózy čelistí má pravděpodobně význam inhibice receptorů pro VEGF a destičkový růstový faktor (PDGFR) a receptoru kolonie stimulujícího faktoru (CSF-1R) (6, 25, 26).

Na patogenezi osteonekrózy čelistí vzniklé jako nežádoucí účinek systémové farmakoterapie se mohou podílet tyto faktory:

1. Přílišný útlum kostní remodelace. Vzhledem k tomu, že je aktivita osteoklastů těsně spjata s osteoblasty a naopak, dochází při inhibici kostní resorpce do určité míry také k porušení kostní apozice. Suprese kostní přestavby vede ke kumulaci mikro-poškození vzniklých při zátěži (mastikaci), stejně jako k poruše hojení kostních ran (např. po extrakcích zubů), které jsou pak často „triggerem“ pro vznik těchto lézí (1, 8) (obr. 1, 2). Ovlivnění procesu kostní remodelace je u výše zmíněných léků způsobeno odlišnými mechanismy (přímým intracelulárním působením v osteoklastech, působením přes RANKL/RANK, VEGF, PDGFR, CSF-1R).
2. Orální slizniční cytotoxicita. Tímto faktorem se dříve alespoň částečně vysvětlovalo, proč je nekrotická kost obnažena slizniční ranou do dutiny ústní. Nicméně orální slizniční cytotoxicita byla prokázána jen u aminobisfosfonátů (8, 30). Toxické působení těchto léků na epitelální buňky ústní sliznice neprobíhá jen systémově (v závislosti na plazmatických koncentracích), ale především lokálně (stálým uvolňováním bisfosfonátů z kosti čelistí) (26). Určitý vliv na vznik těchto lézí může mít i mukozitida, která narušuje slizniční bariéru a je popsána jako nežádoucí účinek léčby sunitinibem (26).
3. Infekce. Infekce orálními patogenními mikroorganismy se považuje za jeden z hlavních faktorů pro vznik a následnou progresi těchto lézí. V této souvislosti je diskutována hlavně úloha bakterií rodu *Actinomyces*, které jsou histologicky a někdy i kulturačně prokazovány ve většině případů osteonekrózy čelistí (1, 26, 30). Není dosud vyjasněno, zda se jedná jen o kolonizaci aktinomycetami, které jsou běžnými saprofyty v dutině ústní, nebo zda jde o hlavní patogen (1, 26). Někteří autoři považují tyto léze dokonce za formu cervikofaciální aktinomykózy. Bylo také prokázáno, že kostní tkáň, která je pod vlivem bisfosfonátů, je mnohem vnímavější k bakteriální infekci, a to včetně aktinomycet (1, 26). Infekční teorii vzniku osteonekrózy čelistí podporuje i fakt, že tyto léze často vznikají u pacientů s nízkou úrovní orálního zdraví, tzn. i s četnými odontogenními infekčními fokusy v čelistech (parodontitida, periodontitida aj.). Infekce způsobuje i změny pH ve směru acidifikace, což má za následek větší toxicitu aminobisfosfonátů i jejich zvýšené uvolňování z kosti (30). Dutina ústní je silně mikrobiálně kolonizovaným prostředím a při porušení slizniční bariéry mohou tyto mikroorganismy za spolupůsobení dalších faktorů pronikat do kosti. Bakteriální infekce se tak velmi pravděpodobně podílí i na progresi těchto lézí, kdy na jejich podkladě vzniká osteomyelitida (II. stadium – viz dále).
4. Imunitní dysfunkce. Působením na monocyto-makrofágovou linii výše zmíněné léky narušují nejen funkci osteoklastů, ale i monocytů a makrofágů, což snižuje imunitní odpověď na bakteriální infekci (8, 26). Imunodeficienze je navíc navozena i častou konkomitantní imunosupresivní medikací (chemoterapie, kortikosteroidy).
5. Antiangiogenní efekt. Antiangiogenní vlastnosti jsou popsány jen u aminobisfosfonátů, bevacizumabu a sunitinibu. Tento faktor při vzniku osteonekrózy čelistí pravděpodobně hraje jen minimální roli a v současné době je spíše zpochybňován (8, 26). U bevacizumabu je popsán jako nežádoucí účinek komplikované hojení chirurgických ran (31).

**Obr. 1.**

Výřez z ortopantomogramu pacienta s generalizovaným hormonálně refrakterním adenokarcinomem prostaty, který byl mimo jiné léčen zoledronátem po dobu 20 měsíců. Pacient nepodstoupil stomatologické vyšetření a ošetření před zahájením terapie bisfosfonáty v rámci primární prevence osteonekrózy čelistí. Je patrný retinovaný zub 48 (v dolní čelisti), který byl jako příčinný zub kolemčelistního zánětu indikován k chirurgické extrakci.

Fig. 1.

A part of the panoramic X-ray of the patient with metastatic hormone-refractory prostate adenocarcinoma, who received zoledronate during a period of 20 months, among other things. The patient did not undergo a dental examination and treatment prior to the start of bisphosphonate therapy as the primary prevention of osteonecrosis of the jaw. The image shows an impacted tooth 48 (in the mandible), which was indicated for the surgical extraction as the origin of odontogenic soft tissue infection.

**Obr. 2.**

Výřez z ortopantomogramu pacienta z obrázku 1. Stav 3 měsíce po maximálně kost šetřící chirurgické extrakci zubu 48, která proběhla při dodržení všech preventivních opatření. Extrakční rána je radiologicky bez jakýchkoliv známek hojení, čemuž odpovídal i klinický náález. Posléze v této lokalizaci došlo k rozvoji osteonekrózy mandibuly.

Fig. 2.

A part of the panoramic X-ray of the patient in Figure 1. The state 3 months after the maximally bone-sparing surgical extraction of the tooth 48, which was performed in the line with preventive measures. The extraction wound is radiologically without any signs of healing, which corresponded with clinical findings. The osteonecrosis of the mandible developed subsequently in this area.

Mezi hlavní rizikové faktory vzniku bisfosfonátové osteonekrózy čelistí, které souvisejí s léčbou základního onemocnění, patří typ bisfosfonátu a jeho antiresorpční potenciál a celková dávka těchto léků navázaných na kostní

tkáň v průběhu času (možno označit jako kumulativní dávka) (1). Ta je určena způsobem podání léku, dávkováním, délkou terapie a afinitou jednotlivých léků ke kosti, a tím i dobou perzistencí v této tkáni (poločas uvolňování

z kosti se u některých bisfosfonátů odhaduje až na roky) (1). Na kostní tkáň se vyváže 50–70 % plazmatické koncentrace aminobisfosfonátu oproti 20–30 % u bezdusíkatých bisfosfonátů. Při perorálním podání se ze střeva vstřebá méně než 1 % podané látky oproti 1–3 % u bisfosfonátů bez obsahu dusíku (ovlivněno i časovým intervalem od příjmu potravy i typem přijímané stravy). Z výše uvedeného je zřejmé, že největší riziko vzniku osteonekrózy čelistí je v případě dlouhodobého intravenózního podávání kyseliny zoledronové v dávkování z onkologické indikace. Mezi další rizikové faktory pak patří diabetes mellitus, konkomitantní chemoterapie a/nebo cílená či imunosupresivní léčba (včetně kortikoidů) (8). Také u denosumabu se předpokládá na dávce závislé riziko vzniku osteonekrózy čelistí, takže pacienti s dávkováním z onkologické indikace mají pravděpodobně vyšší riziko vzniku těchto lézí než nemocní užívající tyto léky pro osteoporózu (29). Vzhledem k tomu, že efekt denosumabu na kostní remodelaci rychle odezní při vysazení tohoto léku (29), je toto riziko pravděpodobně poměrně reverzibilní.

Za hlavní lokální rizikové faktory jsou považovány chirurgický výkon v dutině ústní, trauma (včetně chronické traumatizace nevyhovující protézou), oblast anatomických struktur torus palatinus a mandibularis a linea mylohyoidea a zánětlivé dentální onemocnění (1, 8). Nejčastěji vznikají tyto léze po extrakcích zubů (až 70 %), mohou ovšem vznikat i spontánně bez identifikovatelné vyvolávající příčiny (1).

Téměř výhradní postižení čelistí u bisfosfonátové osteonekrózy bývá zdůvodňováno zvýšeným vychytáváním bisfosfonátů v těchto kostech v důsledku rychlejší kostní přestavby. Udává se, že remodelace alveolu je díky masifikaci a zatížení kosti přes dentici a periodontální vlákna až 10krát rychlejší než přestavba kostí dlouhých (zjištěno na zvířecích modelech) (32). Ve srovnání s ostatním skeletem jsou také čelisti vzhledem k anatomickým poměrům (přítomnost zubů, tenká slizniční bariéra) podstatně snáze infikovatelné mikroorganismy, pokud jsou pro to příhodné podmínky (např. právě lékově navozená porucha homeostázy a obranných mechanismů kosti), což na druhou stranu podporuje i infekční teorii vzniku těchto čelistních lézí.

KLINICKÉ PROJEVY

Osteonekróza čelistí vzniká jako nežádoucí účinek systémové farmakoterapie má podobné klinické projevy bez ohledu na typ léku, při jehož podávání tato komplikace vznikla a který je její pravděpodobnou příčinou. Může postihovat bezzubé i ozubené části alveolárního výběžku jako léze solitární nebo vícečetná, s možným výskytem buď pouze v jedné, nebo i v obou čelistech současně. Dolní čelist je postižena přibližně 2krát častěji než čelist horní (1, 8). Osteonekróza čelistí se projevuje jako žlutohnědá nebo šedá nevitální kost čelisti, která je obnažena slizniční ranou do dutiny ústní, vzácněji pak i kožní ranou navenek (obr. 3, 4). Velikost patrné léze většinou neodpovídá skutečnému rozsahu kostního postižení, které je ve většině případů extenzivnější (1, 33). Přítomnost obnažené nekrotické kosti čelistí může být a často také bývá doprovázena bolestí, příznaky z postižení nervových struktur, nejčastěji nervus alveolaris inferior a nervus infraorbitalis (parestezie, hypestezie až anestezie) a známkami zánětu tvrdých a měkkých tkání (otok, hnisavá exsudace z oblasti osteonekrózy či píštělí, intraorální a/nebo kožní píštěle obličeje a krku, reaktivní regionální lymfadenopatie, zánět hlubokých prostor hlavy a krku s jeho lokálními a celkovými projevy). Obličejová asymetrie může být způsobena nejen otokem měkkých tkání, ale i zduřením čelistí a periostální reakcí. Postupně může docházet k sekvestraci kosti, viklavosti a ztrátě zubů v postižené oblasti a u pokročilých stavů pak není výjimkou ani vznik patologické fraktury dolní čelisti, chronické oroantrální nebo oronazální komunikace a akutní či chronické maxilární rinosinitidy se všemi jejími příznaky a komplikacemi. Na měkkých tkáních (nejčastěji jazyka a ústní spodiny) přilehlých k těmto lézím mohou být přítomné známky traumatizace ostrými okraji zející nekrotické kosti. U pacientů s konkomitantní cílenou či imunosupresivní léčbou byl zaznamenán závažnější průběh bisfosfonátové osteonekrózy čelistí i zkrácení doby od začátku užívání těchto léků do vzniku této komplikace (26). Osteonekróza čelistí může v pokročilých stádiích svými projevy významně ztěžovat až znemožňovat perorální příjem, což je problematické právě u onkologicky nemocných, a může i vést k nutnosti alternativních způsobů výživy. Od roku 2009, kdy bylo do stagingu těchto lézí doplněno 0. stadium (viz dále), se připouští i existence bisfosfonátové osteone-

**Obr. 3.**

Osteonekróza horní čelisti (II. stadium) vzniklá po extrakci zubu u pacienta s generalizovaným dobře diferencovaným konvenčním renálním karcinomem s přechodem do vysoce maligního sarkomatoidního renálního karcinomu s rhabdomyoblastickou diferenciací. Pacient byl mimo jiné dlouhodobě léčen bisfosfonáty (50 měsíců klodronát, 4 měsíce zoledronát, 2 měsíce pamidronát) v konkomitanci s biologickou léčbou (7 měsíců sorafenib).

Fig. 3.

Osteonecrosis of the maxilla (the 2nd stage) arised after tooth extraction in the patient with metastatic well-differentiated conventional renal cell carcinoma with high-grade transformation into sarcomatoid renal cell carcinoma with rhabdomyoblastic differentiation. The patient received long term bisphosphonate therapy (clodronate for 50 months, zoledronate for 4 months, pamidronate for 2 months) and concomitant biological therapy (sorafenib for 7 months) among other things.

**Obr. 4.**

Rozsáhlá oboustranná osteonekróza horní čelisti s chronickými oroantrálními komunikacemi a oboustrannou chronickou maxilární rinosinusitidou (III. stadium) vzniklá po extrakcích zubů u pacienta s generalizovaným dobře diferencovaným konvenčním renálním karcinomem. Pacient byl mimo jiné léčen bisfosfonáty (2 měsíce zoledronát, 11 měsíců pamidronát) v konkomitanci s biologickou léčbou (12 měsíců sunitinib, 2 měsíce sorafenib).

Fig. 4.

Extensive bilateral osteonecrosis of the maxilla with chronic oroantral communications and bilateral chronic maxillary rhinosinusitis (the 3rd stage) arised after teeth extraction in patient with metastatic well-differentiated conventional renal cell carcinoma. The patient received bisphosphonates (zoledronate for 2 months, pamidronate for 11 months) and concomitant biological therapy (sunitinib for 12 months, sorafenib for 2 months) among other things.

krózy čelistí, u níž je nekrotická kost kryta měkkými tkáněmi, a není tedy zevně exponována (7).

DIAGNOSTIKA A STAGING

Ke stanovení diagnózy lékově navozené osteonekrózy čelistí většinou postačují anamnestické údaje a klinické vyšetření. Vyšetření jednotlivými zobrazovacími metodami se ukazují jako nespecifická, neodlišující tyto léze od některých jiných patologií (např. spinaliom alveolárního výběžku čelisti s invazí do kosti) (33).

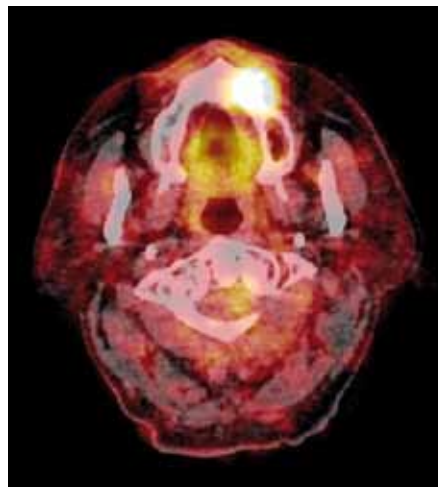
Z hlediska zobrazovacích vyšetření je nutné mít na paměti, že kostní tkáň je schopna jen omezeně reagovat na patologické podněty, nehledě na jejich etiologii. Proto stejně jako u jiných patologických stavů i v případě osteonekrózy čelistí se v závislosti na stadiu léze setkáváme s osteolýzou, osteosklerózou a periostální nebo endostální reakcí spojenou s kostní apozicí. Hlavním významem zobrazovacích vyšetření je tak stanovení lokalizace a přesného rozsahu lézí (staging), diagnostika raných fází osteonekrózy nebo přidružených komplikací, do jisté míry i vyloučení jiných onemocnění čelistí a zhodnocení stavu čelistních kostí před chi-

**Obr. 5.**

CT vyšetření, koronární řez, u pacienta z obrázku 4. Je dobře patrné úplné zastření obou maxilárních sinů při chronické maxilární rinosinositidě a sekvestrace stěn čelistních dutin (zdroj: Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň, přednosta: doc. MUDr. Boris Kreuzberg, CSc.).

Fig. 5.

Coronal CT scan of the patient in Figure 4. The complete bilateral opacification of maxillary sinus caused by chronic maxillary rhinosinusitis and the sequestration of the sinus walls is well evident (source: Department of Imaging Methods, University Hospital and Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University in Prague, Head of Department: doc. MUDr. Boris Kreuzberg, CSc.).

**Obr. 6.**

Zvýšené vychytávání radiofarmaka (^{18}F -FDG) v oblasti osteonekrózy maxilly při PET/CT vyšetření u pacienta z obrázku 3 (zdroj: Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň, přednosta: doc. MUDr. Boris Kreuzberg, CSc.).

Fig. 6.

The increased uptake of the radiopharmaceutical (^{18}F -FDG) in the area of maxillary osteonecrosis detected by PET/CT scans in patient demonstrated in Figure 3 (source: Department of Imaging Methods, University Hospital and Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University in Prague, Head of Department: doc. MUDr. Boris Kreuzberg, CSc.).

rurgickými výkony (33). Využívá se skiografie, cone-beam počítačová tomografie, počítačová tomografie a magnetická rezonance (obr. 5). Svůj význam mají i metody funkčního zobrazování s využitím radionuklidů – kostní scintigrafie, jednofotonová emisní výpočetní tomografie, pozitronová emisní tomografie a metody hybridní (nejčastěji PET/CT, SPECT/CT). Časné nebo malé léze většinou ani nejsou na skia gramu patrné. U urologických onkologických pacientů je v rámci stagingu či monitorace vývoje maligního onemocnění relativně často indikováno vyšetření celotělovou kostní scintigrafií, eventuálně celotělové PET/CT. Při těchto

vyšetřeních je zobrazena i orofaciální oblast, kde se osteonekróza čelistí, projevuje v 60–90 % případů zvýšeným vychytáváním radiofarmaka ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP, ^{18}F -FDG, ^{18}F -NaF) již od počátku vzniku této komplikace (33) (obr. 6). Tím se liší od avaskulárních nekrotizací ostatních částí skeletu, které se v prvních týdnech jeví jako chladná ložiska (defekt akumulace) a teprve po jejich vaskularizaci, hojení a přestavbě dochází k difúzně zvýšenému vychytávání radiofarmaka, která přetrvává měsíce.

Kostní biopsie je doporučována pouze při podezření na maligní proces (primární nádor nebo metastatické poškození čelistí při základ-

ním onemocnění). Existuje totiž riziko zhoršení klinických příznaků osteonekrózy čelistí po invazivním výkonu. Navíc histologický nálezn je při osteonekróze čelistí nespecifický: nevitální kost bez osteoblastů a osteoklastů, přítomnost prázdných lakun bez osteocytů, zánětlivý infiltrát, častá přítomnost aktinomyket (až ve více než 90 % případů), eventuálně hyfů a spór mykotických organismů (1). Staging byl vypracován v roce 2006 AAOMS pouze pro bisfosfonátovou osteonekrózu čelistí, nicméně lze použít i pro osteonekrózu čelistí vzniklou jako nežádoucí účinek jiné farmakoterapie. V roce 2009 pak bylo doplněno 0. stadium, které v podstatě nesplňuje úvodní definici pro tyto léze (7) (tab. 1). Nejčastějším klinickým projevem těchto osteonekróz čelistí je II. stadium (1).

LÉČBA

Léčba bisfosfonátové osteonekrózy čelistí je obtížná, často zdoluhavá a neúspěšná, dosud bez jasného konsenzu mezi odbornou veřejností. Většina odborných společností včetně AAOMS doporučuje co nejkonzervativnější terapii s odkladem chirurgické léčby (tzn. resekčních výkonů na čelistech) až pro symptomatické léze 3. stadia. Cílem těchto doporučení je zachovat kvalitu života pacientů eliminací bolesti, léčbou zánětu měkkých a tvrdých tkání, zabráněním progresu stávajících lézí a vzniku lézí nových. Konzervativní terapie je však spíše léčbou paliativní, která vede k úplnému zhojení jen v malém procentu případů (18–23 %) (13, 34). Spočívá v podávání lokál-

ních i celkových antimikrobiálních prostředků a analgetik, egalizaci ostrých kostních okrajů, sekvestrektomii ve stadiu uvolněného sekvestru, extrakci symptomatických zubů v nekrotické kosti a ve standardní léčbě (incize a drenáž) kolemčelistních zánětů v případě jejich vzniku. Principem chirurgické léčby je pak odstranění veškeré nekrotické kosti čelisti, která je substrátem převážně pro bakteriální infekci, s následným primárním uzavřením rány dobře vaskularizovanými měkkými tkáněmi se suturou nejlépe ve více vrstvách. V případě porušení kontinuity dolní čelisti (segmentální resekce) se doporučuje primární rekonstrukce pomocí osteosyntetického materiálu (7). Byly publikovány i případy úspěšné primární rekonstrukce mandibuly pomocí vaskularizovaných kompozitních volných tkáňových laloků (nejčastěji fibulárním osteomyokutánním) (1). V horní čelisti je pak možná i protetická rekonstrukce pomocí obturačních snímatelných protéz. Odůvodněním odkladu chirurgické léčby je obava z možné progresy lézí, neboť účinku bisfosfonátu je vystavena celá čelist a v resekčních okrajích, kde vzniká nová kostní rána, může opět dojít k problematickému hojení a vzniku osteonekrózy (7). V posledních několika letech však byly publikovány prospektivní studie potvrzující poměrně vysokou úspěšnost (60–100 %) chirurgické léčby i pro nižší stadia onemocnění a pro léze refrakterní na konzervativní terapii (35–38). V některých případech bylo nutné ke zhojení i více chirurgických výkonů, přičemž lepší výsledky byly zaznamenány u pacientů s osteoporózou užívajících perorální bisfosfonáty. Indikaci k radikálním chirurgickým výkonům je třeba vždy volit uvážlivě s ohledem na celkový zdravotní

Tab. 1. Staging osteonekrózy čelistí vzniklé v souvislosti s léčbou bisfosfonáty dle American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2009

Table 1. Staging of bisphosphonate – related osteonecrosis of the jaw according to American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2009

Pacienti v riziku – léčba bisfosfonáty, bez přítomnosti obnažené nekrotické kosti čelistí, bez příznaků
0. stadium – bez přítomnosti obnažené nekrotické kosti čelistí, nespecifické příznaky, jinak nevysvětlitelný klinický či radiologický nálezn (bolest, porucha senzitivní inervace, píštěle, viklavost a ztráta zubů, osteolýza/zvýšená denzita určité části čelistních kostí aj.)
I. stadium – asymptomatická obnažená nekrotická kost čelistí, bez známek infekce
II. stadium – symptomatická obnažená nekrotická kost čelistí se známkami infekce – bolest, erytém přilehlých měkkých tkání s/bez hnisavé exudace
III. stadium – příznaky II. stadia a alespoň jeden z následujících příznaků: obnažená nekrotická kost přesahující oblast alveolu (dolní okraj nebo větev mandibuly, čelistní dutina, lícní kost), patologická zlomenina, orontrální/oronazální komunikace, osteolýza až k dolní hraně mandibuly nebo ke spodině čelistní dutiny, zevní píštěl

stav pacienta, stadium maligního onemocnění a předpokládanou dobu přežití.

Vzhledem k zatím spíše ojedinělému výskytu ostatních lékově navozených osteonekróz čelistí neexistují žádná doporučení pro jejich léčbu, všechny popsané léze byly léčeny podobně jako osteonekróza čelistí vzniklá v souvislosti s bisfosfonátovou terapií.

PREVENCE

Vzhledem k obtížné terapii bisfosfonátové osteonekrózy čelistí je primární prevence nejdůležitější strategií v přístupu k této komplikaci. Preventivními opatřeními je možné redukovat, nikoliv však zcela eliminovat riziko vzniku těchto lézí, což bylo prokázáno právě u onkologických pacientů (39). Všichni nemocní, u nichž je plánováno zahájení terapie bisfosfonáty, by měli být vyšetřeni zubním lékařem (klinické vyšetření včetně zhotovení ortopantomogramu). Principem primární prevence je vyloučení všech infekčních fokusů v čelistech a celková lege artis sanace chrupu (1). Radikalita ošetření je srovnatelná se sanací chrupu u pacientů před radioterapií v oblasti hlavy a krku (7), způsob ošetření by měl být znám všem zubním lékařům. Toto ošetření pak v době, kdy pacient již bisfosfonáty užívá, snižuje potřebu invazivních výkonů v dutině ústní, a při současné absenci zánětlivých ložisek v čelistních kostech tak i riziko vzniku osteonekrózy čelistí. Pokud jsou v rámci sanace chrupu nutné chirurgické výkony v dutině ústní (nejčastěji extrakce zubů), doporučuje se, pokud to lze, odložit zahájení plánované léčby intravenózními bisfosfonáty u onkologických pacientů o 2–3 týdny, nebo lépe až do prokazatelných známek kostního hojení na skiagramu (7). V průběhu bisfosfonátové léčby je pak samozřejmě zapotřebí další pravidelná zubní péče a dobrá úroveň ústní hygieny. U onkologických pacientů užívajících bisfosfonáty intravenózně je indikována co nejkonzervativnější terapie dentálních onemocnění s eliminací všech invazivních výkonů postihujících především čelistní kosti (extrakce zubu, periapikální, parodontální a jiná dentoalveolární chirurgie, implantologie) (1). V případech, kdy jsou tyto výkony nevyhnutelné, je lépe odeslat pacienty na specializované stomatologické pracoviště.

Takto zavedená preventivní opatření je pak doporučováno dodržovat nejen u onkologických pacientů s terapií bisfosfonáty, ale i těch,

kteří užívají jiné léky ovlivňující metabolismus kostí (bone modifying agents), především pak inhibitory funkce osteoklastů (doporučení American Society of Clinical Oncology) (40).

Dosud není k dispozici žádný vědecký důkaz o tom, že by přerušení léčby bisfosfonáty před chirurgickými výkony v dutině ústní snižovalo riziko vzniku osteonekrózy čelistí (1). V případě, že tyto léze jsou již přítomny, je dle AAOMS vysazení intravenózních bisfosfonátů z krátkodobého hlediska bez výraznějšího benefitu. Dlouhodobé přerušení léčby však může stabilizovat postižené oblasti, zmírnit klinické příznaky i snížit riziko postižení nových lokalit. Prioritní je však léčba maligního onemocnění, proto musí být vysazení bisfosfonátů důkladně zvažováno. Na základě současných znalostí ohledně působení denosumabu na kostní remodelaci se doporučuje zvažovat vysazení tohoto léku před plánovanými chirurgickými výkony v dutině ústní ke snížení rizika vzniku osteonekrózy čelistí (29). Přerušení léčby tímto lékem se zdá být vhodné i v případech již rozvinuté osteonekrózy čelistí, což může vést k lepšímu hojení těchto lézí (29). Jako prevence komplikace hojení chirurgických ran – nikoliv osteonekrózy čelistí – někteří autoři doporučují vysadit bevacizumab 6–8 týdnů před chirurgickým výkonem a opět zahájit terapii 4 týdny po výkonu (31).

ZÁVĚR

Jedním ze vzácných nežádoucích účinků antiresorptivní a/nebo cílené léčby ovlivňující kostní metabolismus je osteonekróza čelistí. Se zvýšeným užíváním těchto léků v klinické praxi se především zubní lékaři a stomatologové setkávají s těmito lézemi stále častěji. U nemocných s pokročilými malignitami urogenitálního traktu je často indikována terapie, která je vysoce riziková právě pro vznik této komplikace, a tito pacienti se tak stávají jednou z nejvíce ohrožených skupin mezi onkologicky nemocnými. Osteonekróza čelistí vznikající jako nežádoucí účinek systémové farmakoterapie významně snižuje kvalitu života postižených pacientů. Dosud existuje velké množství nejasností především ohledně patofyziologie vzniku těchto lézí, vzhledem k jejich obtížné léčbě mají velký význam preventivní opatření. S vývojem nových léků lze do budoucna očekávat, že jakákoliv medikace, která ovlivňuje aktivitu osteoklastů, může zvyšovat riziko vzniku těchto lézí.

LITERATURA

1. **Hauer L, Hrušák D, Hostička L, et al.** Osteonekróza čelistí v souvislosti s celkovou léčbou bisfosfonáty – doporučení pro praxi. *LKS* 2011; 21(5): 94–105.
2. **Marx RE.** Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(9): 1115–1117.
3. **Estilo CL, Fornier M, Farooki A, et al.** Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol* 2008; 26(24): 4037–4038.
4. **Taylor KH, Middlefell LS, Mizen KD.** Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2010; 48(3): 221–223.
5. **Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al.** Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28(35): 5132–5139.
6. **Koch FP, Walter C, Hansen T, Jager E, Wagner W.** Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral Maxillofac Surg* 2011; 15(1): 63–66.
7. **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(5 Suppl): 2–12.
8. **Yamashita J, McCauley LK.** Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *J Evid Based Dent Pract.* 2012; 12(3 Suppl): 233–247.
9. **Tennis P, Rothman KJ, Bohn RL, et al.** Incidence of osteonecrosis of the jaw among users of bisphosphonates with selected cancers or osteoporosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21(8): 810–817.
10. **Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, et al.** Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology* 2009; 76(3): 209–211.
11. **Aragon-Ching JB, Ning YM, Chen CC, et al.** Higher incidence of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. *Cancer Invest* 2009; 27(2): 221–226.
12. **Filleul O, Crompton E, Saussez S.** Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136(8): 1117–1124.
13. **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.
14. **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; 18(12): 2015–2019.
15. **Durie BG, Katz M, Crowley J.** Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353(1): 99–102.
16. **Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, et al.** Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 2006; 91(7): 968–971.
17. **Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al.** Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8580–8587.
18. **Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, et al.** Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006; 134(6): 620–623.
19. **Fehm T, Beck V, Banys M, et al.** Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 2009; 112(3): 605–609.
20. **Sanna G, Preda L, Bruschini R, et al.** Bisphosphonates and jaw osteonecrosis in patients with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2006; 17(10): 1512–1516.

21. **Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP, et al.** Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68(2): 243–253.
22. **Otto S, Abu-Id MH, Fedele S, et al.** Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence – a multi-centre study. *J Craniomaxillofac Surg* 2011; 39(4): 272–277.
23. **Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al.** Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377(9768): 813–822.
24. **Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al.** Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011; 29(9): 1125–1132.
25. **Fleissig Y, Regev E, Lehman H.** Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 113(3): e1–3.
26. **Troeltzsch M, Woodlock T, Kriegelstein S, et al.** Physiology and pharmacology of non-bisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw. *J Can Dent Assoc* 2012; 78: c85.
27. **Dişel U, Beşen AA, Özyılkan Ö, Er E, Canpolat T.** A case report of bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw: old problem, new culprit. *Oral Oncol* 2012; 48(2): e2–3.
28. **Guarneri V, Miles D, Robert N, et al.** Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122(1): 181–188.
29. **Epstein MS, Ephros HD, Epstein JB.** Review of current literature and implications of RANKL inhibitors for oral health care providers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2012.01.046>.
30. **Otto S, Schreyer C, Hafner S, et al.** Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 40(4): 303–309.
31. **Gordon CR, Rojavin Y, Patel M, et al.** A review on bevacizumab and surgical wound healing: an important warning to all surgeons. *Ann Plast Surg* 2009; 62(6): 707–709.
32. **Sawatari Y, Marx RE.** Bisphosphonates and bisphosphonate induced osteonecrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2007; 19(4): 487–498.
33. **Hauer L., Baxa J., Hrušák D., Hostička L., Andrlé P.** Využití zobrazovacích vyšetřovacích metod při diagnostice osteonekrózy čelistí vzniklé v souvislosti s léčbou bisfosfonáty. *Prakt zub Lék* 2012; 60(1): 4–13.
34. **Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, et al.** Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(4): 850–855.
35. **Holzinger D, Seemann R, Klug C, et al.** Long-term success of surgery in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJs). *Oral Oncol* 2013; 49(1): 66–70.
36. **Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F, et al.** Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. *Support Care Cancer* 2010; 18(4): 449–460.
37. **Carlson ER, Basile JD.** The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(5 Suppl): 85–95.
38. **Williamson RA.** Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010; 39(3): 251–255.
39. **Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, et al.** 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; 20(1): 137–145.
40. **Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al.** American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(9): 1221–1227.