

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

## Οστεοακτινονέκρωση των γνάθων: σύγχρονα πρωτόκολλα πρόληψης και οδοντιατρικής διαχείρισης

Α. Λιοσάτος

Χειρουργός Οδοντίατρος, Εργαστήριο Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής, Οδοντιατρική Σχολή ΑΠΘ

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η οστεοακτινονέκρωση (ΟΑΝ) είναι από τις πιο σοβαρές επιπλοκές της ακτινοθεραπείας για τον καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου. Η ΟΑΝ μπορεί να πάρει διάφορες μορφές, από μικρή ασυμπτωματική έκθεση οστού που αντιμετωπίζεται με συντηρητική αντιμετώπιση, έως σοβαρές νεκρώσεις (που μπορεί να οδηγήσουν ακόμα και σε παθολογικά κατάγματα) που απαιτούν χειρουργική επέμβαση και αποκατάσταση. Παράγοντες κινδύνου ΟΑΝ θεωρούνται το μέγεθος, η εντόπιση και το στάδιο του πρωτοπαθούς καρκίνου, το θεραπευτικό σχήμα για την αντιμετώπιση του καρκίνου, η έκταση της γνάθου που περιλαμβάνεται στο πεδίο ακτινοβολήσης, η εγγύτητα του όγκου στο οστό, το τραύμα και οι εξαγωγές δοντιών, η διατροφή, το αλκοόλ και το κάπνισμα, η πλημμελής στοματική υγιεινή, η περιοδοντίτιδα, οδοντοστοιχίες με πλημμελή εφαρμογή που προκαλούν χρόνιο τραυματισμό κ.ά. Η συχνότητα εμφάνισης ΟΑΝ μετά από εξαγωγές είναι σημαντική, 5,8% σύμφωνα με μια συστηματική ανασκόπηση. Η ΟΑΝ είναι τρεις φορές συχνότερη σε ενόδοντες από ό,τι σε νωδούς ασθενείς, κυρίως ως αποτέλεσμα τραύματος από εξαγωγές και λοίμωξης από περιοδοντική νόσο.

Το διάστημα μεταξύ της ακτινοθεραπείας και της αυτόματης εκδήλωσης της ΟΑΝ μπορεί να ποικίλλει. ΟΑΝ συνήθως εκδηλώνεται μεταξύ 4 μηνών και 2 ετών και ακόμα συχνότερα τους πρώτους 6-12 μήνες μετά την ακτινοθεραπεία. Μπορεί να εμφανιστεί όμως και νωρίτερα μετά από τοπικό τραύμα. Υπάρχουν πρωτόκολλα πρόληψης και διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως η συντηρητική αντιμετώπιση, η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο, η φαρμακευτική θεραπεία και τέλος η χειρουργική αντιμετώπιση, όταν οι προηγούμενες μέθοδοι κρίνονται ή αποβαίνουν αναποτελεσματικές. Η παρούσα ανασκόπηση αποσκοπεί στη σκιαγράφηση των μέτρων που μπορεί να λάβει προληπτικά ο οδοντίατρος για να προλάβει την ΟΑΝ, καθώς και των θεραπευτικών πρωτοκόλλων που οφείλει να γνωρίζει και -στον βαθμό που του αναλογεί- να εφαρμόζει.

*Λέξεις ευρετηρίου:* οστεοακτινονέκρωση, πρόληψη, θεραπεία, οδοντιατρική διαχείριση

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ακτινοθεραπεία είναι μια σημαντική και ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος θεραπείας για καρκίνους της κεφαλής και του τραχήλου [1]. Περίπου το 75% των ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία ως τμήμα της θεραπείας. Από αυτούς τους ασθενείς, το 50% θα είναι μακροχρόνια επιζώντες [2].

Η ακτινοθεραπεία προκαλεί καταστροφή των καρκινικών κυττάρων αλλά και βλάβες και σε φυσιολογικά κύτταρα [1]. Οι παρενέργειες της ακτινοθεραπείας ταξινομούνται γενικά ως οξείες ή χρόνιες. Οι **οξείες** παρενέργειες περιλαμβάνουν βλεννογονίτιδα (ιδιαίτερα συχνά), παχύρρευστο σάλιο, λοίμωξη του βλεννογόνου, πόνο και αισθητηριακές διαταραχές. Οι **χρόνιες** παρενέργειες περιλαμβάνουν ίωση μυών και περιορισμό διάνοιξης του στόματος (τρισμός), ξηροστομία, αυξημένη ευαισθησία του βλεννογόνου σε λοιμώξεις, νευροπαθητικό πόνο, αισθητηριακές διαταραχές, οδοντική τερηδόνα και περιοδοντική νόσο, απώλεια γεύσης, μικροαγγειακές αλλοιώσεις, νέκρωση μαλακών ιστών και οστεοακτινονέκρωση [3, 4].

Η οστεοακτινονέκρωση (ΟΑΝ) είναι από τις πιο σοβαρές επιλοκές της ακτινοθεραπείας για τον καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου [2, 5]. Η ΟΑΝ ορίζεται ως μια παθολογική κατάσταση στην οποία ακτινοβολημένο οστό εκτίθεται στο περιβάλλον, μέσω ενός τραύματος στο δέρμα ή τον βλεννογόνο, και παραμένει χωρίς επούλωση για 3 έως 6 μήνες [6, 7]. Προϋπόθεση είναι το οστό να έχει εκτεθεί εν απουσία υποτροπής όγκου, νέκρωσης όγκου κατά τη

διάρκεια ακτινοθεραπείας ή μεταστατικής νόσου [6, 7]. Το 70 - 94% των περιπτώσεων ΟΑΝ συμβαίνουν εντός των πρώτων 3 ετών μετά την ακτινοθεραπεία [8]. Ο μέσος όρος (μ.ό.) εκδήλωσης ΟΑΝ μετά από εξαγωγή δοντιού ή χειρουργικό τραύμα έχει υπολογιστεί σε 4,5 μήνες ενώ η αυτόματη ΟΑΝ σε 6 μήνες, αν και έχει καταγραφεί ΟΑΝ μέχρι και 45 χρόνια μετά [5].

Η οστεοακτινονέκρωση μπορεί να πάρει διάφορες μορφές, από μικρή ασυμπτωματική έκθεση οστού (που μπορεί να μείνει σταθερή έως και για χρόνια) που αντιμετωπίζεται με συντηρητική αντιμετώπιση, έως σοβαρές νεκρώσεις (που μπορεί να οδηγήσουν ακόμα και σε παθολογικά κατάγματα) που απαιτούν χειρουργική επέμβαση και αποκατάσταση [9].

## ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΟΑΝ

Η συχνότητα εμφάνισης ΟΑΝ στην κάτω γνάθο μετά από ακτινοθεραπεία, όταν η κάτω γνάθος περιλαμβάνεται στο πεδίο ακτινοβολήσης, κυμαίνεται από 2% έως 22% [8,10,11]. Πρόσφατα στοιχεία υποδεικνύουν ότι το ποσοστό ΟΑΝ τα τελευταία χρόνια έχει περιοριστεί σε 4-8% των ασθενών που υφίστανται ακτινοθεραπεία, χάρη στη γνώση και την προσπάθεια να περιοριστούν οι παράγοντες κινδύνου [8].

## ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Η ακτινοθεραπεία προκαλεί αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, που προκαλούν βλάβη σε ινοβλάστες, οστεοβλάστες, οστεοκύτταρα και οστεοκλάστες, σε αλλοιωμένη

σύνθεση του κολλαγόνου και της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, ενώ η βλάβη στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων ευνοεί τη δημιουργία θρόμβων που διακόπτουν την αιμάτωση των ιστών [2,5,11,12]. Το ακτινοβολημένο οστό διαθέτει μόνο το 20-40% του αριθμού τριχοειδών αγγείων του υγιούς οστού [1]. Το οστό χάνει την ικανότητα επιδιόρθωσης και αναδιαμόρφωσης του και υφίσταται ατροφία, ίνωση, λιπώδη εκφύλιση και νέκρωση. Τελικά ακόμη και το ελάχιστο εξωτερικό τραύμα προκαλεί έλκος που δεν επουλώνεται, διευκολύνοντας τη λοίμωξη και η λοίμωξη επιταχύνει την οστική νέκρωση [11].

## ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Υπάρχουν αρκετά συστήματα ταξινόμησης για τον προσδιορισμό της σοβαρότητας της ΟΑΝ και την επιλογή της θεραπευτικής προσέγγισης [6]. Το σύστημα ταξινόμησης του Μαρξ χρησιμοποιήθηκε ευρέως αλλά είχε το μειονέκτημα ότι βασιζόταν στην κλινική ανταπόκριση σε μια συγκεκριμένη θεραπεία, δηλαδή τη θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο (HBO) [6]. Η ταξινόμηση των Epstein et al. (Πίνακας 1) βασίζεται στην κλινική εικόνα και συγκεκριμένα στην πορεία που ακολουθεί η νόσος, διακρίνοντας εκείνες που εξελίσσονται πιο γρήγορα από τις πιο χρόνιες και βραδέως εξελισσόμενες περιπτώσεις [11].

Υπάρχουν επίσης διαθέσιμες μια απλή, αξιωματική και άμεση ταξινόμηση της ΟΑΝ της κάτω γνάθου από τους Notani et al. (Πίνακας 2) και μια πιο πρόσφατη ταξινόμηση που δόθηκε από τους Lyons et al. (Πίνακας 3), η

οποία βασίζεται στην έκταση της πάθησης και στη διαχείρισή της [1,11].

<b>Τύπος I</b>	Θεραπευμένη ΟΑΝ  (Α) Χωρίς παθολογικό κάταγμα  (B) με παθολογικό κάταγμα
<b>Τύπος II</b>	Χρόνια μη προοδευτική ΟΑΝ  (Α) Χωρίς παθολογικό κάταγμα  (B) Με παθολογικό κάταγμα
<b>Τύπος III</b>	Ενεργή προοδευτική ΟΑΝ  (Α) Χωρίς παθολογικό κάταγμα  (B) Με παθολογικό κάταγμα

**Πίνακας 1.** Ταξινόμηση ΟΑΝ κατά Epstein

Τάξη	Κλινικά χαρακτηριστικά
<b>I</b>	ΟΑΝ που περιορίζεται στο φατνιακό οστόν
<b>II</b>	ΟΑΝ που εντοπίζεται στο φατνιακό οστόν ή/και στο οστό της κάτω γνάθου πάνω από τον πόρο του κάτω φατνιακού νεύρου
<b>III</b>	ΟΑΝ που επεκτείνεται και στο οστό της κάτω γνάθου κάτω από τον πόρο του κ.φατν.ν., που μπορεί να περιλαμβάνει και παθολογικό κάταγμα ή δερματικό συρίγγιο

**Πίνακας 2.** Ταξινόμηση ΟΑΝ κατά Notani για την κάτω γνάθο

Στάδιο	Περιγραφή
1	ΟΑΝ σε <2,5 εκατοστά (εκ.) οστού, ασυμπτωματική. Αντιμετωπίζεται με φαρμακευτική αγωγή
2	ΟΑΝ σε >2,5 εκ. οστού, ασυμπτωματική. Αντιμετωπίζεται με φαρμακευτική αγωγή αν δεν υπάρχει νέκρωση του δοντιού εμφανώς αποκολλημένο νεκρωτικό οστόν
3	ΟΑΝ σε >2,5 εκ. οστού, συμπτωματική, χωρίς παθολογικό κάταγμα ή/και εμπλοκή κάτω φατνιακού νεύρου. Αντιμετωπίζεται με απόξεση του νεκρωτικού οστού και κάλυψη με τοπικό μισχωτό κρημό.
4	ΟΑΝ σε >2,5 εκ. οστού, συμπτωματική, που μπορεί να περιλαμβάνει παθολογικό κάταγμα ή/και εμπλοκή κάτω φατνιακού νεύρου ή/και στοματοδερματικά συρίγγια. Ανάπλαση με ελεύθερο κρημό, αν το επιτρέπει η γενική κατάσταση του ασθενούς

**Πίνακας 3.** Ταξινόμηση ΟΑΝ κατά Lyons

Οι Schwartz και Kagan πρότειναν ένα χρήσιμο σύστημα ταξινόμησης, βασισμένο στην κλινική εξέταση. (Πίνακας 4) Η πλειοψηφία των ασθενών με ΟΑΝ σταδίου I θεραπεύεται με συντηρητική διαχείριση. Η πλειονότητα των περιστατικών με ΟΑΝ σταδίου II αντιμετωπίζεται με συντηρητική διαχείριση ή μικρές χειρουργικές επεμβάσεις. Όλοι οι ασθενείς με ΟΑΝ Σταδίου III χρειάζονται χειρουργική επέμβαση [6].

## ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Παράγοντες κινδύνου ΟΑΝ θεωρούνται το μέγεθος, η εντόπιση και το στάδιο του πρωτοπαθούς καρκίνου, το θεραπευτικό σχήμα για την αντιμετώπιση του καρκίνου, η έκταση της γνάθου που περιλαμβάνεται στο πεδίο ακτινοβολίας, η εγγύτητα του όγκου στο οστό, η μη θεραπεία με υπερβαρικό νάτριο, η παράλληλη λήψη χημειοθεραπείας [5,8,13], το τραύμα και οι εξαγωγές δοντιών, λοίμωξη, συννοσηρότητες και ανοσοκαταστολή, ο υποσιτισμός, το αλκοόλ και το κάπνισμα, η πλημμελής στοματική υγιεινή [5,8], η περιοδοντίτιδα, οδοντοστοιχίες με πλημμελή εφαρμογή που προκαλούν χρόνιο τραυματισμό, η απουσία ακτινοπροστατευτικών μέσων κατά τη διάρκεια ακτινοβολίας [5] κ.ά.

Μέγεθος, εντόπιση, στάδιο καρκίνου: Η θέση του πρωτοπαθούς όγκου επηρεάζει την ποσότητα οστού και την περιοχή της κάτω γνάθου που εκτίθεται σε ακτινοβολία και έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με την ανάπτυξη ΟΑΝ [6]. Η ΟΑΝ είναι πιο συχνή μετά από ακτινοθεραπεία για πρωτοπαθείς όγκους της γλώσσας, του εδάφους του στόματος, της φατνιακής ακρολοφίας, του οπισθογομφίου τριγώνου και των αμυγδαλών [6]. Σε αυτές τις περιπτώσεις μεγάλος όγκος της κάτω γνάθου εκτίθεται στο πεδίο ακτινοβολίας υψηλής δόσης, η χειρουργική προσέγγιση για εκτομή όγκων σε αυτές τις θέσεις συχνά απαιτεί οστεοτομίες κάτω γνάθου ή και γναθεκτομές που τραυματίζουν τον οστίτη ιστό [5,14], ενώ συχνά περιλαμβάνει αφαίρεση αρτηριών απαραίτητων για την αιμάτωση της κάτω

Στάδιο	Κλινικά χαρακτηριστικά	Θεραπευτική προσέγγιση
I	Μόνο το φλοιώδες οστόν είναι νεκρωτικό, η εξέλκωση των μαλακών ιστών είναι ελάχιστη	Συντηρητική διαχείριση
II	Εντοπισμένη νέκρωση φλοιώδους οστού αλλά και υποκείμενων τμημάτων του οπιογγώδους οστού. <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>IIa:</b> Με ελάχιστη εξέλκωση μαλακών ιστών</li> <li>• <b>IIb:</b> με νέκρωση μαλακών ιστών και παρουσία στοματοδερματικών συριγγίων.</li> </ul>	Συντηρητική διαχείριση ή μικρές χειρουργικές επεμβάσεις
III	Εκτεταμένη προσβολή του οστού που φτάνει μέχρι το χείλος της κάτω γνάθου. Πιθανό παθολογικό κάταγμα <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>IIIa:</b> με ελάχιστη εξέλκωση μαλακών ιστών</li> <li>• <b>IIIb:</b> με νέκρωση μαλακών ιστών και παρουσία στοματοδερματικών συριγγίων.</li> </ul>	Χειρουργική επέμβαση

Πίνακας 4. Ταξινόμηση OAN κατά Schwarz και Kagan.

γνάθου, αυξάνοντας πιθανώς τον κίνδυνο OAN [5].

Ο κίνδυνος εκδήλωσης OAN είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με όγκους προχωρημένου σταδίου [6]. Έχει αναφερθεί σε έρευνα ότι ο αριθμός των ασθενών με OAN με όγκους προχωρημένου σταδίου (Στάδιο III ή IV ή υποτροπιάζουσα νόσο) ήταν 4,7 φορές μεγαλύτερος από εκείνους με όγκους πρώιμου σταδίου (Στάδιο I ή II) [15].

Τέλος, ορισμένες μελέτες διαπιστώνουν ότι οι μεγαλύτεροι όγκοι συσχετίζονται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης OAN, ενώ εάν ένας όγκος βρίσκεται δίπλα στο οστό, υπάρχει αυξημένη συχνότητα εμφάνισης OAN [5].

Κάτω γνάθος, οπίσθια περιοχή κάτω γνάθου: Τα ερευνητικά δεδομένα μεταξύ 2008-2018 δείχνουν OAN στην κάτω γνάθο στο 96% των περιπτώσεων, ενώ το υπόλοιπο 4% αφορούσε τόσο την άνω γνάθο όσο και την κάτω γνάθο [8]. Αυτή η ευπάθεια της κάτω γνάθου φαίνεται ότι σχετίζεται με τη μειωμένη αιμάτωση αλλά και τη μεγαλύτερη οστική πυκνότητα της κάτω γνάθου, κάτι που οδηγεί σε υψηλότερη απορρόφηση ακτινοβολίας [5,8].

Το παρειακό πέταλο στην περιοχή των γομφίων, προγομφίων και το οπισθογόμφιο τρίγωνο στην κάτω γνάθο φαίνεται να είναι οι θέσεις πιο συχνής εντόπισης της OAN [5]. Το οπίσθιο τμήμα της κάτω γνάθου με βάση τα δημοσιευμένα στοιχεία 2008-2018 ήταν η πιο συχνά προσβεβλημένη περιοχή και αφορούσε το 53,8% των περιπτώσεων [8], ενώ όταν

εκδηλώνεται OAN στην άνω γνάθο, εξελίσσεται βραδύτερα και οι βλάβες είναι ηπιότερες [5].

Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ακτινοβολία: Οι περισσότεροι ασθενείς με καρκίνους κεφαλής και τραχήλου που λαμβάνουν ακτινοθεραπεία, λαμβάνουν αθροιστική δόση μεταξύ 46 και 70 Gy. Αυτή η δόση συνήθως χορηγείται κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 5 έως 7 εβδομάδων, μία φορά την ημέρα, πέντε έως έξι φορές την εβδομάδα με 2 Gy ανά κλάσμα [2]. Οι υψηλές συνολικές δόσεις, τα σύντομα σχήματα που χρησιμοποιούν κλάσμα ανά συνεδρία >2 Gy, ο όγκος/έκταση της γνάθου που ακτινοβολείται και η ακτινοβόληση μονού πεδίου σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο OAN [5,11]. Ο κίνδυνος OAN αυξάνεται σε συνολική δόση ακτινοβολίας μεγαλύτερη από 60 Gy APΘPO 2, ενώ σπάνια εκδηλώνεται σε δόση μικρότερη από 50 Gy [14].

OAN συνήθως αναπτύσσονται σε ασθενείς που ακτινοβολήθηκαν με συνολική δόση 65-75 Gy [1,5]. Αντίθετα η ακτινοβόληση πολλαπλών πεδίων, η μειωμένη συνολική δόση ακτινοβολίας, τα μικρότερα κλάσματα-δόσεις ακτινοβολίας ανά συνεδρία, συσκευές που εξασφαλίζουν την τοποθέτηση της γνάθου εκτός πεδίου ακτινοβόλησης και ακτινοπροστατευτικά μέσα μειώνουν τον κίνδυνο OAN [5].

Τραύμα: Το τραύμα αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου. Αφορά περιπτώσεις οδοντοστοιχιών με πλημμελή εφαρμογή, εξαγωγών δοντιών και άλλων επεμβάσεων χειρουργικής στόματος (όπως τοποθέτηση εμφυτευμάτων) κ.ά. [16, 17].

Οι ακτινοβολημένοι ασθενείς εκδηλώνουν υποοισαλία, περιοδοντική νόσο, ταχέως εξελισσόμενη τερηδόνα, λοιμώξεις, καθώς και ίνωση και τρισμό, με συνέπεια δυσκολίες στην επαρκή στοματική φροντίδα. Αυτοί οι παράγοντες αυξάνουν την πιθανότητα εξαγωγής δοντιών και επιδεινώνουν την πρόγνωση δοντιών με ήδη αμφίβολη πρόγνωση [4, 16].

Οι εξαγωγές δοντιών μετά από ακτινοθεραπεία, είναι τεκμηριωμένα προδιαθεσιακοί παράγοντες για OAN [6]. Η συχνότητα εμφάνισης OAN μετά από εξαγωγές είναι σημαντική, 5,8% σύμφωνα με μια συστηματική ανασκόπηση [18]. Η OAN είναι τρεις φορές συχνότερη σε ενόδοντες από ό,τι σε νωδούς ασθενείς, κυρίως ως αποτέλεσμα τραύματος από εξαγωγές και λοίμωξης από περιοδοντική νόσο [11]. Αρκετοί συγγραφείς θεωρούν την εξαγωγή προβληματικών δοντιών, ειδικά στην περίοδο μετά την ακτινοβόληση, ως έναν κύριο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη OAN, ενώ άλλες δείχνουν αυξημένο κίνδυνο OAN ακόμα κι όταν οι εξαγωγές εκτελέστηκαν πριν από την ακτινοθεραπεία [5,16]. Σε κάθε περίπτωση επισημαίνεται ενδελεχής κλινική αξιολόγηση και δεν προκρίνονται οι χωρίς μέτρο εξαγωγές δοντιών πριν την ακτινοθεραπεία, πολύ περισσότερο μάλιστα που η ενδοδοντική θεραπεία δεν συσχετίζεται με OAN και μπορεί να διατηρήσει κάποια δόντια σε ογκολογικούς ασθενείς [10, 16].

Τέλος, μπορεί να προκύψει τραύμα από οδοντοστοιχίες, που μπορεί να προκαλέσει OAN [5].

## ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ, ΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΥΓΙΕΙΝΗ, ΚΑΠΝΙΣΜΑ, ΑΛΚΟΟΛ, ΔΕΙΚΤΗΣ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ

Πολλοί ασθενείς με καρκίνο του στόματος έχουν και άλλες σοβαρές ασθένειες. Η εξασθένηση του ανοσοποιητικού συστήματος λόγω συννοσηροτήτων σε συνδυασμό με τη φτωχή διατροφή και τη μη ικανοποιητική στοματική υγιεινή, τοποθετούν τέτοιους ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ΟΑΝ [11, 17]. Η φτωχή διατροφή και η στοματική υγιεινή μειώνουν την επουλωτική ικανότητα των ασθενών που αναπτύσσουν ΟΑΝ [6]. Έρευνα έδειξε ότι οι ασθενείς με κακή στοματική υγιεινή είχαν 3,06 φορές μεγαλύτερες πιθανότητες να μην υποχωρήσει μετά από θεραπεία η ΟΑΝ σε σύγκριση με ασθενείς με καλή στοματική υγιεινή [15]. Το κάπνισμα και η χρήση αλκοόλ κατά τη διάρκεια και μετά την ακτινοθεραπεία αυξάνουν τον κίνδυνο διάσπασης του βλεννογόνου και είναι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΟΑΝ [6]. Επίσης η αγγειοσύσπαση που προκαλεί το κάπνισμα πιθανά ενισχύει την εκδήλωση μειωμένης αγγείωσης της κάτω γνάθου μετά από ακτινοθεραπεία [19].

Σε κάποιες έρευνες σε σύγκριση με λιποβαρείς ασθενείς, ο κίνδυνος ΟΑΝ ήταν μικρότερος κατά 50% στους ασθενείς με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) κι ακόμα μικρότερος σε υπέρβαρους και παχύσαρκους. Αυτή η μελέτη υποδηλώνει ότι ένας υψηλότερος ΔΜΣ προστατεύει από την ΟΑΝ [20].

## ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ - ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Το διάστημα μεταξύ της ακτινοθεραπείας και της αυτόματης εκδήλωσης της ΟΑΝ μπορεί να ποικίλλει, και συνήθως εκδηλώνεται μεταξύ 4 μηνών και 2 ετών και ακόμα συχνότερα τους πρώτους 6-12 μήνες μετά την ακτινοθεραπεία [8,11]. Μπορεί να εμφανιστεί όμως και νωρίτερα μετά από τοπικό τραύμα [8].

Η διάγνωση της ΟΑΝ βασίζεται κατά βάση στα συμπτώματα και την κλινική εξέταση [6]. Η πρόιμη ΟΑΝ μπορεί να είναι ασυμπτωματική, παρόλο που το εκτεθειμένο νεκρωτικό οστό μπορεί να είναι ορατό [5].

Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πόνο, κακοσμία, δυσγευσία, δυσαισθησία τρισμό, δυσφαγία, δυσκαταποσία, δυσκολία στην ομιλία, κακοσμία, πόνο από πρόσκρουση τροφών στην περιοχή [5, 6, 11]. Ο πόνος είναι ένα συχνό σύμπτωμα και ορισμένοι ασθενείς εκδηλώνουν σοβαρό κι επίμονο στοματοπροσωπικό πόνο [11]. Περιοχές εξέλκωσης ή νέκρωσης του δέρματος ή του βλεννογόνου παρατηρούνται με εκτεθειμένο νεκρωτικό οστό [6]. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθούν επίσης πυόρροια και συρίγγια ενδοστοματικά ή στο δέρμα, πλήρης καταστροφή του οστού και παθολογικό κάταγμα και τοπική ή συστηματική λοίμωξη [6, 8, 11].

## ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Οι απεικονιστικές τεχνικές επίσης βοηθούν στη διάγνωση, στην παρακολούθηση της πορείας της νόσου και στη διάκριση της

ΟΑΝ από κάποια καρκινική υποτροπή. Χρησιμοποιούνται πανοραμική ακτινογραφία, αξονική τομογραφία (CT), μαγνητική τομογραφία (MRI), η οστική σάρωση (τεχνική πυρηνικής απεικόνισης), υπερηχογράφημα Doppler, απεικονίσεις πυρηνικής ιατρικής και φασματοσκοπία υπερύθρου [5,6].

Στην **πανοραμική ακτινογραφία**, μπορεί να παρατηρήσουμε ανομοιογενείς ακτινο-διαυγείς περιοχές, που αντιστοιχούν σε λυτικές βλάβες στο οστό, συνύπαρξη με ακτινοσκοιές περιοχές και μπορεί να διαπιστωθεί παθολογικό κάταγμα της κάτω γνάθου [21].

Η πιο φτηνή και άμεσα διαθέσιμη απεικόνιση είναι η πανοραμική ακτινογραφία. Ωστόσο σε αυτήν για να ανιχνευθεί οστική βλάβη πρέπει το οστό να έχει απομεταλλικοποιηθεί κατά τουλάχιστον 30%. Επομένως τείνει να υποεκτιμά τη βλάβη [5].

Η **αξονική τομογραφία** είναι πιο ευαίσθητη από την πανοραμική ακτινογραφία για την ανίχνευση της ΟΑΝ, ιδιαίτερα στην ΟΑΝ του κροταφικού οστού και μπορεί να δείξει και την κατάσταση των μαλακών ιστών, κάτι που μπορεί να βοηθήσει στη Δ/δ μεταξύ ΟΑΝ και καρκινικής υποτροπής [6], ενώ η **μαγνητική τομογραφία** δύναται να απεικονίζει βλάβες στο σπογγώδες οστόν της κάτω γνάθου και την ίνωση του μυελού των οστών που χαρακτηρίζει την ΟΑΝ [5].

## ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΑΚΤΙΝΟΝΕΚΡΩΣΗΣ

### Α) Πρόληψη ΟΑΝ

Η πιο αποτελεσματική θεραπεία της ΟΑΝ είναι η πρόληψη [12].

**Ακτινοθεραπευτική πρόληψη:** Το ποσοστό αυτόματης ΟΑΝ με τις νεότερες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές όπως η τρισδιάστατη (3D) σύμμορφη ακτινοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης (IMRT) έχει μειωθεί σε <6% [11]. Η IMRT επιτρέπει την ακτινοβολία του όγκου με μεγαλύτερα επίπεδα ακτινοβολίας και ταυτόχρονα ελαχιστοποιεί τις βλάβες στους παρακείμενους υγιείς ιστούς [22]. Η μείωση της έκθεσης της κάτω γνάθου σε ακτινοβολία μειώνει την έκταση του οστού της γνάθου που εκτίθεται σε ακτινοβολίες >50 Gy, τα επίπεδα ξηροστομίας και την πιθανότητα τερηδόνας, οπότε μειώνει τον κίνδυνο ΟΑΝ και αλλά και την πιθανότητα εξαγωγών [22].

**Οδοντιατρική Πρόληψη:** Πριν από την ακτινοθεραπεία, ενδείκνυται μια ενδελεχής οδοντιατρική εξέταση, αξιολογώντας εκείνα τα δόντια με κακή πρόγνωση λόγω τερηδόνας, περιοδοντικής νόσου ή με λανθάνουσες λοιμώξεις [10,11]. Η αποκατάσταση πρέπει να περιορίζεται σε εκείνα τα δόντια που επιδέχονται αποκατάστασης με καλή πρόγνωση [11]. Τερηδονισμένα δόντια πρέπει να αποκαθίστανται, ενώ όταν υπάρχει περιοδοντίτιδα πρέπει να πραγματοποιείται υποουλική αποτρύγωση και ριζική απόξεση [10], καθώς έχουν καταγραφεί περιστατικά ΟΑΝ λόγω περιοδοντίτιδας [5].



Σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις ακτινοθεραπείας θα πρέπει να γίνονται εξαγωγές των μη αποκαταστάσιμων δοντιών τουλάχιστον 2-3 εβδομάδες και ακόμα καλύτερα 3-4 εβδομάδες πριν από τη θεραπεία [1,2,11].

Τα κριτήρια για την εξαγωγή δοντιών πριν από την ακτινοθεραπεία περιλαμβάνουν βάθος θυλάκου > 5 χιλ. ή εμπλοκή διχασμού ριζών και κινητικότητα μεγαλύτερη ή ίση από πρώτου βαθμού, εκτεταμένες περιακρορριζικές βλάβες, εκτεταμένη τερηδόνα, ημιέγκλειστα και υπεκφυμένα δόντια, υπολειμματικές ρίζες δοντιών που δεν καλύπτονται πλήρως από οστό. Τα πλήρως έγκλειστα δόντια δεν κρίνεται απαραίτητο να εξαχθούν [6].

Οι μελέτες δείχνουν ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης OAN μετά από εξαγωγή δοντιού είναι αυξημένος τα πρώτα 4-5 χρόνια μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας. Συνεπώς εξαγωγές δοντιών συστήνεται να πραγματοποιούνται μετά την 5ετία από την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας [1,23]. Εάν χρειαστεί να πραγματοποιηθεί εξαγωγή δοντιού πιο σύντομα, είναι προτιμότερο αυτό να γίνει μέχρι και εντός 4 μηνών μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας [11].

Οι εξαγωγές θα πρέπει να εκτελούνται κατά το δυνατόν atraumaticά, με προσεκτικό χειρισμό μαλακών ιστών και συρραφή του τραύματος [1,6]. Κατά το δυνατόν πρέπει να αποφεύγονται κρημνοί, τραυματισμός του περιοστέου και οστεοτομίες, και να πραγματοποιείται ενδεδειγμένη απόξεση και έκπλυση του μετεξακτικού φατνίου με φυσιολογικό ορό για να εξασφαλιστεί η βέλτιστη απομάκρυνση ιστικών και

μικροβιακών υπολειμμάτων [10]. Η κάλυψη με ισχυρά αντιβιοτικά ευρέος φάσματος (όπως συνδυαστικά αμοξικιλίνη-μετρονιδαζόλη) επιβάλλεται για τουλάχιστον 2 εβδομάδες [1]. Προτείνεται επίσης συμπληρωματικά θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο (HBO), όταν η εξαγωγή πραγματοποιείται μετά τους 4 μήνες από την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας. Το πρωτόκολλο του Marx για προβλέπει 20 συνεδρίες 90 λεπτών σε θάλαμο θεραπείας υπό πίεση 2,4 ατμόσφαιρες πριν από την εξαγωγή και δέκα συνεδρίες μετά την εξαγωγή [11]. Οι εξαγωγές που πραγματοποιούνται εκτός πεδίου ακτινοβολίας δεν αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη OAN. Τέλος, δεν συστήνονται εξαγωγές μη αποκαταστάσιμων αλλά ασυμπτωματικών δοντιών πριν ή μετά την ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένες ή τελικού σταδίου νόσους [5].

Οι κινητές προσθετικές αποκαταστάσεις πρέπει να έχουν καλή συγκράτηση, στήριξη και σταθερότητα και να μην υπερπιέζουν τις ελκωμένες περιοχές [24]. Αν εξαχθούν δόντια, θα πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 9 μήνες μετά την ακτινοθεραπεία πριν τοποθετηθούν νέες οδοντοστοιχίες, ενώ κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας ο ασθενής που φέρει ήδη οδοντοστοιχίες πρέπει να τις φορά μόνο κατά τη διάρκεια του φαγητού [5].

Στους ασθενείς πρέπει να γίνεται πριν την ακτινοθεραπεία σύσταση για σχολαστική στοματική υγιεινή, ενώ πρέπει να εφαρμόζεται καθημερινά φθορίωση των δοντιών με εξατομικευμένους νάρθηκες [11,25]. Για την αποτροπή των παρενεργειών που σχετίζονται με την ακτινοβολία κατά τη διάρκεια και μετά την ακτινοθεραπεία αξιοποιούνται στοματικά

διαλύματα χλωρεξιδίνης, σπρέι ή παστίλιες για την αντιμετώπιση της βλεννογονιτιδίας, στοματικά διαλύματα για την ανακούφιση από τον πόνο (π.χ. παχύρρευστο εναιώρημα λιδοκαΐνης ή σουκραλφάτης), υποκατάστατα σάλιου (π.χ. Biotene) για την ξηρότητα του στόματος και ασκήσεις διάνοιξης του στόματος για την πρόληψη του τρισμού [1]. Συνιστάται οι ασθενείς να βουρτσίζουν τα δόντια τους με οδοντόκρεμα υψηλής περιεκτικότητας σε φθόριο [17].

Οι ασθενείς πρέπει να υπόκεινται σε εβδομαδιαίο οδοντιατρικό επανέλεγχο κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας και μηνιαίως μετά την ολοκλήρωσή της για τους 6 πρώτους μήνες. Έπειτα οι ασθενείς θα πρέπει να επισκέπτονται τον οδοντίατρό τους κάθε 4 μήνες, ενώ η τερηδόνα ρίζας, συχνή σε ξηροστομικούς ασθενείς, πρέπει να αντιμετωπίζεται έγκαιρα [11].

## **B) Θεραπεία Οστεοακτινονέκρωσης**

### **B.1) Συντηρητική Αντιμετώπιση**

Η συντηρητική διαχείριση συνίσταται σε χρήση στοματικών διαλυμάτων (αλατόνερο, διάλυμα διττανθρακικού νατρίου ή χλωρεξιδίνη 0,12-0,2%), λήψη συστηματικά αντιβιοτικών ευρέος φάσματος (όπως ο συνδυασμός αμοξικιλίνης-μετρονιδαζόλης), κορτικοστεροειδών και ισχυρών παυσιπόνων σε οξείες φάσεις της OAN [1, 10, 11, 17], αποφυγή ερεθιστικών παραγόντων (καπνός, αλκοόλ, χρήση οδοντοστοιχιών) [6,8] και οδηγίες στοματικής υγιεινής [11]. Σε αυτή την κατηγορία συγκαταλέγεται και η με ήπιους χειρισμούς και χωρίς τοπική αναισθησία

αφαίρεση των απολυμάτων και απομάκρυνση του νεκρωτικού οστού (debridement) [10,11]. Ο ασθενής πρέπει να επισκέπτεται κάθε βδομάδα τον οδοντίατρο για τοπικό καθαρισμό από τους νεκρωτικούς ιστούς και πλύσεις του τραύματος με χλωρεξιδίνη, ιωδιούχο ποβιδόνη και υπεροξείδιο του υδρογόνου [6].

Τονίζεται η σημασία διακοπής του καπνίσματος. Σύμφωνα με μια μελέτη οι ασθενείς που συνέχισαν το κάπνισμα μετά τη διάγνωση της OAN διέτρεχαν 2,35 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο μη υποχώρησης της OAN με συντηρητική αντιμετώπιση, σε σύγκριση με ασθενείς που διέκοψαν το κάπνισμα [15].

Με συντηρητικά μέτρα, η πλήρης υποχώρηση της OAN στην κάτω γνάθο εκτιμάται ότι θα συμβεί στο 42-48% των ασθενών [6]. Αντίθετα στην άνω γνάθο συνήθως είναι αποτελεσματική η συντηρητική αντιμετώπιση της OAN, ακόμα και για εκτεταμένες βλάβες [12].

Όταν η συντηρητική θεραπεία αποτύχει, σε περιπτώσεις μη αντιμετωπίσιμου πόνου και σε επιδείνωση της νόσου (συμπεριλαμβανομένου του παθολογικού κατάγματος) δοκιμάζονται οι υπόλοιπες θεραπευτικές μέθοδοι [11].

### **B.2) Φαρμακευτική θεραπεία: Πεντοξυφυλλίνη, Τοκοφερόλη, Κλοδρονάτη (πρωτόκολλο PENTOCLO)**

Για να αντιστραφεί η βλαπτική επίδραση των ελεύθερων ριζών και η διαδικασία της ίνωσης, έχει αναπτυχθεί το πρωτόκολλο PENTOCLO [10, 24].

Η πεντοξυφυλλίνη ασκεί δράση κατά του παράγοντα νέκρωσης όγκων TNF, αυξάνει την κινητικότητα των ερυθροκυττάρων, διαστέλλει τα αιμοφόρα αγγεία, αναστέλλει τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις, αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών του δέρματος και την παραγωγή θεμέλιας ουσίας και αυξάνει τη δραστηριότητα της κολλαγενάσης [2, 24, 26].

Συγχορηγείται με τοκοφερόλη (βιταμίνη E), η οποία εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου κι αναστέλλει τον παράγοντα TGF-1. Η κλοδρονάτη είναι διφωσφονικό φάρμακο που αναστέλλει την οστική απορρόφηση κι έχει επίσης αντιφλεγμονώδη δράση μειώνοντας τα επίπεδα της ιντερλευκίνης (IL)-1b, της IL-6 και του TNF [2, 11, 26, 27].

Σαν θεραπευτικό σχήμα έχει προταθεί η αρχική θεραπεία τα τρία φάρμακα σε συνδυασμό με αντιβιοτικά και κορτικοστεροειδή για έναν μήνα. Χορηγείται πεντοξυφυλλίνη 400 mg δύο φορές την ημέρα, 1.000 IU βιταμίνης E 1 φορά ημερησίως και 1.600 mg κλοδρονάτης για 5 συνεχόμενες ημέρες την εβδομάδα, ενώ τις δυο επόμενες μέρες τη βδομάδα χορηγούνται 20 mg πρεδνιζόνης και 1.000 mg σιπροφλοξασίνης. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από την πορεία επούλωσης, με μέσο χρόνο θεραπείας τους 9 μήνες [1].

### B.3) Θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο (HBO)

Οι ασθενείς αναπνέουν 100% οξυγόνο υπό αυξημένη πίεση (2-3 atm) [6]. Η χρήση του HBO επιστρατεύεται είτε ως μέρος της συντηρητικής θεραπείας, είτε σε συνδυασμό με

τη χειρουργική αντιμετώπιση, είτε προληπτικά όπως ήδη αναφέραμε [10].

Ο στόχος της θεραπείας με HBO είναι η βελτίωση της οξυγόνωσης και η επαναγγείωση των ακτινοβολημένων ιστών και η βελτίωση του αριθμού των ινοβλαστών και οστεοβλαστών [1,2,11], ενισχύοντας την επούλωση του τραύματος, περιορίζοντας την ποσότητα νεκρωτικού ιστού που πρέπει να αφαιρεθεί χειρουργικά και προετοιμάζοντας τους ιστούς για ενδεχόμενη ανάπλαση [11]. Επίσης η υψηλή συγκέντρωση οξυγόνου λειτουργεί βακτηριοκτόνα και βακτηριοστατικά, σημαντικό όταν η OAN επιπλέκεται με λοίμωξη [1]. Η θεραπεία με HBO περιλαμβάνει 20 έως 30 συνεδρίες σε θάλαμο με 100% οξυγόνο υπό πίεση 2-2,5 ατμόσφαιρες, για 90 έως 120 λεπτά σε κάθε συνεδρία, μία φορά ημερησίως για 5 ημέρες. Εάν πραγματοποιηθεί εξαγωγή ή χειρουργική επέμβαση, ο ασθενής κάνει επιπλέον 10 συνεδρίες [28].

Οι επιπλοκές της θεραπείας με HBO περιλαμβάνουν δυσλειτουργία της ευσταχιανής σάλπιγγας, μυωπία, πνευμοθώρακα, βαρότραυμα στο μέσο ους, επιληπτικές κρίσεις, πνευμονική τοξικότητα και νόσο αποσυμπίεσης. Οι κύριες αντενδείξεις είναι η οπτική νευρίτιδα, η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια [10, 29].

Η θεραπεία με HBO σύμφωνα με αρκετούς ερευνητές μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τόσο την επούλωση των ιστών όσο και την πρόληψη OAN μετά από εξαγωγή δοντιού [1, 11]. Ωστόσο η αποτελεσματικότητα της μεθόδου δεν επιβεβαιώνεται από όλους τους ερευνητές [1, 30]. Επιπλέον έχει πολύ μεγάλο

κόστος: στις ΗΠΑ το μέσο κόστος 1 συνεδρίας με HBO είναι 1.333 \$, δηλαδή το μέσο κόστος 30 συνεδριών ανέρχεται στα 40.000 \$ [10].

#### B.4) Θεραπεία με υπερήχους

Οι υπέρηχοι μπορεί να οδηγήσουν σε αγγειογένεση, σχηματισμό οστού κι επιτάχυνση της οστικής επούλωσης. Κάποιοι ερευνητές δοκίμασαν 40 συνεδρίες θεραπείας με υπερήχους για 15 λεπτά τη μέρα (3 MHz, παλμικό 1:4, 1 W/cm) και ταυτόχρονη απόξεση νεκρωτικών ιστών με πολύ καλά αποτελέσματα. Οι υπέρηχοι μπορούν επίσης να επιστρατευτούν προληπτικά σε ακτινοβολημένους ασθενείς πριν από εξαγωγές δοντιών [6].

#### B.5) Άλλες μέθοδοι

Πρόσφατες μελέτες έχουν διερευνήσει τη χρήση λέιζερ χαμηλής ισχύος και τη φωτοδυναμική θεραπεία (PDT), τη χρήση όζοντος, τη θεραπεία με PRP ή PRF κ.ά. [1,17] Το όζον θεωρείται ότι έχει πολλαπλές ευεργετικές ιδιότητες, συμπεριλαμβανομένων αντιμικροβιακών, αναλγητικών, αντιφλεγμονωδών και τονωτικών του κυκλοφορικού συστήματος [31]. Το PRF τοποθετείται μέσα στην οστική βλάβη εντός υγιών οστικών ορίων μετά από χειρουργικό καθαρισμό του νεκρωτικού οστού [32]. Τα στοιχεία γι' αυτές τις θεραπευτικές μεθόδους παραμένουν περιορισμένα [1].

#### B.6) Χειρουργική Αντιμετώπιση

Συνήθως επιστρατεύεται σε ασθενείς στους οποίους έχουν αποτύχει οι άλλες μέθοδοι ή αν έχουν εκδηλωθεί σοβαρές επιπλοκές της OAN, όπως παθολογικά κατάγματα της κάτω γνάθου ή εκτεταμένες βλάβες μαλακών ιστών με εκτεθειμένο οστό [1,33].

Η χειρουργική μέθοδος που θα επιλεγεί εξαρτάται από την ποσότητα του οστού της κάτω γνάθου που εκτίθεται, το βάθος και την εντόπιση της οστικής βλάβης και την παρουσία ενδοστοματικών ή δερματικών βλαβών [1].

Σε γενικές γραμμές ακολουθούνται οι παρακάτω αρχές για τον χειρουργικό καθαρισμό της νεκρωτικής βλάβης:

- Αφαιρείται το προσβεβλημένο οστό μέχρι να εμφανιστεί οστική αιμορραγία.
- Πραγματοποιείται εξαγωγή των δοντιών που βρίσκονται εντός του νεκρωτικού οστού, καθώς και δοντιών με σημεία λοίμωξης σε απόσταση <1 εκ. από την προσβεβλημένη περιοχή.
- Σε περίπτωση παθολογικού κατάγματος ή εκτομής της γνάθου χρησιμοποιούνται ακινητοποιητικά μέσα.
- Εξασφαλίζεται πλήρης κάλυψη της οστικής βλάβης και των υλικών οστεοσύνθεσης για την αποφυγή λοίμωξης.
- Αποκαθίσταται η βλάβη του ενδοστοματικού βλεννογόνου και/ή του δέρματος με αγγειούμενους κρημνούς [1].

Η χειρουργική αντιμετώπιση τέτοιων βλαβών μπορεί να απαιτήσει την παρασκευή μυοδερματικών κρημνών, ελεύθερων οστεοδερματικών κρημνών κ.ά. [1, 10-12] Οι οστικοί κρημνοί που χρησιμοποιούνται

συνήθως είναι ο κρημνός της περόνης, ο κρημνός από τη λαγόνια ακρολοφία και ο κρημνός της ωμοπλάτης [11]. Η περόνη παρέχει πολλά πλεονεκτήματα, όπως επαρκές μήκος, καλή αγγείωση και το γεγονός ότι ευνοεί την εύκολη τοποθέτηση εμφυτευμάτων για την μετέπειτα αποκατάσταση του οδοντικού φραγμού του ασθενούς [1, 11, 12].

Η διατακτική οστεογένεση μπορεί επίσης να βελτιώσει την ποσότητα και ποιότητα του οστού καθώς και την αγγείωσή του. Σε ηλικιωμένους ή επιβαρυσμένους ασθενείς, η τεχνική μπορεί να προσφέρει μια λιγότερο επεμβατική εναλλακτική [11, 34].

Το ποσοστό επιτυχούς χειρουργικής αντιμετώπισης της OAN έπειτα από

αναποτελεσματική απόπειρα συντηρητικής διαχείρισής της ανέρχεται σε περίπου 40% [2].

Σε γενικές γραμμές, θεωρείται πως η συντηρητική διαχείριση είναι γενικά αποτελεσματική μόνο σε ηπιότερες περιπτώσεις OAN, ενώ σε πιο προχωρημένες περιπτώσεις η συντηρητική αντιμετώπιση μπορεί να κοστίσει οικονομικά και ψυχικά, καθυστερώντας τη χειρουργική αντιμετώπιση. Γεγονός που καθιστά σημαντική την κλινική αξιολόγηση του σταδίου της OAN από πλευράς θεράποντος [10, 12, 17].

Τέλος, σύμφωνα με μια έρευνα το ποσοστό υποτροπής της OAN, μετά από επιτυχή αντιμετώπισή της, υπολογίστηκε σε 22% των περιστατικών, κι εκδηλώθηκε από τρεις εβδομάδες έως έναν χρόνο αργότερα [8].

---

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Vahidi N, Lee TS, Daggumati S, Shokri T, Wang W, Ducic Y. Osteoradionecrosis of the Midface and Mandible: Pathogenesis and Management. *Semin Plast Surg.* 2020; 34(4):232-244.
2. Spijkervet KL, Brennan MT, Peterson DE, Witjes MH, Vissink A. Research Frontiers in Oral Toxicities of Cancer Therapies: Osteoradionecrosis of the Jaws. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2019; 2019(53):lgz006.
3. Yeh SA. Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Semin Plast Surg.* 2010; 24(2): 127-136.
4. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med.* 2017; 6(12):2918-2931.
5. Chrcanovic BR, Reher P, Sousa AA, Harris M. Osteoradionecrosis of the jaws--a current overview--part 1: Physiopathology and risk and predisposing factors. *Oral Maxillofac Surg.* 2010; 14(1):3-16.

6. O' Dell K, Sinha U. Osteoradionecrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2011; 23(3):455-64.
7. Schwartz HC, Kagan AR. Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging. *Am J Clin Oncol.* 2002; 25(2):168-71.
8. Ajila V, Hegde S. Osteoradionecrosis - a review of clinical features and
9. management. *Gulhane Med J.* 2020; 62:213-23.
10. Ben-David MA, Diamante M, Radawski JD, Vineberg KA, Stroup C, Murdoch-Kinch CA. Lack of Osteoradionecrosis of the Mandible after IMRT for Head and Neck Cancer: Likely Contributions of both Dental Care and Improved Dose Distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68(2): 396-402.
11. Sultan A, Hanna GJ, Margalit DN, Chau N, Goguen LA, Marty FM et al. The Use of Hyperbaric Oxygen for the Prevention and Management of Osteoradionecrosis of the Jaw: A Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center Multidisciplinary Guideline. *Oncologist.* 2017; 22(3):343-350.
12. Nadella KR, Kodali RM, Guttikonda LK, Jonnalagadda J. Osteoradionecrosis of the Jaws: Clinico-Therapeutic Management: A Literature Review and Update. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015; 14(4):891-901.
13. Rice N, Polyzois I, Ekanayake K, Omer O, Stassen LFA. The management of osteoradionecrosis of the jaws--a review. *Surgeon.* 2015; 13(2):101-9.
14. Lee IJ, Koom WS, Lee CG, Kim YB, Yoo SW, Keum KC et al. Risk factors and dose-effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 75(4):1084-91.
15. Curi MM, Dib LL. Osteoradionecrosis of the jaws: a retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997; 55(6):540-4; discussion 545-6.
16. Oh HK, Chambers MS, Martin JW, Lim HJ, Park HJ. Osteoradionecrosis of the mandible: treatment outcomes and factors influencing the progress of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67(7):1378-86.
17. Beech NM, Porceddu S, Batstone MD. Radiotherapy-associated dental extractions and osteoradionecrosis. *Head Neck.* 2017; 39(1):128-132.
18. Magalhaes IA, Forte CPF, Viana TSA, Teofilo CR, Verde RMBL, Magalhaes DP et al. Photobiomodulation and antimicrobial photodynamic therapy as adjunct in the treatment and prevention of osteoradionecrosis of the jaws: A case report. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020; 31:101959.

19. Lajolo C, Rupe C, Gioco G, Troiano G, Patini R, Petruzzi M et al. Osteoradionecrosis of the Jaws Due to Teeth Extractions during and after Radiotherapy: A Systematic Review. *Cancers*. 2021; 13(22):5798.
20. Katsura K, Sasai K, Sato K, Saito M, Hoshina H, Hayashi T. Relationship between oral health status and development of osteoradionecrosis of the mandible: a retrospective longitudinal study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 105(6):731-8.
21. Goldwaser BR, Chuang SK, Kaban LB, August M. Risk factor assessment for the development of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007; 65(11):2311-6.
22. Hermans R. Imaging of mandibular osteoradionecrosis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2003; 13(3):597-604.
23. Ahmed M, Hansen VN, Harrington KJ, Nutting CM. Reducing the risk of xerostomia and mandibular osteoradionecrosis: the potential benefits of intensity modulated radiotherapy in advanced oral cavity carcinoma. *Med Dosim*. 2009; 34(3):217-24.
24. Khoo SC, Nabil S, Fauzi AA, Yunus SSM, Ngeow WC, Ramli R. Predictors of osteoradionecrosis following irradiated tooth extraction. *Radiat Oncol*. 2021; 16(1):130.
25. Silvestre-Rangil J, Silvestre FJ. Clinico-therapeutic management of osteoradionecrosis: a literature review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011; 16(7):e900-4.
26. Jacobson AS, Buchbinder D, Hu Kenneth, Urken ML. Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Oral Oncol*. 2010; 46(11):795-801.
27. Delanian S, Depondt J, Lefaix JL. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. *Head Neck*. 2005; 27(2):114-23.
28. Rivero JA, Shamji O, Kolokythas A. Osteoradionecrosis: a review of pathophysiology, prevention and pharmacologic management using pentoxifylline,  $\alpha$ -tocopherol, and clodronate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017; 124(5):464-471.
29. Dhanda J, Hall TJH, Wilkins A, Mason V, Catling J. Patterns of treatment of osteoradionecrosis with hyperbaric oxygen therapy in the United Kingdom. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 47(3):210-3.
30. Bessereau J, Annane D. Treatment of osteoradionecrosis of the jaw: the case against the use of hyperbaric oxygen. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68(8):1907-10.
31. Annane D, Depondt J, Aubert P, Villart M, Gehanno P, Gajdos P et al. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. *J Clin Oncol*. 2004; 22(24):4893-4900.

32. Agrillo A, Filiaci F, Ramieri V, Riccardi E, Quarato D, Rinna C et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012; 16(12):1741-7.
33. Chen YT, Chang YC. Use of platelet-rich fibrin and surgical approach for combined treatment of osteoradionecrosis: a case report. *J Int Med Res.* 2019; 47(8): 3998–4003.
34. Alam DS, Nuara M, Christian J. Analysis of outcomes of vascularized flap reconstruction in patients with advanced mandibular osteoradionecrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009; 141(2):196-201.
35. Madrid C, Abarca M, Bouferrache K. Osteoradionecrosis: an update. *Oral Oncol.* 2010; 46(6):471-4.



---

REVIEW

## *Osteoradionecrosis of the jaws: modern prevention and dental management protocols*

**A. Liosatos**

Dental Surgeon, Laboratory of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

### **ABSTRACT**

Osteoradionecrosis (ORN) is one of the most serious complications of radiotherapy for head and neck cancer. ORN can take various forms, from small asymptomatic bone exposure that is treated with conservative management, to severe necrosis (which can even lead to pathologic fractures) requiring surgery and reconstruction. ORN risk factors are considered to be the size, location and stage of the primary cancer, the treatment regimen for the treatment of the cancer, the extent of the jaw exposed to the radiation field, the proximity of the tumor to the bone, trauma and tooth extractions, the diet, alcohol and smoking, poor oral hygiene, periodontitis, ill-fitting dentures that cause chronic injury, etc. The incidence of ORN after extractions is significant, 5.8% according to a systematic review. ORN is three times more common in dentulous than edentulous patients, mainly as a result of trauma from extractions and infection from periodontal disease.

The interval between radiation therapy and the spontaneous manifestation of ORN can vary. ORN usually occurs between 4 months and 2 years, and even more often in the first 6-12 months after radiation therapy. However, it can also appear earlier after local trauma. There are prevention protocols and various treatment approaches, such as conservative treatment, hyperbaric oxygen therapy, drug therapy, and finally surgical treatment, when the previous methods are thought to be or turned out to be ineffective. This review aims to outline the preventive measures that the dentist can take to prevent ORN, as well as the therapeutic protocols that he must be aware of and - to the extent appropriate - apply.

*Keywords:* Osteoradionecrosis, prevention, treatment, dental management

---

**A. Liosatos. Osteoradionecrosis of the jaws: modern prevention and dental management protocols. Scientific Chronicles 2023; 28(2): 167-183**

---