

Dentalna implantologija kod onkoloških pacijenata

*Dragana Gabrić Pandurić, dr. stom.¹, dr. sc. Tihomir Kuna, dr. stom.²,
prof. dr. sc. Davor Katanec, dr. stom.²*

¹Zavod za ortodonciju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

²Zavod za oralnu kirurgiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Radioterapija ima štetan utjecaj na stanične i strukturalne komponente kosti te na meka tkiva koja prekrivaju kost. Mogući utjecaj zračenja na prognozu dentalnih endosealnih implantata i na proces oseointegracije predmetom je eksperimentalnih i kliničkih istraživanja već nekoliko desetljeća. Radijacija ili terapija zračenjem se smatraju kontraindikacijama za ugradnju endosealnih dentalnih implantata. Međutim, potreba za optimalnom rehabilitacijom bolesnika s dijagnozom malignih bolesti značajno mijenja ovakav stav. Ne postoji jedinstveno mišljenje kada je idealno vrijeme za početak rehabilitacije dentalnim implantatima bolesnika s malignim bolestima, kako radijacijske doze utječu na preživljavanje implantata, je li zračenje nakon ugradnje dentalnog implantata moguće, ima li kemoterapija utjecaja na dentalni implantat te kolika je efikasnost terapije hiperbaričnim kisikom u slučajevima bolesnika s dijagnozom malignih bolesti

Gotovo je nemoguće postići jedinstven stav među znanstvenicima o uspješnosti dentalnih implantata ugrađenih u ozračenu kost. Rezultati istraživanja se ne podudaraju i vrlo je teško napraviti usporedbu objavljenih studija zbog velike različitosti u veličini uzorka, primijenjenoj tehnici, dozama zračenja, vrsti i shemi frakcionacije zračenja, čimbenicima bolesnika (tip i veličina tumora, opće zdravstveno stanje) te vremensko intervala između radioterapije i ugradnje dentalnog implantata.¹

Rehabilitacija onkoloških bolesnika sa sobom nosi rizik recidiva maligne bolesti ili pojave udaljenih metastaza, zbog čega je potrebno vrijeme praćenja nakon terapije maligne bolesti radi njihove detekcije. Precizan vremenski period između kirurškog zahvata i ugradnje dentalnih implantata je još uvijek predmet kontroverzi.² Tip, veličina i lokalizacija tumora određuju terapijski postupak, što znači da je rehabilitacija individualna za svakog bolesnika.³ Posljedice kirurške terapije bolesnika s malignim bolestima često su defekti obraza, maksilarnih sinusa, nosa i orbite, koji zahtijevaju kozmetiku i funkcionalnu rekonstrukciju zbog ispunjavanja socijalnog aspekta. Oseointegracija, kod onkoloških bolesnika nakon veće lokalne resekcije, disekcije vrata, kompliciranih defekata tkiva te kod sličnih negativnih posljedičnih čimbenika, često je nezadovoljavajuća.⁴

Čimbenici koji utječu na uspjeh dentalne implantologije kod onkoloških bolesnika

Istraživanja su pokazala da uspjeh implantološke terapije kod onkoloških bolesnika ne ovisi o spolu, čak niti u slučaju osteoporoze, te da visoka životna dob nije kontraindikacija implantološkoj terapiji.¹

Nekoliko čimbenika utječe na uspjeh implantološke terapije. Kvaliteta koštanog ležišta budućeg implantata ipak je najvažniji faktor uspjeha terapije. Razumljivo je kako će oseointegracija biti slabija u slučaju smanjenog kapaciteta cijeljenja kosti ležišta dentalnog implantata, kao posljedice ionizacijskog zračenja. Poput kosti, i meka tkiva se ponašaju drugačije kod onkoloških bolesnika nakon terapije zračenjem, a češće nastaju i perforacije pokrovne sluznice između prve i druge kirurške faze implantološke rehabilitacije. Rane komplikacije povezane s mekim tkivima su prerastanje implantata i dehiscencija intraoralne rane. Kasna komplikacija uključuje stvaranje

fistule. Stupanj gingivitisa kod ovih bolesnika je veći, kao i rizik od nastanka nekroze mekih tkiva dna usne šupljine.^{5,6}

Doza ionizacijskog zračenja znatno utječe na uspjeh implantološke terapije, veća doza proporcionalno donosi i veću stopu neuspjeha. Doza od 50 do 55 Gy nije kontraindikacija za ugradnju dentalnih implantata, dok bolesnici pod visokim dozama (više od 65 Gy) imaju vrlo nisku stopu uspjeha implantološke rehabilitacije i rizik od nastanka osteoradionekroze.

Vrlo velik utjecaj na oseointegraciju ima vremenski raspon od primjene radioterapije do početka ugradnje implantata. Optimalno vrijeme ugradnje implantata nakon zračenja je još uvijek predmetom spekulacija. Većina autora, vođena činjenicom da je rizik od nastanka osteoradionekroze veći unutar prvih 12 mjeseci, preporučuje početak implantološke terapije barem godinu dana nakon zračenja. Radioterapija primijenjena desecima godina prije implantološke rehabilitacije, prema objavljenim studijama, ima mnogo više negativnog učinka na uspjeh terapije od nedavno primljene radioterapije. Uzrok tome je činjenica što je prijašnje primjenjivana radioterapija bila niskih energija, za razliku od današnjih oblika zračenja visoke energije. Drugo objašnjenje je napredovanje progresivnog endarteritisa, koji nastaje u ozračenoj kosti.^{3,7,8} Ugradnja implantata prije radioterapije daje bolje rezultate od pre-implantacijske terapije zračenjem jer omogućava neometanu oseointegraciju, ugradnju implantata u nekompromitiranu kost i raniju implantoprotesku rehabilitaciju, ali ovu metodu kod onkoloških bolesnika često nije moguće primijeniti.^{7,9}

Od utjecaja radioterapije na oseointegraciju implantata, mnogo je manje poznat utjecaj kemoterapije (uglavnom se odnosi na kombinaciju 5-fluorouracil/cisplatin/metotreksat/bleomicin/vinkristin). Retrospektivne studije su pokazale negativan utjecaj kemoterapije na uspjeh dentalne implantologije te da je stopa preživljavanja implantata veća ukoliko je kemoterapije primijenjena neposredno prije ili unutar mjesec dana nakon ugradnje implantata.^{1,10}

Osteoradionekroza može nastati nakon ugradnje dentalnih implantata u ozračenu kost, ali se uglavnom javlja u lokaliziranom obliku. Jedan je od glavnih razloga neuspjeha dentalne implantologije u onkoloških bolesnika. Dva su osnovna razloga nastanka osteora-

dionekeze nakon radioterapije: kompromitirana vaskularizacija kombinirana sa smanjenom reparabilnom sposobnošću koštanog tkiva te ekspozicija kontaminaciji mikroorganizmima. Ekspozicija može biti kronična (parodontne bolesti, kronični pulpitis) i akutna (ekstrakcija zuba ili neposredna trauma). Nastaje resorpcija nekrotičnog koštanog tkiva i simultana diferencijacija mezenhimalnog tkiva u vezivno umjesto nastanka koštanog tkiva. Posljedica ovog procesa je enkapsulacija i odbacivanje ugrađenog dentalnog implantata.^{6,11}

Čimbenici koji se tiču samog implantata također imaju utjecaj na uspjeh implantološke rehabilitacije. Poznato je da je povećana incidencija neuspjeha pri ugradnji kraćih implantata u slučaju zdrave kosti. Taj rizik i incidencija još više rastu u slučaju ugradnje kratkog implantata u ozračenu kost. Vrlo kratki implantati (3-7 mm) praktično su unaprijed osuđeni na neuspjeh. Preporučljivo je koristiti što je moguće duži implantat radi postizanja optimalnog bikortikalnog sidrišta. Implantati u obliku vijka sa strojno obrađenom površinom daju zadovoljavajuće rezultate, hrapavija površina je pogodnija za oseointegraciju. S obzirom da kod onkoloških bolesnika nakon kirurške terapije nije uvijek moguće opteretiti implantat po njegovoj dužinskoj osi zbog zaostalih postkirurških defekata, koriste se pomoćni abutmenti. Njihova distribucija opterećenja i sile, pod određenim kutom na dužinsku os, često ima negativan učinak na dugoročan uspjeh ugrađenog implantata.^{1,12}

Uspjeh implantološke rehabilitacije također ovisi o vrsti protetškog nadomjeska na implantatima. Najbolji uspjeh ima fiksna protetska konstrukcija, dok se pokrovne proteze povezuju s povećanim rizikom od neuspjeha. Najslabije rezultate imaju facijalne proteze za pokrivanje većih defekata lica sidrene na kombinaciji magneta i kvačica, na principu mosne ekstenzije.^{13,14}

Terapija hiperbaričnim kisikom

Terapija hiperbaričnim kisikom uvedena je u standardni protokol implantološke rehabilitacije postradijacijskih bolesnika još 1988. godine. Tada je to bio jedini klinički tretman, temeljen na znanstvenim istraživanjima, za koji je bilo poznato da suzbija negativni učinak zračenja. Osnovni cilj je bio smanjivanje neprihvatljivo visoke stope neuspjeha implantološke terapije kod bolesnika koji su primali vrlo visoke doze zračenja. Točan mehanizam kojim kisik djeluje na subcelularnom nivou još se uvijek istražuje. Ono što je danas poznato je da se kisik u hiperbaričnim uvjetima ponaša sinergistički s nekoliko čimbenika rasta, stimulirajući koštani rast i oporavak kosti. Novije studije su pokazale da kisik može i samostalno djelovati poput faktora rasta. Terapija hiperbaričnim kisikom omogućava angiogenezu, koštani metabolizam te oporavak kosti, suzbija negativan učinak zračenja i djeluje kao stvarni stimulator oseointegracije. Primjena terapije hiperbaričnim kisikom omogućuje smanjenje rizika od nastanka osteoradionekeze na minimum kod onkološki tretiranih bolesnika te veću stopu uspjeha implantološke rehabilitacije.^{15,16}

Razumijevanje učinka terapije hiperbaričnim kisikom na ozračenu kost zahtijeva prethodno poznavanje učinka i posljedica zračenja na tkivo na molekularnoj osnovi. Fizička ili inicijalna faza počinje kao interakcija ionizacijskog zračenja s molekulama unutar biološkog tkiva. Rezultat ove interakcije je ekscitacija ili ionizacija molekula. Kada je atom ekscitiran, prebacuje svoje elektrone u drugu orbitu, čime postaje kemijski više reaktivan. Nakon ovog inicijalnog fizičkog doticaja, prijenos energije se nastavlja u sljedeću, fiziokemijsku fazu, radi proizvodnje reaktivnih molekula. Posljedica ove faze je cijepanje triju važnih celularnih molekula: nukleinskih kiselina, proteina i masti te naposljetku njihova alteracija. Posljednja, biološka faza može trajati nekoliko sekundi do mnogo godina. Posljedice zračenja tkiva su uzrokovane oštećenjem stanica unutar tih tkiva. Stanična oštećenja su ireverzibilna i kao takva zaostaju u tkivu te mogu rezultirati smrću kompletnog tkiva (osteoradionekeza ili radionekeza mekih tkiva). Zračenje utječe na stanice koje stvaraju kost, osteoblaste i osteocite, reducirajući njihov kapacitet stvaranja novog koštanog tkiva.^{7,17} Osnovne koštano-resorptivne stanice, osteoklasti, migriraju unutar koštanog tkiva nakon radioterapije i nastav-

ljaju resorpciju kosti. S vremenom dolazi do disbalansa između formacije i resorpcije koštanog tkiva, u korist resorpcije. Radioterapija također za posljedicu ima redukciju broja kapilara zbog progresivnog endarteritisa. Kako vrijeme od primljene radioterapije odmiče, hipovaskularizirana kost je sve manje pogodna za ugradnju dentalnih endosealnih implantata. Primjena hiperbaričnog kisika pokazala je ohrabrujuće rezultate: povećano stvaranje novog koštanog tkiva, povećan oporavak kosti i povećanje vaskularizacije ozračenih kosti. Neovaskularizacija je posljedica stimulacije fibroblasta tijekom terapije hiperbaričnim kisikom. Ozračena tkiva imaju parcijalni tlak kisika (PO₂) između 5 i 15 mmHg, dok tijekom terapije hiperbaričnim kisikom PO₂ iznosi od 100 do 250 mmHg. Kratka ekspozicija tkiva u uvjetima hiperoksije rezultira stimulacijom prisutnih fibroblasta unutar hipoksičnog tkiva. Stimulirani fibroblasti stvaraju novi kolagen koji se ponaša poput okvira za proliferaciju endotela iz kapilara okolnog normalnog tkiva u hipoksično tkivo. Višestruka ekspozicija hiperbaričnom kisiku dovodi do uznapredovalog urastanja kapilara u novostvoreni matriks vezivnog tkiva.^{7,18,19}

Hiperbarična oksigenacija se postiže stavljanjem bolesnika u velike, čelične hiperbarične komore (barokomore). Vlažan 100%-tni kisik daje se kroz oronasalnu masku ili endotrahealni tubus, a izdahnuti kisik i ugljični dioksid odvođe izvan komore. Bolesnici udišu kisik kontinuirano 90 minuta po tretmanu. Standardni protokol za terapiju hiperbaričnim kisikom sastoji se od 30 sati terapije prije početka implantološke rehabilitacije, koja se završava kroz 20 posjeta (trajanje tretmana je 90 minuta), i 15 sati postoperativne terapije koja se završava unutar 10 posjeta. Maksimalna stimulacija neovaskularizacije i fibroplazije se događa između 20 i 30 sati ekspozicije na 2,4 atmosfere. Postoperativna terapija hiperbaričnim kisikom samostalno, bez prijašnje preoperativne ekspozicije, ne može pospješiti revaskularizaciju tkiva. Razlog postoperativne terapije u trajanju od 15 sati je redukcija potencijala za dehiscijenciju rane stimulacijom produkcije kolagena i uklanjanja uvjeta hipoksije.^{1,4,7}

Kontraindikacije za terapiju hiperbaričnim kisikom su optički neuritis, virusne infekcije, emfizem, astma, epilepsija i psihijatrijske bolesti.^{2,7}

Jedini nedostatak ove terapije je visoka cijena. Bolesnici uglavnom sami snose trošak terapije hiperbaričnim kisikom za potrebe implantološke rehabilitacije. Dugoročnom evaluacijom ova se terapija pokazala sigurnom i ugodnom za bolesnike.^{2,20,21}

Potrebno je shvatiti da hiperbarična terapija ne može ponovo oživjeti mrtvo koštano tkivo niti omogućiti cijeljenje osteonekrotične rane u potpunosti.^{22,23} Također je važno znati da hiperbarični kisik ne inducira povećanu vaskularizaciju kod neozračenog, zdravog tkiva te se ne može očekivati ubrzano cijeljenje tkiva čiji potencijal cijeljenja nije kompromitiran.^{1,5,24}

Zaključak

Napredak medicinskog znanja i tehnologije omogućili su porast kvalitete implantološke rehabilitacije onkoloških bolesnika. S obzirom da zračenje ima negativni učinak na tkiva i ostavlja teške posljedice, potreban je detaljan plan terapije u rehabilitaciji bolesnika nakon terapije malignih bolesti. Preporučljivo je implantološku terapiju onkoloških bolesnika provoditi u ustanovama koje su za to kvalificirane.

Primjena terapije hiperbaričnim kisikom kod onkoloških bolesnika, nakon terapije zračenjem, postala je u svijetu standardni rutinski postupak u provođenju dentalne implantološke rehabilitacije. **M**

LITERATURA

1. Granström G. Placement of dental implants in irradiated bone. The case for using hyperbaric oxygen. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:812-8.
2. Donoff RB. Treatment of the irradiated patient with dental implants: the case against hyperbaric oxygen treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:819-22.
3. Abu-Serriah MM, McGowan DA, Moos KF, Bagg J. Extra-oral endosseous craniofacial implants and radiotherapy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32:585-92.
4. Granström G. Osseointegration in irradiated cancer patients: an analysis with respect to implant failures. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:579-85.

5. Granström G. Radiotherapy, osseointegration and hyperbaric oxygen therapy. *Periodontol* 2000;2003;33:145-62.
6. Maier A, Gaggl A, Klemen H, Santler G, Anegg U, Fell B, Kärcher H, Smolle-Jüttner FM, Friehs GB. Review of severe osteoradionecrosis treated by surgery alone or surgery with postoperative hyperbaric oxygenation. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000;38:173-6.
7. Stofka S, Liang TS. The use of hyperbaric oxygen therapy before dental treatment in post irradiated patients. *Compendium* 1994;15:200-7.
8. Shaw RJ, Sutton AF, Cawood JI, Howell RA, Lowe D, Brown JS, Rogers SN, Vaughan ED. Oral rehabilitation after treatment for head and neck malignancy. *Head Neck* 2005;27:459-70.
9. Wolfaardt JF. Strength of evidence concerning the use of HBO before implant placement in irradiated bone. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58:124.
10. Harrison JS, Stratemann S, Redding SW. Dental implants for patients who have had radiation treatment for head and neck cancer. *Spec Care Dentist* 2003;23:223-9.
11. Kanatas AN, Lowe D, Harrison J, Rogers SN. Survey of the use of hyperbaric oxygen by maxillofacial oncologists in the UK. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2005;43:219-25.
12. Coulthard P, Esposito M, Worthington HV, Jokstad A. Therapeutic use of hyperbaric oxygen for irradiated dental implant patients: a systematic review. *J Dent Educ* 2003;67:64-8.
13. Coppola D, Andaloro F, Levrini L. Rehabilitation, using prosthetic implants, in patients with cancer of the oral cavity. *Minerva Stomatol* 1999;48:43-6.
14. Mericske-Stern R, Perren R, Raveh J. Life table analysis and clinical evaluation of oral implants supporting prostheses after resection of malignant tumors. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:673-80.
15. Granström G, Tjellström A, Branemark PI. Osseointegrated implants in irradiated bone: a case-controlled study using adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57:493-9.
16. Jacobsson M, Tjellström A, Thomsen P, Albrektsson T, Turesson I. Integration of titanium implants in irradiated bone. Histologic and clinical study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988;97:337-40.
17. Meraw SJ, Reeve CM. Dental considerations and treatment of the oncology patient receiving radiation therapy. *J Am Dent Assoc* 1998;129:201-5.
18. Schwartz HC. Is the use of hyperbaric oxygen necessary? *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:281.
19. Brown JM. Re-extraction HBO: empirism or science? *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:1193.
20. Keller EE. Placement of dental implants in the irradiated mandible: a protocol without adjunctive hyperbaric oxygen. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:972-80.
21. Larsen PE. Placement of dental implants in the irradiated mandible: a protocol involving adjunctive hyperbaric oxygen. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:967-71.
22. Granström G, Tjellström A, Branemark PI, Fornander J. Bone-anchored reconstruction of the irradiated head and neck cancer patient. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;108:334.
23. Ueda M, Kaneda T, Takahashi H. Effect of hyperbaric oxygen therapy on osseointegration of titanium implants in irradiated bone: a preliminary report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993;8:41-4.
24. Barber HD, Seckinger RJ, Baker SB. Evaluation of osseointegration of implants placed in radiated bone. *J Oral Maxillofac Surg* 1994;52:149.