

Dentální abnormality u dlouhodobě přežívajících dětských onkologických pacientů

MUDr. Viera Bajčiová, CSc.

Klinika dětské onkologie LF, Masarykova univerzita, Brno

Onkologická léčba (chemoterapie a radioterapie) poškozuje vývoj dentice u dětí. Dětské dlouhodobě přežívající pacienti mají zvýšené riziko poruchy vývoje dentice, poruchy vývoje skloviny, xerostomie, poruchy vývoje zubních kořenů a zvýšené riziko zubního kazu. Předkládaný článek poskytuje přehled vztahů protinádorové léčby a dentálních pozdních následků a analyzuje rizikové skupiny pacientů s ohledem na specifika pacienta i typu léčby. Rovněž předkládá doporučení pro časně rozpoznání a prevenci dentálních pozdních následků.

Klíčová slova: dentální abnormality, pozdní následky, nádory dětského věku, chemoterapie, radioterapie

Dental abnormalities in long-term survivors child cancer patients

Cancer therapy (chemotherapy and radiotherapy) is known to disturb tooth development in children. Children cancer survivors are at risk to develop dental late effects in form of arrested dental development, enamel development, xerostomy, root development and increased risk of dental caries. This review summarizes association between treatment and dental late effects and analysed vulnerable groups of patients with specific host and treatment characteristics. Also summary provides recommendations for early detection and prevention of dental late effects.

Key words: dental abnormalities, late effects, childhood cancer, chemotherapy, radiotherapy

Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(2): 99–103

Úvod

Dětská onkologie patří mezi dynamicky se rozvíjející medicínské obory a úspěchy dosažené v dětské onkologii v posledních 20 letech patří mezi jedny z největších v éře moderní medicíny. V současnosti lze vyléčit standardní léčbou (chirurgickou léčbou, chemoterapií a radioterapií) většinu onkologicky nemocných dětí a mnoho dětských typů nádorů patří mezi kurabilní nemoci. Dlouhodobě dnes přežívá více než 85 % dětských onkologických pacientů.

Cenou za vyléčení je toxicita agresivní protinádorové léčby a zvýšené riziko rozvoje pozdních následků.

Počet vyléčených dětských onkologických pacientů v populaci se neustále zvyšuje, v současnosti je jeden z 850 mladých lidí do 35 let věku vyléčený dětský onkologický pacient. Nepříznivou realitou je fakt, že až 60 – 75 % z nich trpí pozdními následky, z toho přibližně 25 – 40 % má závažné komplikace. Proto je dnes jedním z nejsledovanějších parametrů v dětské onkologii kvalita života vyléčených dětských pacientů (1). Mezinárodním projektem v Evropě věnujícím se této interdisciplinární problematice je PanCare studie (2).

Bohužel, podstatně menší pozornost je věnována dentálnímu zdraví a stomatologickým problémům, i když jsou tyto pacienti dlouhodobě (ideálně celoživotně) sledováni celou řadou lékařů. Většinou je dentální zdraví vnímáno jen jako okrajový problém a stomatologická

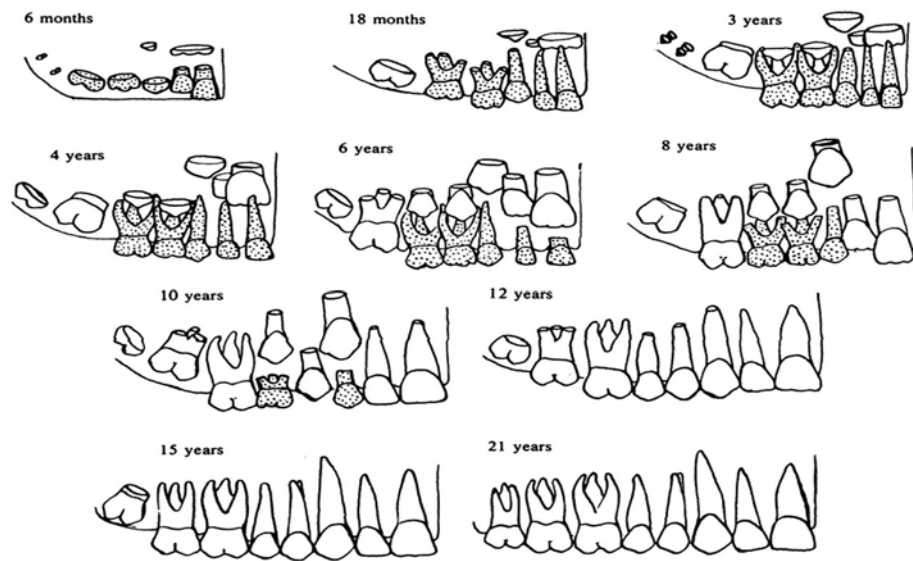
péče je suboptimální. I když stomatologické problémy obvykle přímo neohrožují život pacienta, mohou zásadně ovlivnit nejen kvalitu života, ale vedou rovněž ke zvýšené potřebě lékařské péče a mohou být pro pacienta ekonomicky zatěžující.

Faktory ovlivňující vývoj chrupu

Vývoj dentice je komplexní a dlouhý proces, který začíná již prenatálně. Základy chrupu se tvoří z entogingivální lišty v 6. – 8. týdnu embryonálního života. Dočasný (mléčný) chrup se dále vyvíjí postnatálně, nejpozději do dvou let věku. Základy některých zubů stálého chrupu se rovněž vyvíjejí již prenatálně od 20. týdne gravidity, ostatní zuby se vyvíjejí v průběhu prvních let života. Vývoj dentice končí mezi 12. - 16. rokem života (3). Dle vývoje chrupu lze určit tzv. zubní věk (obrázek 1). V průběhu aktivního růstu chrupu je vývoj zubů citlivý na faktory zevního prostředí a může být těmito faktory negativně ovlivněn. Mezi faktory ovlivňující rozvoj dentice patří:

1. *genetická predispozice v rodině:* existují jedinci se zvýšenou kazivostí chrupu, vrozenými změnami zubní skloviny či poruchami skusu vyžadujícími ortodontickou péči. Velký vliv na vývoj chrupu má nutriční status, dostatek vitamínu D. Velmi často je genetická predispozice negativně ovlivněna stravovacími a hygienickými návyky pacienta, sociálním pozadím a hygienickým standardem rodiny.

2. *stomatologická péče:* velmi výrazně ovlivňuje dentální zdraví pravidelná stomatologická péče před onkologickým onemocněním a před zahájením protinádorové léčby. Bohužel, není výjimkou nutnost vícenásobné extrakce zubů (i stálých) a odstranění zubního infekčního fokusu před zahájením intenzivní chemoterapie jako prevence život ohrožující infekce a septicémie. Dítě, které má stálé návyky stran zubní hygieny, nebude mít problém se zvýšenou hygienou dutiny ústní v průběhu onkologické léčby.
3. *hereditární predispoziční syndromy:* při některých genetických syndromech se zvýšeným rizikem vzniku nádorů je rovněž zvýšené riziko vzniku odontogenních cyst či osteomů čelisti (například Gorlinův syndrom, familiární adenomatosní polypóza), které mohou negativně ovlivnit vývoj dentice (obrázek 2).
4. *samotný zhoubný nádor:* lokalizovaný v oblasti dutiny ústní, maxilárních dutin či skeletu tváře může invazivním či infiltrujícím způsobem růstu a destrukcí okolních tkání velmi negativně ovlivnit růst a vývoj stálého chrupu (obrázek 3).
5. *věk v čase léčby nádoru:* dentice v průběhu vývoje reaguje velmi výrazně na vlivy zevního prostředí. Tyto změny jsou tím výraznější, čím je dítě mladší. Cytotoxická onkologická léčba v časném období vývoje chrupu (pod 5 let) vede ke zvýšené prevalenci poruch vý-

Obrázek 1. Určení zubního věku dle dentálního vývoje

voje dentice (56,6 % versus 26,3 % u starších dětí) – agenezi zubů, mikrodoncii, hypodoncii, poruchám vývoje skloviny a dalšími malformacím. Ve starším věku (7 – 12 let) vede onkologická léčba častěji k poruchám zubních kořenů (4, 5, 6, 7).

6. **pohlaví, vliv hormonů:** chlapci mají vyšší riziko vzniku dentálních abnormalit a vyšší riziko rozvoje zubního kazu. Důležitý je dostatek vitamínu D, fungující kalcium-fosfátový mechanismus (menší riziko poruch – ochranná funkce estrogenů?) a dostatečná funkce příštítných tělísek (6).

Rizikové faktory pro vývoj zubů u dětských onkologických pacientů

Pacienti léčení v raném dětském věku pro maligní nádor mají výrazně vyšší riziko vzniku dentálních abnormalit než pacienti starší a dospělí, navíc anomálie jsou u mladších dětí závažnější. Vývoj chrupu (odontogeneze) v čase aplikace protinádorové léčby není dokončen, imaturní chrup je více zranitelný než zuby plně

vyvinuté a zralé. Navíc, léčba je obvykle kombinovaná (chemo i radioterapie) a ve srovnání s onkologií dospělého věku výrazně agresivnější. Onkologická léčba může mít za následek celé spektrum dentálních abnormalit a poruch v dutině ústní:

- 1. anatomické** (ageneze a chybějící zuby, mikrodoncie, aplazie/hypoplazie zubních kořenů) (obrázek 4);
- 2. funkční** (poruchy skusu, xerostomie a poruchy výživy, zvýšená kazivost chrupu a předčasná ztráta trvalých zubů, osteonekróza, poruchy funkce, temporomandibulárního kloubu);
- 3. estetické** (poruchy vývoje zubní skloviny, deformity skeletu tváře po radioterapii) (7). Protinádorová léčba může negativně ovlivnit buňky hrající roli v odontogeneze a může vést ke změnám vývoje dentice ve smyslu kvantitativním i kvalitativním, poruchám zubní skloviny, předčasnému uzavření zubních kanálků či retenci zubů. Dentální anomálie po onkologické léčbě jsou charakterizovány změnami ve tvaru

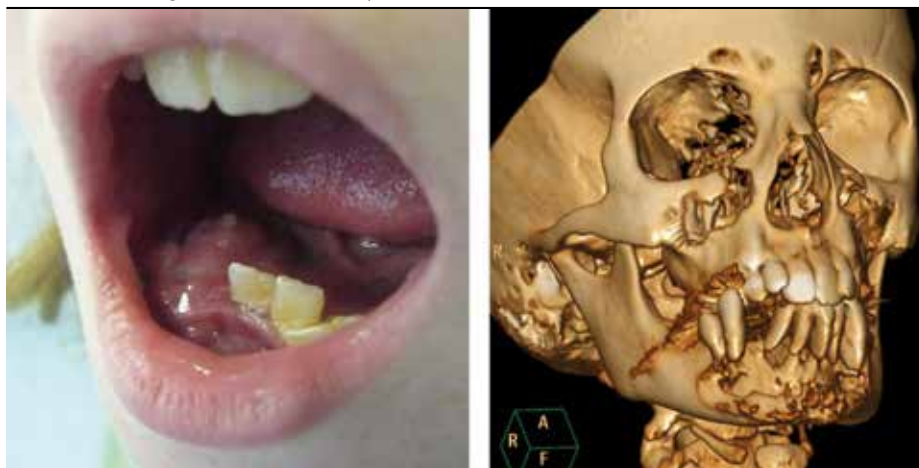
Obrázek 2. Odontogenní cysty u Gorlina syndromu (materiál KDO FN Brno)

(makrodoncia, mikrodoncia, taurodoncia), počtu zubů (hypodoncia), poruchami vývoje skloviny (diskolorace, hypoplasie skloviny) a poruchami vývoje zubních kořenů (otupělé nebo kónické kořeny nebo oddálení vývoje kořene zubu). Přesný molekulární mechanismus vlivu protinádorové léčby na vývoj dentice není přesně známý (7, 8) (obrázek 5).

A. Systémová chemoterapie

Standardně dávkovaná systémová chemoterapie: asociace mezi podáváním chemoterapie a poruchami vývoje dentice byla opakovaně jednoznačně prokázána v klinických studiích. Byly studovány jednotlivé typy chemoterapie, jejich kumulativní dávka, typ a lokalizace nádoru, věk pacienta a konkomitantní radioterapie (4).

- a. Poruchy vývoje dentice** jednoznačně souvisí s podáváním chemoterapie v dětském věku, protože dentální buňky mají v útlém dětském věku v období odontogeneze vysokou proliferační aktivitu. Mezi nejčastější poruchy odontogeneze patří dentální ageneze, dentální hypoplazie, mikrodoncie, hypoplazie skloviny a poruchy vývoje zubních kořenů. Stupeň závažnosti poruch dentice závisí od věku. Při srovnání skupiny pacientů mladších 6 let a starších dětí v čase chemoterapie byla prevalence dentálních abnormalit 56,6 % versus 26,3 %. Chemoterapie negativně ovlivňuje jak odontogeneze, tak amelogeneze. Negativní vliv vinkristinu se vysvětluje jeho inhibičním efektem na sekreci kolagenní dentální matrix odontoblastů (4). Tento vliv je tím výraznější, čím je dítě v čase léčby mladší. Negativní efekt alkylačních látek (cyklofosamid) na dentici závisí od kumulativní dávky cytostatik, věku dítěte v čase léčby (pod 5 let), pohlaví, konkomitantní radioterapii na oblast hlavy a krku. Stupeň poškození dentice vyjadřuje HDI (Holttův defect index), který popisuje hypodoncii, mikrodoncii a poměr zubních kořenů k zubním korunkám. Pacienti, kteří měli kumulativní dávku cyklofosmidu

Obrázek 3. Ewingův sarkom mandibuly (materiál KDO FN Brno)

Obrázok 4. Dentální abnormality u Ewingova sarkomu mandibuly (materiál KDO FN Brno)



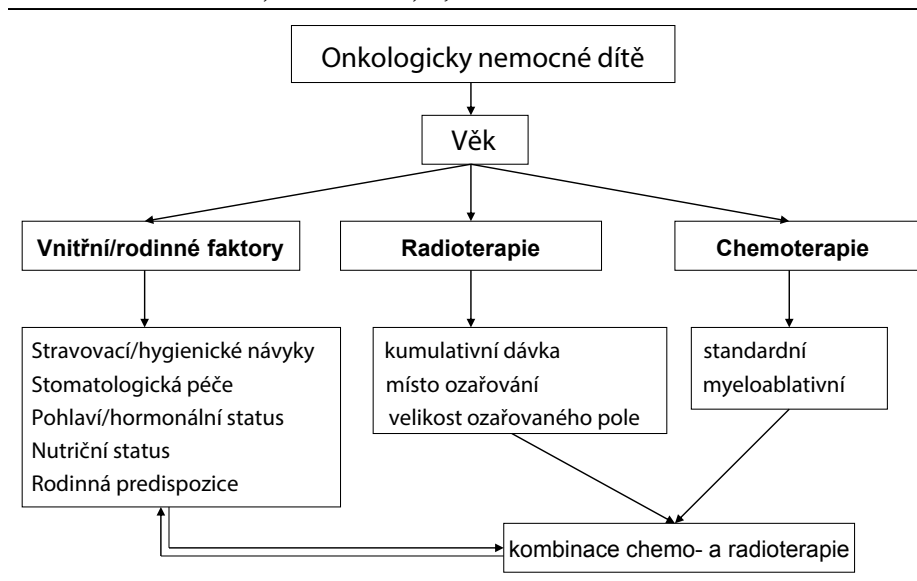
HDI: kořen/korunka 1.8 = 0 bodů
Retence a deformita dolních stálých řezáků

větší než 7 500 mg/m² mají signifikantní až 13-násobně větší, riziko poruchy vývoje dentice dle HDI (4, 8, 9). Klinicky nejzávažnější je hypodontie a mikrodoncie, protože vede k poruchám skusu a malokluzi. Mikrodoncie je popisována u 22 – 78 % pacientů, hypodontie u 6 – 50 % pacientů a taurodoncie u 6 – 36 % pacientů v závislosti od onkologické diagnózy a intenzity aplikované léčby (3, 7) (obrázek 6).

b. Zubní kaz (karies dentis) je nejčastějším stomatologickým problémem u vyléčených dětských onkologických pacientů, prevalence je u onkologických dětských pacientů až 82 % versus 54 % u zdravých dětí (4). Pilotní italská studie analyzovala výskyt zubního kazu a dentálních abnormalit u vyléčených dětských onkologických pacientů dle věku v čase léčby (pod 3 roky věku, 3 – 5 let a nad 5 let věku). Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ve výskytu zubního kazu dle věku, ale statisticky signifikantní rozdíl prokázaly u poruch skloviny, dentálních abnormalit a zubního věku ve skupině dětí mladších 3 roky (5). Fluorizace může částečně pomoci v prevenci vzniku zubního kazu.

Vysokodávkovaná (myeloablativní) chemoterapie: retrospektivní studie pacientů s hematologickou malignitou 2 roky po provedené alogenní transplantaci kostní dřeně prokázala stomatologické abnormality prakticky u všech dětí. Byla zjištěna signifikantně vyšší prevalence ageneze zubů, především prvních a druhých horních i dolních premolárů ($p < 0,001$). Děti mladší 3 let měly signifikantně vyšší počet chybějících stálých zubů než starší děti v čase transplantace. Střední zubní věk byl vyšší (důsledkem časnějšího uzavření apikálních kořenů) než střední chronologický věk (6, 8). Typ myeloablativního režimu s/nebo bez celotělového ozáření a kombinace chemoterapie s celotělovým ozářením (TBI – total body irradiation) výrazně ovlivňuje rozvoj dentálních abnormalit. Například, kombinace busulfanu a TBI u dětí s neuroblastomem vysokého rizika vedla

Obrázok 5. Schéma rizikových faktorů na vývoj dentice



k výrazné deterioraci vývoje dentice. Navíc, většina dětí byla v čase transplantace mladší 5 let. Abnormality zahrnovaly agenezy zubů, hypodontii, mikrodoncii, hypoplasii skloviny nebo pozdní a defektní růst stálého chrupu (6, 8) (obrázek 7).

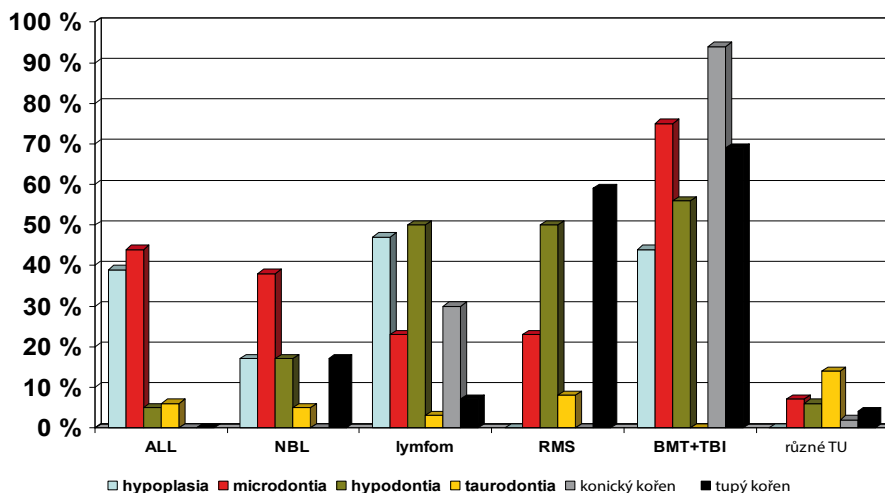
Vliv radioterapie na dentici

V dětské onkologii jsou nádory v oblasti hlavy a krku vyžadující kromě chemoterapie i lokální léčbu radioterapií poměrně časté (především rhabdomyosarkomy a neuroblastomy). Bohužel, nejčastěji se vyskytují ve věku do 5 let,

Obrázok 6. Holtta defect Index (HDI), (zdroj: 8, 9)

defekt	body/1 zub
Nehodnotitelné pro zlou viditelnost, inkompletní formaci kořenů, zlomená korunka	0
Poměr kořen-korunka	
> 1,6 (žádná porucha)	0
1,2 – 1,6 (mírná porucha)	1
0,9 – 1,1 (těžká porucha)	2
< 0,9 (velmi těžká porucha)	
Mikrodoncie	4
Aplasie (chybějící, ne extrahován zub)	5

Obrázok 7. Prevalence dentálních anomálií u vyléčených dětských onkologických pacientů (zdroj: modifikace dle 7)



ALL – akutní lymfoblastická leukemie, NBL – neuroblastom, RMS – rhabdomyosarkom, MBT+TBI – transplantace kostní dřeně s celotělovým ozářením, TU – tumor

Obrázek 8. Zubní kazy a poruchy vývoje skloviny po onkologické léčbě v kojeneckém věku (materiál KDO FN Brno)



tedy velmi vulnérabilním obdobím pro vývoj dentice. U starších dětí může být ozářena dentální oblast u Ewingůva sarkomu kostí, Hodgkinova lymfomu, částečná dávka radiace je aplikována na oblast chrupu u nádorů CNS nebo při celotělovém ozáření v rámci předtransplantačního režimu při alogenní transplantaci kostní dřeně. Minimální radiační dávka, která již způsobí dentální anomálie, není známá. Radioterapie ve srovnání s chemoterapií vede k závažnějším dentálním anomáliím (7, 8).

Kromě přímého vlivu radioterapie na dentální stav a vývoj může vést ozáření orofaciální oblasti u dětí k deformitám skeletu tváře, rozvoji xerostomie, ztrátě nebo změně chuti, zvýšené senzitivě zubů, předčasné ztrátě zubů, nebo naopak, mléčné zuby nevyjadávají, malokluzi a poruchám skusu (3).

a. Vývojové poruchy dentice po radioterapii

Mechanismus účinku radioterapie na vývoj dentice je především inhibicí mitotické aktivity odontoblastů, což vede k vývojovým poruchám zubů (ageneze, mikrodoncie, poruchy vývoje zubních kořenů, dentální hypoplasie). Kromě toho, následkem ozáření se místo dentinu vytváří osteodentin, který vede k poruchám mineralizace a tvorby zubní skloviny (amelogeneze). Zralé ameloblasty jsou poškozeny již dávkou 10 Gy přímého záření (4, 10). Poruchy v mineralizaci skloviny byly popsány až u 69,8 % dětských onkologických pacientů, kteří byli ozářováni ve věku 10 let (11). Poruchy mineralizace jsou typicky ireverzibilní a mohou trvale ovlivnit kvalitu života (6).

Závažnost negativního vlivu radioterapie na vývoj dentice záleží od:

- a. celkové dávky záření, frakcionace radioterapie: poškození vývoje trvalého chrupu je

- potvrzeno po dávce 30 Gy (4, 8, 10). U sarkomů je tumoricidní dávka vyšší a dosahuje až 45 Gy. Dle výsledků severoamerické studie Childrens Cancer Survivor Study s největším počtem bývalých dětských onkologických pacientů (více než 5 600) dávka radioterapie větší než 20 Gy vedla k 4 – 10-násobně vyššímu riziku rozvoje dentálních abnormalit (3, 12);
- b. velikosti ozařovaného pole: čím větší je ozařované pole, tím jsou rizika pozdních následků výraznější. Celotělové ozáření v rámci přípravy na transplantaci kostní dřeně spolu s myeloablativní chemoterapií je nezávislým negativním prognostickým faktorem (4);
- c. věku pacienta v čase radioterapie: u dětí mladších 5 let jsou pozorovány dentální abnormality už po dávce kolem 10 Gy;
- d. stavu dentice před zahájením onkologické léčby (3, 4);
- e. kombinace s chemoterapií: při kombinaci systémové chemoterapie a ozařování v oblasti hlavy a krku (leukemie s infiltrací CNS, rhabdomyosarkom, Ewingův sarkom, Hodgkinův lymfom, částečně nádory CNS).

b. Vliv radioterapie na zvýšený výskyt zubního kazu

Radioterapie ovlivňuje kazivost chrupu nepřímo, a to změnou orální mikroflóry a kolonizační dutiny ústní kariogenní mikroflórou – laktobacilem a streptococcus agalactiae. Zvýšená kolonizace laktobacilen a streptokoků byla signifikantně ($p < 0,05$) vyšší u onkologických pacientů ve věku 10 let (3, 4, 11). Ke zvýšené kazivosti chrupu po radioterapii přispívají rovněž těžké postradiační mukositivity dutiny ústní a změny slin, které jsou více kyselé a podporují růst kariogenní mikroflóry. Křehká sliznice alveolárních výběžků vede k odhalování zubních krčků spolu s obvykle zhoršeným nutričním stavem. Dlouhodobě podporuje kazivost chrupu rozvoj postradiační xerostomie. Tato se rozvíjí po dávkách radioterapie nad 40 Gy na oblast dutiny ústní a slinných žláz (3, 4, 10) (obrázek 8).

Doporučená prevence

Poruchám dentice u onkologicky nemocných dětí po absolvované protinádorové léčbě z titulu její povahy zabránit nelze, nicméně snahou je tyto problémy co možná nejvíce redukovat.

Stav orálního a dentálního zdraví by měl být vyšetřen u každého dítěte před zahájením onkologické léčby. Nevyhnutná a důležitá je rovněž informace rodičů před zahájením onko-

logické léčby u jejich dítěte o všech možných pozdních následcích navrhované léčby včetně dentálních anomálií. Vznik zubního kazu lze ale ovlivnit preventivními opatřeními (3). Proto jsou pro všechny onkologicky nemocné děti doporučena všeobecně platná preventivní opatření:

- a. pravidelná preventivní stomatologická péče à 6 měsíců dle pravidel dlouhodobého sledování (long term follow up guidelines) COG z roku 2013, případně ortodontická péče od 2 let od ukončení onkologické léčby (www.survivorshipguidelines.org),
- b. vysoký hygienický standard a návyky v rodině před, v průběhu i po onkologické léčbě,
- c. fluoridace zubů, používání ústní vody, výplachy dutiny ústní chlorhexidinem,
- d. edukace pacientů a jejich rodiny,
- e. dietetické návyky (omezit sladkosti a sladké sycené nápoje, kyselé nápoje a jídla),
- f. zdravý životní styl (nekouřit, minimalizovat destilované alkoholické nápoje, infekce HPV – očkování v prevenci sekundární malignity) v prevenci sekundárních orofaciálních malignit.

Závěr

Poruchy dentice jako pozdní následek onkologické protinádorové léčby v dětském věku jsou celkem časté, ale v běžné praxi poměrně podceňované a nedostává se jim takové pozornosti jako jiným pozdním následkům. I když přímo neohrožují život pacienta, mohou vést především u mladých jedinců nejen k poruchám funkčním, ale estetický vzhled (zabarvení skloviny, chybění zubů, zubní kazy, foeter ex ore) může vést až ke stavům sociální deprivace nebo rozvoje deprese. U pacientů po radioterapii na oblast hlavy a krku mohou vést tyto problémy navíc k dlouhodobým poruchám výživy, které stav dentice ještě zhoršují.

Nejzávažnější pozdní komplikací je vznik sekundární malignity v dutině ústní. Zvýšené riziko sekundárních nádorů v oblasti hlavy a krku je u dětských pacientů po léčbě pro hematologické malignity (především leukemie) a u pacientů, kteří byli ozařováni na oblast hlavy a krku. To je jeden z důvodů, proč by se vyléčení dětští onkologičtí pacienti měli celoživotně vyvarovat kouření (i pasivního), pití destilovaných alkoholických nápojů a měli by ve zvýšené míře pečovat o ústní hygienu.

Preventivní stomatologická celoživotní péče u dětských onkologických „survivors“ je proto nevyhnutnou součástí dlouhodobého sledování dětských vyléčených onkologických pacientů a může výrazně zvýšit kvalitu života pacienta.

Literatura

1. Kepák T, Radvanská J, Bajčiová V, et al. Long term survivors of childhood cancer: cure and care. The ERICE statement. *Klinická onkologie*. 2009;22(2):77–79.
2. Hjorth L, Haupt R, Skinner R, et al. Survivorship after childhood cancer: PanCare: A European Network to promote optimal long-term care. *Eur J Cancer*. 2015;51:1203–1211.
3. Effinger KE. Oral and dental late effects in survivors of childhood cancer; a Children's Oncology Group report. *Support Care Cancer*. 2014;22(7):2009–2019.
4. Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC, et al. A systematic review of dental late effects in survivors of childhood cancer. *Ped Blood Cancer*. 2014;61:407–416.
5. Bagattoni S, D'Alessandro G, Prete A, et al. Oral health and dental late adverse effects in children in remission from malignant disease. A pilot case-control study in Italian children. *Eur J Pediatr Dent*. 2014;15(1):45–50.
6. van der Pas-van Voskuilen IGM, Veerkamp JSJ, Raber-Durlacher JE, et al. Long-term adverse effects of hematopoietic stem cell transplantation on dental development in children. *Support Care Cancer*. 2009;17:1169–1175.
7. Carillo CM, Correa FNP, Lopes NNF, et al. Dental anomalies in children submitted to antineoplastic therapy. *Clinics*. 2014;69(6):433–437.
8. Holtta P, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala UM, et al. Long-term adverse effects on dentition in children with poor-risk neuroblastoma treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation with or without total body irradiation. *Bone Marrow Transpl*. 2002;29:121–127.
9. Hsieh SG, dent DC, Hibbert S, et al. Association of cyclophosphamide use with dental developmental defects and salivary gland dysfunction in recipients of childhood anti-neoplastic therapy. *Cancer*. 2011;117:2219–2227.
10. Mladosičová B, Jurkovič R, Izakovičová L. Dentálne abnormality po protinádorovej liečbe v detskom veku. *Klinická onkologie*. 2015;28(1):20–23.
11. Avsar A, Elli M, Darka O, et al. Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development and salivary factors in childhood cancer survivors. *Oral Surg Med Oral Pathol Radiol Endod*. 2007;104(6):781–9.
12. Kaste SC, Goodman P, Leisenring W, et al. Impact of radiation and chemotherapy on risk of dental abnormalities: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2009;115(24):5817–5827.



MUDr. Viera Bajčiová, CSc.
Klinika detské onkologie FN Brno
Černopolní 9, 613 00 Brno
vbajciov@fnbrno.cz