
Orale bivirkninger ved ikke-kirurgisk cancerbehandling

SIGBJØRN LØES

Orale bivirkninger ved ikke-kirurgisk cancerbehandling

En stadig større del av befolkningen rammes av cancer, men forskning og moderne behandling har bedret prognosen for mange certyper (1). Innen onkologisk behandling er strålebehandling og cytostatika fremdeles de viktigste behandlingsmodaliteter, men annen medikamentell behandling kan også være av betydning. Kirurgisk behandling er ellers helt nødvendig for de fleste certyper, deriblant i hode/halsområdet. Radikal kirurgi er ofte nødvendig for cancersykdom i munnhule og kjeve, noe som gir store utslag når det gjelder oral funksjon og behov for protetisk rehabilitering. Som tittelen imidlertid antyder vil denne artikkelen kun omhandle bivirkninger ved ikke-kirurgisk cancerbehandling. For tannlegen er det viktig å være oppmerksom på hvilke skadevirkninger behandling med cytostatika og ioniserende stråling har på munnhulens vev. Slik behandling kan gi pasienten store tannproblemer, betydelige smerter og nedsatt livskvalitet. Slike bivirkninger kan også kompromittere selve cancerbehandlingen. På den annen side kan endel av disse plagene både forebygges og lindres. Tannhelsepersonell har derfor en viktig oppgave med tanke på støttebehandling hos cancerpasienter.

Cytostatika

Hovedmålet med både cytostatika og strålebehandling er å oppnå selektiv effekt på tumorceller. De biologiske prosessene er imidlertid ganske like i både normale og maligne celler, og dette gir et smalt terapeutisk vindu og hyppige bivirkninger. Cytostatika benyttes både i kurativ intensjon og som lindrende og livsforlengende behandling. De fleste cytostatika fører til celledød gjennom direkte eller indirekte ødeleggelse av DNA eller via effekt på selve celledelingsprosessen. Skader på normale celler er en dosebegrensende faktor, men cancerceller er i de fleste tilfeller mer følsomme for cytostatika enn andre celler, noe som utnyttes terapeutisk. Kombinasjoner av ulike cytostatika er et dominerende prinsipp i dagens behandlingsregimer. Med kombinasjonsbehandling oppnås en additiv, mulig også synergistiske effekter. Kombinasjonsbehandling vil også redusere risikoen for utvikling av resistens, og gir ofte mindre bivirkninger. Munnhulen er utsatt for toksiske effekter av cytostatika (2). Denne risikoen skyldes forhold som munnslimhinnens raske celleomsetning, dens komplekse mikroflora, spyttkjertelfunksjon og traumatisering av bløtvev ved normal oral funksjon. Disse forholdene vil omtales mer spesifikt senere.

Strålebehandling

Strålebehandling i hode-halsområdet kan gi alvorlige orale komplikasjoner. Dette skyldes skadevirkningen på kroppens egne celler. Intensjonen med behandlingen er ødeleggelse av tumorceller. Dette oppnås gjennom vekselvirkning mellom høyenergetiske partikler og vevet som gir DNA-skade. Stråledose oppgis normalt i Gray (Gy), som er definert som absorpsjon av energi pr. masse (Joule pr. kg; $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$). Dette betyr at den totale energimengden som blir absorbert avhenger av målvolumet. Dersom hele kroppen mottar 5 Gy i en engangsdose, kan dette

være dødelig (i en person på 100 kg betyr dette absorbert 5 Gy x 100 kg = 500 J). En tumor og tilgrensende vev mottar imidlertid gjerne 70 Gy (riktignok fraksjonert). Dersom målvolumet, dvs. en tumor med tilgrensende vev, er 100 g blir dette allikevel ikke mer enn 70 Gy x 0,1 kg = 7 J i totalt absorbert energimengde. Det finnes ulike typer strålekvaliteter. Oftest benyttes fotoner eller elektroner, men også protoner kan brukes. Man kan beregne og bestemme hvor dypt i vevet strålepartiklene skal penetrere, men generelt trenger fotoner dypere i vevet enn elektroner og protoner før vekselvirkningen starter. Tumorceller er ofte mer ustabile og deler seg raskere enn normale celler. De er derfor mer utsatt for skadevirkninger av strålebehandling (3). For at kroppens egne celler skal få mulighet til å regenerere, gis strålebehandling fraksjonert. En typisk fraksjonering kan være 2 Gy daglig i 32 dager, til totalt 64 Gy. Høyere fraksjonering gir økt virkning mot tumor, men også flere stråleinduserte bivirkninger. Man benytter oftast stråling fra flere vinkler samtidig for å oppnå en høy konsentrasjon der strålefeltene møtes – og samtidig spare omliggende vev. Ekstreme eksempler på dette er Gammakniven, som benyttes ved hjernetumorer, eller såkalt Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) som også benyttes mot tumores i hode/halsområdet. Strålebehandling kan også gis som brachyterapi, der en radioaktiv kilde plasseres direkte i tumor eller i et av kroppens hulrom. Denne avgir høye strålekonsentrasjoner lokalt, men strålebelastningen er vanskeligere å beregne og lokale stråleskader kan være omfattende (4).

Hvilke tumortyper bestråles?

En rekke tumorer er sensitive for stråling. I hode/halsområdet er plateepitelcarcinomer klart dominerende, og disse bestråles vanligvis til 64-70 Gy. Andre tumorer, som aggressive spyttkjerteltumorer, kan også være aktuelle for stråleterapi, i likhet med metastaser, lymfomer, sarkomer og andre kreftformer som en sjelden gang finnes i munnhulen (5). Ulike svulster har ulik strålefølsom-

het, og for eksempel lymfom i munnhulen stråles – hvis indikasjon – med langt lavere doser enn et plateepitelcarcinom. Effekten av strålebehandling kan økes ved å kombinere med cytostatikabehandling, såkalt kjemoradioterapi (6).

Orale skadevirkninger av cytostatika- og strålebehandling

Mucositt

Mucositt er den vanligste orale komplikasjonen ved bruk av cytostatika. Det er en inflammasjonsliknende prosess i oral mucosa, og er en konsekvens av endringer i den epiteliale proliferasjonen (7). Mucositt starter vanligvis som et erythem og etterfølges av deskvamasjoner. Dette kan gi smerter, underernæring og lokale infeksjoner. Pasienter har etter høydoseterapi beskrevet at smertene i forbindelse med mucositt var den verste bivirkningen av cytostatika, også sammenlignet med andre, ikke-orale bivirkninger (8). I hvor stor grad slimhinnene i munnen blir affiserte er avhengig av hvilke typer cytostatika som benyttes, hvilke doser som gis, samt administrasjonstiden. Typiske eksempler på mucosittinduserende preparater er høydose Metotrexat, som eksempelvis blir



Fig. 1. Mucosittlesjoner etter cytostatikabehandling. **a)** Lesjoner på tunge hos 29 år gammel mann behandlet for kolorektalcancer. **b)** 40 år gammel mann med osteosarkom. Sår og inflammasjon i lepper etter cytostatikabehandling.

gitt ved sarcomer og lymfomer, samt 5-FU (fluorouracil) som blir benyttet i behandling av flere ulike cancertyper (Se Fig. 1). Stråleterapi mot munnhulen vil også føre til mucositt i munnslimhinnen, og kan beskrives som “solbrent” mucosa. Dette er en akuttreaksjon som i stor grad vil forsvinne i ukene etter avsluttet strålebehandling. Det oppstår et erythem og kan medføre betydelige smerter. Ofte ses også sårddannelser. Tilsvarende forandringer kan også ses på hud (Se Fig. 2).

Hyposalivasjon/xerostomi

Det finnes flere undersøkelser som viser forandringer i både salivaflow og komposisjon under cytostatikabehandling, men det er fremdeles usikkert hvorvidt disse forandringene er temporære eller permanente. Sistnevnte kan i hvert fall ikke utelukkes (9). Stråleinduserte skader på små og store spyttkjertler vil også kunne gi betydelige plager med munntørrehet. Stråleindusert hy-



Fig. 2. a) 83 år gammel kvinne med stor gingivalcancer overkjeve. Ikke operabel av medisinske årsaker. Tilbudt strålebehandling; tennene er derfor ekstrahert. Alveolene sees sentralt i tumor. **b)** Halvveis i strålebehandlingen er tumor nesten forsvunnet, men det er tilkommet stråleinduserte sår på lepper og munnslimhinne.

posalivasjon er oftest en permanent skade, da kjertelvev er svært sensitivt for stråling. Munnslimhinnene vil som følge av dette være mer utsatt for sekundærinfeksjoner, som oftest candida-infeksjoner, og kan også være mer ømfintlige for syreholdig mat og drikke, krydder og lignende.

Infeksjoner

Cytostatika har immunsuppresiv effekt. Dette gjør at immunsystemet svekkes generelt (leukocytopeni), og samtidig kan munnslimhinnens forsvarmekanismer reduseres på grunn av epitelial atrofi, ulcerasjoner og redusert salivasekresjon. Dette kan gi økt risiko for systemiske infeksjoner, som hos denne pasientgruppen kan være meget alvorlige. Atrofi av munnslimhinnen etter strålebehandling, samt hyposalivasjon, gjør også bestrålte pasienter til en utsatt gruppe for infeksjoner, som i motsetning til ved cytostatika kan utgjøre et problem lenge etter at behandlingen er avsluttet.

Karies

Det finnes holdepunkter for at cytostatikabehandling medfører økt risiko for karies, med påvist økt plakkindeks og redusert stimulert salivaflytning (9). Det kan diskuteres hvorvidt det er cytostatikabehandlingen i seg selv som er direkte årsak til økt kariesrisiko. Forhold som nedsatt oral hygiene og hyppigere inntak av kariogen kost i behandlingstidsrommet som følge av kvalme og uvelhet er også viktige årsaksfaktorer. Det er vist at et godt profylaktisk tilbud parallelt med cytostatikabehandlingen utligner forskjellene på orale helseparametre. God utredning av tannstatus og profylakse vil derfor kunne begrense skadevirkningene. Karies er ofte et stort problem hos bestrålte pasienter. Dette skyldes munntørrehet og vanskelige forhold for hygiene, men også direkte skader på tannvev. Histologiske undersøkelser av bestrålte tenner har vist avaskulære pulpanekroser som kan skyldes skade

på karveggene. Konsekvensene kan være store, da både infeksjoner og ekstraksjoner kan være risikable med hensyn til osteoradionekroseutvikling.

Dysfagi og trismus

Strålebehandlede pasienter opplyser ofte om svelgbesvær. Dette skyldes ofte akuttreaksjoner og sårhet i pharynx, men kan også skyldes fibroser i svelgmuskulatur. Slike muskelfibroser forhindrer normal kontraksjon av musklene, og kan også ramme tyggemuskulaturen. Dette kan føre til uttalt trismus, der munnen ikke kan åpnes, selv under generell anestesi. Dette gjør tannstell – og ikke minst eventuell behandling – til utfordrende øvelser. Kirurgisk korreksjon er vanskelig, både på grunn av nedsatt tilhelingspotensiale og fare for osteoradionekrose, men også fordi nye fibroser og arrvev som følge av operasjonen kan forverre gapeevnen ytterligere. Forebygging med nitide gapeøvelser er derfor viktig under og etter strålebehandling.

Utviklingsforstyrrelser

Cytostatika og stråling forstyrrer cellesyklusen og den intracellulære metabolismen og kan lede til tann- og kjeveanomalier hos barn som mottar slik behandling. Typiske forandringer er emaljedefekter, rotanomalier og agenesier (9). Betydelig underutvikling av ansiktsskjelettet kan også være følgetilstand hos pasienter som i barndommen har mottatt strålebehandling mot hode/halsområdet.

Smaksforstyrrelser

Smakssansen til mange pasienter som gjennomgår stråle- og/eller cytostatikaterapi, kan bli både redusert (ageusia) og endret (dysgeusia) – noe som har negativ innflytelse på pasientenes livskvalitet. Cytostatikaterapi i seg selv kan gi umiddelbare smak-

sopplevelser; under administreringen av middelet klager enkelte pasienter over en bitter smak, som kan vedvare i uker og til og med måneder (10). Problemer knyttet til smaksforstyrrelser har også sammenheng med hyposalivasjon som bivirkning av cytostatika- og strålebehandling.

Karskader

Endotelcellene i blodkarenes intimadel er sensitive for stråling. Dette fører til nedsatt diffusjon mellom blodkar og vev, samt nedsatt nydanning av kar (angiogenese). De kliniske konsekvensene av dette er fibrotisering av vev, langsommere tilheling ved skader eller inngrep eller i verste fall vevsnekroser.

Osteoradionekrose

Osteoradionekrose er en stråleindusert avaskulær nekrose av ben. Ved stråledoser høyere enn normale terapeutiske doser kan slike nekroser oppstå spontant, men oftest utløses de av et traume, som tannekstraksjon, infeksjon eller protesegnag. Mandibula er mer utsatt enn maxilla. Et viktig poeng er at risikoen for osteoradionekrose i bestrålt kjeve er permanent. Ved doser som overskrider 50 Gy er det reell fare for å utløse en osteoradionekrose ved for eksempel tannekstraksjon.

Profylakse

Alle pasienter som skal ha strålebehandling mot hode/halsområdet der kjevene vil motta 50 Gy eller mer, bør undersøkes av tannhelsepersonell før oppstart av behandlingen. Tenner i strålefeltet med dårlig prognose skal fjernes. Jo høyere doser tennene og kjevene vil bli utsatt for, desto mer radikal bør man være med tanke på forebyggende ekstraksjonsterapi. På grunn av nye muligheter innen innstilling av strålefelt og mulighet for skjerming av ulike strukturer, kan forskjellige deler av kjevene motta vidt

forskjellige stråledoser. Strålefeltene må derfor diskuteres med onkologene for å unngå unødvendig fjerning av tenner som ligger utenfor risikoområdet. Ved behov for ekstraksjoner i risikoområder må indikasjonene vurderes nøye. Ofte kan det bli snakk om kompromissløsninger, som å rotfylle rotrester, eller eventuelt hyperbar oksygenbehandling før og etter ekstraksjon. Dette vil omtales senere. Under strålebehandling bør pasienten følges opp med lindrende behandling rettet mot mukositt og instrueres i gapeøvelser. Pasientene må følges nøye opp av tannhelsepersonell resten av livet. Rehabilitering av tannsettet kan være utfordrende. Ofte gjør morfologiske forandringer etter tumorkirurgi at bruk av løse proteser umulig, det samme kan munntørrehet og slimhinneatrofi gjøre. Implantatbehandling er videre risikabelt på grunn av fare for osteoradionekroseutvikling. Ved Haukeland universitetssykehus har vi god erfaring med innsetting av tannimplantater under hovedoperasjonen i forbindelse med tumorreseksjon. Fiksturene settes da inn i ikke-strålebelastet vev, men forutsetter en behandlingsprotokoll med reseksjonskirurgi før strålebehandling.

Hyperbar oksygenbehandling

Hyperbar oksygenbehandling (HBO) innebærer at pasienten puster inn rent oksygen i et trykkammer under typisk 2,4 atmosfærens trykk. Dette bedrer sirkulasjonen og oksygeneringen i vevet, og kan virke både forebyggende og være ledd i behandling av allerede etablert osteoradionekrose (11). Pasientene foretar et 90 minutters “dykk” hver dag i 20 til 30 dager. Dersom kirurgi planlegges, bør denne utføres omtrent 2 måneder etter HBO-behandling. Deretter får pasientene ytterligere 10 dykk postoperativt for å fremme tilheling. For tannekstraksjoner og andre kirurgiske inngrep i kjeveområder som har mottatt >50 Gy bør HBO-behandling vurderes. Omfanget av behandlingen, ventelister og andre logistiske aspekter gjør at HBO-behandling ikke alltid er praktisk mulig. HBO-behandling gir en liten permanent

nedsatt lungekapasitet, og lungesykdom kan derfor være en kontraindikasjon. Røntgen thorax er obligatorisk før behandling, for å avdekke eventuelle underventilerte lungeavsnitt. Videre er ikke-eradikert kreftsykdom en relativ kontraindikasjon, da HBO-behandling også kan stimulere tumorvekst.

Cancerterapi har en rekke uheldige virkninger på oral helse også utenom de direkte effektene av cytostatika eller stråling. Kvalme og brekninger, dårlig matlyst og vondt for å gjennomføre tannpuss er typiske eksempler. Som en følge av dette spiser pasientene mer usunt, får brekninger med påfølgende erosjonsproblematikk og etseskader, og de orker heller ikke pusse tennene på grunn av smerter og kvalmefølelse. I tillegg oppfattes tannhelse som underordnet pasientens grunnsykdom, noe som kan føre til neglekt av tann- og munnstell, både hos pasienten og ved behandlende sykehus. Hos noen blir imidlertid munnhuleplagene som følge av cancerterapi nesten av invalidiserende art. Dette kan også kompromittere selve kreftbehandlingen, for eksempel ved behov for pauser i behandlingen. Munnhuleproblemer som oppstår i forbindelse med cancerbehandling kan til en viss grad lindres og forebygges. Det er derfor nyttig for både pasienter, pårørende og pleiepersonell å ha kunnskap om mulig behandling. Odontologiske tiltak før onkologisk cancerbehandling bør inkludere sanering av infeksjonsfoci med ekstraksjoner og/eller nødvendig endodontisk og konserverende tannbehandling. Gingiva bør være mest mulig fri for inflammasjon, og det bør instrueres i god, men skånsom og realistisk gjennomførbar pusseteknikk. Det siste er et vesentlig poeng, og kan føre til behov for kompromisser i forhold til ideell pusseteknikk og rengjøring. Under behandlingen bør pasienten ha mulighet for lindrende munnpleie. Dette kan være problematisk da disse pasientene ofte har nedsatt funksjon og dessuten i perioder er særlig utsatte for infeksjoner og av den grunn ikke bør oppsøke et tannlegekontor. Det er en trend internasjonalt at tannhelsepersonell i større grad involveres i de onkologiske behandlingsteamene ved sykehusene. Dette stiller økte krav til tannhelseteamet som, i tillegg til å kunne yte god og lin-

drende munnpleie hos denne utfordrende pasientgruppen, også må ha kunnskaper om selve kreftbehandlingen og hvilke spesielle risikofaktorer denne innebærer. Tannhelsepersonell bør også delta i opplæring av annet pleiepersonale ved sykehusavdelingene der cancerpasienter behandles, og således bidra til økt livskvalitet og velvære i en ellers belastende og vanskelig tid for pasienten.

LITTERATUR

1. Verdecchia A, Guzzinati S, Francisci S et al. EURO CARE Working Group. Survival trends in European cancer patients diagnosed from 1988 to 1999. *Eur J Cancer* 2009;45 6:1042-66.
2. Skår S, Løes IM, Thorsen L et al. Cytostatika og oral helse. *Nor Tannlegeforen Tid* 2010;120 14:968-73.
3. Ikushima H. Radiation therapy: state of the art and the future. *J Med Invest* 2010;57 1-2:1-11.
4. Evensen JF, Bjordal K, Knutsen BH et al. Side effects and quality of life after inadvertent radiation overdose in brachytherapy of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52 4:944-52.
5. Zackrisson B, Mercke C, Strander H et al. A systematic overview of radiation therapy effects in head and neck cancer. *Acta Oncol* 2003;42 5-6:443-61.
6. Milas L, Mason KA, Liao Z et al. Chemoradiotherapy: emerging treatment improvement strategies *Head Neck* 2003;25 2:152-67.
7. Carl W. Oral complications of local and systemic cancer treatment. *Curr Opin Oncol* 1995; 7 4: 320-4.
8. Eilers J, Million R. Prevention and management of oral mucositis in patient with cancer. *Semin Oncol Nurs* 2007;23 3:201-12.
9. Avsar A, Elli M, Darka Ö et al. Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood cancer survivors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104 6:781-9.
10. Comeau TB, Epstein JB, Migas C. Taste and smell dysfunction in patients receiving chemotherapy. *Support Care Cancer* 2001; 9:575-80.

- 11 Freiberger JJ, Feldmeier JJ. Evidence supporting the use of hyperbaric oxygen in the treatment of osteoradionecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68 8:1903-6.