

## Препарат-обусловленный остеонекроз верхней челюсти в области дентальных имплантатов на фоне лечения рака легкого

Е.М. Басин<sup>1</sup>, А.В. Журавлева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра онкологии и пластической хирургии ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, Москва, Россия

<sup>2</sup> Кафедра патологической анатомии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Контакты: Басин Евгений Михайлович – e-mail: Dr.Basin@mail.ru

## Drug-associated osteonecrosis of maxilla around dental implants during lung cancer treatment

E.M. Basin<sup>1</sup>, A.V. Zhuravleva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Oncology and Plastic Surgery, FSBEI FMBA of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Department of Pathological Anatomy of FSBEI MSMSU named after A.I. Evdokimov, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Contacts: Evgeny Basin – e-mail: Dr.Basin@mail.ru

Doi: 10.25792/HN.2018.6.3.15–19

В клинической практике встречаются остеонекрозы лицевого черепа, возникающие в связи с использованием препаратов, способных влиять на ремоделирование костной ткани, повсеместным использованием бисфосфонатных препаратов и моноклональных антител в лечении костных метастазов, а также при наличии остеопороза. В статье представлен клинический случай остеонекроза верхней челюсти в области дентальных имплантатов у пациента со злокачественным новообразованием легкого и системной терапией золендроновой кислотой и бевацизумабом. Проведено хирургическое лечение в объеме блоковой резекции верхней челюсти, заживление прошло первичным натяжением без особенностей.

**Ключевые слова:** остеонекроз челюсти, бисфосфонат, препарат-обусловленный остеонекроз

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

Источник финансирования. Не указан.

**Для цитирования:** Басин Е.М., Журавлева А.В. Препарат-обусловленный остеонекроз верхней челюсти в области дентальных имплантатов на фоне лечения рака легкого. Голова и шея = Head and neck. Russian Journal. 2018;6(4):15–19

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

### ABSTRACT

Osteonecrosis of the facial skull arises in connection with the use of drugs that can affect bone remodeling, such as bisphosphonates and monoclonal antibodies widely used for the treatment of bone metastases and osteoporosis. The authors present a clinical case of maxillary osteonecrosis around dental implants in a lung cancer patient under systemic therapy with zoledronic acid and bevacizumab. Surgical in-block resection of maxilla was performed with subsequent primary healing without complications.

**Key words:** osteonecrosis of maxilla, bisphosphonates, drug-related osteonecrosis

**The authors declare no conflict of interest.**

Source of financing: not specified.

**For citation:** Basin E.M., Zhuravleva A.V. Drug-associated osteonecrosis of maxilla around dental implants during lung cancer treatment. Head and neck = Head and neck. Russian Journal. 2018;6(4):15–19 (in Russian).

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, figures, photographs of patients.

## Введение

Остеонекрозы лицевого черепа, возникающие на фоне приема препаратов, влияющих на ремоделирование костной ткани, все чаще встречаются в клинической практике. Увеличение числа больных данной категории связано с использованием препаратов, способных прямо и косвенно влиять на ремоделирование костной ткани, повсеместное использование бисфосфонатных препаратов и моноклональных антител в лечении костных метастазов, а также при наличии остеопороза [1–4]. В последнее

время появились сообщения о развитии остеонекроза в области ранее установленных дентальных имплантатов, которые были имплантированы и спротезированы до установления диагноза злокачественного новообразования и последующего назначения данных препаратов [5].

## Материал и методы

В Клинический медицинский центр МГМСУ им. И.А. Евдокимова обратился пациент 3. 1938 г.р. с жалобами

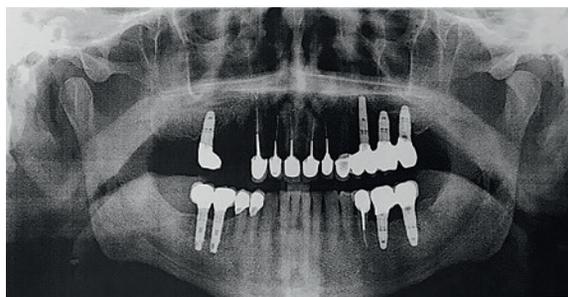


Рис. 1. Ортопантомограмма, апрель 2017 г. — рентгенограмма до удаления имплантатов в позиции 2.6, 2.7 зубов

*Fig. 1. Orthopantomogram, April 2017 — X-ray before 2.6, 2.7 teeth implants extraction*

на обнажение костной ткани в области верхней челюсти, ороантральное сообщение, стойкий болевой синдром. Из анамнеза установлено, что в 2013 г. было проведено хирургическое лечение в стоматологической поликлинике по месту жительства с установкой дентальных имплантатов. После периода интеграции дентальных имплантатов на них были изготовлены ортопедические конструкции (рис. 1). В 2014 г. в ходе проведения планового исследования грудной клетки, по данным компьютерной томографии, в S3 правого легкого выявлено очаговое образование с четкими неровными контурами, тесно прилегающее к междолевой плевре. В июле 2014 г. выполнена видеоассистированная операция справа: атипичная резекция третьего сегмента правого легкого. Опухоль была представлена минимально инвазивной слизеобразующей аденокарциномой, преимущественно альвеолярного типа строения, лимфатические узлы — без метастатического поражения. В январе 2016 г. проведена остеосцинтиграфия, по результатам которой определялась диффузно-очаговая гиперфиксация радиофармпрепарата в проекции шейного, грудного, поясничного отделов позвоночника Th4-5 (КДН 141%) и L4 (КДН 146%), диффузно-очаговая гиперфиксация в проекции плечевых, коленных и голеностопных

суставов, шейке левой плечевой кости (КДН — 187%). С сентября 2016 г. были назначены бисфосфонатные препараты внутривенно 1 раз в 28 дней (золендроновая кислота). Проведено 6 курсов полихимиотерапии с октября по февраль 2017 г. — паклитаксел+карбоплатин+бевацизумаб 15 мг/кг со стабилизацией процесса. С февраля 2017 г. на фоне стабилизации болезни начата поддерживающая терапия: бевацизумаб 1500 мг каждый 21-й день и терапия препаратами золендроновой кислоты 1 раз в 28 дней. С декабря 2017 г. в связи с наличием периимплантита в области верхней челюсти слева прекращена терапия золендроновой кислотой. В связи с появлением болезненности в области имплантатов на верхней челюсти слева в проекции 2.6, 2.7 зубов в ноябре 2017 г. проведено удаление двух имплантатов. В дальнейшем в связи с появлением зоны обнажения костной ткани и ее расширением, а также наличием ороантрального сообщения в области удаленного имплантата в проекции 2.6 зуба больной был госпитализирован с оториноларингологическое отделение, где на фоне проведенного лечения достигнуто улучшение. При проведении компьютерной томографии от 04.01.2018 выявлено субтотальное снижение пневматизации левой верхнечелюстной пазухи за счет смещаемого содержимого. В области зуба 2.6 определялось истончение костной стенки с признаками прерывистости. При проведении позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ-исследование, декабрь 2017 г.) всего тела в области верхнечелюстной пазухи слева определялось неравномерное утолщение слизистой оболочки и интенсивное накопление радиофармпрепарата до макс. SUV 437–6,38.

При осмотре в клинике был выявлен участок обнажения костной ткани верхней челюсти в области 25–27-го зубов светлосерого цвета, окружающая слизистая оболочка была синюшного цвета, отечна, имелось гнойное отделяемое. В области ранее удаленного имплантата в позиции 2.6 зуба определялось ороантральное сообщение, при промывании верхнечелюстного синуса слева отмечено гнойное отделяемое.

На основании данных клинико-рентгенологического обследования от 2014 г. поставлен диагноз: «препарат-обуслов-

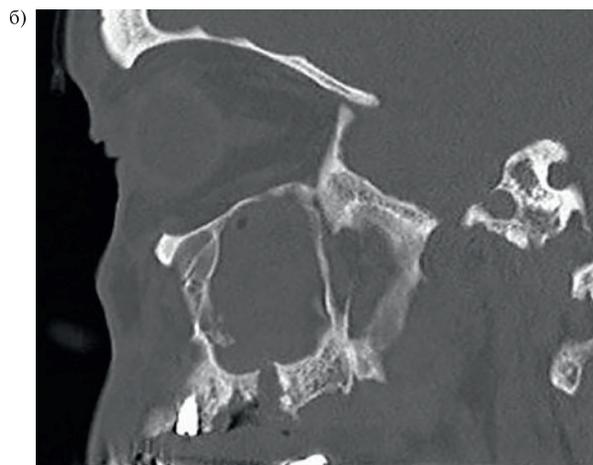
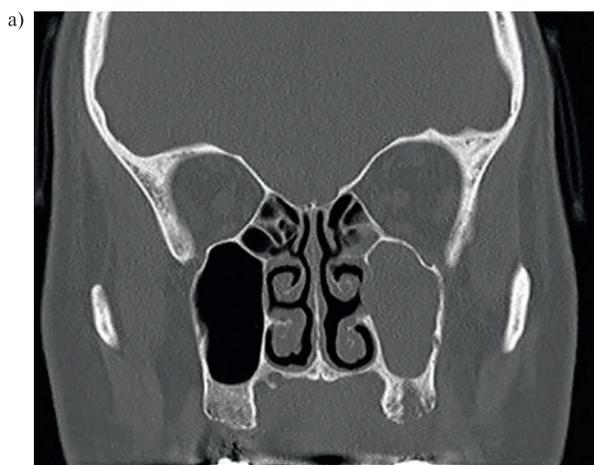


Рис. 2. — Компьютерная томография лицевого черепа

Отмечается тотальное заполнение верхнечелюстного синуса слева неоднородным жидкостным содержимым, наличие ороантрального сообщения через лунку удаленного имплантата в позиции зуба 2.6 а) сагиттальный срез; б) криволинейная реконструкция.

*Fig. 2. Computed tomography of the facial skull*

*There is a total filling of the left maxillary sinus with inhomogeneous liquid contents, the presence of an oroantral fistula through the implant hole at the 2.6 tooth position a) a sagittal view; b) curvilinear reconstruction.*

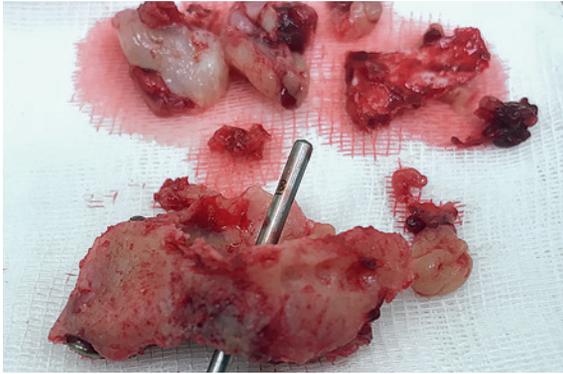


Рис. 3. Макропрепарат верхней челюсти и содержимое верхнечелюстного синуса

*Fig.3. Macrospecimen of maxilla and maxillary sinus content*

ленный остеонекроз верхней челюсти на фоне лечения рака легкого» (рис. 2 А, Б.). Согласно клиническим рекомендациям Американской ассоциации хирургов стоматологов и челюстно-лицевых хирургов и в связи с вовлечением в патологический процесс верхнечелюстного синуса, пациент соответствовал 3-й стадии, что потребовало активной хирургической тактики в сочетании с назначением антибактериальных препаратов. С целью подготовки к оперативному вмешательству было назначено наблюдение и ежедневные перевязки у стоматолога-хирурга по месту жительства для промывания верхнечелюстного синуса через имеющееся соустье.

В марте 2018 г. проведено хирургическое лечение в объеме блоковой резекции верхней челюсти, ревизия верхнечелюстного синуса слева. Интраоперационно определялись изменения костной ткани от проекции имплантата в области зуба 2.3 до бугра верхней челюсти слева, тотальное заполнение верхнечелюстного синуса плотной кистозной оболочкой толщиной до 2–3 мм с гнойным содержимым (рис. 3).

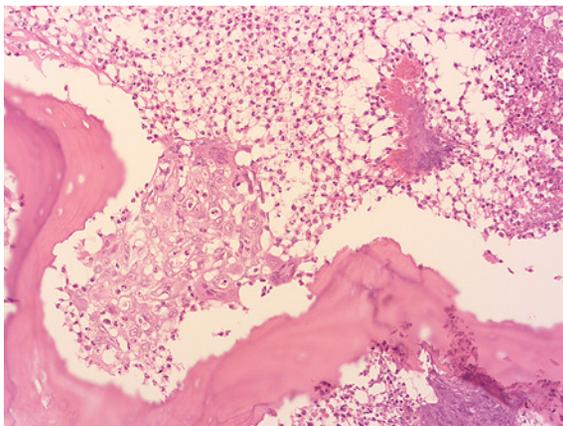


Рис. 5. Костная ткань с очагами остеолитизиса, в межбалочном пространстве выраженная очагово-распространенная лимфоплазмациитарная инфильтрация со скоплениями лейкоцитов и фокусы резорбции костной ткани

Гематоксилин-эозин,  $\times 20-200$ .

*Fig. 5. Bone tissue with osteolysis foci, remarkable focal lymphoplasmacytic infiltration with leukocyte accumulations and foci of bone tissue resorption in the interganglionic space*

*Hematoxylin-eosin,  $\times 20-200$ .*



Рис. 4. Состояние полости рта на момент снятия швов

*Fig. 4. The oral cavity condition at the time of sutures removal*

По данным патологоанатомического исследования выявлены множественные фрагменты костной ткани с располагающимися в них крупными кистозными полостями, выстланными респираторным, переходным и многослойным плоским эпителием с признаками дисплазии легкой степени. Перифокально выявлялась лимфоплазмациитарная инфильтрация, очаговая выраженная лейкоцитарная инфильтрация, местами располагающаяся в межбалочных пространствах, фокусы резорбции костной ткани. Фрагменты слизистой оболочки, выстланные респираторным и переходным эпителием с признаками хронического воспаления с очагами миксоматоза. Отдельно располагался фрагмент костной ткани с очаговым кровоизлиянием и лейкоцитарной инфильтрацией. Гистологическое описание соответствовало секвестру костной ткани и наличию кисты (рис. 5, 6).

Отмечено заживление первичным натяжением без особенностей, снятие швов проведено через 21 день после оперативного вмешательства (рис. 4). При контрольном осмотре через 3,6 месяца после операции отмечено отсутствие новых

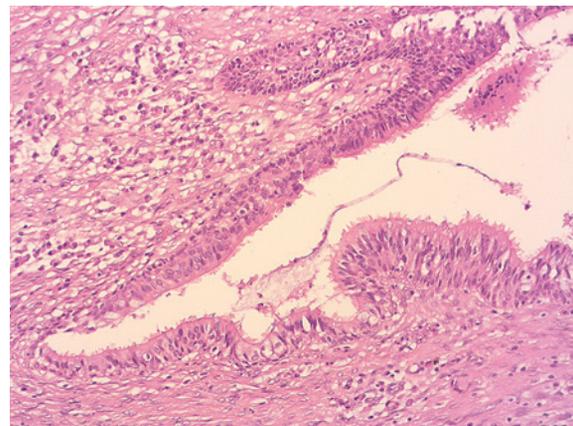


Рис. 6. Стенка кисты представлена фиброзированной волокнистой тканью, выстлана респираторным, переходным и многослойным плоским эпителием с признаками дисплазии легкой степени, перифокально расположенная кость с признаками атрофии

Гематоксилин-эозин,  $\times 20-200$ .

*Fig. 6. The cyst wall is represented by fibrous tissue, lined with respiratory, transitional and stratified squamous epithelium with mild dysplasia, the perifocal bone with signs of atrophy*

*Hematoxylin-eosin,  $\times 20-200$ .*

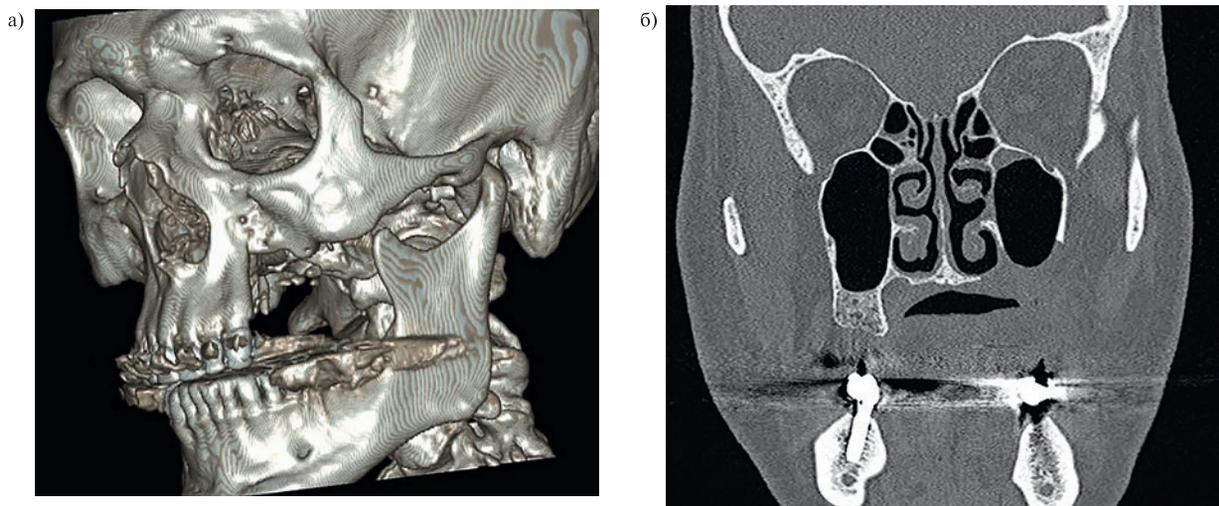


Рис. 7. Компьютерная томография лицевого черепа через 6 месяцев после оперативного лечения  
а) – 3Д-реконструкция, б) – фронтальная проекция.

Fig. 7. Computed tomography of the facial skull at 6 months after surgery  
a) – 3D reconstruction, b) – frontal view.

зон обнажения костной ткани, отсутствие оронтального сообщения, однако пациент отмечал субъективные тупые боли в области имплантатов в позиции зубов 3.6, 3.7 (рис. 7 А, Б).

## Обсуждение

За 15 лет после первого описания бисфосфонат-ассоциированных остеонекрозов лицевого черепа отмечено развитие остеонекрозов на фоне использования синтетических наркотических препаратов, таких как дезоморфин и первитин, а также антирезорбтивных и ангиогенных препаратов [1–4]. Длительное использование данных препаратов, их различных комбинаций без строгих показаний приводит к развитию атипичных форм, а отсутствие единого мнения о тактике лечения пациентов на различных стадиях остеонекроза (нерадикальность хирургических вмешательств) способствует распространению зон остео-некроза. Существуют косвенные данные о еще более высоком уровне ремоделирования костной ткани в области денальных имплантатов, что клинически определяется повышенным накоплением соединений, способствующих развитию остео-некрозов. Различные методики, направленные на проведение расширенной некрэктомии, сходятся на необходимости адекватного укрытия костной ткани хорошо васкуляризованными мягкими тканями для минимизации повторной травмы и снижения уровня рецидивов [1].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ruggiero S.L., Dodson T.B., Fantasia J., Goodday R., Aghaloo T., Mehrotra B., et al, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2014;72:1938–56.
2. Santos-Silva A.R., Belizario Rosa G.A., Castro Junior G.D., Dias R.B., Prado Ribeiro A.C., Brandao T.B. Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol.* 2013;115:e32–e36.
3. Басин Е., Медведев Ю., Поляков К. Препарат-обусловленные остео-некрозы челюстей. *Врач.* 2014;12:35–7.
4. Басин Е.М., Медведев Ю.А., Поляков К.А. Препарат-обусловленный остео-некроз челюстей. *Врач.* 2015;3:66–8.
5. Kwon Tae-Geon, Lee Chung-O, Park Jin-Woo, Choi So-Youn, Rijal Girdhari, Shin Hong-In. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. *Clin. Oral. Implants Res.* 2012. 25. 10.1111/clr.12088.

Поступила 01.08.18

Принята в печать 20.10.18

## REFERENCES

1. Ruggiero, S.L., Dodson, T.B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., et al, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2014;72:1938–56.
2. Santos-Silva A.R., Belizario Rosa G.A., Castro Junior G.D., Dias R.B., Prado Ribeiro A.C., Brandao T.B. Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol.* 2013;115:e32–e36.
3. Basin E., Medvedev Y., Polyakov K. Drug-mediated osteonecrosis of the jaws. *Doctor.* 2014; 12: 35–7 (In Russ.).
4. Basin E.M., Medvedev Yu.A., Polyakov K.A. Drug-mediated osteonecrosis of the jaws. *Doctor.* 2015; 3: 66–8 (In Russ.).
5. Kwon Tae-Geon, Lee Chung-O, Park Jin-Woo, Choi So-Youn, Rijal Girdhari, Shin Hong-In. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. *Clin. Oral. Implants Res.* 2012. 25. 10.1111/clr.12088.

Received 01.08.18

Accepted 20.10.18

**Информация об авторах:**

*Е.М. Басин – д.м.н., профессор кафедры онкологии и пластической хирургии ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, Москва, Россия; e-mail: Dr.Basin@mail.ru*  
*А.В. Журавлева – ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия*

**About the authors:**

*E.M. Basin – MD, PhD, professor of the department of oncology and plastic surgery of FSBEI FMBA of Russia, Moscow, Russia; e-mail: Dr.Basin@mail.ru*  
*A.V. Zhuravleva – Assistant of the Department of Pathological Anatomy, FSBEI MSMSU named after A.I. Evdokimov, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia*

**Рецензия на статью**

Статья посвящена актуальной проблеме современной хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии – лечению пациентов с препарат-обусловленными остеонекрозами челюстей (остеонекрозами челюстей на фоне антирезорбтивной терапии).

Актуальность статьи не вызывает сомнений, т.к. число больных некрозами челюстей ежегодно увеличивается, что связано с широким использованием антирезорбтивной терапии (бисфосфонаты, моноклональные антитела) в лечении пациентов с метастатическим поражением костей скелета на фоне злокачественных новообразований различной локализации.

В статье освещен клинический случай успешного лечения больного остеонекрозом верхней челюсти на фоне терапии бисфосфонатами с применением хирургической тактики – резекции пораженного участка челюсти. Данный клинический случай выделен автором в связи с тем, что причиной остеонекроза явилось не удаление зубов, как в подавляющем большинстве случаев, а развитие некроза произошло в области ранее установленных остеоинтегрированных дентальных имплантатов.

**Review on the article**

The article is devoted to the actual problem of surgical dentistry and maxillofacial surgery - the treatment of patients with drug-related osteonecrosis of the jaws. The relevance of the article is beyond doubt, since the number of patients with jaw necrosis increases annually, which is mostly associated with the widespread use of antiresorptive therapy (bisphosphonates, monoclonal antibodies) in patients with metastatic bone lesions.

The article highlights a clinical case of successful treatment of a patient with maxillary osteonecrosis during bisphosphonates therapy using surgical tactics: the resection of the affected area. This clinical case was highlighted by the author due to the fact that the cause of osteonecrosis was not tooth extraction, as in the vast majority of cases, but the development of necrosis occurred in the area of previously installed osteointegrated dental implants.