

**Tannutviklingsforstyrrelser i det
permanente tannsett som følge av
kjemoterapi og strålebehandling**



**PROSJEKTOPPGAVE FOR DET INTEGRERTE
MASTERGRADSSTUDIET I ODONTOLOGI**

**Stud. Odont. Børge Samson Klyve og
Stud. Odont. Ingeborg Williams**

**Veileder:
Førsteamanuensis dr. odont. Liv Skartveit**

Bergen 02.02.2009

INNHOLDSFORTEGNELSE:

FORSIDE:.....	1
INNHOLDSFORTEGNELSE:	2
SAMMENDRAG	3
ABSTRACT	4
INNLEDNING.....	5
MATERIALE OG METODE	7
RESULTATER.....	8
Ageneser.....	10
Mikrodonti.....	12
Forstyrrelse i rotutviklingen	14
Hypoplasi	16
Taurodonti.....	17
Kasuistikk	18
DISKUSJON	23
KONKLUSJON	27
TAKK TIL.....	28
REFERANSER.....	29

SAMMENDRAG

Flere potensielt dødelige sykdommer og syndromer kan behandles med kjemoterapi og strålebehandling. Etter hvert som behandlingsopplegget for disse pasientene blir bedre øker også langtidsoverlevelsen og dermed også grunnlaget for å undersøke potensielle bivirkninger som kjemoterapi og strålebehandling har. Denne litteraturstudien fokuserer på svært unge pasienter og har som formål å belyse hvilke seinvirkninger slik behandling har på utviklingen av permanente dentale strukturer.

Det er inkludert et kasus med en pasient som har Hurler syndrom og som ble behandlet med høydoserte cytostatika i forbindelse med beinmargstransplantasjon da hun var 17 måneder.

Vår studie av litteratur og kasus viser at det er klare og i mange tilfeller alvorlige dentale bivirkninger som kan relateres direkte til kjemoterapi og strålebehandling. De vanligste utviklingsforstyrrelsene er agenesi, mikrodonti, og avvikende rotutvikling. Man kan også finne hypoplasi og taurodonti. De fleste behandlede pasienter får dentale utviklingsforstyrrelser. Frekvens og type anomali avhenger av barnets alder og hvor langt tannutviklingen er kommet når behandlingen starter. En kan se at jo yngre barnet er ved kjemoterapi/strålebehandling, jo mer omfattende blir seinskadene.

Dentale utviklingsforstyrrelser og følger av disse kan senere påvirke barnas livskvalitet. Det er derfor svært viktig med tett, livslang oppfølging av disse pasientene.

ABSTRACT

Many potentially fatal diseases and syndromes can be treated with chemo- and radiationtherapy. This kind of treatment is improving the long-term survival rates of these patients. The present study is a literature study with focus on the late effects of chemo- and/or radiationtherapy on developing teeth in patients receiving treatment at young age. We have included a case describing a patient with Hurler syndrome, who underwent bone marrow transplantation at the age of 17 months with high-dose chemotherapy as pre-treatment.

Our study shows that many adverse effects are directly related to chemo- and radiationtherapy. Studies have shown that chemo- and radiationtherapy at early age places the patients' permanent teeth at risk for disturbances in dental development. The most frequent disturbances of development are hypodontia, microdontia, root abnormalities, hypoplasia and taurodontia.

Teeth exert a life-long influence on a human being and it is therefore important that these patients receive regularly long-term dental follow-up.

INNLEDNING

Bruk av cytostatika og stråling er vanlig ved behandling av ulike maligne sykdommer og syndromer, for eksempel leukemi og neuroblastomer. Vi vil undersøke hvordan en slik behandling i ung alder kan påvirke utviklingen av det permanente tannsettet. Aggressive behandlingsregimer kan ha dramatisk innvirkning på helse- og livskvalitet for langtidsoverlevende etter kreftbehandling. Siden overlevelsesratene blant barn øker, blir seinskadene mer relevante å undersøke. (1)

Både cancer og andre livstruende sykdommer og syndromer blir behandlet med beinmargstransplantasjon (BMT). BMT defineres som et inngrep der man transplanterer frisk beinmarg til en person som har problemer med sin egen beinmarg. Dette blir gjort ved at man slår ut pasientens beinmarg med en høydose cytostatika før overføring av stamceller fra et friskt individ med samme vevstype (allograft). I noen tilfeller blir det også benyttet strålebehandling (total body irradiation: TBI) som ledd i forbehandling. Tidligere var dette mer utbredt enn i dag. (6) Siden dosene er store ved BMT, kan bivirkningene ofte være mer omfattende her enn ved annen type cellegiftbehandling. Potensielle bivirkninger kan være endokrine, metabolske, vekstforstyrrelser, hjerte- og nyreproblemer, nedsatt hørsel, muskelsvakhet, redusert beintetthet og dentale problemer. (7) I oppgaven vil vi fokusere på dentale utviklingsproblemer etter blant annet slik behandling.

Odontogenesen (tanndannelsen) begynner i den 4. uke av fosterlivet og slutter rundt det 21. året (om man regner med 3.molar). Om stråling eller kjemoterapi blir gitt til pasienter i ung alder kan det påvirke odontogenesen. Ulike bivirkninger kan være agenesi, mikrodonti, hypoplasi, forstyrret rotutvikling, taurodonti og forandret erupsjonsmønster. (2)

Strålingssensitiviteten til tenner under utvikling har blitt demonstrert i dyremodeller. Ferdigutviklede ameloblaster blir permanent skadet ved strålingsdose på 10 Gy, (3, 4) og dermed stanser tannutviklingen fra det tidspunktet tennene blir bestrålt. Strålingsskader skjer samtidig i bein, periodontalligament og pulpa. Alvorlighetsgraden av bivirkningene varierer med personens alder, tannutviklingsgrad, dosering og anatomisk region som blir bestrålt. (3)

Kjemoterapi prøver å ødelegge tumorceller med minimal toksisitet på normale celler. Den er selektivt toksisk mot celler i aktiv deling ved å interferere med DNA syntese og replikasjon, RNA syntese og cytoplasmiske transportmekanismer. Kjemoterapi er systematisk behandling og har dermed effekt på munnhulen selv om neoplasien befinner seg en annen plass i kroppen. De vanligste orale bivirkningene er mukositt, spyttkjerteldysfunksjon, infeksjon og tannutviklingsforstyrrelser. (3, 5)

Oppgaven inkluderer et kasus av en jente på 16 år med Hurler syndrom. Hurler syndrom er en livslang metabolsk sykdom som kan behandles, men ikke kureres. Jenta ble beinmargstransplantert i en alder av 1,5 år og fikk cellegiftbehandling før inngrepet. Syndromet kan i seg selv gi ulike aplasier orofacialt. Vi vil prøve å skille disse fra de bivirkninger man kan få som følge av BMT.

MATERIALE OG METODE

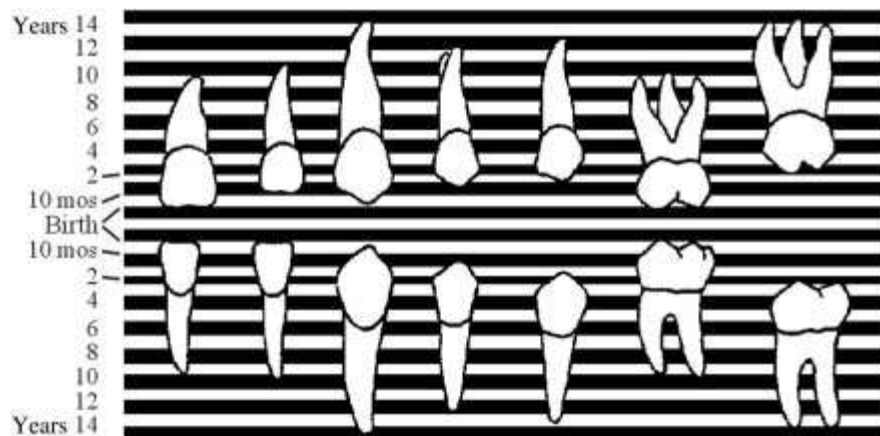
Vi har utført en litteraturstudie, hovedsakelig basert på artikler. Søket vårt er gjort på internett. Hovedsakelig søkemotorer som PubMed, Bibsys og Svemed. Det har også vært personlig kommunikasjon med spesialtannlege Nina Skogedal på TAKO-senteret og overlege Anders Glomstein på Rikshospitalet

Vi vil også presentere et kasus med en tidlig BMT-behandlet jente, hvor vi tar med anamnese, klinisk undersøkelse, kliniske foto og røntgenbilder. Vi har personlig oppsøkt pasient for undersøkelse og foto. Til slutt vil vi sammenlikne og diskutere funn i litteraturen vs. kasus.

RESULTATER

Dentale senskader av kjemoterapi og strålebehandling i barndommen kan innebære flere typer tannutviklingsforstyrrelser. Dette inkluderer blant annet agenesi, mikrodonti, og forstyrrelser i rotutviklingen (bilde 4). Kjemoterapi og strålebehandling er vanlige forbehandlinger til BMT.

Ved å se på tidspunkt for behandling i forhold til de ulike tennenes kalsifiseringstidspunkt (se figur 1), kan man bedre kartlegge bivirkningene av cytostatika og stråling som behandlingsmetoder. (8)



Figur 1. Kronologisk framstilling av de permanente tennenes mineraliseringstidspunkt. (9)

Avhengig av alder og type forbehandling til BMT, kan bivirkningen av behandlingen variere mellom de ulike tanngruppene. Samtidig kan samme type behandling føre til mikrodonti eller agenesi ved et tidlig behandlingstidspunkt, mens den kan føre til forstyrrelse av rotutvikling ved behandling på et senere tidspunkt. (10)

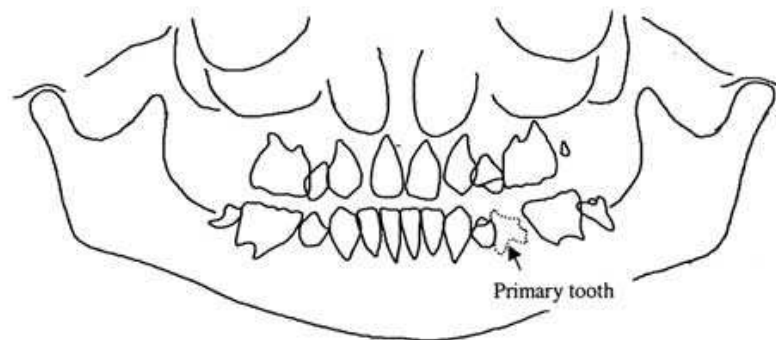
I tillegg til alder, har også de kjemoterapeutiske agentene og dose, samt strålebehandling, mye å si ettersom de har varierende evne til å skade tanndannende celler. (8, 10) Til forskjell fra andre beinstrukturer i kroppen, remodelleres tenner ikke. Dermed er dentale

utviklingsforstyrrelser permanente. Histologiske studier av ekstraherte tenner etter kjemoterapi og/eller strålebehandling har vist prominente/uttalte tilvekstlinjer i dentinet og av og til også i emaljen, som sammenfaller med kreftbehandlingssyklusen. (4, 10) Slike utviklingsdefekter er også registrert i dyre – og in vitro studier. (10)

Agenesi

Tannagenesi er mangel av en eller flere tenner og er en av de vanligste utviklingsfeilene hos normalbefolkningen, med en prevalens på 6-9 %. (11) De tennene som oftest mangler, når 3.molar er ekskludert, er premolarer (3,4%) og overkjevens lateraler (2,2%).(12)

En studie som omfatter kreftbehandling uten BMT viser en agenesifrekvens på 17%. (1) En annen studie (9) viser at etter behandling med kjemoterapi og/eller strålebehandling som forbehandling til BMT, er 2. premolar den hyppigst manglende tannen (58%), etterfulgt av 2. molar (28%), 1. premolar (10%) og overkjeve lateraler (4%). Dersom man teller med 3. molarer, har de alene en agenesifrekvens på 52%. (9) Agenesi er vanligst hos dem som får behandling før fylte 3 år (tabell 1 og bilde 1). Det forekommer også hos barn mellom 3-5 år, men det er ikke like hyppig her. Hos barn som er over 5 år på behandlingstidspunktet forekommer agenesi sjelden, dersom man ikke teller med 3. molar. Regner man med 3. molar i disse bergningene ser man at frekvensen øker betraktelig. (9) Man kan altså anta at pasientens alder ved behandlingstidspunktet har en sammenheng med antall manglende tenner. I en artikkel blir det sagt at alder ved BMT alene forklarer ca 34% av variasjonen, uavhengig om 3. molar regnes med eller ikke. (9)



Bilde 1: 12 år gammel Neuroblastom-pasient. Fikk 12 Gy TBI når han var ca 3 år, som forbehandling til BMT.

Multiple agenesier. Mangler 9 permanente tenner tannutviklingen er omfattende rammet. Alle tenner er mobile pga korte røtter, noe som påvirker okklusjonen. Lateral i overkjeven ble ekstrahert pga korte røtter. (7)

Mikrodonti

Med mikrodonti menes tenner som er mindre enn normalt. Det er blitt registrert at i underkant av 2% av normalbefolkningen har mikrodonte tenner.(9)

Etter kjemoterapi og/eller strålebehandling som forbehandling til BMT, ser en ofte mikrodonti som bieffekt (bilde 2). Hos en pasientgruppe på 55 personer som fikk strålebehandling eller kjemoterapi, så man at 44% av pasientene fikk mikrodontiske tenner. 41% av disse var behandlet med stråleterapi og 50% var behandlet med kjemoterapi. (9)

Tenner som oftest ble registrert som mikrodonte var 1. premolar (46%) (se bilde 3), 2. premolar (26%) og 2. molar (23%). Andre tenner var sjelden involvert. Også her ser man at prevalensen er størst hos de yngste. Hos dem som hadde fått behandling før fylte 3 år ble det registrert at 75% hadde mikrodontiske tenner. Blant dem mellom 3-5 år hadde 60% mikrodonti, og av dem over 5 år gjaldt det 13%. (se tabell 1). Det ble vist at alder ved BMT kun forklarte 14% av variasjonen. Det ble ikke funnet korrelasjon mellom full strålebehandling og antall mikrodontiske tenner. (7, 9)



Bilde 2.

Mikrodonti og forsinket tannutvikling.

Pasientens alder: 8 år; dental alder: 6 år. (3)

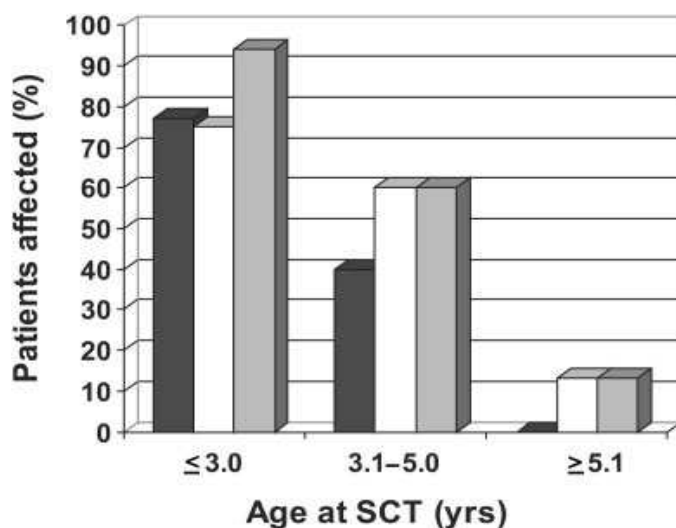


Bilde 3.

Eksempel på agenesi og mikrodonti.

Bilde A: Normal tannutvikling.

Bilde B: Pil som peker ned viser mikrodonti. Pilspiss viser agenesi. Lang pil viser normal krone. (9)



Tabell 1.

Prosent av pasienter med agenesi (mørk søyle), med mikrodonti (hvit søyle), summert agenesi og/eller mikrodonti (grå søyle). (9)

Når man ser på pasientene som hadde fått BMT med kjemoterapi eller strålebehandling som forbehandling, og der en ikke regnet med 3. molar, ser man at summert agenesi og/eller mikrodonti har en høy prevalens (94%) blant dem som ble behandlet før fylte 3 år. Summen av skader på tennene minker med økende alder, og alle de tre aldersgruppene var signifikant ulike fra hverandre. (9)

Forstyrrelse i rotutviklingen

Den uønskede effekten av kjemoterapi og/eller strålebehandling på utviklingen av tannrøtter kan inkludere: ingen rotutvikling, korte røtter, v-formede/konete røtter, og ufullstendig lukking av apikalområdet.

Etter at kronen er ferdigdannet, starter celler fra den Hertwigske rotepitelkjede å forme roten. De første tegn på rotutvikling kan sees på OPG ved ca 3 års alderen (sentraler og 1.molarer). Faktorer utenfra kan påvirke utviklingsmønsteret, deriblant kjemoterapi og strålebehandling.

Tannutvikling er en langsom prosess, og det kan gå opptil 1-2 år før de første tegnene på utviklingsforstyrrelser kan registreres på røntgenbilder.

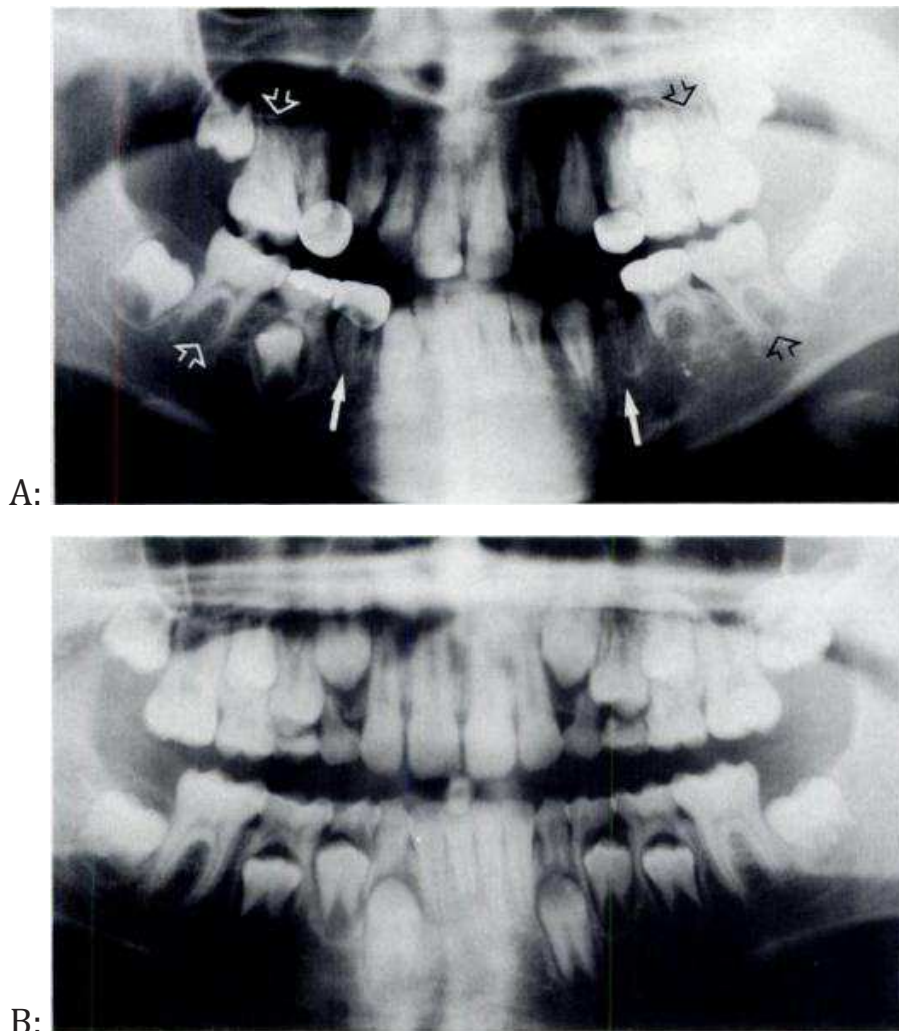
(10)

Forandret odontoblastisk aktivitet (som konsekvens av unormal sekretorisk funksjon i mikrotubuliene og komplekse forandringer i inter- og intracellulære forhold) kan føre til forkortede, tynne og avstumpete røtter (se bilde 1 og 4A). (5) Den fulle effekten av kreftbehandling sees ikke før veksten av røttene er avsluttet, noe som ofte ikke skjer før flere år etter endt behandling.

I et forsøk utført av finske forskere ble tenner målt med henhold til forholdet mellom kronehøyde og rotlengde på fullt utviklete tenner (mikrodonte tenner og 3. molarer ble ekskludert). Forholdet ble kalt R/C-ratio og ble målt ut fra OPG. For å studere effekten på R/C-ratio av stråling og alder for BMT, ble pasientene delt inn i en strålegruppe og en kjemoterapigruppe, og i 3 aldersgrupper; 1) under 3 år, 2) mellom 3-5 år, og 3) over 5 år. 52 pasienter ble undersøkt (26 gutter og 26 jenter). Alle hadde fått kjemoterapi eller strålebehandling som forbehandling til BMT. Gjennomsnittsalderen ved BMT var 4,4 år, mens gjennomsnittsalder ved eksaminering til undersøkelsen var 11,7 år. Det ble registret forandret

rotutvikling hos alle de 52 pasientene. Antall tenner påvirket per pasient varierte fra 1 til 27 tenner (gjennomsnitt: 18,2 tenner). (10)

I en annen studie ble det funnet at hos barn som ble behandlet med både kjemoterapi og strålebehandling hadde 94% forstyrret rotutvikling, mens hos dem som kun hadde fått kjemoterapi var det bare 19% som hadde unormale tannrøtter. (4) Den samme undersøkelsen fant også at røttenes overflateareal var mye mindre hos dem som hadde fått BMT og TBI enn hos dem som kun hadde fått kjemoterapi. (4)



Bilde 4: Effekt av kjemoterapi på en 10 år gammel tvilling som fikk leukemi i 3 års alder. A: OPG av pasienten med leukemi viser mikrodonti av første premolarer, rotforkortning av første molarer og fravær av andre venstre premolar og alle tredje molarer. B: OPG av frisk tvilling viser normal tannutvikling. (5)

Hypoplasi

Kjemoterapi forstyrrer cellesyklusen og den intracellulære metabolismen. Forandringer i ameloblastenes reproduksjon, sekretoriske funksjon, membranpermeabilitet og kalsiumutveksling, samt uregelmessig emaljeoverflate som kan sees klinisk som opak emalje. (5) Et eksempel er cyclophosphamide, som er en cytotoxisk agent brukt i kreftbehandling. Den fungerer som en alkylerende agent som kryssbinder guaninbasene i dobbelstrenget DNA, og dermed inhiberer celledeling eller fører til mutasjon. En slik effekt på de sensitive odontogene mesenchymale cellene interfererer med dentindannelse og, dersom skaden er stor nok, også med emaljedannelse. (3) Flere studier tyder på at hvite opasiteter er den vanligst diagnostiserte emaljelesjonen. Dette kan være et resultat av kjemoterapeutiske agenter som for eksempel vincristine, vinblastine og cyclophosphamide. Disse agentene kan forstyrre ameloblast mikrotubuli calciumtransport-mekanisme, som fører til hypomineraliserte emaljedefekter (bilde 5). (1, 13)



Bilde 5.

9 år gammel jente som fikk diagnostisert Non-Hodgkins Lymfom da hun var 3,5 år. Viser emaljemineraliseringsforstyrrelse på de permanente incisivene i overkjeven og underkjeven. (13)

Taurodonti

En taurodontisk tann defineres som en tann med forstørret pulpakavum der kavumgulvet er flyttet apikalt og man får korte røtter i krone/rot ratio. (8) Flere studier har dokumentert forholdsvis hyppig forekomst av taurodonti etter kjemoterapi og strålebehandling. (2, 5, 8)



Bilde 6: Taurodonti som resultat etter kjemoterapi i ung alder. OPG viser forstørret pulpakammer (piler) på grunn av kjemoterapi i ung alder. (5)

Kasuistikk

Hurler syndrom, MPS 1 er en medfødt og arvelig genfeil som fører til mangel på et nødvendig enzym i cellenes "renovasjonsanlegg", lysosymene. Det manglende enzym ved MPS I kalles alfa-L-iduronidase og genfeilen er lokalisert til kromosom nr. 4. Dette enzymets oppgave er å bryte ned mukopolysakkarider i alle kroppens celler. Den manglende nedbrytningen fører til opphoping av sure mukopolysakkarider i kroppens ulike vev. Hurler syndrom er en progredierende sykdom som ubehandlet gir en livslengde på mindre enn 10 år. Det er viktig med tidlig diagnostikk og behandling for å begrense skadene som blir gjort på sentralnervesystemet, siden disse skadene er irreversible. (14) En har to ulike behandlinger. Pasienter som diagnostiseres tidlig (før 18-24 mnd) får mulighet til å få beinmargstransplantasjon. (6) Behandlingen stanser og reverserer delvis skader som er oppstått. (15) Den andre behandlingsmåten er få tilført det manglende enzymet kunstig ukentlig resten av livet. Det kunstige enzymet har problemer med å krysse blod-hjerne barrieren og har derfor liten effekt på sentralnervesystemet. Pasienten vil derfor utvikle mental retardasjon. (16)

Lena, 16 år gammel med Hurler Syndrom, MPS 1. (Se bilde 7 og 8)

Lena fikk diagnosen da hun var ca 12 måneder gammel, og ble beinmargstransplantert da hun var 17 måneder. Som forbehandling til BMT fikk hun ingen strålebehandling, men høydose cellegiftskur.



Bilde 7: Ekstraorale bilder (foto: B. Klyve)

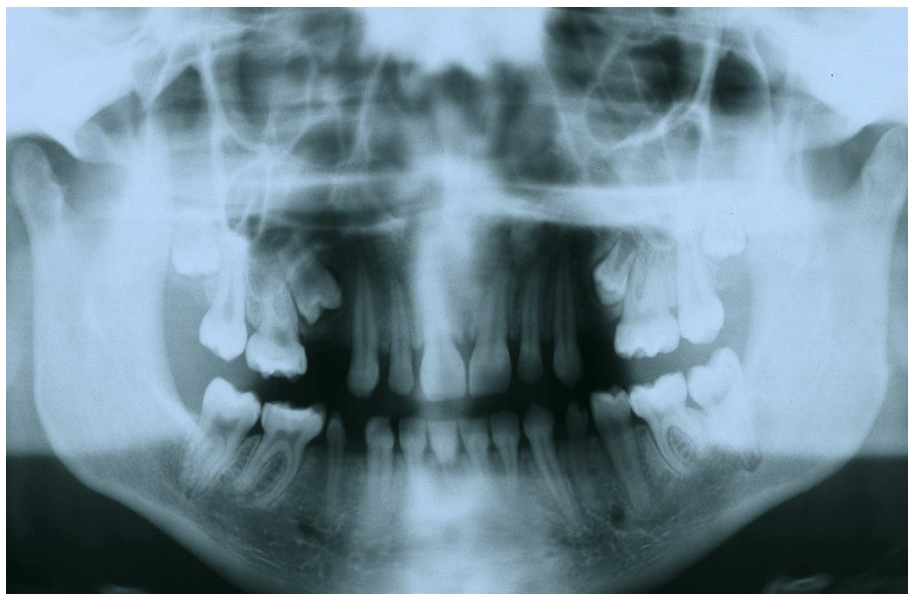


A



B

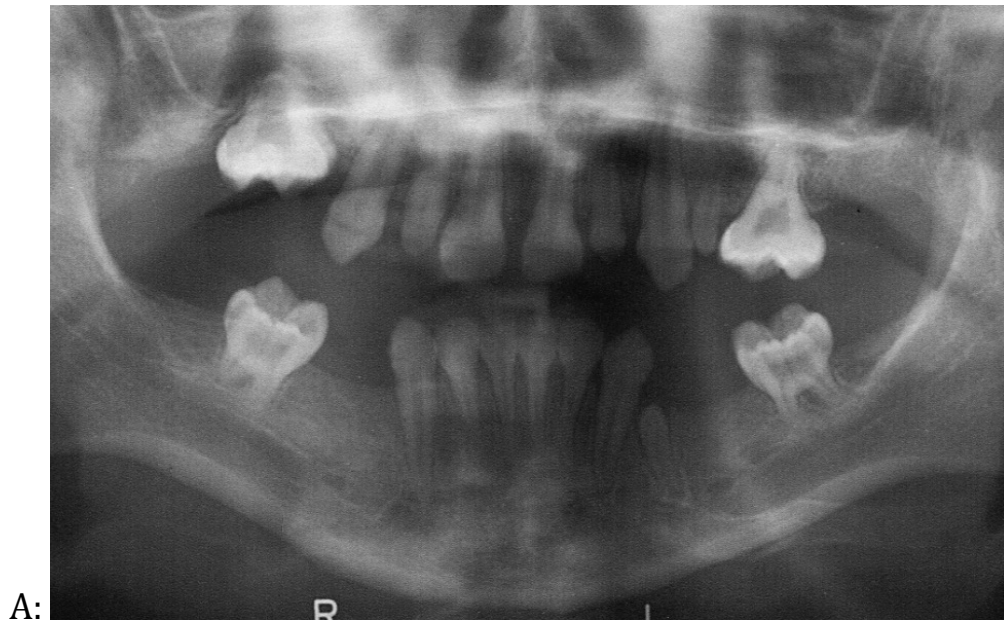
Bilde 8: Intraorale bilder: A: Overkjeven, B: Underkjeven. (Foto: B. Klyve)



Bilde 9: OPG av Lena. (Foto: Fra pasientjournal ved Odontologisk klinikk, fagklinikk for oral kirurgi og oral medisin)

OPG (bilde 9) viser retinert og rotert 15 og retinert 25. Ageneser av 14, 24, 45 og mikrodonte 34 og 44. Kan også ane litt forkorting av røtter på 16, 26 og 36. Muligens også korte røtter i underkjevens front. Dette kan en, som tidligere nevnt, forvente som resultat ut fra behandlingen med kjemoterapi som hun har fått.

OPG (se bilder) fra to andre BMT-behandlede pasienter fra Norge viser multiple agenesier, mikrodonti og korte røtter. Det samme viser en kasus-undersøkelse frå Cardiff (15). Alle disse 3 pasientene var i underkant av 2 år ved BMT.



A:



B:

Bilde 10: OPG av to pasienter med Hurler syndrom som er beinmargstransplantert ved Rikshospitalet. (OPG fra TAKO-senteret)

A: Gutt født i 96. Agnesi (10 tenner), mikrodonti (4 tenner), svært korte røtter på 6-års molarer og mulig taurodonti i overkjevens molarer.

B: Jente født i 90. Pas har flere agnesier, men mye bedre lengde på røttene enn kasus 10 A. Det er verdt å bemerke at agnesien hos denne jenten kan skyldes arv, siden pasientens foreldre også har agnesier.

Likhetstrekkene ved vårt kasus og de tre andre kasusene er:

- Multiple agenesier. Alle de undersøkte har agenesi av flere tenner. En av pasientene har agenesi av 10 tenner (bilde 10 A).
- Røttene på flere av de permanente tennene er kortere enn normalt, men dette varierer mye fra pasient til pasient.
- 1. molarer på alle pasientene har innsnevring i den cervikale del. Dette kan være en følge av at alle har fått kjemoterapi litt før 2 års alder. Omtrent i det tidsrommet mineraliseringa av 1.molar har nådd cervikalområdet på tannen. (Se figur 1)
- Mikrodonti. Hos en av pasientene (bilde 10 A) er hele 4 av 18 tenner (22 %) mikrodonte.

Ved undersøkelse av ubehandlede pasienter med Hurler er det registrert hypoplastiske (stort sett primære tenner), koneformete tenner, sen erupsjon og cystedannelse rundt 1. molar. (15, 17) Man kan med andre ord se utviklingsforstyrrelser, men ikke de samme som hos BMT-behandlede pasienter. I en artikkel fra Tyrkia (17) undersøkte forfatterne en ubehandlet pasient med Hurler syndrom (bilde 11). De fant follikulærcyster rundt retinerte tenner og endret erupsjonsmønster. Som vi kan se på OPG (bilde 11) har pasienten ikke de samme dentale problemer som de BMT-behandlede pasientene.



Bilde 11: OPG og klinisk foto av 13 år gammel ubehandlet pasient med Hurler syndrom.

Cysteutvikling rundt retinerte tenner i underkjeven. (17)

DISKUSJON

Før permanente tenner er ferdigutviklet kan de bli påvirket av sykdom, traumer, kjemoterapi eller stråleterapi. (3) Ved bruk av multiple kjemoterapeutiske medikamenter, og ofte i kombinasjon med strålebehandling, er det vanskelig å avgjøre hvilke forstyrrelser i odontogenesen som skyldes de ulike medikamentene. (18) Ethvert agens som kan føre til toksisk celledød av odontogene celler, inhibere deres metabolske prosess eller hindre/forandre signal og cellekommunikasjon, kan potensielt føre til utviklingsforstyrrelser. (10) En kan anta at ulike kjemoterapeutiske medikamenter kan ha ulik virkning på utviklingen av det permanente tannsettet da en ser at noen kjemoterapeutiske medikamenter skader utviklingen mer enn andre. (7) For eksempel har medikamentene vincristin, actinomycin D og daunorubicin vist å gi mer omfattende skade på tannutviklingen enn methotrexat. Methotrexat er ikke så toksisk og selv ved høye doser ser en kun en liten forandring i antall påvirkede celler. De andre medikamentene viser at lave doser hindrer celleprolifisering, som fører til nekrose av de påvirkede cellene, mens høye doser forstyrrer mineraliseringen. (7, 9) Men fremdeles er den molekylære mekanismen av behandlingen, som gir toksisk effekt på tannutviklingen, ikke identifisert. (10)

Dyrestudier har også vist at kjemoterapeutiske medikamenter induserer kvalitative og kvantitative forandringer i både emalje og dentin. Hvor omfattende disse forandringene er, avhenger av ulike faktorer; hvilke kjemoterapeutiske midler som er brukt, deres halveringstid, og antall odontogene celler som er i en sensitiv fase i cellyklus. (18)

Vi vet at strålebehandling kan forstyrre tannutviklingen hos barn. De dentale konsekvensene er avhengig av cellenes sensitivitet og stråledosen, men en kjenner ikke verdien av den minimale stråledose som kan gi forandringer i utviklingen. (7, 9) Det en vet er at det er registrert utviklingsforstyrrelse etter behandling med en dose på 4 Gy. (7, 9, 18) Tenner som er under utvikling er spesielt sensitive til strålebehandling. Høydose stråling kan forårsake skader på odontoblaste og ameloblaste når de er i en sensitiv fase i sellesyklus. I kontrast til kjemoterapi skader det også ikke-prolifererende dentale celler. Odontoblaste er mest sensitive for stråling før dannelsen av dentinmatrix starter. (18) Typiske kliniske konsekvenser av stråling av tenner under utvikling er, som nevnt tidligere i oppgaven, agenesi, mikrodoniti, forstyrret rotutvikling og av og til hypoplasi og taurodoniti. (9)

Proliferende preodontoblaste og deres forgjengere ofte er mer sensitive for påvirkning enn modne, velfungerende celler. På grunn av at kjemoterapi og/eller strålebehandling benyttes som forbehandling til BMT, kan en forvente at ung alder ved BMT predisponerer en tannknopp for permanent ødeleggelse før mineralisering starter.(9)

Resultater fra en studie (9) ser på hvorvidt ung alder ved BMT er en risikofaktor for å utvikle dentale seinskader, i denne studien definert som mikrodoniti og agenesi. Alder ser ut til å være en større risikofaktor enn stråling, selv om stråling forsterker omfanget av seinskadene. Det er høy forekomst av pasienter med agenesi og mikrodoniti i de yngste aldersgruppene (pasienter behandlet før fylte 3 år og pasienter behandlet i alderen 3-5 år). Dette indikerer høy risiko for disse utviklingsforstyrrelsene i ung alder. (9) Hvilke tenner det er agenesi av hos disse BMT- pasientene avviker noe fra det man ser hos normalbefolkningen, som oftest mangler 2.

premolar (25-45%) og overkjevens lateraler (20%). Pasienter som er BMT-behandlet har også oftest agenesi av 2. premolar (58%), mens kun 4% av tennene det er agenesi av her gjelder overkjevens lateraler. (9) Denne forskjellen kan forklares av behandlingstidspunktet i forhold til hvor langt tennene har kommet i mineraliseringsprosessen. Det er også vist at forstyrrelser i rotutviklingen av permanente tenner etter BMT stort sett oppstår når behandlingen er gjort før fylte 10 år. (10) Høydose-kjemoterapi alene er skadelig, men i kombinasjon med stråleterapi (her TBI) øker omfanget av skadene ytterligere. Mest omfattende skader på røttene finner man hos pasienter som fikk BMT i alderen 3-5 år. (10)

Det er flere utfordringer i sammenligningen av materialet i de ulike artiklene på grunn av at de ulike studiene har ulike parametre. Alder på pasientene, behandlingsprotokoller og ulik bakenforliggende sykdom er noen av forskjellene. (9) Variasjoner i behandlingsprotokoller kan være kjemoterapi med eller uten strålebehandling. Mange kjemoterapeutiske agenter med forskjellig dose brukes i behandlingen og det er dermed vanskelig å isolere hvilke bivirkninger de ulike agentene har. Ved strålebehandling har noen pasienter fått TBI, som for eksempel ved BMT, mens andre pasienter kun har fått lokal bestråling av hode/hals og de dentale seinskadene av disse kan være forskjellige. I de tilfellene der pasienten har fått både kjemoterapi og strålebehandling er det vanskelig å si hvilke seinskader som skyldes hvilken behandling.

Om vi sammenligner vår kasuistikk og de to andre BMT-behandlede pasientene med Hurler fra Norge med litteraturen vi har studert, finner vi mange likheter. Hurler syndrom er en kompleks sykdom som påvirker hele kroppen, inkludert orale strukturer. For å kunne skille

utviklingsforstyrrelser relatert til behandlingen kontra sykdommen måtte vi sammenligne med en ubehandlet Hurler-pasient. (17) Denne viste erupsjonsproblemer i utstrakt grad, men få utviklingsforstyrrelser på tennene. En kan dermed anta at utviklingsforstyrrelser som agenesi, avvikende rotutvikling, mikrodonti og cervikal innsnevring kan relateres direkte til kjemoterapibehandlingen, som disse pasientene fikk i svært ung alder, og ikke er en følge av sykdommen.

Det er viktig med nøye oppfølging av pasienter som har fått kjemoterapi/strålebehandling, da de har særegne behandlingsbehov som resultat av behandlingen de har gjennomgått. Tidligere studier vist at barn som har fått kjemoterapi, strålebehandling mot hode og nakke, eller total kroppsstråling (TBI) på over 10 Gy har større risiko for å utvikle karies. (1) Det er vist at strålebehandling kan føre til redusert salivasekresjon som kan forandre pH i saliva, den orale flora og dermed øke risikoen for karies. (1, 19) Samtidig kan hypoplastiske tenner være mer utsatt for karies, da emaljen og dentinet her er mer uregelmessig enn hos normale tenner. (20) For disse pasientene er det spesielt viktig med grundige oralhygiene-program. Dette bør inkludere diett- og oralhygieneråd, profylaktiske fissurførseglinger og adekvat fluorapplikasjon. Dette er viktig for å kunne minimere eller unngå kariologiske problem. (4, 15)

Det er viktig å sørge for gode periodontale forhold (4), da korte røtter ofte forekommer hos disse pasientene. Korte røtter fører til mindre rotoverflate enn normalt. Dette fører til dårligere periodontalt feste, som gir dem dårligere prognose ved periodontitt. (10) Da disse pasientene også ofte har agenesier, kan det være behov for kjeveortopedisk behandling for å lukke tannluker. Dersom forankringstennene har korte røtter blir en slik behandling ekstra utfordrende, og gode periodontale forhold er helt

nødvendig. (21, 22) Korte røtter vil også innvirke på prognosen dersom det er behov for protetisk behandling. (10) Implantater for å erstatte manglende tenner er også aktuell behandling, men en er avhengig av tilstrekkelig alveolært bein i tannluken, noe som ofte er et problem. (21) I mange tilfeller der pasienten har agenesi ønsker man å bevare melketennene så lenge som mulig, eller til pasientens vekst er avsluttet. På denne måten kan man bevare alveolært bein i det aktuelle området til man eventuelt setter inn implantater. (4) Det er derfor viktig med nøye oppfølging av melketenner for å bevare dem mest mulig intakte. Hyppige kontroller før, under og etter behandling kan bedre den orale helsen hos disse pasientene. (1)

KONKLUSJON

Alle artiklene vi har studert viser en klar sammenheng mellom kjemoterapi/strålebehandling og tannutviklingsforstyrrelser i det permanente tannsettet. Det er vist at stråling gir mer omfattende skader enn kjemoterapi. De alvorligste seinskadene ser man hos pasienter som har fått TBI i ung alder. (18) Det er stor forskjell fra pasient til pasient hvor store utviklingsdefekter som viser seg på de permanente tennene og grunnene til dette er uvisst. Det viktigste for den allmennpraktiserende tannlege er å ha kunnskap om at bivirkninger etter slik behandling er hyppige og at undersøkelse og behandlingsplan legges opp etter dette.

TAKK TIL

Takk til vår veileder, Liv Skartveit, for motivasjon, gode råd og godt humør. Vi vil også takke spesialtannlege ved TAKO-senteret, Nina Skogedal, for gode råd og tips, samt materiale til oppgaven. I tillegg vil vi rette stor takk til Lena som stilte som kasus for oss.

REFERANSER

1. Kaste SC, Hopkins KP, Bowman LC, Santana VM. Dental abnormalities in children treated for neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol.* 1998 Jan;30(1):22-7.
2. Marec-Berard P, Azzi D, Chaux-Bodard AG, Lagrange H, Gourmet R, Bergeron C. Long-term effects of chemotherapy on dental status in children treated for nephroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol.* 2005 Oct-Nov;22(7):581-8.
3. Minicucci EM, Lopes LF, Crocci AJ. Dental abnormalities in children after chemotherapy treatment for acute lymphoid leukemia. *Leuk Res.* 2003 Jan;27(1):45-50.
4. Zwetchkenbaum SR, Oh WS. Prosthodontic management of abnormal tooth development secondary to chemoradiotherapy: a clinical report. *J Prosthet Dent.* 2007 Dec;98(6):429-35.
5. Kaste SC, Hopkins KP, Jenkins JJ, 3rd. Abnormal odontogenesis in children treated with radiation and chemotherapy: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1994 Jun;162(6):1407-11.
6. Anders Glomstein s, Barneklippen, Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF. Korrespondanse via e-mail.
7. Holtta P, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala UM, Wolf J, Nystrom M, Hovi L. 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 Transplant.* 2002 Jan;29(2):121-7.
8. Lopes NN, Petrilli AS, Caran EM, Franca CM, Chilvarquer I, Lederman H. Dental abnormalities in children submitted to antineoplastic therapy. *J Dent Child (Chic).* 2006 Sep-Dec;73(3):140-5.

9. Holtta P, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala UM, Peltola J, Hovi L. Agenesis and microdontia of permanent teeth as late adverse effects after stem cell transplantation in young children. *Cancer*. 2005 Jan 1;103(1):181-90.
10. Holtta P, Hovi L, Saarinen-Pihkala UM, Peltola J, Alaluusua S. Disturbed root development of permanent teeth after pediatric stem cell transplantation. Dental root development after SCT. *Cancer*. 2005 Apr 1;103(7):1484-93.
11. Ogaard B, Krogstad O. Craniofacial structure and soft tissue profile in patients with severe hypodontia. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1995 Nov;108(5):472-7.
12. Arvystas M. Orthodontic Management of Agenesis and Other Complexities. 2003.
13. Avsar A, Elli M, Darka O, Pinarli G. 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 Dec;104(6):781-9.
14. www.frambu.no Sfsf. Informasjon om Hurler's sykdom. [cited]; Available from.
15. Hingston EJ, Hunter ML, Hunter B, Drage N. Hurler's syndrome: dental findings in a case treated with bone marrow transplantation in infancy. *Int J Paediatr Dent*. 2006 May;16(3):207-12.
16. Dr. J.E Wraith (Consultant Paediatrician) WBGU, Royal Manchester Children's Hospital. Personlig samtale.
17. Guven G, Cehreli ZC, Altun C, Sencimen M, Ide S, Bayari SH, et al. Mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome): oral and radiographic findings and ultrastructural/chemical features of enamel and dentin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 Jan;105(1):72-8.

18. Nasman M, Forsberg CM, Dahllof G. Long-term dental development in children after treatment for malignant disease. *Eur J Orthod.* 1997 Apr;19(2):151-9.
19. Neville D, Allen, Bouquot. *Oral and maxillofacial pathology*, second edition. 2002.
20. Oliveira AF, Chaves AM, Rosenblatt A. The influence of enamel defects on the development of early childhood caries in a population with low socioeconomic status: a longitudinal study. *Caries Res.* 2006;40(4):296-302.
21. Jan Lindhe TK, Niklaus P. Lang. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, fourth edition. 2003.
22. Nanda., Burston. *Retention and stability in orthodontics.* 1993.