

Peri-implantitis, implantaatverlies en osteoradionecrose bij patiënten behandeld voor mondkanker

Gepubliceerd: 20-10-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Hoofdvragen: Wat zijn de gevolgen van bestraling voor kaakbot en orale mucosa op macroscopisch, microscopisch en moleculair niveau? Zijn er prognostische factoren te ontdekken die het optreden van peri-implantitis en osteoradionecrose met als gevolg...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Therapeutische en niet-therapeutische effecten (excl. toxiciteit)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON39152

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ORN in patiënten met mondkanker

Aandoening

- Therapeutische en niet-therapeutische effecten (excl. toxiciteit)
- Hoofd en nek therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

afsterven van bot door bestraling, osteoradionecrose, radiatie-osteomyelitis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: osteoradionecrose, peri-implantitis, radiotherapie, tandwortelimplantaten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Verschillen in histomorphometrische parameters tussen gezond en bestraald humaan kaakbot en kaakbot met osteoradionecrose
- Genexpressieprofielen van bestraalde orale mucosa en orale mucosa betrokken bij een osteoradionecroselaesie ten opzichte van gezonde mucosa.
- Verschillen in eigenschappen van het celoppervlak (microplicatie en microvilli) tussen bestraalde en niet bestraalde orale mucosa en mucosa betrokken bij een osteoradionecrose laesie.

Secundaire uitkomstmaten

- Afwijkingen in histomorfometrische parameters van kaakbot van rokers uit de controle groep en van niet bestraalde patiënten die een maligniteit hebben gehad in de mondholte.
- Genexpressieprofielen van orale mucosa van rokers uit de controle groep ten opzichte van niet rokers en genexpressieprofielen van orale mucosa niet bestraalde patiënten die een maligniteit hebben gehad in de mondholte.
- Eigenschappen van het celoppervlak (microplicatie en microvilli) van orale mucosa van rokers uit de controle groep en orale mucosa van niet bestraalde

patiënten die een maligniteit gehad hebben in de mondholte.

Deze parameters zijn van belang om de bijdragende effecten van roken en maligniteit op kaakbot en orale mucosa te kunnen onderscheiden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Jaarlijks worden er in Nederland gemiddeld 520 nieuwe gevallen van mondkanker geconstateerd, dit is 0,9% van alle jaarlijks nieuw gediagnosticeerde maligniteiten in ons land. De behandeling bestaat, afhankelijk van lokalisatie en stadiëring, uit chirurgie en/of radiotherapie (1). Oncologische resecties voor mondkanker zijn vaak complex en mutilerend, frequent is reconstructie met osteomyocutane flappen geïndiceerd. Dit is een grote ingreep met verstrekkende gevolgen voor orale functies zoals kauwen, slikken en spreken. Na de behandeling voor mondkanker bestaat er voor veel patiënten een indicatie voor orale rehabilitatie middels logopedie en gebitsprothetiek.

Orale rehabilitatie met tandwortelimplantaten is een betekenisvolle post-operatieve procedure welke een positief effect heeft op de kwaliteit van leven (2). Implantatiechirurgie is vaak nodig om bij deze patiënten, met een veranderde anatomie van de mondholte, een goed passende gebitsprothese aan te meten. Neveneffecten van radiotherapie kunnen grote gevolgen hebben voor het succes van orale rehabilitatie. Het is bekend dat bestraling van de mondholte acute en chronische lokale bijwerkingen kan geven zoals mucositis, xerostomie, hypoguesie, trismus, radiatiecariës, candidiasis en osteoradionecrose (3).

Osteoradionecrose (ORN) is een ernstige complicatie en wordt gekenmerkt door een niet-genezend focus van blootliggend bot gedurende een periode van tenminste 3 maanden(4). ORN is geassocieerd met pijnklachten, afvloed en fisteling in de mucosa (intra-oraal) of huid (extra-oraal) en gaat gepaard met een hoge morbiditeit. In vergevorderde stadia van ORN is chirurgisch debridement en reconstructie van het defect doorgaans noodzakelijk. De incidentie van osteoradionecrose in de bestraalde mandibula is 2-22%. Risicofactoren voor het ontwikkelen van ORN zijn grootte en lokalisatie van de tumor, radiatiedosis, type resectie, trauma (extracties), infectie, immuundeficiënties en ondervoeding (5). Het plaatsen van tandwortelimplantaten in bestraald gebied verhoogt het risico op ORN. Tot 24% van de bestraalde patiënten verliest een of meerdere implantaten (6).

Over de etiologie van ORN is weinig bekend. In de afgelopen 80 jaar hebben meerdere theorieën de revue gepasseerd. In 1983 beschreef Marx de hypoxie-hypocellulariteit-hypovasculariteitstheorie: na radiotherapie wordt het weefsel hypovasculair, en afbraak van dit weefsel door de persisterende hypoxie kan een chronische, niet genezende wond veroorzaken (7). Deze theorie vormde de basis voor het toepassen van hyperbare zuurstoftherapie bij ORN patiënten. De effectiviteit hiervan is omstreden (8).

In 2004 werd de fibro-atopische pathway theorie gepresenteerd. In dit model kunnen drie opeenvolgende klinische en histopathologische fasen worden onderscheiden: een pre-fibrotische aspecifieke inflammatoire fase, een fibrotische cellulaire fase en een matrixverdichtende remodellerende fase, mogelijk eindigend in weefselnecrose (9). In het fibrotisch proces spelen mogelijk verschillende cytokinen en groeifactoren een rol, zoals TNF-*, PDGF, FGFb, IL1,4 en 5, TGF*-1 en CTGF. Van TGF*-1 is reeds aangetoond dat het een belangrijke rol speelt in verschillende fibrotische processen zoals atherosclerose, nier- lever- en longfibrose en post-radiatie fibrose. De precieze rol van de verschillende cytokinen en groeifactoren in dit proces is nog niet bekend.

Teneinde bestralingsgerelateerde complicaties te beperken, is het van belang om meer te weten te komen over de histologische en moleculaire achtergrond van bestralingseffecten op orale benige en weke delen. Bestralingseffecten op bot (10-17) en osseo-integratie van implantaten in bestraald bot (18-22) zijn in verschillende diermodellen onderzocht. In bestraald mandibulabot van ratten werd een verminderd botvolume en mineralisatiegraad gevonden evenals een verminderde aanwezigheid van osteoblasten en osteoclasten, aanwezigheid van fibrose en inflammatie en verhoogde aanwezigheid van osteoclasten in extractiesockets (10,11). Met betrekking tot de osseointegratie van implantaten in diermodellen is een dosis-effect relatie aangetoond: de mate van osseointegratie neemt af bij een toenemende stralenbelasting (18-22).

Dit verband is ook beschreven in retrospectieve humane studies naar implantaatverlies na radiotherapie (23). Na bestraling is er een hogere incidentie van implantaatverlies en ORN, echter een dosis-effect relatie tussen stralenbelasting en implantaatverlies blijkt een lastiger aan te tonen verband. Een systematisch review over osseointegratie na radiotherapie suggereert dat implantaatverlies optreedt in patiënten die met meer dan 50 Gy bestraald zijn (24), terwijl een ander review met dit onderwerp geen relatie vindt tussen stralendosis en osseointegratie(6). Een mogelijk bijdragende factor aan deze tegenstrijdige conclusies is dat radiotherapietechnieken een grote technische ontwikkeling hebben doorgemaakt. Met de nieuwere bestralingsmethoden zoals intensity modulated radiotherapy (IMRT) kan de dosimetrie steeds nauwkeuriger worden bepaald en de normale structuren zo veel mogelijk buiten het bestralingsgebied worden gehouden (25-27). Mogelijk zouden deze verbeteringen in de dosimetrie bijdragen aan een lagere incidentie van ORN(27). Er is nog niet aangetoond dat deze verbeterde technieken daadwerkelijk een onafhankelijke

factor zijn voor risicoreductie van ORN en implantaatverlies in klinische setting met een lange termijn follow-up.

In recente literatuur zijn geen studies gevonden die gericht zijn op histologische en histomorfometrische veranderingen in bestraald kaakbot. Wel is er onderzoek gedaan naar histologische en histomorfometrische veranderingen in botweefsel rondom post-mortem verkregen implantaten van bestraalde hoofd-halskankerpatiënten(28). Er werd gekeken naar osseointegratie door het contact tussen bot en implantaat te meten. In het bestraalde weefsel langs de implantaten werd verminderde metabole activiteit van botweefsel en verminderd bot-implantaatcontact gevonden. Deze bevindingen suggereren dat radiotherapie het botmetabolisme in de kaak beïnvloedt wat mogelijk geobjectiveerd kan worden door histologisch en histomorfometrisch onderzoek.

Een van de belangrijkste pathologische processen in ORN volgens de fibro-atopische theorie is de veranderde expressie van ontstekingsmediatoren en groeifactoren. Om veranderde expressie van deze eiwitten aan te tonen in weefsel kan een microarray worden toegepast. Met deze techniek wordt het in het afgenomen weefsel aanwezige mRNA gemeten. Wanneer een gen tot expressie komt wordt mRNA gemaakt: dit mRNA transcript van het DNA correspondeert met een gen op het chromosoom. Eerdere studies met microarrays in patiënten met mondkanker hebben de genexpressie van tumorcellen bekeken. (30-33) Er zijn maar weinig studies bekend waarbij gekeken is naar de effecten van radiotherapie op het omliggende weefsel. Een studie onderzocht de genexpressie van keratinocyten in huidwonden ontstaan door bestraling, waarbij veranderde expressie van keratinen, groeifactoren en matrix metalloproteinasen werd gevonden (34). Ook perifere bloedcellen toonden een veranderde genexpressie na radiotherapie voor hoofd-halstumoren (35). Ook de genexpressie in de bestraalde, niet-ulcererende huid in het bestralingsgebied bij hoofd-halstumoren laat nog maanden na de laatste bestraling een veranderd expressieprofiel zien (36). Er zijn geen studies bekend waarbij gekeken is naar de expressie van weefsel betrokken bij osteoradionecrose laesies.

In de reumatologie is de microarray techniek toegepast om expressiepatronen in ontstekingsmediatoren aan te tonen bij reumapatiënten. Deze patronen konden tot op zekere hoogte worden gecorreleerd aan klinische parameters zoals ziekteactiviteit en biomarkers in veneus bloed (37,38). Deze bevinding suggereert dat bepaalde fenotypen immuunrespons bestaan die zouden kunnen predisponeren voor pathologische ontstekingsreacties zoals auto-immuunziekten. Het zou kunnen dat een bepaalde 'fingerprint' van ontstekingsrespons, zoals gevonden in reumapatiënten, een rol kan spelen bij de etiologie van ORN. Derhalve is het interessant om te kijken hoe de expressie is van ontstekingsmediatoren in bestraalde mucosa en mucosa betrokken bij ORN.

De effecten van bestraling op mucosa cellen kunnen in beeld worden gebracht met behulp van scanning electron microscopie (SEM). SEM beelden van orale mucosa laten een microstructuur zien van het epitheel dat bedekt is met microplacae en

microvilli. Meerdere functies zijn aan deze structuur toegeschreven. Het zou de opname van voedingsstoffen en zuurstof maximaliseren en transport van metabolieten over het celmembraan faciliteren. De functie van de microplicae lijkt sterk samen te hangen met de structuur van de glycocalyx en de extracellulaire matrix en aangenomen wordt dat een intact microplicae structuur essentieel is voor een gezonde fysiologie van de mucosa(40). SEM beelden van bestraalde mucosacellen uit wangslijmvliesmonsters afgenomen met een wattenstok laten verlies van deze microstructuur zien (41,42). Echter cellen die op deze manier zijn verkregen zijn gevoelig voor bias door contaminatie en ontbreken van de weefselstructuur. Om de effecten van bestraling op de microstructuur op het oppervlak van de cellen van de orale mucosa te kunnen onderzoeken zou het van waarde zijn dit te bekijken in een stukje weefsel in plaats van losse cellen uit een uitstrijk, zodat de cellen kunnen worden bekeken in de weefselstructuur waarbij ook de intercellulaire structuur kan worden bekeken en de contaminatie met slijm en bacteriën minder prominent is.

Hyaluronan (HA) is een multifunctioneel glycosaminoglycaan dat de structurele basis vormt van de extracellulaire matrix (ECM). Hyaluronan synthases (HASs) zijn plasmamembraan enzymen die de hyaluronanketens verlengen, binnenvoeren, en uitscheiden in de extracellulaire ruimte. HA speelt mogelijk belangrijke rol bij proliferatie van tumorcellen en invasieve groei (43). In mondkanker lijkt HA een prognostische marker: verminderde aankleuring van HA is geassocieerd met een verminderde overleving(44). HASs spelen een rol bij wondgenezing en in sommige ziekten van de mondholte (45). De rol van HA in bestraald weefsel is nog niet onderzocht. Veranderde expressie van HA kan een structureel effect hebben op de extracellulaire matrix, wij denken dat dit niet alleen een rol speelt bij invasieve groei van maligne processen, maar ook bij verstoorde wondgenezing in bestraalde mucosa.

Onze hypothese is dat peri-implantitis, implantaatverlies en ORN in bestraald weefsel worden veroorzaakt door veranderingen in zowel de bevestigings- als de weke delen, mogelijk met vergelijkbare moleculaire mechanismen. Dit onderzoek is opgezet om het proces van radiatie-geïnduceerde veranderingen in bot en mucosa te onderzoeken. Door de genexpressie van inflammatoire markers, histologische eigenschappen en veranderingen in extracellulaire matrix en celoppervlak van bestraald versus onbestraald weefsel te onderzoeken hopen we aanwijzingen te vinden die het ontstaan van peri-implantitis, implantaatverlies en osteoradionecrose kunnen voorspellen.

De afdeling mondziekten, kaak- en aangezichtschirurgie van VU medisch centrum in Amsterdam beschikt van oudsher over kennis en ervaring met reconstructieve chirurgie in het kader van de behandeling van mondkanker en orale rehabilitatie met implantaten. Op het gebied van botonderzoek wordt er samengewerkt met de afdeling endocrinologie. Tevens wordt er samengewerkt met Finse experts op het gebied van bestralingseffecten op orale weefsels, met name op het niveau van elektronenmicroscopie.

Literature

1. Vereniging integrale kankercentra (VIKC). Landelijke richtlijn mondholte- en oropharynxcarcinoom, versie 1.4 (2004). VIKC: Utrecht. [online] <http://www.oncoline.nl>. (visited: 6-12-2010)
2. Hollister MC, Weintraub JA. The association of oral status with systemic health, quality of life, and economic productivity. *J Dent Educ* 1993;57:901-12.
3. Bonan PRF, Kaminagakura E, Pires FR, Vargas, PA, de Almeida OP. Histomorphometry and immunohistochemical features of grade I (WHO) oral mucositis. *Oral Dis* 2007;13:170-6.
4. Chrcanovic BR, Reher P, Sousa AA, Harris M. Osteoradionecrosis of the jaws * a current overview * part 1. *Oral Maxillofac Surg* 2010;14:3-16.
5. Lyons A, Ghazali N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of it's pathophysiology and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;46:653-60.
6. Javed F, Al-Hezaimi K, Al-Rasheed A, Almas K, Romanos GE. Implant survival rate after oral cancer therapy: a review. *Oral Oncol* 2010;46:854-859.
7. Marx R. Osteoradionecrosis: a new concept of it*s pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg* 1983;41:283-8.
8. Spiegelberg L, Djasim UM, van Neck HW, Wolvius EB, van der Wal KG. Hyperbaric oxygen therapy in the management of radiation induced injury in the head and neck region: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:1732-9.
9. Delainan S, Lefaix JL. The radiation induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the anti-oxidant pathway. *Radiother Oncol* 2004;73:119-31.
10. Cohen M, Nishimura I, Tamplen M, Hokugo A, Beumer J, Steinberg ML, Suh JD et al. Animal model of radiogenic bone damage to study mandibular osteoradionecrosis. *AM J Otolaryngol* 2010 (epub ahead of print)
11. Fenner M, Park J, Schulz N, Amann K, Grabenbuer GG, Fahrig A, Karg J et al. Validation of histologic changes induced by external radiation in mandibular bone. An experimental animal model. *J Cran Maxillofac Surg* 2009;38:47-53.
12. Niehoff P, Springer IN, Yahya A, Lange A, Marget M, Roldán JC Köppe K et al. HDR brachytherapy irradiation of the jaw * as a new experimental model of radiogenic bone damage. *J Cran Maxillofac Surg* 2008;36:203-9
13. Zhang WB, Zheng LW, Chua D, Cheung LK. Bone regeneration after radiotherapy in an animal model.
14. Jacobsson M, Albrektsson T, Turesson I. Dynamics of irradiation injury to bone tissue. *Acta Radiol Oncol* 1985;24:343-50.
15. Yachouh J, Breton P, Roux JP, Goudot P. Osteogenic capacity of vascularised periosteum: an experimental study on mandibular irradiated bone in rabbits. *J Plast Reconst Aes* 2010 (epub ahead of print)
16. Lerouxel E, Moureau A, Bouler JM, Guimelli B, Daculsi G, Weiss P, Malard O. Effects of high doses of ionising radiation on bone in rats: a new model for evaluation of bone engineering. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009;47:602-7.
17. Verdonck HWD, Meijer GJ, Nieman FH, Stoll C, Riediger D, de Baat C. Quantitative computed tomography bone mineral density measurements in

- irradiated and non-irradiated minipig alveolar bone: an experimental study. Clin Oral Impl Res 2008;19:464-8.
18. Asikainen P, Klemetti E, Kotilainen R, Vuillemin T, Sutter F, Voipio HM, Kullaa A.
Osseointegration of dental implants in bone irradiated with 40, 50 or 60 Gy doses
Clin Oral Impl Res 1998; 9 : 20-25.
 19. Asikainen P, Kotilainen R, Vuillemin T, Sutter F, Viopio HM, Kullaa A.
Osseointegration of dental implants in radiated mandibles: An experimental study with beagle dogs. J of Oral Implantology 1991; 17: 48-54.
 20. Matsui Y, Ohno K, Michi K, Tachikawa T. Histomorphometric examination of healing around hydroxylapatite implants in 60Co-irradiated bone. J Oral Maxillofac Surg 1994;52:167-72.
 21. Ohrnell LO, Branemark R, Nyman J, Nilsson P, Thomsen P. Effects of irradiation on the biomechanics of osseointegration. Scan J Plast Reconstr Hand Surg 1997;31:281-93.
 22. Johnsson AA, Sawail T, Jacobsson M, Granström G. A histomorphometric and biochemical study of the effect of delayed titanium implant placement in irradiated rabbit bone. Clin Implant Dent Res 2000;2:42-9.
 23. Granström G. Osseointegration in irradiated cancer patients: an analysis with respect to implant failures. J Oral Maxillofac Surg 2005;63:579-85.
 24. Ihde S, Kopp S, Gundlach K, Konstantinovic VS. Effects of radiation therapy on craniofacial and dental implants: a review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009;107:56-65.
 25. Struder G, Gratz KW, Glanzmann C. Osteoradionecrosis of the mandibula in patients treated with different fractionations. Strahlenther Onkol 2004;180:233-40.
 26. Puri DR, Chou W, Lee N. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: dosimetric advantages and update of clinical results. Am J Clin Oncol 2005;28:415-27.
 - Ben-David MA, Diamante M, Radawski JD, Vineberg KA, Stroup C, Murdoch-Kinch CA, Zwetchenbaum SR et al. Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: likely contributions of both dental care and improved dose distributions. In J Rad Oncol Biol Phys 2007;68:396-402.
 28. Bolind P, Johansson CB, Johansson J, Granström G, Albrektsson T. Retrieved implants from irradiated sites in humans: a histologic/histomorphometric investigation of oral and craniofacial implants. Clin Implant Dent Res 2006;8:142-50.
 29. Kuo WP, Whipple ME, Sonis ST, Ohno-Machado L, Jenssen TK. Gene expression profiling by DNA microarrays and its application to dental research. Oral oncology 2002;38:650-6.
 30. Radhakrishnan R, Solomon M, Satyamoorthy K, Martin LE, Lingen MW. Tissue microarray - a high throughput analysis in head and neck cancer. J Oral Pathol Med 2008;37:166-76.
 31. Coutinho-Camillo CM, Laureço SV, Nishimoto IN, Kowalski LP, Soares FA. Caspase expression in oral squamous cell carcinoma. Head Neck J Sci Spec 2010 12 nov (epub ahead of print)

32. Tomoika H, Morita K, Hasegawa S, Omuro K. Gene expression analysis by cDNA microarray in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2006;35:206-11.
33. Chen CH, Chioen CY, Huang CC, Hwang CF, Chuang HC, Fang FM, Huang HY et al. Expression of FLJ10540 is correlated with aggressiveness of oral cavity squamous cell carcinoma by stimulating cell migration and invasion through increased FOXM1 and MMP-2 activity. *Oncogene* 2009;28:2723-37.
34. Goessler UR, Bugert P, Kassner S. Stern-Straeter J, Bran G, Sadick H, Hörmann K, Riedel F. In vitro analysis of radiation-induced dermal wounds. *Otolaryng head neck* 2010;142:845-50.
35. Sonis S, Haddad R, Posner M, Watkins B, Fey E, Morgan TV, Mookanamparambil et al. Gene expression changes in peripheral blood cells provide insight into the biological mechanisms associated with regimen/related toxicities in patients being treated for head and neck cancers. *Oral Oncology* 2007;43:289-300.
36. Mueller CK, Thorwarth M, Schultze-Mosgau S. Late changes in cutaneous gene expression patterns after adjuvant treatment of oral squamous cell carcinoma (OSCC) by radiation therapy. *Oral surg oral med oral pathol oral radiol endod* 2010;109:694-9.
37. van der Pouw Kraan TCTM, van Gaalen FA, Kasperkovitz PV, Verbeet NL, Smeets TJM, Kraan MC, Fero M et al. Rheumatoid arthritis is a heterogeneous disease. Evidence for differences in the activation of the STAT-1 pathway between rheumatoid tissues. *Arthritis Rheum* 2003;48:2132-45.
38. van Baarsen LGM, Wijbrandts CA, Trimmer TCG, van der Pouw Kraan TCTM, Tak PP, Verweij CL. Synovial tissue heterogeneity in rheumatoid arthritis in relation to disease activity and biomarkers in peripheral blood. *Arthritis Rheum* 2010;62:1602-7.
39. Kullaa-Mikkonen A. Scanning electron microscopic study of surface of human oral mucosa. *Scand J Dent Res* 1986;94:50-6.
40. Koufakis DI, Karabatsas CH, Sakkas LI, Alvanou A, Manthos AK, Chatzoulis DZ. Conjunctival surface changes in patients with Sjögren's syndrome: a transmission electron microscopy study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:541-4.
41. Johnson ME, Murphy PL. Changes in the tear film and ocular surface from dry eye syndrome. *Prog Retin Eye Res* 2004;23:449-74.
42. Robertson AG, Wilson P, Wilson DJ, Carr KE, Hunter I. Microplication patterns on human buccal epithelia following radiotherapy: a scanning electron microscopic analysis. *J Submicrosc Cytol* 1987;19: 515-21.
43. Soames JV, Macleod RI. Effects of radiotherapy on oral epithelium. Quantitative cytology using light and scanning electron microscopy. *Anal Quant Cytol Histol* 1995;17:389-96.
44. Tammi RH, Kultti A, Kosma VM, Pirinen R, Auvinen P, Tammi MI. Hyaluronan in human tumors: pathobiological and prognostic messages from cell-associated and stromal hyaluronan. *Semin Cancer Biol* 2008;18:288-95.
45. Kosunen A, Ropponen K, Kellokoski J, Pukkila M, Virtaniemi J, Valtonen H, Kumpulainen E, Johansson R, Tammi R, Tammi M, Nuutinen J, Kosma VM. Reduced expression of hyaluronan is a strong indicator of poor survival in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Oncol* 2004;40:257-63.

Doel van het onderzoek

Hoofdvragen:

Wat zijn de gevolgen van bestraling voor kaakbot en orale mucosa op macroscopisch, microscopisch en moleculair niveau?

Zijn er prognostische factoren te ontdekken die het optreden van peri-implantitis en osteoradionecrose met als gevolg implantaatverlies kunnen voorspellen?

Kunnen behandelstrategieën en prognoses van patiënten met implantaten in de oncologisch-reconstructieve chirurgie worden verbeterd?

Deelvragen:

1. Door middel van histologische/histomorfometrische analyse en micro-CT scanning van bestraald botweefsel inzicht verkrijgen in:

- histologische kenmerken van bestraald, osteoradionecrotisch en bestraald bot

- Histologie

- aantal en diameter van bloedvaten - Histologie

- aantal osteoblasten (N.Ob/T.Ar, cells/mm²), osteoclasten (N.Oc/T.Ar, cells/mm²), osteocyten (N.Ot/Md.Ar. Cells/0,01 mm²) en lege lacunae per gemineraliseerde oppervlakte-eenheid (N.Lac/Md.Ar. Cells/0,01 mm²) *

Histomorphometrie

- Aantal osteocyten die tekenen van apoptose vertonen (N.Apopt/Md.Ar. Cells/0,01 mm²) * Immunohistochemische aankleuring van gesplitst PARP

- Trabekelbreedte (Tb.Wi., um) * Histomorfometrie

- Trabekeldikte (Tb.Th., um) * Micro CT

- Osteoid breedte (O.Wi., um) * Histomorfometrie

- Osteoid dikte (O.Th, um) * Micro CT

- Absoluut osteoid volume (OV/TV, %) * Micro CT

- Relatief osteoid volume (OV/BV, %) * Micro CT

- Resorptie-oppervlak - Histologie

- Gelabeld oppervlak (mineralisatiesnelheid) (tertracycline labeling) *

Fluorescentie Microscopie

- Oppervlak van bone, fibrose, necrose and merg * Histologie

- Aanwezigheid van ontstekingscellen/macrofagen - Histologie

- Berekenen van botvolume (BV), weefselvolume (TV) and vitaal botvolume (BV/TV, %) * Micro-CT

- Anisotropie (trabekelrichting) (Tr.Pf) * Micro CT

- Verschillen tussen etiologisch verschillende soorten bot (post-chirurgisch, afhankelijk van type reconstructie, kan het kaakbot bestaan uit oorspronkelijk mandibulair/maxillair bot of een getransplanteerd autograft (fibula of crista iliaca bot) * Histologie

2. Door middel van microarray analyse van onbestraalde mucosa van mondkankerpatiënten, bestraalde mucosa van mondkanker patienten, osteoradionecroselaesies en controleweefsel van rokende en niet-rokende gezonde patiënten gegevens verkrijgen over:

- Genexpressie op mRNA niveau van eiwitten, met name cytokinen en groeifactoren, in onbestraalde en bestraalde mondkanker patiënten (post-tumor/reconstructiechirurgie) versus gezonde rokende en niet-rokende patiënten die nooit bestraald zijn
- Vaststellen welke eiwitten veranderd tot expressie komen in bovengenoemde groepen
- Vaststellen of er expressieprofielen bestaan binnen de groepen die onderlinge overeenkomsten vertonen
- Wanneer er daadwerkelijk verschillende profielen bestaan, deze correleren met klinische gegevens om te onderzoeken of bepaalde expressieprofielen predisponeren voor peri-implantitis, osteoradionecrose of implantaatverlies
- Significant veranderd tot expressie komende eiwitten aantonen en lokaliseren op weefselniveau door middel van immunohistochemische analyse op weefselcoupes

3.* Met behulp van scanning electron microscopie wordt in gezond (rokers/niet rokers), onbestraald post-mondkanker, bestraald post-mondkanker en osteoradionecrose mucosaweefsel gekeken naar:

- veranderingen van het celoppervlak
- veranderingen in microplicatie en microvilli en de interactie hiervan met hyaluronan biosynthese

*Dit deel van het onderzoek wordt uitgevoerd in het SIB-Labs laboratorium van de Universiteit van Oost-Finland, Kuopio, Finland.

Onderzoeksopzet

Prospectief observationeel onderzoek

Inschatting van belasting en risico

Na toediening van tetracycline kan de patient last krijgen van de bekende bijwerkingen zoals vermeld in het farmacotherapeutisch kompas.

Venapunctie is een invasieve handeling waar de patiënt zeer gering ongerief van ondervindt.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1118

Amsterdam 1081 HZ
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1118
Amsterdam 1081 HZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënten die behandeld zijn voor een maligniteit van de mondholte die in aanmerking komen voor dentale rehabilitatie middels implantaten.

Patiënten die behandeld zijn voor een maligniteit van de mondholte met radiotherapie en dentale implantaten gecompliceerd door osteoradionecrose.

Gezonde individuen met een wens tot implantaatchirurgie wegens missende gebitselementen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Leeftijd onder 18 jaar

Wilsonbekwame patiënten

Patienten met afwijkingen in het botmetabolisme (bijv hemodialyse, hyperparathyreoidie, osteomalacie)

Patienten die tot drie maanden voorafgaand aan de implantatiechirurgie systemisch immunosuppressieve medicatie hebben gebruikt (registratie, geen inclusie)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	27-08-2012
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL34966.029.11