

Dentálne abnormality po protinádorovej liečbe v detskom veku

Dental Abnormalities after Treatment for Childhood Cancer

Mladosičová B.¹, Jurkovič R.², Izakovičová Hollá L.^{3,4}

¹ Oddelenie klinickej patofyziológie, LF UK Bratislava, Slovenská republika

² DEIMPERIO, spol. s r.o., Bratislava, Slovenská republika

³ Stomatologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

⁴ Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno

Súhrn

Protinádorová liečba v detskom veku často zvyšuje riziko dentálnych komplikácií, ako napr. agenézu zubov a ich koreňov, mikrodonciu, hypopláziu zubnej skloviny, zvýšenú kazivosť zubov a ďalšie poruchy. V porovnaní s ostatnými nepriaznivými následkami chemoterapie, rádioterapie a transplantácie krvotvorných kmeňových buniek je v súčasnej dobe dostupných pomerne málo klinických štúdií zaoberajúcich sa dentálnymi abnormalitami u pacientov sledovaných s odstupom viac ako dva roky po ukončení protinádorovej liečby. Cieľom predkladanej publikácie je poskytnúť prehľad o výskyte dentálnych abnormalít spôsobených protinádorovou liečbou s dôrazom na definovanie rizikových skupín pacientov. Včasnou identifikáciou vysokorizikových pacientov, včasnou diagnostikou a intervenciami a lepšou edukáciou pacientov, resp. ich zákonných zástupcov je možné výskyt niektorých komplikácií obmedziť už počas liečby aj po jej ukončení.

Kľúčové slová

chemoterapia – rádioterapia – neskoré následky – dentálne abnormality – nádory detského veku

Summary

Childhood cancer therapy often increases the risk of dental complications, such as tooth and roots agenesis, microdontia, abnormal development of tooth enamel, increased risk of cavity and other abnormalities. In a comparison with other late adverse effects of chemotherapy, radiotherapy and hematopoietic stem cell transplantation, a relative small number of clinical studies observing patients for more than two years after completion of anticancer treatment was published. In this article, we review the incidence of dental abnormalities caused by commonly used anticancer treatment modalities as well as discuss their risk factors. Early identification of high-risk patients, early detection and management of dental abnormalities and better education of patients or their guardians, may have an impact on quality of life of cancer survivors.

Key words

chemotherapy – radiotherapy – late effects – tooth abnormalities – childhood cancer

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



prof. MUDr. Beata Mladosičová, CSc.
Oddelenie klinickej patofyziológie
Lekárska fakulta
Univerzita Komenského
Sasinkova 4
811 08 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: beata.mladosičova@fmed.uniba.sk

Obdržané/Submitted: 3. 3. 2014

Prijaté/Accepted: 4. 12. 2014

<http://dx.doi.org/10.14735/amko201520>

Úvod

Pokroky v diagnostike a liečbe nádorov v detskom veku viedli k dramatickej redukcii mortality onkologických pacientov. Dlhodobo žijúci bývalí pediatričtí onkologickí pacienti sú vo zvýšenej miere ohrození rôznymi chronickými zdravotnými problémami indukovanými ich predchádzajúcou protinádorovou liečbou [1]. Chemoterapia (CHT), rádioterapia (RT) na oblasť hlavy a krku a transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (TKKB) môžu zapríčiniť poruchy odontogenézy a tiež aj zvýšenú kazivosť zubov (ktorá môže vzniknúť najmä v dôsledku xerostómie a zmien v zložení kariogénnej mikroflóry) [2].

K rizikovým faktorom pre vznik dentálnych abnormalít podľa typu protinádorovej liečby patrí:

- CHT a/alebo vysokodávkovaná CHT (hlavne ak bola podávaná vo veku < 5 rokov),
- RT na oblasť hlavy a krku zasahujúca ústnu dutinu a slinné žľazy,
- transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (TKKB).

Rizikové faktory rozvoja dentálnych abnormalít podľa charakteristík pacienta:

- nižší vek,
- ženské pohlavie,
- nižšia úroveň vzdelania,
- nižší sociálno-ekonomický stav [2].

CHT a dentálne abnormality

U pacientov po CHT sa objavujú tieto dentálne abnormality:

- zvýšená až výrazná kazivosť zubov (v dôsledku xerostómie),
- agenéza zubov,
- hypoplázia koreňov zubov,
- hypoplázia zubnej skloviny (zmena farby, štruktúry a pod.),
- xerostómia [2–9].

Vývojové anomálie zubov indukované CHT

Dôkazy pre poruchy odontogenézy po cytostatikách boli podľa dostupných údajov preukázané hlavne po podávaní cyklofosfamidu a vinkristínu [2,5,10,11]. V *in vitro* štúdiách aj po podávaní aktinomycínu D [12], doxorubicínu [13] a dau-

norubicínu [14]. Animálne experimenty preukázali, že alkylačné látky účinkujú toxicky na dentinogenézu. Cyklofosfamid spôsobuje zánik primitívnych mezenchymálnych buniek a preodontoblastov v pulpe u myší [15,16]. Riziko vzniku vývojových dentálnych anomálií je vyššie u pacientov, ktorí absolvovali vysokodávkovanú CHT v porovnaní s pacientmi liečenými konvenčnou CHT.

V nedávno publikovanej štúdií autorov Nishimura et al (2013) boli pacienti podľa typu terapie rozdelení na tri skupiny – liečení konvenčnou CHT (n = 26), konvenčnou CHT s vysokodávkovanou CHT (n = 14) a vysokodávkovanou CHT s celotelovým ožiarением (total body irradiation – TBI) (n = 6). Agenéza zubov a/alebo mikrodoncia sa týkala druhých premolárov a druhých molárov, avšak nie prvých molárov alebo rezákov. Agenéza zubov a/alebo mikrodonciu malo 66,7 % liečených konvenčnou CHT vo veku < 4 roky a 18,2 % pacientov liečených vo veku ≥ 4 roky. Po podávaní vysokodávkovanej CHT malo vývojové anomálie zubov až 100 % pacientov liečených vo veku < 4 roky a 25 % liečených vo veku ≥ 4 roky. Výskyt zubných abnormalít sa významne nelíšil u pacientov liečených vysokodávkovanou CHT s/alebo bez TBI a bol vyšší u pacientov po liečbe busulfanom ako po liečbe cyklofosfamidom. Najrizikovejšou skupinou sú teda pacienti liečení vysokodávkovanou CHT vo veku < 4 roky [7].

Autori Pedersen et al (2012) porovnávali skupinu 150 pacientov liečených chemoterapiou (bez RT) vo veku < 8 rokov so skupinou 193 vekovo porovnateľných probandov bez protinádorovej liečby. Mikrodoncia premolárov a trvalých molárov bola zistená v 19,3 % prípadov pacientov a u žiadneho probanda bez liečby. Chýbajúce premoláre a trvalé moláre boli zistené u 9,3 % pacientov a 4,1 % probandov [8].

Kazivosť zubov indukovaná CHT

Pacienti po liečbe CHT majú aj vyššie riziko kariéznych zubov [1,17,18]. Autori Nemeth et al (2013) porovnávali skupinu 38 bývalých detských onkologických pacientov (priemerný vek 12,2 ± 0,5 rokov), ktorým bola podávaná

CHT vo veku 4,29 ± 1,71 rokov. Kontrolnú skupinu tvorilo 40 zdravých detí porovnateľného veku, pohlavia a sociálno-ekonomického prostredia. Ich dentálny stav bol hodnotený podľa WHO kritérií a možné malformácie boli zisťované rádiograficky. Počty trvalých zubov poškodených kazou boli u pacientov po CHT významne vyššie ako v kontrolnej skupine (3,97 ± 4,45 vs 0,84 ± 1,82). Malformácia zubných koreňov bola zistená u 52,6 % pacientov a agenéza u 47,4 % pacientov [19].

Duggal et al (1997) preukázali významne (p = 0,006) vyšší priemerný počet neliečených zubov s kazami (1,50 ± 0,30) v súbore 46 bývalých detských onkologických pacientov (u ktorých bola diagnostikovaná malignita vo veku < 10 rokov) v porovnaní s ich vekovo porovnateľnými súrodencami (0,50 ± 0,20) [20].

Avšak Pajari et al (2001) zistili v súbore 36 pacientov sledovaných počas liečby hematologických a solídnych malignít a neskôr s odstupom približne troch rokov, že 86,7 % detských pacientov, ktorí nemali kariézny chrup počas liečby, nemali kazy ani s odstupom približne troch rokov [21]. Význam profylaxie u týchto pacientov je nepopierateľný.

RT a dentálne abnormality

K abnormalitám po RT na oblasť hlavy a krku, zasahujúcej dutinu ústnu a slinné žľazy patria:

- agenéza zubov,
- mikrodoncia,
- absencia/hyoplázia koreňov zubov (ich skrátenie alebo stenčenie),
- hypoplázia zubnej skloviny,
- zvýšená kazivosť zubov,
- pretrvávajúce dočasné zuby,
- vývojové poruchy zubov alebo oneskorené prezávanie trvalých zubov,
- včasné vypadávanie zubov,
- riziko zvýšenej termickej citlivosti zubov,
- poškodenie parodontu,
- xerostómia,
- iné abnormality [6–9,22–24].

Vývojové anomálie zubov vyvolané RT

RT priamo zasahuje do odontogenézy (vývoja zubov), a to inhibíciou mitotickej

aktivity odontoblastov a nepriamo zasahuje do tvorby skloviny (amelogenézy) tvorbou osteodentínu, ktorý nahrádza normálny dentín a vedie k abnormálnej mineralizácii skloviny. Poškodenie vývoja zubov sa zisťuje po aplikácii 30 Gy. Nepriaznivé účinky RT sa môžu prejavovať aj pri nižších dávkach, a to v závislosti na veku, dennej frakcionácii, objemu zasiahnutého tkaniva, interakcii s chemoterapeutikami, s preexistujúcim stavom orálneho zdravia a s prítomnosťou chronickej choroby štepu proti hostiteľovi (chronic graft versus host disease – GVHD). [1]. Dentálne problémy môžu vznikáť v dôsledku RT najmä po liečbe podávanej vo veku < 5 rokov. U detí mladších ako päť rokov v čase RT dentálne abnormality indukuje už dávka ≥ 10 Gy [25].

Autori Kaste et al (2009) v rámci kohortovej štúdie Childhood Cancer Survivors Study zisťovali výskyt anomálií zubov po RT v súbore viac ako 5 600 bývalých detských onkologických pacientov. Medián veku v čase onkologickej diagnózy bol 6 rokov a medián času, ktorý uplynul od diagnózy po čas sledovania bol 22 rokov. U pacientov, ktorým bola aplikovaná RT v dávkach > 20 Gy, bolo zistené 4–10-násobne vyššie riziko vzniku dentálnych abnormalít [9].

V roku 1990 publikovali autori Sonis et al štúdiu, v ktorej sledovali 97 pediatrických pacientov so stanovenou diagnózou akútnej lymfoblastickej leukémie vo veku < 10 rokov. Pacienti boli rozdelení na tri skupiny – na pacientov liečených CHT, liečených kombináciou CHT a kraniálnej RT v dávke 12 Gy, liečených CHT v kombinácii s RT v dávke 24 Gy. Dentálne vývojové abnormality boli preukázané u 94 % všetkých pacientov a u 100 % pacientov so začiatkom terapie vo veku < 5 rokov. V najrizikovejšej podskupine pacientov (liečených kombinovanou liečbou – CHT a kraniálnou RT v dávke 24 Gy vo veku < 5 rokov) bola potvrdená hypoplázia koreňov u 20 z 20 pacientov, hypodontia u piatich z 20 pacientov, mikrodoncia u 15 z 20 pacientov a kraniofaciálne abnormality u 18 z 20 pacientov [26].

Autori Cubukcu et al (2012) zistili v súbore 37 bývalých onkologických pacientov liečených vo veku < 10 rokov

CHT a/alebo RT na oblasť hlavy a krku, že všetci títo pacienti mali dentálne abnormality. Abnormálny vývoj zubných koreňov malo 86,4 %, mikrodonciu 13,5 % a agenézu zubov 16,2 % pacientov. Rádioterapia zhoršovala závažnosť dentálnych abnormalít indukovaných chemoterapiou [27].

Celotelové ožiarenie patrí k nezávislým rizikovým faktorom vzniku dentálnych abnormalít, ako bude uvedené v kapitole o transplantácii krvotvorných kmeňových buniek [7,9].

Kazivosť zubov vyvolaná RT

Možným nežiadúcim účinkom RT aplikovanej na hlavu a krk zasahujúcej slinné žľazy je xerostómia, ktorá môže viesť k poruche v rovnováhe orálnych mikroorganizmov a následne k zvýšenej kazivosti zubov u onkologických pacientov. Xerostómia sa vyskytuje väčšinou u pacientov liečených RT na hlavu a krk, a to hlavne u pacientov s terapeutickými dávkami viac ako 40 Gy na oblasť dutiny ústnej a slinných žliaz. Osobitne rizikovní sú najmä pacienti počas indukčnej liečby a/alebo tí, u ktorých sa kariézny chrup zistil už pred podaním protinádorovej liečby, a tiež tí, ktorým nebola adekvátna stomatologická starostlivosť poskytnutá v prvom roku podávania liečby. Riziko kazivosti zubov u onkologických pacientov klesá vďaka pravidelnej a individualizovanej preventívnej starostlivosti o týchto pacientov.

Transplantácia krvotvorných kmeňových buniek a dentálne abnormality

Vývojové anomálie zubov vyvolané TKKB

K najčastejším vývojovým dentálnym poruchám v súvislosti s TKKB patria:

- hypoplázia koreňov zubov,
- mikrodoncia,
- hypodontia,
- taurodoncia,
- kalcifikácia pulpy,
- poruchy zubnej skloviny.

Autori Hölttä et al (2005) popísali, že vysokodávkovaná CHT je predovšetkým zodpovedná za poškodenie rastu zub-

ných koreňov, kým následné celotelové ožiarenie u pacientov po TKKB viedlo k výraznejšiemu dentálnemu poškodeniu. Pacienti po celotelovom ožiarení mali poškodených signifikantne viac zubov (85 %) ako pacienti bez TBI (55 %) ($p < 0,001$). Najrizikovejší boli pacienti transplantovaní vo veku 3–5 rokov [28].

Autori van der Pas-van Voskuilen et al (2009) preukázali v súbore 40 detských pacientov s odstupom min. dva roky po alogénnej TKKB signifikantne vyššiu prevalenciu agenézy zubov v porovnaní s bežnou populáciou, a to pre prvé a druhé premoláre v maxile a mandibule, ako aj pre druhé moláre v mandibule (všetky hodnoty $p < 0,001$). Signifikantne vyšší počet chýbajúcich zubov mali pacienti liečení vo veku < 3 roky v porovnaní s deťmi liečenými v neskoršom veku ($p < 0,002$). Pomery dĺžky koreň-korunka (root-crown ratios) boli v sledovanej skupine nižšie v porovnaní s údajmi z bežnej populácie. Priemerný dentálny vek bol vyšší ako priemerný chronologický vek ($p < 0,02$). Takmer všetci pediatrickí pacienti po TKKB mali poruchy dentálneho vývoja – najčastejšie agenézy zubov a krátkych koreňov v dôsledku zastavenia ich vývoja [29].

Vek v čase TKKB < 5 rokov sa zdá byť významnejším rizikovým faktorom ako samotné celotelové ožiarenie.

Agenéza zubov a mikrodoncia sa u pacientov po TKKB často vyskytujú simultánne. Zahŕňujúc tretie moláre, počty pacientov s agenézou a/alebo mikrodonciou trvalých zubov predstavovali 100 % u pacientov transplantovaných vo veku < 3 roky, 78 % pacientov liečených vo veku 3,1–5,0 rokov a 50 % pacientov vo veku > 5 rokov. Tieto abnormality bývajú spojené s problémami oklúzie [30].

V roku 2013 uverejnili autori Rowland et al prípady pacientov s poruchami dentície po transplantácii kostnej drene. Títo autori poukazujú na potrebu včasného zhodnotenia odontogenézy u týchto pacientov aj pomocou panoramatickej snímky v rámci prevencie a optimalizácie liečby pri odchýlke trvalých zubov [4].

K dentálnym komplikáciám prispieva tiež chronická GVHD [11,31].

Záver

Výskyt dentálnych abnormalít po protinádorovej liečbe podávanej v detskom veku je častý. V blízkej budúcnosti je možné očakávať výsledky štúdií zaoberajúcich sa dentálnymi abnormalitami u pacientov po cielenej liečbe nádorov (napr. inhibítormi tyrozínkináz). Prínosom môžu byť aj výsledky genetických štúdií, ktoré môžu včas identifikovať pacientov ohrozených dentálnymi abnormalitami po protinádorovej liečbe. Napriek zvýšenému výskytu dentálnych komplikácií u pacientov po liečbe onkologického ochorenia mnohí odborníci potvrdzujú suboptimálnu starostlivosť o dentálne zdravie u týchto pacientov. Dôležité je oboznamovanie lekárov majúcejich v starostlivosti detských onkologických pacientov s najnovšími výsledkami klinických štúdií a modifikácia/individualizácia stomatologickej starostlivosti ako prevencia uvedených komplikácií onkologickej liečby u týchto pacientov. Nevyhnutná je tiež primeraná edukácia pacientov, príp. ich zákonných zástupcov o možnostiach prevencie a riešenia vzniknutých následkov. Podľa odporúčaní Children's Oncology Group z roku 2013 sa u bývalých detských onkologických pacientov odporúča pravidelná stomatologická kontrola min. každých šesť mesiacov [31]. U pacientov s vysokým rizikom vzniku zubného kazu sú vhodné častejšie kontroly (každé tri mesiace) u zubného lekára. Vzhľadom k zvýšenému riziku celej rady komplikácií, a to hlavne rozvoja zubného kazu, je nevyhnutné udržiavanie dokonalej hygieny dutiny ústnej (domáceho aj profesionálneho čistenia chrupu), úprava stravovacích návykov (obmedzenie príjmu sladkostí, „umelá“ slina a pod.) a lokálna aplikácia fluoridov v adekvátnej dávke odstupňovanej podľa veku pacienta [31,32]. Ortodontická liečba by mala začať s odstupom dvoch rokov po ukončení protinádorovej liečby [33,34].

Literatúra

1. Kepák T, Radvanská J, Bajčiová V et al. Long term survivors of childhood cancer: cure and care. The ERICE statement. *Klin Onkol* 2009; 22(2): 77–79.
2. Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC et al. A systematic review of dental late effects in survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(3): 407–416. doi: 10.1002/pbc.24842.
3. Dahllöf G. Oral dental late effects after pediatric stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14 (Suppl 1): 81–83. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.11.007.
4. Rowland C, Kaste S, Owens A. Interrupted development of dentition in children receiving bone marrow transplantation for acute lymphocytic leukemia: a case series. *Spec Care Dentist* 2013; 33(6): 308–311. doi: 10.1111/j.1754-4505.2012.00315.x.
5. Oğuz A, Cetiner S, Karadeniz C et al. Long-term effects of chemotherapy on orodental structures in children with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Oral Sci* 2004; 112(1): 8–11.
6. Hong CH, Napenas JJ, Hodgson BD et al. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Support Care Cancer* 2010; 18(8): 1007–1021. doi: 10.1007/s00520-010-0873-2.
7. Nishimura S, Inada H, Sawa, Y et al. Risk factors to cause tooth formation anomalies in chemotherapy of paediatric cancers. *Eur J Cancer Care* 2013; 22(3): 353–360. doi: 10.1111/ecc.12038.
8. Pedersen LB, Clausen N, Schröder H et al. Microdontia and hypodontia of premolars and permanent molars in childhood cancer survivors after chemotherapy. *Int J Paediatr Dent* 2012; 22(4): 239–243. doi: 10.1111/j.1365-263X.2011.01199.x.
9. Kaste SC, Goodman P, Leisenring W et al. Impact of radiation and chemotherapy on risk of dental abnormalities: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2009; 115(24): 5817–5827. doi: 10.1002/cncr.24670.
10. Hsieh SG, Hibbert S, Shaw P et al. Association of cyclophosphamide use with dental developmental defects and salivary gland dysfunction in recipients of childhood antineoplastic therapy. *Cancer* 2011; 117(10): 2219–2227. doi: 10.1002/cncr.25704.
11. Mladosičová B, Kaiserová E, Foltínová A (eds). Možné neskoré následky protinádorovej liečby v detstve. Bratislava: SAP 2007: 212.
12. Lyaruu DM, van Duin MA, Bervoets TJ et al. Effects of actinomycin D on developing hamster molar tooth germs in vitro. *Eur J Oral Sci* 1997; 105(1): 52–58.
13. Karim AC, Woltgens JH, Bervoets TJ et al. Effect of Adriamycin on hamster molar tooth development in vitro: 1. Morphological changes. *Anat Rec* 1989; 225(4): 318–328.
14. Lyaruu DM, van Duin MA, Bervoets TJ et al. Daunorubicin-induced pathology in the developing hamster molar tooth germ in vitro. *Cancer Detect Prev* 1999; 23(4): 343–350.
15. Anton E. Ultrastructural study of the effect of cyclophosphamide on the growth area of incisor teeth of DBA/2 and C57BL/6 mice. *Int J Exp Pathol* 1996; 77(2): 83–88.
16. Näsman M, Hammarstrom L. Influence of the antineoplastic agent cyclophosphamide on dental development in rat molars. *Acta Odontol Scand* 1996; 54(5): 287–294.
17. Wogelius P, Dahllöf G, Gorst-Rasmussen A et al. A population-based observational study of dental caries among survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(6): 1221–1226. doi: 10.1002/pbc.21464.
18. Maeda S, Suda M, Ishii M et al. Extreme tooth abnormalities and treatment under general anesthesia in a child with chronic GVHD surviving relapse of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Pediatr Dent* 2012; 37(2): 199–201.
19. Nemeth O, Hermann P, Kivovics P et al. Long-term effects of chemotherapy on dental status of children cancer survivors. *Pediatr Hematol Oncol* 2013; 30(3): 208–215. doi: 10.3109/08880018.2013.763391.
20. Duggal MS, Curzon ME, Bailey CC et al. Dental parameters in the long-term survivors of childhood cancer compared with siblings. *Oral Oncol* 1997; 33(5): 348–353.
21. Pajari U, Ylioniemi R, Möttönen M. The risk of dental caries in childhood cancer is not high if the teeth are caries-free at diagnosis. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 18(3): 181–185.
22. Jones LR, Toth BB, Keene HJ. Effects of total body irradiation on salivary gland function and caries associated oral microflora in bone marrow transplant patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73(6): 670–676.
23. Dahllöf G, Bagesund M, Ringden O. Impact of conditioning regimens on salivary function, caries associated microorganisms and dental caries in children after bone marrow transplantation. A 4-year longitudinal study. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20(6): 479–483.
24. Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: Prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer* 2010; 18(8): 1039–1060. doi: 10.1007/s00520-010-0827-8.
25. Faraci M, Békássy AN, De Fazio J et al. Non-endocrine late complications in children after allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41 (Suppl 2): S49–S57. doi: 10.1038/bmt.2008.55.
26. Sonis AL, Tarbell N, Valachovic RW et al. Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. A comparison of three treatment modalities. *Cancer* 1990; 66(12): 2645–2652.
27. Cubukcu CE, Sevinir B, Ercan I. Disturbed dental development of permanent teeth in children with solid tumors and lymphomas. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58(1): 80–84. doi: 10.1002/pbc.22902.
28. Hölttä P, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala UM et al. Age-nesis and microdontia of permanent teeth as late adverse effects after stem cell transplantation in young children. *Cancer* 2005; 103(1): 181–190.
29. van der Pas-van Voskuilen IG, Veerkamp JS et al. Long-term adverse effects of hematopoietic stem cell transplantation on dental development in children. *Support Care Cancer* 2009; 17(9): 1169–1175. doi: 10.1007/s00520-008-0567-1.
30. Hölttä P, Hovi L, Saarinen-Pihkala UM et al. Disturbed root development of permanent teeth after pediatric stem cell transplantation. Dental root development after SCT. *Cancer* 2005; 103(7): 1484–1493.
31. Odporúčania Children's Oncology Group: Dental health following childhood cancer treatment. Available from: http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/healthlinks/English/dental_health_Eng.pdf verzia 4/2013.
32. Effinger KE, Migliorati CA, Hudson MM et al. Oral and dental late effects in survivors of childhood cancer: a Children's Oncology Group report. *Support Care Cancer* 2014; 22(7): 2009–2019. doi: 10.1007/s00520-014-2260-x.
33. Dahllöf G, Huggare J. Orthodontic considerations in the pediatric cancer patient. A review. *Semin Orthod* 2004; 10(4): 266–276. doi: 10.1053/j.sodo.2004.09.007.
34. Dahllöf G, Ulmer M, Jönsson A et al. Orthodontic therapy in children treated with bone marrow transplantation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001; 120(5): 459–465.