

## Anti-neoplastic chemotherapy in children and oral health – review of literature

### Chemioterapia przeciwnowotworowa u dzieci a zdrowie jamy ustnej – przegląd piśmiennictwa

Ewa Krasuska-Sławińska<sup>1</sup>, Dorota Olczak-Kowalczyk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Poradnia Stomatologiczna dla Dzieci, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska  
Paediatric Dentistry Clinic, Children’s Memorial Hospital, Warsaw, Poland  
Head: mgr A. Pieniak

<sup>2</sup> Zakład Stomatologii Dziecięcej, Instytut Stomatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska  
Department of Paediatric Dentistry, Dentistry Institute, Medical University of Warsaw, Poland  
Head: prof. dr hab. D. Olczak-Kowalczyk

#### Abstract

Chemotherapy is one of the most effective neoplasm treatments in children and adolescents. However, anti-neoplastic chemotherapeutics are nonselective and therefore also damage healthy cells, especially those with a high mitotic index, and present a low therapeutic index. Chemotherapy may therefore lead to numerous complications manifesting themselves, among others, in the oral cavity. The study is to present the current state of knowledge on early and late oral complications of anti-neoplastic chemotherapy. Early chemotherapy complications, occurring during treatment or shortly after, mainly include mucositis, infections and bleeding of oral mucosa, salivary gland disorders, taste disorders, painful masticatory apparatus and its functional disorders resulting from drug neurotoxicity. Caries is an early complication, however its risk may remain high even many years after anti-neoplastic treatment completion. Late complications, occurring months or even years after chemotherapy is completed, include congenital tooth anomalies and malocclusions.

#### Streszczenie

Chemioterapia jest jedną z najskuteczniejszych metod leczenia nowotworów u pacjentów w wieku rozwojowym. Cytostatyki przeciwnowotworowe cechuje jednak brak wybiórczości działania, co skutkuje uszkodzeniem także zdrowych komórek, szczególnie tych z wysokim indeksem podziału, oraz niski wskaźnik terapeutyczny. Chemioterapia może więc być przyczyną różnego rodzaju powikłań ujawniających się również w jamie ustnej. Celem pracy jest przedstawienie aktualnej wiedzy dotyczącej wczesnych i odległych powikłań chemioterapii przeciwnowotworowej w jamie ustnej. Powikłania wczesne, pojawiające się w czasie leczenia lub w krótkim czasie po zastosowaniu cytostatyku, to przede wszystkim mucositis, infekcje i krwawienia z błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia wydzielania śliny, zaburzenia smaku, ból w obrębie narządu żucia i zaburzenia jego funkcji będące skutkiem neurotoksyczności leków. Choroba próchnicowa zaliczana jest do powikłań wczesnych, jednak wysokie ryzyko próchnicy zębów może utrzymywać się nawet po wielu latach od zakończenia leczenia przeciwnowotworowego. Do odległych powikłań, występujących po kilku miesiącach a nawet latach od zakończenia chemioterapii, zalicza się zaburzenia rozwojowe zębów oraz zgryzowo-zwarciove.

#### KEYWORDS:

children, anti-neoplastic chemotherapy, oral mucositis, dental anomalies

#### HASŁA INDEKSOWE:

dzieci, chemioterapia przeciwnowotworowa, zapalenie śluzówki jamy ustnej, nieprawidłowości zębowe

## Introduction

Neoplasms in children and adolescents occur less often than in adults. They represent around 2% of all diagnosed neoplasms<sup>1,2</sup> and are the second cause of death (after accidents and poisonings) in children, which poses a serious problem.<sup>3,4</sup>

Neoplasms occurring in children and adolescents are different from those in adults. Not only their prevalence is different, but also their type, clinical course, response to treatment, and prognosis.<sup>5-9</sup> Lymphatic and haematopoietic system neoplasms represent almost 50% of all neoplasms in children.<sup>5-11</sup>

Neoplasms in children present varied histopathological characteristics and locations. Contrary to neoplasms in adults, they are classified according to the type of tissue from which they form, and not according to their location. Their prevalence varies in different age groups. Acute lymphoblastic leukaemia, brain tumours, and germ cell tumours prevail most often in early childhood. Hodgkin's lymphoma, osteosarcoma, and Ewing's sarcoma prevail most often in adolescents. The non-epithelial origin of neoplasms in children and adolescents is their most distinct trait. They remain undifferentiated, with similar microscopic images. Most of them are small-blue-round-cell tumours. They manifest a very high growth fraction and are very dynamic. The growth fraction cell number doubles from in a couple of hours for leukaemia and non-Hodgkin's lymphomas up to three weeks for solid lumps. In comparison, in the most common cancers in adults, the growth fraction doubles within three months.<sup>3,5-7,9</sup>

Since neoplasms in children and adolescents present such high dynamics, the disease is usually diagnosed when it is already in an advanced stage, however, it is also very sensitive to chemotherapy. Therefore, chemotherapy is one of the most efficient treatments of neoplasms in children and adolescents.<sup>1,3,8</sup> The main disadvantages of antineoplastic chemotherapeutic use include their non-selectivity, as they damage healthy cells, especially those with a high mitotic index, and their low therapeutic index. Therapeutic doses of antineoplastic chemotherapeutics may cause life-

## Wprowadzenie

Nowotwory wieku dziecięcego występują rzadziej niż nowotwory u dorosłych. Stanowią one około 2% ogółu diagnozowanych chorób nowotworowych.<sup>1,2</sup> Jako druga przyczyna zgonów dzieci (po wypadkach i zatruciach) są poważnym problemem współczesnej medycyny.<sup>3,4</sup>

Nowotwory występujące w wieku rozwojowym różnią się od nowotworów u pacjentów dorosłych. Inną jest nie tylko częstość występowania, lecz także ich rodzaj, przebieg kliniczny, odpowiedź na leczenie i rokowanie.<sup>5-9</sup> Prawie 50% nowotworów u dzieci to nowotwory układu krwiotwórczego i chłonnego.<sup>5-11</sup>

Nowotwory wieku dziecięcego charakteryzuje bardzo duże zróżnicowanie typów histologicznych oraz umiejscowienia anatomicznego. W przeciwieństwie do nowotworów wieku dorosłego są one klasyfikowane według rodzaju tkanki, z której powstały a nie umiejscowienia narządowego. Nowotwory dziecięce cechuje również różna częstość występowania w poszczególnych grupach wiekowych. Wczesne dzieciństwo jest okresem najczęstszego występowania ostrej białaczki limfoblastycznej, guzów mózgu, nowotworów zarodkowych. Chłoniak Hodgkina, mięsak kościopochodny oraz mięsak Ewinga są natomiast najczęściej rozpoznawane w wieku młodzieńczym. Najistotniejszą cechą nowotworów u pacjentów w wieku rozwojowym jest ich nienabłonkowe pochodzenie. Są one mało zróżnicowane, z monotonnym obrazem mikroskopowym. Większość z nich to tzw. nowotwory drobnookrągłokomórkowe. Cechuje je bardzo duża frakcja wzrostowa i olbrzymia dynamika. Podwojenie komórek frakcji wzrostowej następuje w czasie od kilku godzin w przypadku białaczek i chłoniaków nieziarniczych do trzech tygodni w guzach litych. Dla porównania w rakach, najczęściej występujących u dorosłych, podwojenie frakcji wzrostowej następuje w ciągu 3 miesięcy.<sup>3,5-7,9</sup>

Duża dynamika nowotworów wieku dziecięcego sprawia wprawdzie, że w chwili rozpoznania proces chorobowy jest zwykle już zaawansowany, wiąże się ona jednak także ze znaczną wrażliwością na chemioterapię. Dlatego w przypadku nowotworów u pacjentów w wieku rozwojowym,

threatening complications. Bone marrow, gastric mucosa, and skin cells and hair follicles are extremely sensitive to chemotherapeutics.<sup>5-9,12-16</sup>

Chemotherapy may cause early and late complications. Early complications most often occur during treatment or shortly after. They are most often reversible and disappear when treatment ends.<sup>3,8</sup> Late complications occur a couple of months or even years after completion of treatment, and not only do they persist, but also may intensify with time.<sup>5-7,11</sup> Early complications often include: nausea, vomiting, bone marrow aplasia, neutropaenia, bacterial, fungal and viral infections, and balding. Late complications include: cardiomyopathy, leukoencephalopathy, ototoxicity, pulmonary fibrosis, hepatitis, and infertility. Chemotherapeutic treatments may also present oral side effects.

The present study aims at depicting the current state of knowledge of early and late oral complications of antineoplastic treatments.

### ***I. Early oral complications***

Neutropaenia, defined as a decrease in neutrophil (neutrophil granulocyte) count below 500 cells/mm<sup>3</sup> or below 1000 cells/mm<sup>3</sup> with a predicted decrease below 500 cells/mm<sup>3</sup>, is the most severe complication of chemotherapeutic treatment. Neutropaenia often occurs in patients with acute lymphoblastic leukaemia after myelosuppression and also after radiation or chemotherapy. It significantly decreases the ability to fight other infections. However, the risk of an infection is not only related to neutropaenia severity. Its rate of progression and duration, the phagocytic ability of neutrophils, patient humoral and cell-mediated immune responses, and the mechanical disorders of protective barriers are also crucial. The risk of infection also increases with neutropaenia duration, and with all diagnostic and therapeutic procedures that may mechanically damage skin or mucosa.<sup>17-20</sup> Fever is the earliest and often the sole symptom of infection in this group of patients. Other symptoms, such as pain, redness or swelling, may occur late or never. Infections in neutropenic patients under antineoplastic treatment manifest most often as bacteremias or

chemioterapia jest jedną z najskuteczniejszych metod leczenia.<sup>1,3,8</sup> Negatywnymi cechami cytostatyków przeciwnowotworowych są brak wybiórczości działania, co skutkuje uszkodzeniem zdrowych komórek, szczególnie tych z wysokim indeksem podziału oraz niski wskaźnik terapeutyczny. Przy stosowaniu dawek terapeutycznych chemioterapeutyki przeciwnowotworowe mogą powodować powikłania zagrażające życiu. Wybitnie wrażliwe na działanie cytostatyków są komórki szpiku kostnego, błon śluzowych przewodu pokarmowego, skóry i komórki rozrodcze włosa.<sup>5-9,12-16</sup>

Chemioterapia może być przyczyną powikłań wczesnych i odległych. Powikłania wczesne towarzyszą leczeniu lub występują w krótkim czasie po zastosowaniu leków. Są najczęściej odwracalne i ustępują po zakończonym leczeniu.<sup>3,8</sup> Powikłania odległe występują po kilku miesiącach, a nawet latach od zakończenia leczenia i nie ustępują, a wręcz mogą nasilać się w miarę upływu czasu.<sup>5-7,11</sup> Częstymi powikłaniami wczesnymi są, m.in. nudności, wymioty, apłazja szpiku, neutropenia, zakażenia bakteryjne, grzybicze i wirusowe, a także łysienie. Do powikłań odległych należą natomiast kardiomiopatia, leukoencefalopatia, ototoksyczność, zwłóknienie płuc, zapalenie wątroby, bezpłodność. Negatywne skutki leczenia cytostatykami mogą pojawiać się także w jamie ustnej.

Celem pracy jest przedstawienie aktualnej wiedzy dotyczącej wczesnych i odległych powikłań chemioterapii przeciwnowotworowej w jamie ustnej.

### ***I. Powikłania wczesne w jamie ustnej***

Najcięższym powikłaniem leczenia cytostatykami jest neutropenia, definiowana jako spadek liczby neutrofilii (granulocytów obojętnochłonnych) poniżej 500 komórek/mm<sup>3</sup> lub poniżej 1000 komórek/mm<sup>3</sup> ze spodziewanym spadkiem poniżej 500 komórek/mm<sup>3</sup>. Neutropenia zdarza się często u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, po leczeniu mielosupresyjnym, a także po radio- i chemioterapii. Stan ten powoduje znaczne osłabienie zdolności zwalczania zakażeń. Ryzyko zakażeń jest jednak związane nie tylko ze stopniem nasilenia neutropenii. Istotne są również szybkość jej narastania i czas

upper respiratory infections. Patients may also present oral symptoms.

Mucosal erosion, leukopenia, and also modifications in saliva composition and secretion promote the development of opportunistic bacterial infections. The normal gram-positive flora changes into a pathogenic gram-negative one in patients with a diminished salivary flow after chemotherapy. The normal flora is eradicated and colonised with bacteria prevailing in the gastrointestinal tract, such as *Enterococcus faecalis* or *Klebsiella*, and not on the oral mucosa. The typical symptoms of bacterial mouth infections include: pain, swelling, and mild bleeding. Neutropaenia is accompanied by agranulocytic ulcers that are deeply infiltrated, crater-like, extremely painful, very slow to heal, and leave blisters. The absence of neutrophils at the bottom of the ulcer is a distinctive feature.

The risk of invasive fungal infections, leading to the most important, sometimes even life-threatening, complications in this group, also increases in patients with neutropaenia. Candidiasis prevailed in 5.8-11.6% of children undergoing chemotherapeutic treatment for various neoplasms.

*Candida albicans* was the main cause of fungal infections in most cancer patients. However, there is an increasing number of publications on the isolation of other species, including *Candida*, *Aspergillus* and *Hansenula anomalia*, from patient samples.<sup>21-23</sup> *Candida albicans* is part of the normal oral flora. Yeast becomes pathogenic in patients under immunosuppression or with granulocytopenia. The colonisation of oral mucosa may be the first step in the development of candidiasis in other organs. *C. albicans* and other *Candida* infections may be caused by direct contact with saliva or oral secretions. The development of pathogens depends not only on local factors, but also on the general condition of the patient.

There exist numerous classifications of oral fungal infections. *Samaranayake* distinguished primary and secondary oral candidiases.<sup>24-26</sup> The primary ones include acute, chronic, pseudomembranous, and erythematous, chronic hyperplastic candidiasis, and *Candida spp.* – related lesions. The secondary ones include

trwania, sprawność fagocytarna neutrofila, status immunologiczny pacjenta w zakresie odpowiedzi komórkowej i humoralnej oraz zaburzenia mechanicznych barier ochronnych. Ryzyko infekcji zwiększa się wraz z czasem trwania neutropenii. Zakażeniom sprzyjają także wszelkie procedury diagnostyczne i terapeutyczne mogące powodować przerwanie ciągłości skóry i błon śluzowych.<sup>17-20</sup> Najwcześniejszym i często jedynym objawem zakażenia w tej grupie pacjentów jest gorączka. Inne objawy, np. ból, zaczerwienienie czy obrzmienie, mogą pojawić się bardzo późno bądź wcale. Głównymi postaciami klinicznymi zakażeń u pacjentów z neutropenią w trakcie terapii przeciwnowotworowej są bakteriemie i zakażenia górnych dróg oddechowych. Infekcje mogą wystąpić także w jamie ustnej.

Utrata ciągłości nabłonka, leukopenia, a także zmiany w składzie i wydzielaniu śliny sprzyjają rozwojowi oportunistycznych zakażeń bakteryjnych. Gram-dodatnia flora bakteryjna, obecna w jamie ustnej w warunkach fizjologicznych u chorych ze zmniejszoną sekrecją śliny po chemioterapii ulega zmianie na chorobotwórczą florę gram-ujemną. Dochodzi do niszczenia (eradykacji) fizjologicznej flory bakteryjnej i kolonizacji szczepami bakterii fizjologicznie niewystępującymi na błonie śluzowej jamy ustnej lecz w przewodzie pokarmowym, np. *Enterococcus faecalis* czy *Klebsiella*. Do typowych objawów zapalenia bakteryjnego jamy ustnej należą: ból, obrzmienie oraz niewielkie krwawienia. Neutropenii towarzyszą owrzodzenia agranulocytarne – głęboko naciekające, kraterowate, bardzo bolesne, gojące się długo z pozostawieniem blizny. Charakterystyczna jest nieobecność neutrofilów na dnie owrzodzenia.

U chorych z neutropenią wzrasta również ryzyko inwazyjnych zakażeń grzybiczych, które w tej grupie stanowią najpoważniejsze, niekiedy zagrażające życiu powikłanie infekcyjne. Objawy kandydozy stwierdza się u 5,8-11,6% dzieci leczonych cytostatykami z powodu różnego typu schorzeń nowotworowych.

U większości chorych onkologicznych głównym czynnikiem etiologicznym zakażeń grzybiczych jest *Candida albicans*. W literaturze coraz częściej pojawiają się jednak doniesienia o izolacji



mucocutaneous candidiasis. The acute forms – pseudomembranous or atrophic – occur most often in children undergoing chemotherapeutic treatments.<sup>21-27</sup>

Children with neoplasms are also exposed to viral infections, which cause fever. These may manifest as systemic or local infections.<sup>9</sup> Most viral infections in children under immunosuppression are caused by the herpes simplex virus (HSV-1 and HSV-2; HHV-1, HHV-2), varicella zoster virus (VZV, HHV-3), Epstein-Barr virus (EBV, HHV-4), cytomegalovirus (CMV, HHV-5), and hepatitis B and C virus. Oral manifestations of viral infections may include stomatitis and gingivitis with vesicles that erode, or mononucleosis-like symptoms.<sup>9,28,29</sup>

Neutropaenia is very often accompanied by medication-induced thrombocytopenia, manifesting as purpura, sometimes as multifocal bleeding from mucosa, and even as spontaneous bleedings. A decrease in platelet count below 20000/ul may lead to bleeding, also from the oral mucosa.

Neurological complications are common in anti-neoplastic treatments. They may result in chewing and oral self-cleaning impairment. Vincristine, a chemotherapeutic that may cause cranial neuropathies, may also lead to mandibular, masseter, and temporomandibular joint pain, and "lazy" chewing, characteristic of trigeminal neuralgia. The intensification of these complications is said to be increasing with the cumulative vincristine dose. The neurotoxicity of chemotherapeutics may also lead to bruxism and teeth clenching, their increased thermal sensitivity, and dysgeusia. The pathomechanism of taste disorders, which additionally distort the patient's eating habits, is complex. It may result from chemotherapeutic neurotoxicity towards taste receptors, xerostomia, oral infections, medication diffusion into the oral cavity, or psychological disorders. Neurotoxicity related to taste disorders may have different duration, depending on the level of taste receptor impairment – most often around 10 days.<sup>3,5,30,31</sup>

Chemotherapeutic treatment may also lead to salivary gland impairment and quantitative and qualitative modifications of saliva. Patients after chemotherapy manifested a decreased pH and

z materiału pobranego od pacjentów, także innych gatunków, tj.: *Candida*, *Aspergillus*, *Hansenula anomalia*.<sup>21-23</sup> *Candida albicans* stanowi fizjologiczny składnik flory jamy ustnej zdrowego człowieka. U osób w stanie immunosupresji lub z granulocytopenią, drożdżaki stają się chorobotwórcze. Kolonizacja grzybów na błonie śluzowej jamy ustnej może być pierwszym etapem kandydozy innych narządów. Zakażenie drożdżakami *C. albicans* i innymi z rodzaju *Candida* może nastąpić drogą bezpośredniego kontaktu ze śliną i wydzielinami jamy ustnej. Rozwój czynników chorobotwórczych zależy nie tylko od czynników miejscowych, ale też od stanu ogólnego pacjenta.

Istnieje wiele klasyfikacji zakażeń drożdżakowych jamy ustnej. Samaranayake wyróżnił pierwotne i wtórne kandydozy jamy ustnej.<sup>24-26</sup> Do pierwotnych zalicza postacie ostre i przewlekłe, rzekomobłoniaste i rumieniowe, przewlekłą kandydozę hyperplastyczną oraz zmiany związane z *Candida spp.* Wtórne to objawy kliniczne w jamie ustnej kandydozy śluzówkowo-skórnej. U dzieci w trakcie leczenia cytostatykami spotyka się najczęściej postacie ostre – rzekomobłoniastą lub zanikową.<sup>21-27</sup>

Dzieci z chorobami nowotworowymi narażone są również na zakażenia wirusowe, które są przyczyną gorączki. Mogą objawiać się jako rozsiane infekcje narządowe lub jako zakażenia lokalne.<sup>9</sup> Najczęściej spotykanymi czynnikami etiologicznymi wirusowych infekcji u dzieci w immunosupresji są: wirus opryszczki zwykłej (*Herpes simplex virus*; HSV-1 i HSV-2; HHV-1, HHV-2), wirus ospy wietrznej (*virus Varicella-zoster*; VZV, HHV-3), wirus Epstein-Barr (*virus Epstein-Barr*; EBV, HHV-4), wirus cytomegalii (*Cytomegalovirus*; CMV, HHV-5) oraz wirusy zapalenia wątroby typu B i C. Objawami infekcji wirusowej jamy ustnej mogą być zapalenie jamy ustnej i dziąseł z wysiewem pęcherzyków przekształcających się w nadżerki oraz objawy infekcji mononukleozopodobnej.<sup>9,28,29</sup>

Bardzo często neutropenii towarzyszy polekowa małopłytkowość, która objawia się plamicą, niekiedy wieloogniskowymi krwawieniami z błon śluzowych, a nawet gwałtownymi krwotokami. Zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej 20000/

salivary buffering capacity, in comparison with healthy individuals. The action and concentration of immunoglobulins (IgA, IgG), lactoperoxidase, lysozyme, and lactoferrin also decrease.<sup>32,33</sup> The concentration of fluoride and phosphate ions decreases, which may lead to impaired remineralisation.<sup>33-35</sup> Saliva loses its protective and antibacterial properties and the low level of bicarbonates impairs its cleansing action. An increase in the levels of sodium, chlorine, magnesium, and proteins promotes modifications of bacterial flora. The levels of streptococci, lactobacilli, and yeasts increase.<sup>37</sup> Bacterial adhesion to mineralised dental tissues is facilitated. Patients undergoing chemotherapy report an increased salty and bitter taste in the mouth. Although xerostomia is significantly less severe than in patients after radiotherapy in the head and neck region it still causes discomfort. A reduced salivary flow promotes mechanical injuries to oral mucosa. Painful lesions make it difficult to eat, which may lead to malnutrition. A reduced salivary flow makes it more difficult to talk, and promotes caries.<sup>32-37</sup> Salivary gland impairment, together with vomiting, may lead to dental erosion.<sup>38</sup>

*Mucositis*, or mucosal barrier injury (MBI), is the most common complication of chemotherapy. *Oral* MBI (OMBI) prevails within the mouth, *gut* MBI (GMBI) prevails further down the gastrointestinal tract.<sup>39</sup> It results from a cumulated direct cytotoxic action of the antineoplastic medication on oral mucosa, immune system impairment, and reduced salivary flow. It prevails in 20-75% of patients, including 50-54% of children treated with chemotherapeutics.<sup>40-42</sup> The lesions prevail most often on the non-keratinized buccal mucosa, and that of the lips, floor of the mouth, lateral borders and ventral surface of the tongue, and also on the soft palate. They may also prevail elsewhere within the oral cavity.<sup>39-43</sup>

*Sonis* et al. distinguished five *mucositis* stages, which may develop simultaneously in different sites within the oral mucosa. However, each of them results from the action of specific intercellular mediators (formed after epithelial disruption), the impact of bacteria present in the

ul może być przyczyną krwotoków, również z błony śluzowej jamy ustnej.

Częstym powikłaniem leczenia przeciwnowotworowego są powikłania neurologiczne. Skutkiem zaburzeń neurologicznych może być upośledzenie czynności żucia i mechanizmu samoczyszczania jamy ustnej. Winkrystyna jako cytostatyk powodujący neuropatie nerwów czaszkowych może być przyczyną bólów żuchwy, mięśni żwaczy, stawu skroniowo-żuchwowego, "leniwego" żucia, charakterystycznego dla neuropatii nerwu trójdzielnego. Uważa się, że stopień nasilenia tych powikłań wzrasta wraz z kumulacją dawki winkrystyny. Skutkiem neurotoksyczności leków cytostatycznych może być również bruksizm i zaciskanie zębów, ich zwiększona wrażliwość na bodźce termiczne oraz dysgusia. Patomechanizm zaburzeń smaku, które dodatkowo upośledzają odżywianie chorego, jest złożony. Może być wynikiem neurotoksyczności cytostatyków w stosunku do komórek receptorowych smaku, kserostomii, infekcji jamy ustnej, dyfuzji leku do jamy ustnej oraz zaburzeń psychologicznych. Efekt neurotoksyczności, związany z zaburzeniami smaku może utrzymywać się różnie długo, w zależności od stopnia uszkodzenia komórek receptorowych smaku – zwykle około 10 dni.<sup>3,5,30,31</sup>

Skutkiem leczenia cytostatykami może być także uszkodzenie ślinianek oraz zmiany jakościowe i ilościowe śliny. W porównaniu do osób zdrowych, u pacjentów po chemioterapii obserwowano obniżenie pH oraz pojemności buforowej śliny. Zmniejsza się również efektywność działania i stężenie immunoglobulin (IgA, IgG), laktoperoksydazy, lizozymu oraz laktoferytyny.<sup>32,33</sup> Obniżeniu ulega stężenie jonów fluorkowych oraz fosforanowych, co może być przyczyną upośledzenia remineralizacji.<sup>33-35</sup> Ślina traci zdolności ochronne i przeciwbakteryjne, a niski poziom dwuwęglanów zaburza jej funkcje oczyszczające. Wzrost poziomu sodu, chloru, magnezu i białek sprzyja zmianom składu flory bakteryjnej. Obserwuje się wzrost streptokoków, pałeczek kwasu mlekowego i drożdżaków.<sup>36</sup> Ułatwiona jest adhezja bakterii do powierzchni zmineralizowanych tkanek zęba. Pacjenci w trakcie chemioterapii zgłaszają wzmożone odczucie

oral cavity, and the condition of the bone marrow. During the initiation phase, particles of reactive oxygen, which directly damage cells, are formed. During the message generation phase, the action of reactive oxygen particles and chemotherapeutics leads to the activation of various cell transcription factors (NF- $\kappa$ B, p53). These factors may upregulate inflammatory cytokines or in any other way lead to direct tissue damage. During the signalling and initiation phase, the previously activated mechanisms concur leading to further destruction. Until this stage, only inflammatory lesions are clinically visible. The occurrence of mucosal ulcers signifies that *mucositis* has entered phase four. The pathogens present in the oral cavity, responsible for the increased concentration of various substances, intensify the disease. They also represent a huge risk for immunodeficient patients. Phase five is the healing phase and the beginning of the re-epithelialisation of the oral ulcers.

*Sonis* also divided *mucositis* morphologically into four stages,<sup>44,45</sup> including a vascular-inflammatory, epithelial, erosive/bacterial, and healing stage. Histological examinations of animal tissues showed considerable changes occurring already 24 hours after chemotherapeutic administration, manifesting as higher vascularisation and leukocyte migration towards the epithelium. During the epithelial phase, the mitosis of basement membrane cells is inhibited and the epithelium becomes atrophied. Clinically, it is manifested as redness, resulting from an increased number of blood vessels and a thinner epithelium. Functional injuries to oral mucosa, resulting from hygienic procedures performed by the patient, and from chewing food, damage the epithelium and cause erosions and ulcerations. The oral symptoms are the most intense during the third stage of the disease. Erosions usually become clinically visible seven days after the beginning of chemotherapy and they are most critical between the ninth and the tenth day of treatment. The resultant ulcerations are secondarily infected mostly by gram-negative oral bacteria, which, through an increased secretion of endotoxins to the epithelial tissues, locally destroy the oral

smaku słonego i gorzkiego. Utrzymująca się suchość (kserostomia) jamy ustnej, choć zdecydowanie mniej nasilona niż u pacjentów po radioterapii w okolicy głowy i szyi, znacznie obniża komfort życia. Mniejsza ilość śliny sprzyja uszkodzeniom mechanicznym błony śluzowej jamy ustnej. Bolesne zmiany utrudniają doustne przyjmowanie pokarmów, co może przyczynić się do wystąpienia objawów niedożywienia. Obniżenie ilości wydzielanej śliny utrudnia proces mówienia i predysponuje do rozwoju choroby próchnicowej.<sup>32-37</sup> Zaburzenia wydzielania śliny przy współistniejących wymiotach mogą sprzyjać erozji szkliwa.<sup>38</sup>

Jednym z najczęstszych powikłań chemioterapii jest *mucositis*, czyli uszkodzenie bariery śluzówkowej (ang. *mucosal barrier injury* – MBI). Zlokalizowane w obrębie jamy ustnej określane jest jako oral MBI (OMBI), a w dalszych odcinkach przewodu pokarmowego – gut MBI (GMBI).<sup>39</sup> Jest skutkiem skumulowania bezpośredniego działania cytotoksycznego leków przeciwnowotworowych na komórki nabłonka jamy ustnej, upośledzenia odporności oraz zmniejszenia wydzielania śliny. Występuje u 20-75% pacjentów, w tym u około 50-54% dzieci leczonych chemioterapeutykami.<sup>40-42</sup> Zmiany pojawiają się najczęściej na nierogowaciejącej błonie śluzowej policzków, warg, dna jamy ustnej, bocznych i brzusznej powierzchni języka, a także na podniebieniu miękkim. Mogą obejmować także inne obszary jamy ustnej.<sup>39-43</sup>

*Sonis* i wsp. wyodrębnili pięć faz *mucositis*, które mogą rozwijać się symultanicznie względem siebie w różnych obszarach błony śluzowej jamy ustnej. Każda z nich jest jednak wypadkową działania specyficznych mediatorów międzykomórkowych (powstających w wyniku uszkodzenia nabłonka), wpływu bakterii obecnych w jamie ustnej oraz stanu szpiku kostnego. W pierwszej fazie, tzw. fazie inicjacji procesu, powstają cząsteczki reaktywnego tlenu, które bezpośrednio uszkadzają komórki. W fazie drugiej, tzw. fazie nadwrażliwości, na skutek działania cząsteczek reaktywnego tlenu i chemioterapeutyków dochodzi do aktywacji różnych czynników transkrypcyjnych (NF- $\kappa$ B, p53). Czynniki te mogą indukować/

mucosa. However, there is no study analysing the correlation between the change in oral bacteria number and type in patients with granulocytopenia acquired from chemotherapy and the occurrence of *mucositis* lesions.<sup>44,46</sup>

*Mucositis* duration may vary. According to Borgman et al.<sup>47</sup> it occurs eight days after chemotherapy on average, and according to Borkowski et al. – eleven, despite adequate oral hygiene.<sup>32</sup> According to Bendykt-Szeffer et al., the mucosa returns to its physiological state twenty-one days after completion of cytotoxic treatment.<sup>46</sup>

Not all chemotherapeutics present the same toxicity towards epithelial cells. Medication impacting DNA replication is the most harmful.<sup>45,48,49</sup> It includes 5-fluorouracil, methotrexate, dactinomycin, etoposide, and irinotecan. Medication said to induce *mucositis* includes: doxorubicin, methotrexate, cytarabine, cyclophosphamide, daunorubicin, cisplatin, and bleomycin. Damages to oral mucosa also depend on the way the drug is administered. A 24-hour methotrexate infusion is more toxic than short infusions. And 5-fluorouracil given in a bolus leads to more intense mucosal lesions than a continuous infusion.<sup>45,48,49</sup>

There are numerous chemotherapeutic toxicity criteria. The World Health Organisation (WHO) grading, which allows assessing the impact of chemotherapy on the whole body, including the oral mucosa, is in common use. Drug toxicity is graded from 1 to 4, where 4 stands for acute inflammation, in which oral ingestion of food is impossible and total parenteral nutrition is necessary.<sup>46</sup>

Up-to-date publications indicate that younger patients are more prone to developing OMBI than elder patients receiving the same drug doses.<sup>3,53</sup> It is most probably related to the frequent mitosis in the basement membrane cells and to the increased number of membrane receptors in children. Lesions also heal rapidly in the youngest patients.

Oral health also has an impact on OMBI. Patients sticking to hygiene routines with no tooth-associated infections are to a lesser extent at risk of severe and difficult to treat oral mucosal infections.<sup>32,40,45,50,51</sup> OMBI may result in

aktywować cytokiny lub w inny sposób prowadzić do bezpośredniego uszkodzenia tkanek. Podczas trzeciej fazy, czyli fazy wzmocnienia, aktywowane wcześniej mechanizmy współdziałają ze sobą, prowadząc do dalszej destrukcji. Do tego momentu, klinicznie można zaobserwować jedynie zmiany zapalne. Pojawienie się zmian o charakterze owrzodzeń błony śluzowej jest dowodem przejścia *mucositis* w fazę czwartą. Drobnoustroje obecne w jamie ustnej, odpowiedzialne za zwiększenie stężenia różnorodnych substancji, nasilają proces chorobowy. Stanowią także ogromne zagrożenie dla pacjenta z obniżoną odpornością. Piąta faza to faza gojenia i naprawy uszkodzonych obszarów błony śluzowej jamy ustnej.

Sonis przedstawił również czteroetapowy, morfologiczny obraz *mucositis*.<sup>44,45</sup> Wyróżnił fazę zapalno-naczyniową, nabłonkową, nadżerkową/bakteryjną oraz fazę gojenia. Obserwacje histologiczne tkanek zwierzęcych wykazały istotne zmiany już po 24 godzinach po podaniu cytostatyków, objawiające się wzmożonym unaczynieniem oraz migracją leukocytów w okolice nabłonkową. W fazie nabłonkowej dochodzi do zatrzymania podziałów komórek błony podstawnej i atrofii nabłonka. Klinicznie objawia się to zaczerwienieniem będącym skutkiem zwiększonej liczby naczyń krwionośnych oraz zredukowanej grubości nabłonka. Czynnościowe urazy błony śluzowej jamy ustnej, spowodowane wykonywaniem przez pacjenta zabiegów higienicznych i żuciem pokarmów, powodują uszkodzenie nabłonka i powstawanie nadżerek i owrzodzeń. W trzeciej fazie chory zgłasza największe dolegliwości ze strony jamy ustnej. Nadżerki stają się klinicznie widoczne zwykle po upływie siedmiu dni od rozpoczęcia chemioterapii, a krytyczny punkt przypada między dziewiątym a dziesiątym dniem leczenia. Powstałe owrzodzenia są wtórnie infekowane przez bakterie jamy ustnej, przeważnie Gram-ujemne, które poprzez zwiększone wydzielanie endotoksyny do tkanki nabłonkowej, powodują miejscową destrukcję błony śluzowej jamy ustnej. Brakuje jednak badań, które analizowałyby związek między zmianą w liczbie i typie bakterii w jamie ustnej u pacjentów z granulocytopenią wywołaną chemioterapią a pojawieniem się zmian o charakterze *mucositis*.<sup>44,46</sup>



dehydration, electrolyte disorders, or malnutrition. In GMBI, damages to intestinal mucosa may lead to diarrhoea and, in consequence, to fluid and electrolyte and acid-base imbalance, and to nutritional deficiencies. Severe damage to intestinal mucosa may lead to gastrointestinal perforation. Severe *mucositis* may lead to chemotherapy postponement, which, in consequence, decreases treatment effectiveness. As it renders daily hygienic routines more difficult to perform, OMBI may indirectly lead to caries and gingivitis.<sup>52,53</sup>

Caries is considered to be an early complication of chemotherapy, however, clinical observations indicate patients are at high risk of dental caries even many years after antineoplastic treatment completion.

Caries risk factors in children with oncologic diseases include:

- modifications in oral parameters (lower pH and decreased salivary buffer capacity) caused by salivary gland disorders and vomiting associated with, among others, the use of chemotherapeutics,
- bacteria presence resulting from an impaired self-cleansing mechanism within the oral cavity (neurological disorders, muscle weakness, and xerostomia) or negligence of oral hygiene (pain associated with *mucositis*, neurological disorders impeding adequate compliance with hygiene routines, and psychological and emotional disorders),
- carbohydrate presence related to nutrition mistakes made by the parents/guardians in order to compensate the high energy requirement occurring in oncological diseases, together with malaise, and often concomitant taste disorders,
- enamel more sensitive to cariogenic factors, as a result of ionising radiation on dental tissues.<sup>3,6,52-65</sup>

Children under and after chemotherapy present dynamic caries, with dental pulp complications, occurring extremely fast. The negative impact of chemotherapeutics on dental tissues is not fully known. Some of them, especially vincristine, impair odontoblast activity, thus impairing pulp defensive functions, i.e. dentinogenesis.<sup>66</sup> The

Czas trwania *mucositis* jest zróżnicowany. Według *Borgmana* i wsp.<sup>47</sup> wynosi średnio 8 dni po chemioterapii, a według *Borkowskiego* i wsp. 11 dni, pomimo utrzymywania u chorych właściwej higieny jamy ustnej.<sup>32</sup> Zgodnie z obserwacjami *Bendykt-Szeffer* i wsp. po 21 dniach od zaprzestania podawania leku cytotoksycznego, błona śluzowa powraca do stanu fizjologicznego.<sup>46</sup>

Chemioterapeutyki wykazują zróżnicowaną toksyczność w stosunku do komórek nabłonka. Najbardziej szkodliwe są leki, które wpływają na syntezę DNA.<sup>45,48,49</sup> Należą do nich między innymi 5-fluorouracyl, metotreksat, daktynomycyna, etopozyd oraz irinotekan. Za leki indukujące *mucositis* uważa się: doksorubicynę, metotreksat, cytarabinę, cyklofosfamid, daunorubicynę, cisplatinę i bleomycynę. Uszkodzenie błony śluzowej jamy ustnej zależy również od sposobu podawania leków. Ciągły 24-godzinny wlew metotreksatu jest bardziej toksyczny w porównaniu z wlewami krótkimi. Z kolei 5-fluorouracyl podawany w bolusie powoduje bardziej nasilone zmiany śluzówki niż wlew ciągły.<sup>45,48,49</sup>

Powstało wiele skal szeregujących toksyczność chemioterapeutyków. Powszechnie stosowana jest skala wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO), która umożliwia ewaluację wpływu chemioterapii na cały organizm, w tym również na stan błony śluzowej jamy ustnej. Nasilenie toksyczności leku stopniowane jest w skali od 0 do 4, gdzie 4 stopień oznacza nasilenie stanu zapalnego w stopniu uniemożliwiającym doustne przyjmowanie pokarmów, z koniecznością włączenia odżywiania pozajelitowego.<sup>46</sup>

Z dotychczasowych publikacji wynika, że młodsi pacjenci są bardziej narażeni na występowanie OMBI niż starsi, przyjmujący te same dawki leków. Ma to prawdopodobnie związek z częstszymi podziałami komórek w błonie podstawnej oraz ze zwiększoną liczbą receptorów błonowych u dzieci. U młodszych chorych obserwuje się również szybsze gojenie tych zmian.<sup>3,52</sup>

Na przebieg OMBI wpływa także stan zdrowia jamy ustnej chorych. Pacjenci dbający o higienę, bez zębopochodnych ognisk infekcji, są w mniejszym stopniu narażeni na rozwój ciężkie-

negative impact of colchicine and vinblastine on dentinogenesis was also established in animals.<sup>30,38,44,64,67,68</sup>

The impact of chemotherapy on dental tissues largely depends on the type of drug and chemotherapy duration. The longer the duration of treatment, the higher the risk of caries. A higher dental tissue sensitivity to cariogenic factors, temporary and permanent impairment of the immune defense mechanisms of the dental pulp in cariogenic factor occurrence and with low salivary buffer and remineralisation capacity, may promote acute caries.<sup>67,69</sup>

Dental erosion results from superficial loss of mineralised dental tissue caused by acid dissolution or chelation. Teeth get damaged through contact with internal and external acids. Chemotherapy-induced vomiting is accompanied by a reduced salivary flow and its low buffer capacities. These factors may cause the erosion of mineralised dental tissues in this group of patients.<sup>70</sup>

## II. Late complications

Patients who underwent chemotherapy as children present congenital dental and occlusal disorders more frequently than healthy individuals.

Despite cumulative information on factors determining proper tooth development, the causes of congenital disorders still need to be researched. However, congenital disorders are known to result from various factors (genetic, epigenetic, or environmental), which may manifest themselves at the same or various stages of tooth development and disturb odontogenesis at different stages (molecular, cellular, or tissual). Environmental factors, which may disturb odontogenesis include fever, metabolic and hormonal disorders, malnutrition, and antineoplastic chemotherapy. All may occur in neoplasms and during their treatment.

There are few publications on the impact of chemotherapy alone, not combined with radiation therapy, on tooth germs or the development of congenital disorders. As chemotherapy routines include a combination of various chemotherapeutics, there is no information on the impact of respective drugs on odontogenesis. Side

go, trudnego do leczenia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej.<sup>32,40,45,47,50,51</sup> Następstwem OMBI mogą być odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe, niedożywienie. W przypadku GMBI uszkodzenie błony śluzowej jelit może doprowadzić do biegunek i w konsekwencji do zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej oraz niedoborów żywieniowych. Masywne uszkodzenie błony śluzowej jelita zagraża nawet perforacją jego ściany. Ciężkie postaci *mucositis* mogą stanowić powód odroczenia leczenia przeciwnowotworowego, co w konsekwencji zmniejsza jego skuteczność. Poprzez utrudnienia w codziennej higienie jamy ustnej OMBI może pośrednio sprzyjać rozwojowi próchnicy zębów i zapaleń dziąseł.<sup>52,53</sup>

Choroba próchnicowa uznawana jest za powikłanie wczesne chemioterapii, jednak obserwacje kliniczne wskazują na utrzymywanie się wysokiego ryzyka próchnicy zębów nawet po wielu latach od zakończenia leczenia przeciwnowotworowego.

Wśród czynników ryzyka rozwoju choroby próchnicowej u dzieci z chorobami onkologicznymi istotne znaczenie mają:

- niekorzystna zmiana lokalnych warunków w jamie ustnej (obniżenie pH i zmniejszenie zdolności buforowych śliny), spowodowane m.in. zaburzeniami czynności wydzielania gruczołów ślinowych i wymiotami towarzyszącymi podawaniu cytostatyków,
- obecność czynnika bakteryjnego, wynikająca m.in. z osłabienia mechanizmu samooczyszczania jamy ustnej (zaburzenia neurologiczne, osłabienie mięśniowe, kserostomia) lub zaniedbań higienicznych (ból towarzyszący *mucositis*, zaburzenia neurologiczne utrudniające prawidłowe wykonywanie zabiegów higienicznych, zaburzenia psychiczne i emocjonalne),
- obecność węglowodanów spowodowana błędami dietetycznymi, popełnianymi przez rodziców/opiekunów chorych dzieci w związku z koniecznością wyrównania dużego zapotrzebowania energetycznego, występującego w przebiegu chorób onkologicznych z jednoczesnym złym samopoczuciem dziecka i często współistniejącymi zaburzeniami smaku,

effects of chemotherapeutics are said to depend on tooth developmental stages. Chemotherapeutics are known to disturb odontogenesis, leading to disorders of structure or tooth mineralisation. Therefore, congenital anomalies may result from direct drug action on odontoblasts and indirect drug action, through early chemotherapy complications. Histopathological examinations reveal that chemotherapy mainly causes quantitative changes in mineralised dental tissues, but it can also lead to qualitative changes. In a study on rats receiving vincristine and vinblastine intravenously together with other chemotherapeutics, Greaves established that dentine presented growth lines correlated to chemotherapeutic administration.<sup>72</sup> The dentine of patients who underwent multidrug chemotherapy presented irregular lines, most probably resulting from the impairment of odontoblast production of collagen matrix.<sup>72-77</sup> This suggests that chemotherapeutics impair the dental pulp functions. Chemotherapy most probably delays the development of Hertwig's epithelial root sheath, as established in a study on rats.<sup>77</sup> Chemotherapeutics may also impair enamel creation since odontoblasts have to create primary dentine before ameloblasts start to deposit enamel. Patients undergoing chemotherapy present temporary odontoblast activity impairment (e.g. resulting from vincristine action) and therefore impaired tooth defense mechanisms.

Oğuz et al. established that chemotherapeutics could more frequently lead to congenital enamel defects in children who underwent chemotherapy, when compared with controls.<sup>78</sup> They stated that chemotherapeutics potentially producing opacities and hypoplasia included vincristine, vinblastine, and cyclophosphamide. However Marec-Berardet et al. did not establish any correlation between the administered drugs and their doses and enamel defects.<sup>77</sup>

The side effects of chemotherapeutic use depend on tooth development stage. The available publications indicate that patients treated with chemotherapeutics in early childhood present, more often than the generally healthy population, hypodontia, microdontia, enamel hypoplasia, and congenital root anomalies, namely their growth

- wzrost podatności szkliwa na czynniki kariogenne, wynikające z bezpośredniego oddziaływania promieni jonizujących na tkanki zęba.<sup>3,6,52-65</sup>

U dzieci w trakcie i po zakończonej terapii obserwowano także dużą dynamikę przebiegu procesu próchnicowego, w krótkim czasie doprowadzającego do powikłań ze strony miazgi zębów. Negatywny wpływ leków cytotoksycznych na tkanki zębów nie jest dokładnie poznany. Wiadomo jednak, że niektóre z nich, zwłaszcza winkrystyna, upośledzają czasowo czynność odontoblastów, i co za tym idzie funkcję obroną miazgi związaną z tworzeniem zębiny.<sup>66</sup> Na modelach zwierzęcych wykazano także negatywny wpływ kolchicyny i winblastyny na proces tworzenia zębiny.<sup>30,38,44,64,67,68</sup>

Skutki oddziaływania chemioterapii na tkanki zębów zależą w dużej mierze od rodzaju stosowanych leków i czasu trwania chemioterapii. Im dłużej prowadzona jest chemioterapia, tym większe ryzyko powstania zmian próchnicowych. Zwiększona podatność tkanek zębów na czynniki kariogenne, przejściowe lub stałe zaburzenie funkcji obronnych miazgi przy obecności czynników kariogennych, osłabionych zdolnościach buforowych i remineralizacyjnych śliny – mogą sprzyjać rozwojowi procesu próchnicowego o ostrym przebiegu.<sup>67,69</sup>

Erozja zębów (ang. *dental erosion*) jest skutkiem powierzchniowej utraty zmineralizowanych tkanek zęba spowodowanej ich rozpuszczaniem przez kwasy lub chelacji. Uszkodzenie zębów następuje poprzez kontakt z kwasami pochodzenia zarówno zewnętrznego, jak i wewnętrznego. Występującym w przebiegu chemioterapii wymiotom towarzyszy zmniejszenie ilości wydzielanej śliny i obniżenie jej właściwości buforujących. Czynniki te mogą być przyczyną powstawania erozji zmineralizowanych tkanek zęba w tej grupie pacjentów.<sup>70</sup>

## II. Powikłania odległe

U pacjentów, którzy przebyli chemioterapię w dzieciństwie obserwuje się częstsze niż w ogólnej populacji występowanie nieprawidłowości rozwojowych zębów i wady zgryzu.

inhibition and premature closure (Cordova et al., Höltta et al., Cubucku et al.).<sup>68,72-74,79</sup> The younger the patient commencing chemotherapeutic treatment, and the earlier the stage of tooth germ development, the more serious the dental congenital disorders. Chemotherapy administered before the age of three years may lead to microdontia and even premolar or second molar agenesis, as their crowns are formed at that stage and their mineralisation only starts between 2-3 years of age. The side effects of chemotherapeutics are less severe in first molars or incisors as their developmental stage is more advanced. According to publications, root resorption is the most common congenital defect.<sup>79</sup> Missing tooth germs or microdontia occur slightly less often.<sup>72</sup> Nishimura et al. established that there existed a strong correlation between the age of onset of treatment and the prevalence of congenital tooth defects. Patients under the age of 11.8 years most often presented tooth resorption. Those aged 8 years and older did not present microdontia or tooth agenesis. This group only presented root resorption.<sup>80</sup>

Patients who underwent chemotherapeutic treatment in childhood usually present various concurrent congenital tooth defects. They also present taurodontic teeth, enlarged pulp chambers, and supernumerary teeth.<sup>72-75,80-83</sup>

Most studies featuring the impact of respective drugs on tooth development were conducted on animals. Höltta concluded (in a study on hamsters) that the respective drugs hindered odontoblast and ameloblast function only during their administration.<sup>75</sup>

Table 1 presents the impact of some chemotherapeutics on tooth development, according to selected authors (studies on animals).

The only studies assessing the impact of chemotherapeutics on human tooth germ development are the experiments of Jons et al. on third molars. Four men aged 18-20 years had at least two of their third molars removed. Doxorubicin was administered to pulp at extraction and then the pulp was gently removed and cultured *in vitro*. Researchers established that the count of live pulp cells and fibroblasts decreased after a dose between  $10^{-6}$  and  $10^{-7}$  mol/L of the drug

Mimo poszerzającej się wiedzy dotyczącej czynników determinujących prawidłowy rozwój zębów, etiologia zaburzeń rozwojowych wciąż nie jest całkowicie wyjaśniona. Wiadomo jednak, że wady rozwojowe zębów są skutkiem działania różnych czynników (genetycznych, epigenetycznych i środowiskowych), które mogą ujawnić się w tych samych lub różnych etapach rozwoju zęba i zaburzać odontogenezę na różnych poziomach (molekularnym, komórkowym, tkankowym). Wśród środowiskowych czynników, które mogą zaburzać przebieg procesu odontogenezy wymienia się, m. in. choroby gorączkowe, zaburzenia metaboliczne i hormonalne, niedożywienie oraz chemioterapię przeciwnowotworową. Wszystkie mogą towarzyszyć chorobie nowotworowej i jej terapii.

W piśmiennictwie niewiele jest opracowań dotyczących wpływu samej chemioterapii nieskojarzonej z radioterapią na rozwój zawiązka zęba i powstawanie zaburzeń rozwojowych. Ze względu na stosowanie programów chemioterapii składających się z kilku leków cytotoksycznych brak jest doniesień o wpływie poszczególnych leków na proces odontogenezy. Uważa się, że efekty działań cytostatyków zależą od fazy rozwojowej uzębienia. Jak wiadomo, leki cytotoksyczne mogą zaburzać przebieg odontogenezy, prowadząc do zaburzeń struktury lub mineralizacji tkanek zębów. Nieprawidłowości rozwojowe mogą więc być efektem bezpośredniego działania leku na odontoblasty i pośredniego – poprzez powikłania wczesne chemioterapii. Badania histopatologiczne ujawniły, że chemioterapia powoduje głównie zmiany ilościowe w zmineralizowanych tkankach zęba, ale może powodować także zmiany jakościowe. Greaves w badaniach przeprowadzonych na szczurach, które dożylnie otrzymywały winkrystnę oraz winblastynę w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi stwierdził istnienie w zębinie linii przyrostowych skorelowanych z czasem podawania cytostatyków.<sup>71</sup> W zębinie pacjentów, którzy poddani byli wielolekowej chemioterapii, zauważono linijne nieprawidłowości, będące najprawdopodobniej efektem zaburzeń w wydzielaniu przez odontoblasty macierzy kolagenowej.<sup>72-77</sup> Sugeruje to działanie upośle-



**Table 1.** The impact of respective chemotherapeutics on tooth development (study on animals)

Drug	First author, year of publication	Side effects
(actinomycin D)	<i>Lyaruu</i> 1997	Leads to the death of pre-odontoblasts and therefore impacts dentine and enamel production.
Cyclophosphamide (CTX)	<i>Höltta</i> 2005, 2002 <i>Hsieh</i> 2011 <i>Nemeth</i> 2013	The degree of congenital tooth disorders depends on drug dose; mandibular incisors are the most sensitive to its toxic action. Low doses may reduce dentin thickness or pulp chamber size; higher doses may disturb root growth, however only during drug administration.
Vincristine and vinblastine (VCR, VBL)	<i>Höltta</i> 2005, 2002	Impacts the shape of ameloblasts and pre- and odontoblasts. High doses lead to a decrease in odontoblast cell number and disturb dentine production. The drug toxic action stops 60 days after treatment completion.
Doxorubicin	<i>Höltta</i> 2005	Leads to the destruction of pre-odontoblasts, delays dentine regeneration, causes the development of teeth smaller than normal, decreases dentine production. High doses disturb mineralisation.
Methotrexate (MTX)	<i>Höltta</i> 2005	The highest doses at the lowest dilutions lead to a reduction in cell mass, however not to histologic modifications.
5-Fluorouracil (5-FU)	<i>Höltta</i> 2005	High doses lead to the death of inner enamel epithelium cells and minor dentin structure disorders.

administered on day 1 and 3, and the cell count was considerably reduced on day 5 and 7 after drug administration. The pulp cells presented calcifications after 21 days. However, fibroblasts did not present any calcifications.<sup>76</sup> This may explain a more frequent occurrence of dentinoma in patients who underwent oncological treatment.

## Conclusion

The introduction of multidrug chemotherapy some 25 years ago guaranteed a huge progress in neoplasm treatment in children. However, intensive anti-neoplastic treatment in children causes early and late oral complications. Therefore, their monitoring, during and after treatment, is necessary to obtain the information required to establish effective treatments carrying minimal side effect risks. Constant dental care, limiting the negative impact of chemotherapeutics on oral health, is also crucial.

dzające funkcje miazgi zębów przez cytostatyki. Chemioterapia prawdopodobnie opóźnia rozwój pochewki Hertwiga – wykazały to badania na szczurach.<sup>77</sup> Stosowanie cytostatyków może upośledzać również tworzenie się szkliwa, ponieważ warunkiem podjęcia czynności wydzielniczej przez ameloblasty jest wytworzenie pierwszej warstwy zębiny przez odontoblasty. U osób w trakcie terapii czasowe upośledzenie czynności odontoblastów (np. wskutek działania winkrystyny) zmniejsza właściwości obronne zęba.

Według *Oğuz* i wsp. leki cytotoksyczne mogą być przyczyną częstszego występowania nieprawidłowości rozwojowych szkliwa u dzieci po przebytej chemioterapii w porównaniu do grupy kontrolnej.<sup>78</sup> Wśród cytostatyków, które mogą mieć wpływ na powstawanie zmętnień i hipoplazji wymienili winkrystynę, winblastynę oraz cyklofosfamid. Natomiast *Marec-Berard* i wsp. nie stwierdzili korelacji pomiędzy stosowanymi lekami i ich dawkami a występowaniem wad szkliwa.<sup>77</sup>

Efekty niekorzystnych działań cytostatyków zależą od fazy rozwojowej uzębienia. Dostępne badania pokazują, że u dzie-

ci leczonych lekami przeciwnowotworowymi we wczesnym dzieciństwie częściej niż w populacji ogólnej występują: hipodoncja, mikrodoncja, hipoplazja szkliwa, zaburzenia rozwojowe korzeni, polegające głównie na zahamowaniu ich wzrostu i przedwczesnym zamykaniu (Cordova i wsp., Höltta i wsp., Cubucku i wsp.).<sup>68,72-74,79</sup> Im młodszy pacjent w momencie rozpoczęcia leczenia cytostatykami i im wcześniejszy etap rozwoju zawiązka zęba, tym poważniejsze zaburzenia rozwojowe zębów. Chemioterapia stosowana przed ukończeniem trzeciego roku życia dziecka może być przyczyną mikrodoncji, a nawet agenezji zębów przedtrzonowych lub drugich trzonowych, ponieważ w tym czasie formowane są dopiero ich korony, a mineralizacja rozpoczyna się między 2 a 3 rokiem życia. W przypadku pierwszego zęba trzonowego lub zębów siecznych skutki działania leków cytotoksycznych będą mniej nasilone ze względu na bardziej zaawansowane stadium rozwojowe zęba. Według piśmiennictwa najczęściej spotykaną nieprawidłowością rozwojową dotyczącą zębów jest skrócenie korzeni zębów.<sup>79</sup> Nieco rzadziej spotyka się brak zawiązka zęba lub mikrodoncję.<sup>72</sup> Według Nishimura i wsp. istnieje silna korelacja między wiekiem rozpoczęcia leczenia a częstością występowania zaburzeń rozwojowych zębów. U pacjentów leczonych w wieku poniżej 11,8 lat najczęściej obserwowano skrócenie korzenia. U leczonych powyżej ósmego roku życia nie odnotowano mikrodoncji lub agenezji zębów. W grupie tej występowało tylko skrócenie korzenia.<sup>80</sup>

U osób, które były leczone lekami cytotoksycznymi w dzieciństwie zwykle obserwuje się jednocześnie występowanie różnego rodzaju nieprawidłowości rozwojowych zębów. Obserwowano także zęby taurodontyczne, powiększone komory zębów oraz obecność zębów nadliczbowych.<sup>72-75,80-83</sup>

Większość badań dotyczących wpływu poszczególnych leków na rozwój zęba przeprowadzona była na zwierzętach. Według Höltta (ba-

dania na chomikach) poszczególne leki zaburzają funkcję odontoblastów i ameloblastów tylko w momencie ich stosowania.<sup>75</sup> Wpływ niektórych cytostatyków na rozwój zębów według wybranych autorów (badania na zwierzętach) przedstawiono w tabeli 1.

Jedynymi badaniami oceniającymi wpływ leków cytotoksycznych na rozwój zawiązków zębów ludzkich są doświadczenia Jonsa i wsp. przeprowadzone na trzecich zębach trzonowych. U czterech mężczyzn w wieku 18-20 lat usunięto minimum dwa trzecie zęby trzonowe. W trakcie ekstrakcji do miazgi zębów podano dokso-rubicynę, następnie miazga została delikatnie usunięta i hodowana *in vitro*. Badacze stwierdzili zmniejszenie liczby żywych komórek miazgi i fibroblastów po podaniu dawki  $10^{-6}$  do  $10^{-7}$  mol/L leku w 1 i 3 dniu oraz znaczną redukcję tych komórek w 5 i 7 dniu od podania leku. Po 21 dniach zaobserwowano ogniska wapnienia w komórkach miazgi. Nie stwierdzono natomiast takich ognisk w fibroblastach.<sup>76</sup> Tłumaczy to może częstsze występowanie zębiniaków u pacjentów po leczeniu onkologicznym.

## Podsumowanie

Dzięki wprowadzeniu wielolekowej chemioterapii w ostatnim ćwierćwieczu nastąpił ogromny postęp w leczeniu chorób nowotworowych u dzieci. Intensywne leczenie przeciwnowotworowe u dzieci, niestety, nadal jest obciążone występowaniem wczesnych oraz odległych powikłań w jamie ustnej. Konieczne jest ich monitorowanie w trakcie i po zakończeniu chemioterapii, które dostarczy informacji niezbędnych w opracowywaniu skutecznych, o zminimalizowanym ryzyku działań niepożądanych, schematów leczenia. Niezbędna jest również stała opieka stomatologiczna pozwalająca na ograniczanie negatywnego wpływu cytostatyków na poszczególne elementy jamy ustnej.

## References

1. *Staliorova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatch P*: International Classification of Childhood Cancer, third edition. Cancer 2005; 103: 1457-1467.
2. *Kowalczyk J*: Epidemiologia nowotworów dziecięcych. In: *Krawczyk J*, editor. Wprowadzenie do onkologii i hematologii dziecięcej. Warszawa: Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego; 2011. p. 5-13.
3. *Dembowska-Bagińska B*: Ocena stanu zdrowia oraz problemów psychospołecznych dzieci i młodzieży po leczeniu złośliwych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. Praca habilitacyjna IPCZD. Warszawa: Klinika Onkologii IPCZD; 2008.
4. *Stiller CHA*: Epidemiology and genetics of childhood cancer. Oncogene 2004; 23: 6429-6444.
5. *Dembowska-Bagińska B, Filipek I, Olczak-Kowalczyk D*: Odległe następstwa leczenia nowotworów ośrodkowego układu nerwowego u dzieci. In: *Perek D, Roszkowski M*, editors. Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego u dzieci. Diagnostyka i leczenie. Warszawa: Wydawnictwo Fundacja NEURONET; 2006. p.163-182.
6. *Kowalczyk JR*: Epidemiologia nowotworów u dzieci. In: *Chybicka A, Sawicz-Birkowska K*, editors. Onkologia i hematologia dziecięca. Warszawa: PZWL; 2011. p. 3-8.
7. *Stachowicz-Stencel T, Stefanowicz J, Bień E, Balcerska A*: Odległe następstwa leczenia nowotworów złośliwych u dzieci. Forum Med Rodz 2009; 6: 485-493.
8. *Perek D*: Choroby nowotworowe. In: *Kubicka K, Kawalec W*, editors. Pediatria. Warszawa: PZWL; 2008. p. 428-459.
9. *Krawczyk JR*: Historia onkologii dziecięcej w Polsce w latach 1996-2006 Med. Wieku Rozw 2006; 3(supl 1): 29-33.
10. *Krawczyk J*: Dziecko po intensywnej chemioterapii-zasady postępowania. Przew Lek 2000; 5: 72-74.
11. *Szczepanek J, Styczyński J, Haus O, Tretyn A, Wysocki M*: Postępy w kierunku molekularnej klasyfikacji nowotworów u dzieci. Postępy Hig Med Dosw (online) 2008; 62: 222-240.
12. *Adamowicz-Drożyńska E, Balcerska A, Iżycka-Świerzeńska E*: Historia leczenia nowotworów u dzieci Forum Med Rodz 2009; 3: 64-70.
13. *Wachowiak J*: Hematologia i onkologia. In: *Krawczyński M*. Farmakoterapia dzieci i młodzieży. Warszawa: PZWL; 2009. p.260-280.
14. *Olczak-Kowalczyk D, Perek D, Daszkiewicz M, Adamowicz-Klepalska B, Dembowska-Bagińska B, Daszkiewicz P*: Problemy stomatologiczne u dzieci z chorobami nowotworowymi. Doświadczenia własne. Nowa Stomatol 2003; 4: 175-179.
15. *Kurt BA, Armstrong GT, Cash DK, Krasin MJ, Morris EB, Spunt SL, et al*: Primary care management of the childhood cancer survivor. J Pediatr 2008; 158: 458-466.
16. *Marciniak-Stepniak P*: Historia leczenia nowotworów wieku dziecięcego. Now Lek 2008; 77: 373-376.
17. *Dale CD*: Leczenie neutropenii wywołanej chemioterapią przy użyciu czynników stymulujących wzrost kolonii. Onkol Prakt Klin 2005; 1: 49-53.
18. *Skowronek J*: Rola krwiotwórczych czynników wzrostowych w leczeniu neutropenii wywołanej chemioterapią i radioterapią nowotworów. Współcz Onkol 1999; 4: 152-153.
19. *Tesfa D, Gelius T, Sander B, Kimby E, Fadeel B, Palmblad J, et al*: Late-onset neutropenia associated with rituximab therapy: evidence for a maturation arrest at the (pro)myelocyte stage of granulopoiesis. Med Oncol 2008; 25: 374-79.
20. *Durnaś B, Dzierżanowska D*: Zakażenia u pacjentów onkologicznych z neutropenią – etiologia, diagnostyka mikrobiologiczna, leczenia. Wiad Lek 2006; 59: 7-8.
21. *Olczak-Kowalczyk D, Roszkowska-Blaim M, Pańczyk-Tomaszewska M, Dąbkowska M, Swoboda-Kopeć E, Pyrżak B, et al*: Candida spp. in oral cavity of children with immunodeficiencies. In: *Contreras F, Fuentes P*, editors. Candidiasis epidemiology, symptoms, treatment options. New York: Nova Biomedical; 2013. p.117-146.
22. *Niedźwiecki M*: Etiologia, przyczyny i diagnostyka grzybic narządowych. Opieka Palit Dziec 2009; 17: 197-199.
23. *Ball K, Sweeney MP, Baxter WP, Bagg J*: Fluconazole sensitivities of Candida species isolated from the mouth terminally ill cancer patients. Am J Hosp Care 1998; 15: 315-319.
24. *Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, Ariyawardana A, D'Amato-Palumbo S, Fischer DJ, et al*: A systematic review of oral fungal infections in patients

- receiving cancer therapy. Support Care Cancer 2010; 18: 985-992.
25. Soysa NS, Samaranayake LP, Ellepola ANB: Cytotoxic drugs, radiotherapy and oral candidiasis. Oral Oncol 2004; 40: 971-978.
  26. Scully C, El-Kabir M, Samaranayake LP: Candida and oral candidosis. A review Crit Rev Oral Biol Med 1994; 5: 125-157.
  27. Sitheequ AM, Samaranayake LP: Chronic hyoerplastic candidosis/candidiasis (candidial leukoplakia). Crit Rew Oral Biol Med 2003; 14: 253-267.
  28. Wypych A, Gadomski A, Matysiak M: Zapalenie jamy ustnej u dzieci, z uwzględnieniem pacjentów w trakcie terapii przeciwnowotworowej. Nowa Med 2007; 113-117.
  29. Simon K, Dziemianko I: Obraz kliniczny zakażeń Herpes viridae w stanach obniżonej odporności– u chorych po przeszczepach szpiku kostnego i narządów mięszkowych. Prz Epidemiol 2003; 58: 289-297.
  30. Lalla RV, Peterson DE, Brennen MT, Schubert MM: Oral toxicity. In: Perry MC, editor. The chemotherapy source book. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2008. p.114-153.
  31. Łysawa W: Chemioterapia w leczeniu choroby nowotworowej, a jej neurotoksyczność. Anest Ratow 2009; 3: 80-87.
  32. Borowski B: Prevention of oral mucositis in patient treated with high dose chemotherapy and bone marrow transplantation; a randomised controlled trial comparing two protocols of dental care: Eur J Cancer B Oral Onkol 1994; 30B: 93-97.
  33. Sonis ST, Costello KA: A database for mucositis induced by cancer chemotherapy: Oral Oncol Eur J Cancer 1995; 31B: 258-260.
  34. Chrustowicz Ł, Brzezińska-Błaszczak E: Rola IgA śliny w chorobach jamy ustnej– przegląd piśmiennictwa. Czas Stomatol 2006; 58: 581-524.
  35. Mansson-Rahemtulla B, Techanitisswad T, Rahmetulla F, McMillan TO, Bradley EL, Wahlin YB: Analyses of salivary components in leukemia patients receiving chemotherapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992; 73: 35-46.
  36. Leppert W: Leczenie objawów ze strony przewodu pokarmowego u chorych w medycynie paliatywnej. Now Lek 2011; 80: 4757.
  37. Epstein B, Tsang AHF, Warkentin D, Ship JA: The role of salivary in modulating chemotherapy– induced oropharyngeal mucositis: A review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 2002; 94: 39-44.
  38. Kozarzewska M, Daszkiewicz M, Olczak-Kowalczyk D, Dembowska-Bagińska B: Zmiany patologiczne w jamie ustnej u pacjentów poddanych terapii przeciwnowotworowej. Nowa Stomatol 2009; 3: 59-63.
  39. Drabarczyk-Nasińska M: Zapobieganie zmianom w jamie ustnej towarzyszącym chemioterapii nowotworowej i ich leczenia Mag Stomatol 2004; 2: 18-20.
  40. Petkiewicz B, Jastrzębska I, Jamrogiewicz R: Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej jako powikłanie w chemioterapii nowotworów: Dent Med Probl 2012; 49: 69-77.
  41. Chen CF, Wang RH, Cheng SN, Chang YC: Assessment of chemotherapy-induced oral mucositis wiyh cancer. J Pediatr Oncol Nurs 2004; 12: 33-39.
  42. Pels E: Oral mucositis in children suffering acute leukemia. Contemp Oncol 2012; 16: 12-15.
  43. Vasconcelos NPS, Caran EMM, Lee ML, Lopes NNF, Weiler RME: Dental maturity assessment in children with acute lymphoblastic leukemia after cancer therapy. Foren Scien Inter 2009; 184: 10-14.
  44. Sonis ST: Pathobiology of oral mucositis. Semin Oncol Nurs 2004; 20: 11-15.
  45. Hamerlak Z, Banach J: Wyniki leczenia ciężkich zapaleń jamy ustnej u dzieci chorych na ostre białaczki i chłoniaki złośliwe. Dent Med Probl 2004; 41: 687-694.
  46. Bendyk-Szeffer M, Łagocka R, Buczkowska-Radlińska J: Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej związane z cykliczną standardową chemioterapią– przegląd piśmiennictwa. J Stoma 2011; 64: 341-354.
  47. Borgman A, Emminger W, Emminger-Schmidmeierw, Peters C, Gatterer-Menz I, et al.: Influence of fractionated total body irradiation on mucosal toxicity in intensified conditioning regimens, for autologous bone marrow transplantation in pediatric cancer patients. Clin Pediatr 1994; 206: 299-302.
  48. McCarthy GM, Awde D, Ghandi H, Vincent M: Risk factors with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracyl: Oral Oncol. 1998; 34: 484-490.
  49. Cheng KKF, Chang M, Yuen M: Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: a randomized crossver trial comparing two protocols oral care. Eur J Cancer 2004; 40: 1208-1216.
  50. Redding SW: Cancer therapy-related oral mucosi-



- tis: J Dent Educ 2005; 69: 919-929.
51. *Raberi Durlacher JE, Elad S, Barasch A*: Oral mucositis: Oral Oncol 2010; 46: 452-456.
  52. *Olczak-Kowalczyk D, Daszkiewicz M, Daszkiewicz P, Kowalczyk W, Dembowska-Bagińska B, Perek D*: Wyprane problemy stomatologiczne u pacjentów poddanych terapii przeciwnowotworowej na podstawie klasyfikacji CTCAE v3.0 Część I: Stomatol Współcz. 2007; 1(supl): 20-27.
  53. *Olczak-Kowalczyk D, Daszkiewicz M, Daszkiewicz P, Kowalczyk W, Dembowska-Bagińska B, Perek D*: Wyprane problemy stomatologiczne u pacjentów poddanych terapii przeciwnowotworowej na podstawie klasyfikacji CTCAE v3.0 Cz. II. Stomatol Współcz 2007; 13: 30-37.
  54. *Olczak-Kowalczyk D, Adamowicz-Klepalska B, Kowalczyk W*: Implikacje wybranych chorób ogólnych w jamie ustnej u dzieci i młodzieży. Część 1. Zmiany patologiczne tkanek zębów. Stand Med 2009; 6: 10-15.
  55. *Dembowska-Bagińska B*: Odległe następstwa kompleksowego leczenia dzieci z chorobą nowotworową Stand Med 2001; 7/8: 45-51.
  56. *Olczak-Kowalczyk D, Dembowska-Bagińska B, Krasuska-Sławińska E*: Potrzeby w zakresie leczenia choroby próchnicowej u dzieci niepozostających pod stałą opieką stomatologiczną po zakończeniu terapii przeciwnowotworowej. Dent Med Probl 2010; 47: 297-303.
  57. *Olczak-Kowalczyk, Daszkiewicz M, Adamowicz-Klepalska B, Mielnik-Błaszczak M, Dembowska-Bagińska B, Perek D*: Stan uzębienia i higiena jamy ustnej u dzieci po przebytej terapii przeciwnowotworowej. Ann Acad Med Gedan 2004; 34: 237-255.
  58. *Pels E, Mielnik-Błaszczak M*: Oral hygiene in children suffering from acute lymphoblastic leukemia living in rural and urban regions. Ann Agric Environ Med 2012; 19: 529-533.
  59. *Lautirino D, Petrucci M*: Decayed, missing and filled teeth index and dental anomalies in long-term survivors leukemic children; A prospective controlled study. Med Oral Patol Cir Bucal 2012; 17: 977-980.
  60. *Anzer U, Shiggaon N*: Oral health status of children with acute leukemia undergoing chemotherapy. Indian J Dent Research 2013; 24: 523-526.
  61. *Pels E, Mielnik-Błaszczak M*: State of oral hygiene and levels of selected salivary parameters in children with acute lymphoblastic leukemia. Pol J Environ Stud 2007; 16: 114-117.
  62. *Lopez BC, Esteve CG, Perez MGS*: Dental treatment in the chemotherapy patient J Clin Exp Dent 2011; 3: 31-41.
  63. *Hegde AM, Joshi S, Rai K, Shetty S*: Evaluation of oral hygiene, status, salivary characteristics and dental caries experience in acute lymphoblastic leukemia. J Clin Pediatr Dent 2011; 35: 319-323.
  64. *Ayşar A, Elli M, Darka O, Pinarli G*: Long-term of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood cancer survivors. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007; 104: 781-789.
  65. *Cubukcu C, Gunes AM*: Caries experience of leukemic children during intensive course of chemotherapy. J Clin Pediatr Dent 2007; 32: 155-158.
  66. *Macleod RI, Welbury RR, Soames JV*: Effects of cytotoxic chemotherapy on dental development. J Royal Soc Med 1987; 80: 207-209.
  67. *Krasuska-Sławińska E, Olczak-Kowalczyk D, Daszkiewicz M, Dembowska-Bagińska B*: Rodzaje zabiegów dentystycznych wykonywanych u dzieci z chorobami nowotworowymi w znieczuleniu ogólnym. Stomatol Współcz 2011; 2: 8-14.
  68. *Ayşar A, Elli M, Darka O, Pinarli G*: Pediatr Blood Cancer 2009; 53: 361-365.
  69. *Nunn JH, Welbury RP, Gordon PH, Kernahan J, Craft AW*: Dental caries, and dental abnormalities in children treated by chemotherapy for malignant disease: a study I North England INT. J Paediatr Dent 1991; 1: 131-135.
  70. *Rusyan E*: Etiologia i czynniki modyfikujące erozję zębów. Nowa Stomatol 2003; 1: 33-36.
  71. *Greaves P*: Mouth and Oropharynx. In: *Greaves P*, editor. Histopathology of precinical toxicity studies. San Diego: AP; 2012. p. 325-332.
  72. *Höltta 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 Transpl 2002; 29: 121-127.
  73. *Höltta P, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala UM, Wolf J, Nystrom M, Hovi L*: Agenesis and microdontia of permanent teeth as late adverse effects after stem cell transplantation in young children. Cancer 2005; 103: 181-191.
  74. *Höltta P*: Developmental dental defects in children who reside by river polluted by dioxins and furans. Arch Environ Health 2001; 56: 522-528.
  75. *Höltta P*: Developmental aberrations of permanent teeth after high-dose anticancer therapy in chil-

- dhoo. Rozprawa doktorska. Helsinki; Helsinki University Printing House; 2005.
76. Jones TE, Henderson JS, Jahnson RB: Effects of doxorubicin on human dental pulp cells in vitro. *Cell Biol Toxicol* 2005; 21: 207-214.
77. Marec-Berard P, Chaux-Bodard AG, Langrange H, Gourmet R, Bergeron C: Long-term effects of chemotherapy on dental status in children treated for nephroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2005; 22: 581-588.
78. Oğuz A, Cetiner S, Karadeniz C, Alpaslan G, Alpaslan C, Pinarli G: Long-term effects of chemotherapy on orodental structures in children with non-Hodkin's lymphoma. *Eur J Oral Sci* 2004; 112: 8-11.
79. Cubucku CE, Sevinir B, Ercan I: Didtarbend dental development of permanent teeth in children with solid tumors and lymphas. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58: 80-84.
80. Nishimura S, Inada H, Sawa Y, Ishikawa H: Risk factors to cause of tooth anomalies in chemotherapy of paediatric cancers. *Eur J Cancer Care* 2013; 22: 353-360.
81. Najafi SH, Tohidastakrad J, Momenbeitollahi J: The long-term effects of chemo radiotherapy on oral health and dental development in childhood cancer. *J Dent* 2011; 8: 39-43.
82. Hwang SY, Yoon RK: Developmental dental defects linked with chemotherapy: a case report. *J Clin Pediatr Dent* 2011; 35: 309-133.
83. Duggal MS: Root surface areas in long-term survivors of childhood cancer. *Oral Oncol* 2003; 39: 178-183.

Address: 04-730 Warszawa, Al. Dzieci Polskich 20

Tel.: +4822 8151315

e-mail: e.krasuska@czd.pl

Received: 12<sup>th</sup> February 2015

Accepted: 11<sup>th</sup> May 2015