

Gyermekkorban alkalmazott kemoterápiás kezelések késői orális manifesztációi

Doktori tézisek

dr. Németh Orsolya

Semmelweis Egyetem
Patológiai tudományok Doktori Iskola



Témavezető:	Dr. Garami Miklós Igor egyetemi docens, PhD
Hivatalos bírálók:	Dr. Oláh Éva egyetemi tanár, MTA doktora Dr. Németh Zsolt egyetemi docens, Ph.D.
Szigorlati bizottság elnöke:	Dr. Dobó Nagy Csaba egyetemi tanár, Ph.D.
Szigorlati bizottság tagjai:	Dr. Vágó Péter egyetemi docens, Ph.D. Dr. Szeberényi Júlia egyetemi tanársegéd, Ph.D.

BUDAPEST
2014

1. BEVEZETÉS

A gyermekkori rosszindulatú megbetegedések életkorra standardizált incidenciája az elmúlt években lassú, de folyamatos emelkedést mutatott világszerte. A múlt század közepén a daganatos megbetegedések prognózisa rendkívül rossz volt, a leukaemiás gyermekek szinte kivétel nélkül meghaltak.

Az új protokollok kidolgozásának és a kemoterápiás szerek fejlődésének köszönhetően a gyermekkori daganatos betegségek gyógyulási rátája ugrásszerűen megnőtt a múlt századhoz képest, de még a közel 80%-os 5 éves túlélési ráta ellenére is a vezető halálokok között a 2. helyen szerepelnek.

Az onkofarmakológiában, ahogy a tumorok hisztogenezise és a tumorprogresszió pathobiológiai folyamatai ismertté váltak, számos molekuláris támadáspontú hatóanyagra lett szükség.

A géinstabilitás, klónváltás, mutációk ismétlődése és a heterogenitás, a gyógyszerek kis hatékonysága, rezisztencia kifejlődése és a toxikus mellékhatások most is döntően meghatározzák a sikeres daganatterápiát.

A különböző daganatos elváltozásokat a megfelelő és nemzetközileg folyamatosan kontrollált protokollok alapján látják el, melyek azonban nem „kőbe vésett” szabályok szerint működnek! A folyamatos és legújabb molekuláris onkológiai kutatási eredmények és kísérletek tapasztalatai alapján állandóan módosítják azokat, így válhatnak eredményessé a daganatok elleni harcban.

A megfelelő terápiás eljárás kiválasztásakor sok szempontot kell figyelembe vennie az onkológusnak: a daganat típusát, lokalizációját, kiterjedését, a daganat biológiai tulajdonságait, a daganat növekedésének ütemét, terjedésének várható jellegét és nem utolsósorban a sugár- vagy kemoterápia iránti rezisztenciát valamint a beteg életkorát. Ezeken kívül a gyermek egészségi állapotára vonatkozó összes adat befolyásolja a kezelés kiválasztását és kimenetelét.

A hatékony kezelések és az ötéves össztúlélés nagyobb mértékű emelkedése hozta magával, hogy a XXI. század első évtizedében már minden 715. fiatal felnőtt valamilyen gyermekkori rosszindulatú daganat túlélője.

Mindennek következményeként jelentősen több késői mellékhatással kell számolnunk. A mellékhatások időben történő felismerése és rehabilitációja a gyógyult gyermekek és családjaik megfelelő életminőségének és társadalmi visszailleszkedésének alapvető feltétele.

A kemoterápiás szerek nem csak a daganatos sejtek sejthalálához vezetnek, hanem az egészséges sejtekre, különösen a gyorsan osztódó sejtekre (csontvelő, gastrointestinalis rendszer sejtjei, stb.) is hatást gyakorolnak. A kezelések kezdetekor fellépő azonnali, nem kívánt hatásokat nagyon jól ismerjük. A daganatellenes terápia befejezését követően évekkel vagy akár évtizedekkel később is fel-felbukkanhat olyan tünet, amit visszavezethetünk a kezelésig, és a terápia során kapott kemoterápiás szer mellékhatásának tekinthetünk.

A fogfejlődés a magzati élet 6. hetében kezdődik és az extrauterin élet 21. évéig is tarthat, így nemcsak az intrauterin, hanem a postnatalis ártalmak is súlyos fejlődési rendellenességeket hozhatnak létre. A fogváltás időszakát megelőző négy év, a legfontosabb és egyben a legkritikusabb is a maradó fogak fejlődését tekintve. Az ebben az időszakban kapott kemoterápia a gyorsan osztódó ameloblastokra és odontoblastokra is negatív hatással van: az ameloblast produkció zavarához, a secretoros funkciójának csökkenéséhez, membrán permeabilitás változásához és ezen keresztül a kalcium háztartás felborulásához vezethet. A leggyakrabban előforduló eltérések a zománc rendellenességek, dentin eltérések, anodontia, hypodontia, a fogak méretének és alakjának rendellenességei, taurodontismus.

A citosztatikumok akut mellékhatásaként jelentkező hyposalivatio miatt a gyermekek gyakran fogyasztanak cukros és szénsavas üdítőitalokat, melyek miatt a nyál kvalitatív és kvantitatív változásai mellett a szájüregi pH huzamos ideig savas tartományban marad. A kezelés alatt jelentkező orális ulcerációk, mucositis, xerostomia miatt fájdalmassá válhat a szilárd ételek fogyasztása, s így inkább a lepedékképződésnek kedvező puha, pépes táplálékot fogadják el a gyermekek. A fogmosások gyakorisága sajnálatosan csökken és időtartamuk is egyre rövidebbé válik. Ezek a rossz szokások később is megmaradhatnak és fokozhatják a késői mellékhatásokat.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Az irodalomban kevés adatot találtunk arra vonatkozóan, hogy a kizárólag kemoterápiás kezelésben részesült gyermekeknél milyen hosszútávú mellékhatásokkal kell számolni.

1. Célkítűzésünk, hogy adatokat nyerjünk arra vonatkozóan, hogy hogyan alakul a kemoterápiás kezelés után a minimum 5 éve túlélő, a vizsgálat időpontjában 12 éves gyermekek szájhigiénés és parodontális állapota a 12 éves egészséges populációhoz viszonyítva.
2. A maradófogak fejlődésének időszakában kemoterápiás kezelésben részesült gyermekek fogzatának fejlődési rendellenességeinek vizsgálata.
3. A kemoterápiás kezelés után a minimum 5 éve túlélő, a vizsgálat időpontjában 12 éves gyermekek nyugalmi és stimulált kevert nyálszekréciójának hosszútávú minőségi és mennyiségi változásainak összehasonlítása azonos korú egészséges gyermekekkel.
4. A kemoterápiás kezelés után a minimum 5 éve túlélő, a vizsgálat időpontjában 12 éves gyermekek palatinális kismirigy szekréciójának összehasonlítása az azonos korú egészséges gyermekekkel.
5. A kemoterápiás kezelés után a minimum 5 éve túlélő, a vizsgálat időpontjában 12 éves gyermekek DMF-T, DMF-S indexének összehasonlítása az egészséges 12 éves gyermekekkel.
6. A kemoterápiás kezelés után a minimum 5 éve túlélő, a vizsgálat időpontjában 12 éves gyermekek arckoponyai eltérései illetve elmaradásai az egészséges populációhoz képest.

3. MÓDSZEREK

3.1. Vizsgálatban részt vevő személyek

A vizsgálatban 52 rosszindulatú daganatos betegségen átesett gyermek vett részt. Általános fogászati és ortodontiai vizsgálatokra éves onkológiai kontrollvizsgálatuk alkalmával került sor. A 38, $12,2 \pm 0,5$ éves gyermek csak kemoterápiás kezelést kapott 1-5 éves kora között.

A nyálvizsgálat, a kariológiai és parodontális státusz vizsgálat kontroll csoportját 40 12,5 éves (6. osztályos) gyermek (27 fiú, 13 lány) alkotta.

A cephalometriai eredményeket Hasund és Ricketts 12 évesekre vonatkozó értékeivel hasonlítottuk össze.

A vizsgálatához írásos beleegyezésüket adták a szülők, a vizsgálatban résztvevő gyermekek kiskorúsága miatt. A tanulmányt a Magyar Etikai Bizottság (Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság, azaz ETT TUKEB) hagyta jóvá.

3.2. Klinikai vizsgálat

Klinikai vizsgálat alkalmával a vizsgálatban résztvevő személyek fogazati státuszát vettük fel, különös tekintettel a tejfogak és maradó fogak számára, a korona színezeti és nagyságbeli eltéréseire, melyeket egy grafikus program (Dental 4 Office Plus 2007) segítségével rögzítettünk. A funkcionális vizsgálat alkalmával, a nyitó-csukó mozgást, a nyelés módját, nyelv nagyságát ellenőriztük.

A szájhigiénés állapotáról a Greene-Vermillion Index alapján kaptunk képet. A szájhigiénés indexet a plakk (lepedék) (Debris index, DI) és a fogkö indexből (Calculus index, CI) határoztuk meg.

A plakkmennyiséget Silness és Loe alapján határoztuk meg.

DMF-T index meghatározása, azaz szuvas (decayed), hiányzó (missing) és tömött (decayed) fogak és fogfelszínek számának meghatározása a WHO ajánlásainak alapján.

A fogorvosi ellátás indikátora a Dental Care Level (restorative index (RI), ami megmutatja az elátott és ellátatlan szuvas léziók arányát.

Parodontális index meghatározása Ainamo és Mtsai. által meghatározott módszer alapján történt a gyermekeknél használható CPI (Community Periodontal Index) felvételére került sor.

A nyugalmi és stimulált nyálszekréció mérése Sreebny és Mtsai. által meghatározott köptetési módszerrel történt.

A palatinalis nyálszekréció mérésére a nyugalmi és a stimulált nyálszekréció meghatározását követően került sor. A palatinalis nyálszekréció mérése Shern és Mtsai. által meghatározott módszer alapján történt.

A nyál pufferkapacitásának meghatározásához CRT indikátorpapírt használtunk.

A szájüregben leggyakrabban előforduló betegségeket okozó mikroorganizmusok mikrobiológiai vizsgálatát a stimulált nyálból készítettük el.

A klinikai vizsgálatokat és méréseket követően orthopantomogram röntgen-, teleröntgen- és kézfelvételt készítettünk a vizsgálatban résztvevő gyermekekről.

Az orthopantomogram felvételen a fogak számát és azok fejlődési rendellenességeit, valamint számbeli és alakbeli eltéréseit vizsgáltuk. Microdontia, hypodontia, aplasia, macrodontia, hyperodontia, taurodens eltéréseket, gyökéreltéréseket és az elő nem tört fogak számát vizsgáltuk. A dentális kort Demirjian módszerével határoztuk meg (Demirjian et al., 1973).

A teleröntgen kiértékeléseket egy magyar fejlesztésű SMILE for Windows 7 nevű számítógépes programmal (Markella Zsolt, Budapest) végeztük.

A különböző kemoterápiás szerek hatását vizsgáltuk a koponya fejlődésére, ehhez a következő csoportokat állítottuk fel: a gyermek kemoterápiája tartalmazta az adott kemoterápiás szert vagy sem. (Vincristin, Vincristin és Doxorubicin, Methotrexate, Ifosfamid, Platina vegyületek)

3.3. Adatok rögzítése és tárolása (Dental 4. Plus, SMILE)

A fogazati státuszt, a nyálvizsgálatok eredményeit és adatait a Dental 4 Office Plus 2007. (SEC Software Technology & Studio Co Ltd., Budapest, Magyarország) nevű program segítségével rögzítettük. A cephalometriai adatrögzítés és azok elemzése a SMILE for Windows 7 nevű (Markella Zsolt, Budapest, Magyarország) program segítségével történt.

3.4. Adatfeldolgozás és statisztikai elemzések

A Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15.0 verzióját (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) használtuk az adatok elemzéséhez. 5%-os szignifikancia szintet állapítottunk meg.

A szájhigiénés indexek összehasonlításához egymintás T-próbát használtunk. A DMF-T index elemzéséhez kétmintás T-próbát alkalmaztunk, az MT és FT értékek nem normál eloszlást mutatnak, ebben a két esetben Welch próbát alkalmaztunk.

A CPI összehasonlítása χ^2 -próbával történt. Saját adataink és az irodalomban található hasonló vizsgálatok adatainak összehasonlítását variancia analízissel (ANOVA) végeztük.

A nyugalmi és stimulált kevert nyálszekréció összehasonlítása a vizsgált és a kontroll csoportban, valamint a mikrobiológiai vizsgálati eredmények összehasonlítása Student kétmintás- T- próbával és variancia analízissel történt. A palatinalis nyálszekréció összehasonlításánál nem találtunk normál eloszlást a kapott értékeknél, így Mann-Whitney-U-próbával hasonlítottuk össze a két csoport adatait. A pufferkapacitás összehasonlításánál χ^2 -próbát és logisztikus regressziót alkalmaztunk. Spearman-korrelációs vizsgálattal mutattuk ki a nyugalmi, a stimulált kevert nyálszekréció, a palatinalis nyálszekréció, a DMF-T index és a pufferkapacitás közötti összefüggéseket.

A kronológiai és dentális kor összehasonlítása nemek szerint T-próbával történt. A cephalometriás analízisek szög és lineáris értékeinek elemzésénél Student egymintás-T-próbát alkalmaztunk. A különböző kemoterápiás szerek alapján létrehozott csoportok cephalometriás adatainak összehasonlítását Mann-Whitney-U-próbával végeztük.

4. EREDMÉNYEK

Kronológiai és dentális kor változása kemoterápiás kezelésben részesült, 12 éves gyermekeknél

A vizsgálatban résztvevő 38 kemoterápiás kezelésen átesett $12,2 \pm 0,5$ éves gyermek (16 fiú és 22 lány). Átlag életkoruk $4,12 \pm 3$ év a daganatos betegség diagnosztizálásakor, a kemoterápiás kezelés befejezése óta $7,2 \pm 2$ év eltelt átlag idő.

A vizsgálati csoport átlag dentális kora $13,7 \pm 1,3$ év, a lányok átlag dentális kora $13,8 \pm 1,5$ év, a fiúk átlag dentális kora $14,2 \pm 1,1$ év volt.

A kemoterápiás kezelésen átesett gyermekek klinikai és radiológiai vizsgálata során 1217 fogat (1173 maradó és 44 tejfog), a kontroll csoportnál 1051 fogat (1035 maradó és 16 tejfog) vizsgáltunk. A fogak 17,4 %-nál találtunk valamilyen dentális eltérést a kemoterápiás kezelést kapott gyermekeknél. A kemoterápiás kezelésen átesett gyermekek több mint felénél, 93 fog esetében, találtunk gyökérfejlődési eltérést. Microdontiát 31,6%-ban mutattunk ki.

Silness-Löe index értékelése és a OHI értékelése a vizsgált csoportban

A kemoterápiás kezelésen átesett gyermekek 81,5%-ánál találtunk 'soft depositot' (plakkot) a fogakon. Szignifikánsan magasabb OHI-S-t mértünk a vizsgált csoportnál és a plakk index is magasabb értéket mutatott. (I. táblázat)

I. táblázat: A Parodontális állapotra vonatkozó CPI index, a plakk- és fogkőindex a vizsgált és kontroll csoportnál

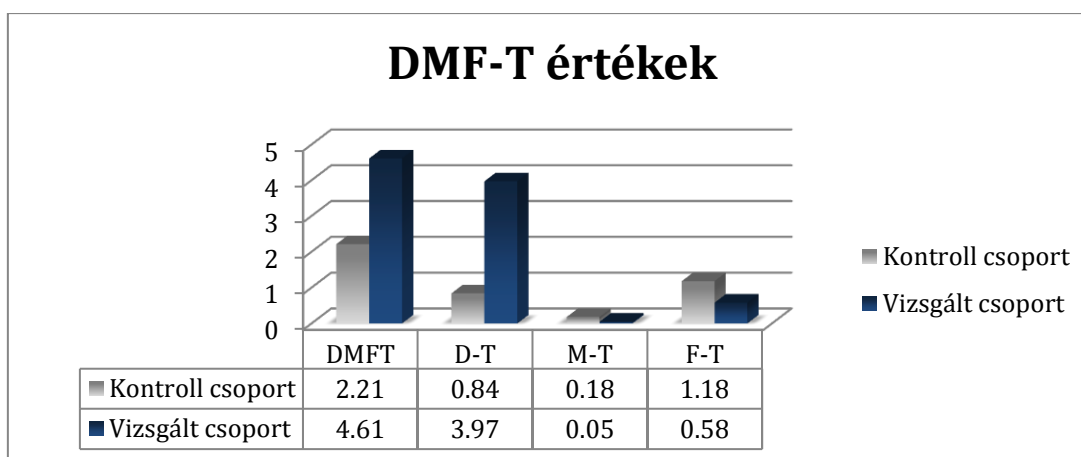
CPI		
Egészséges (%)	52,6	52,5
Vérzés (%)	42,1	40
Vérzés és fogkő (%)	5,3	7,5
OHI-S*	1,53±0,77	0,99±0,78
Debris Index*	1,47±0,71	0,93±0,78
Calculus Index	0,05±0,32	0,08±0,27

Parodontális index értékelése a vizsgált csoportban

A kemoterápiás kezelésben részesült gyermekek 2.11 ± 0.32 sextánsa egészséges, 2.61 ± 0.25 sextánsában találtunk kezdődő gyulladással elváltozásokat és 1.28 ± 0.21 sextánsban több fogat érintő súlyos ínygyulladást figyelhettünk meg. A CPI értékeket tekintve nem találtunk szignifikáns eltérést a vizsgált és kontroll csoport között.

DMF-T értékelése a vizsgált csoportban

A DMF-T index D-T index szignifikánsan magasabb volt a vizsgált csoportnál, mint a kontroll csoportnál (4,61 vs 2,21; 3,97 vs 0,84). Az F-T index viszont szignifikánsan alacsonyabb volt a vizsgált csoportnál (0,58 vs 1,18).

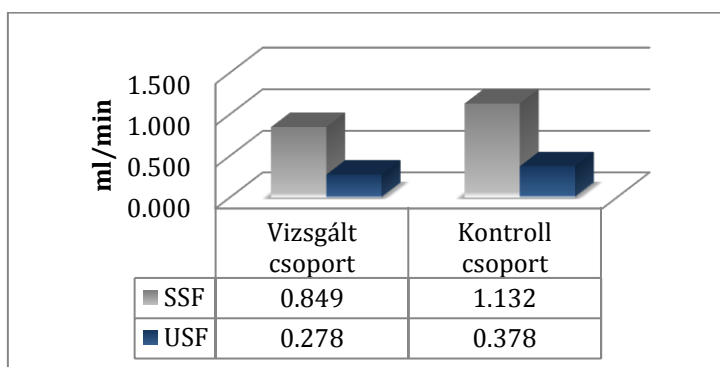


1. ábra DMF-T, D-T, M-T, F-T indexek átlagai a vizsgált és kontroll csoportnál

A kemoterápián átesett gyermekek maradófogakra vonatkoztatott RI 12,8%-os, míg az egészséges kontroll csoportnál 58,2%. A caries mentes gyermekek aránya a két csoportban közel azonos 23,7% és 23,6%. A tömött és szuvas fogak aránya (FT/DT) 6,2-szer alacsonyabb a kemoterápián átesett gyermekeknél, mint az egészséges kontroll gyermekeknél. A RI kemoterápiát kapott gyermekeknél 13%, míg a kontroll csoportnál 58%. A vizsgált csoport caries előfordulási aránya 81,6% volt, a kontroll csoport 77,5%-ához képest.

Nyugalmi és stimulált nyál szekréciójának leíró statisztikája

A vizsgált és kontroll csoportnál a nyugalmi kevert nyálszekréció rátája között szignifikáns eltérést nem találtunk, de a vizsgált csoport 38 gyermekéből 11-nél hyposalivatiot diagnosztizáltunk. A stimulált kevert nyálszekréció szignifikánsan alacsonyabb volt a vizsgált csoportnál, mint az egészséges kontroll csoportnál ($p \leq 0,01$).



2. ábra: A nyugalmi és a stimulált kevert nyálszekréció a vizsgált és kontroll csoportnál

Palatinalis nyál leíró statisztikája

A vizsgált csoport palatinalis kisnyálmirigyszekréciós rátája $1,64 \mu\text{l}/\text{min}/\text{cm}^2$ -val szignifikánsan magasabb ($p < 0,05$) érték, mint a kontroll csoportban, ahol $0,456 \mu\text{l}/\text{min}/\text{cm}^2$ értéket mértünk. A palatinalis nyálszekréció és a stimulált vegyes nyálszekréció aránya a vizsgált csoportban szignifikánsan magasabb értékeket mutatott ($p < 0,001$), mint a kontroll csoportban.

A nyugalmi és stimulált kevert nyálszekréció, a palatinális kisnyálmirigyszekréció, a pufferkapacitás és a DMF-T közötti korrelációkat tartalmazza. Szignifikánsan pozitív korrelációt mutattunk ki a stimulált kevert és a palatinális kisnyálmirigyszekréció között. Szignifikánsan negatív korrelációt mutattunk ki a DMF-T és a pufferkapacitás között és a DMF-T és a nyugalmi-, a stimulált kevert és palatinális nyálszekréció között.

Pufferkapacitás összehasonlító elemzése

A vizsgált csoportnál szignifikánsan több gyermeknél mutattunk ki magas pufferkapacitást (pH 5,6-7,0) ($p \leq 0.001$).

Mikrobiológiai vizsgálatok

Mikrobiológiai vizsgálataink során szignifikánsan kevesebb *Lactobacillus* SSp és *S. Mutans* tenyésztett ki citosztatikum kezelésen átesett gyermeknél, mint az egészségeseknél.

Maxillofacialis vizsgálatok

A klinikai vizsgálat és a teleröntgen kiértékelésének eredményei alapján a kemoterápiás kezelésben részesült gyermekek 71% orthognath és 29% prognath, az arctípusok és Angle osztályok eloszlása megegyezik az egészséges átlagpopulációéval.

Ricketts analízis során a koponyaalap, arcmélység, alsó és felső arcmagasság aránya szignifikánsan eltért a referenciaértékektől. Hasund analízis során SNB, ANB, SNPg, H szög, ML NL, I-NA szögek szignifikánsan eltértek a referenciaértékektől.

Azon gyermekeknél, akik protokollja Vincristint vagy Vincristint és Doxorubicint tartalmazott számos cephalometriai eltérést figyelhattunk meg. (

5. KÖVETKEZTETÉSEK

38 kizárólag kemoterápiás kezelésen átesett és kemoterápiában részesült gyermek hosszútávú mellékhatásait vizsgáltuk, különös tekintettel a dentális, nyálkahártya, nyál és cephalometriai eltérésekre.

1. Adatokat nyertünk arra vonatkozóan, hogy hogyan alakul évekként a kemoterápiás kezelés után, a minimum 5 éve túlélő, 12 éves gyermekek szájhigiénés és parodontális állapota. A 12 éves egészséges populációhoz viszonyítva szájhigiénés indexük ugyan magasabb értékeket mutatott, de a parodontium állapota megfelelt az egészséges populáció átlagának.
2. A maradófogak fejlődésének időszakában kemoterápiás kezelésen átesett gyermekek fogazati fejlődési rendellenességei közül a leggyakoribbak az agensis, a microdontia és a gyökérfejlődési rendellenességek.
3. A kemoterápiás kezelésben részesült gyermekek nyálszekréciójának hosszútávú változásainál azt tapasztaltuk, hogy míg a nyugalmi kevert nyálszekréció értéke csak csökkenő tendenciát mutatott, addig a stimulált kevert nyálszekréció szignifikánsan alacsonyabb volt a vizsgált csoportban, mint a kontroll csoportot alkotó gyermekeknél.
4. A palatinális kisnyálmirigy szekréciós rátája szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll csoporté. A palatinális és a kevert nyálszekréciós ráta szignifikánsan magasabb volt a vizsgált csoportnál, mint a kontrollnál.
5. A kemoterápiás kezelésben részesült, 12 éves gyermekek DMF-T indexének D-T és M-T része szignifikánsan magasabb értéket mutatott, az F-T viszont alacsonyabbat.

6. A kemoterápiás kezelésben részesült gyermekek cephalometriai analízisének eredményeként megállapítottuk, hogy vannak eltérések a különböző szerzők által meghatározott referenciaértékekhez képest.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

Gyermekekori malginomák kemoterápiás kezelésének orális vonatkozásai

Vizsgálataink kimutatták, hogy a korai gyermekkorban kapott kemoterápiának hosszú távú fej-nyak területet és a szájüreget érintő mellékhatásai vannak. A fogazat fejlődésének rendellenességei közül jóval gyakrabban fordul elő hypodontia, microdontia és foggyökereket érintő eltérés. A craniofacialis fejlődés a kezelés ideje alatt nem a fiziológias sebességgel megy végbe, egy megtorpanás történik, ami eltérésekhez vezethet. Az a véleményünk, hogy még a fejlődés ilyen aktív szakaszában (az élet első két évtizedében) történő, a kezeléssel járó megtorpanást is kiküszöböli, illetve behozza a szervezet. Rendkívüli körültekintéssel kell tehát ellátni azokat a gyermekeket, akiknek az anamnézisében korábbi kemoterápiás kezelés szerepel.

Öt-hat évvel a kezelést követően is a károsodás jeleit figyelhetjük meg a nagy nyálmirigyeknél, amit a csökkent stimulált nyáltermelés támaszt alá. A palatinális kisnyálmirigyek szekréciója emelkedett, szignifikánsan nagyobb mértékben járulnak hozzá a stimulált kevert nyálmennyiséghez, így mintegy védelmi vonalat jelenthetnek a szájüregi képletek számára. Minél kevesebb nyál termelődik, annál magasabb az esélye a fogszuvasodás kialakulásának, mert a nyál védőfunkciója csökken. A gyermekekori malignus betegségek túlélői rosszabb szájhygiénés indexeket mutatnak és sokkal magasabb a szuvas fogak száma, amihez képest a tömött fogak aránya alacsony. Ez egyrészt a fogászati ellátás hiányára vezethető vissza, másrészt a szülők nem fektetnek akkora hangsúlyt a dentális egészségre, mint ami elvárható lenne. A folyamatos, legalább évi egy onkológiai kontroll alkalmával a gyermek teljes egészségére vonatkozó klinikai vizsgálatoknak a fogorvosi vizsgálatra is ki kellene terjednie.

A hyposalivatiót és xerostomiát a kemoterápiás kezelések azonnali illetve rövid távú mellékhatásaként tartják számon, de vizsgálatunk azt mutatja, hogy hosszú távon is számolnunk kell a nyálmirigysejteket ért károsodással és annak következményeivel. A tumoros betegek eredményes kezelése lehetővé teszi, hogy a kezelést kapott gyermekből felnőttek majd időskorúak válhassanak, ezért az élet különböző szakaszaiban a nyálevlasztás fiziológias változására is fokozottan oda kell figyelni,

hiszen a hyposalivatio és a xerostomia fájdalmas és kellemetlen szubjektív és objektív tünetekhez vezethetnek.

Munkánkkal igazoltuk, hogy a gyermekkorban gyógyult onkológiai betegeknél több késői orális mellékhatással kell számolnunk. Azok időben történő felismerése és rehabilitációja a gyógyult gyermekek és családjaik megfelelő életminőségének és társadalmi visszailleszkedésének alapvető feltételei.

7. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

7.1. Értekezéssel kapcsolatos magyar nyelvű közlemények

Szántó E, Németh O, Kivovics P. Daganatepidemiológiai viszonyok Magyarországon
Daganatkezelésen átesett betegek fogorvosi ellátásának sajátosságai 1. rész (2008)
Magyar Fogorvos, XVII: 65-68.

Szántó E, Németh O, Kivovics P. Daganatok komplex kezelése
Daganatkezelésen átesett betegek fogorvosi ellátásának sajátosságai 2. rész (2008)
Magyar Fogorvos, XVII: 117-118.

Szántó E, Németh O, Kivovics P. Kemoterápiás kezelés
Daganatkezelésen átesett betegek fogorvosi ellátásának sajátosságai 3. rész (2008)
Magyar Fogorvos, XVII: 169-170.

Szántó E, Németh O, Kivovics P. Szájüregi és pszichés mellékhatások
Daganatkezelésen átesett betegek fogorvosi ellátásának sajátosságai 4. rész (2008)
Magyar Fogorvos, XVII: 221-223.

Szántó E, Németh O, Kivovics P. Gyakorlati Javaslatok
Daganatkezelésen átesett betegek fogorvosi ellátásának sajátosságai 5. rész (2008)
Magyar Fogorvos, XVII: 273-276.

Németh O, Szántó E, Kivovics P. Gyermekdaganatok
Daganatkezelésen átesett betegek fogorvosi ellátásának sajátosságai 6. rész (2009)
Magyar Fogorvos, XVIII: 5-7.

Németh, Szántó E, Kivovics P. Gyermekdaganatok
Daganatkezelésen átesett betegek fogorvosi ellátásának sajátosságai 7. rész (2009)
Magyar Fogorvos, XVIII: 64-65.

7.1. Értekezéssel kapcsolatos idegen nyelvű közlemények

Nemeth O, Hermann P, Kivovics P, Garami M.(2013) Long-term effects of chemotherapy on dental status of children cancer survivors. *Pediatr Hematol Oncol*, 30:208-15. **(IF:0,963)**

Nemeth O, Kivovics M, Pinke I, Marton K, Kivovics P, Garami M.(2014)Late effects of multiagent chemotherapy on salivary secretion in children cancer survivors *Journal of the American College of Nutrition J Am Coll Nutr*, 33:186-91. **(IF:1,676)**

7.2. Nem értekezéssel kapcsolatos közlemények

Németh O, Csáki G, Csadó K, Kivovics P.(2010) Case report of a 27-year-old patient suffering from Eagle's Syndrome. *Oral Health and Dental Management in the Black Sea Countries IX*, No. 3.