

# Gyermekkorban alkalmazott kemoterápiás kezelések késői orális manifesztációi

Doktori tézisek

**dr. Németh Orsolya**

Semmelweis Egyetem  
Patológiai tudományok Doktori Iskola



<b>Témavezető:</b>	Dr. Garami Miklós Igor egyetemi docens, PhD
<b>Hivatalos bírálók:</b>	Dr. Oláh Éva egyetemi tanár, MTA doktora Dr. Németh Zsolt egyetemi docens, Ph.D.
<b>Szigorlati bizottság elnöke:</b>	Dr. Dobó Nagy Csaba egyetemi tanár, Ph.D.
<b>Szigorlati bizottság tagjai:</b>	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 vizsgálathoz 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 szájhigiénes állapotáról a Greene-Vermillion Index alapján kaptunk képet. A szájhigiénes 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  $\chi^2$ -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  $\chi^2$ -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



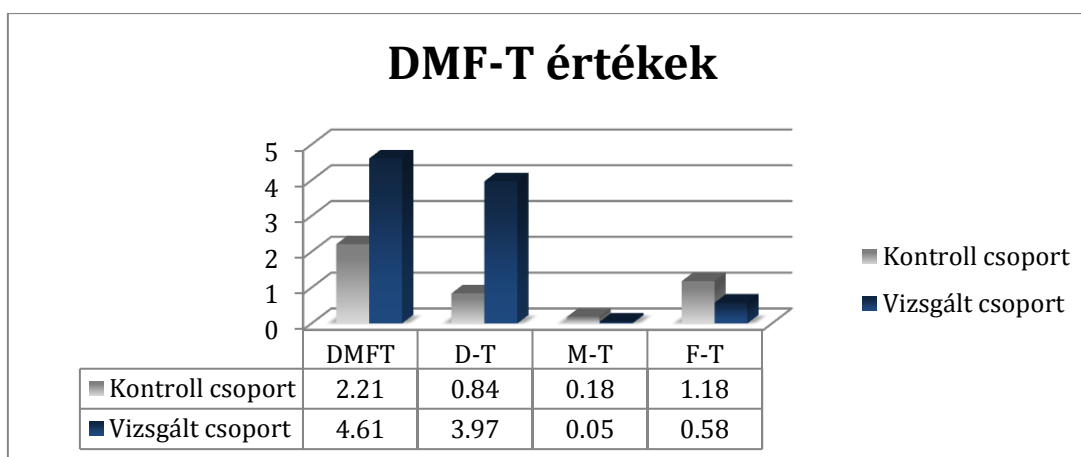
CPI		
Egészséges (%)	52,6	52,5
Vérzés (%)	42,1	40
Vérzés és fogkő (%)	5,3	7,5
OHI-S*	1,53±0,77	0,99±0,78
Debris Index*	1,47±0,71	0,93±0,78
Calculus Index	0,05±0,32	0,08±0,27

### Parodontális index értékelése a vizsgált csoportban

A kemoterápiás kezelésben részesült gyermekek  $2.11 \pm 0.32$  sextánsa egészséges,  $2.61 \pm 0.25$  sextánsában találtunk kezdődő gyulladással elváltozásokat és  $1.28 \pm 0.21$  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).

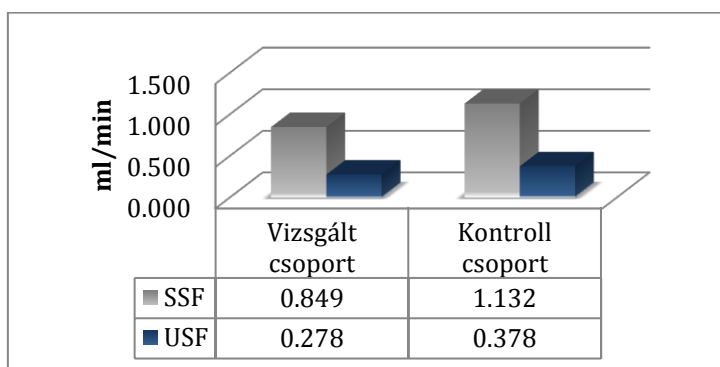


1. ábra DMF-T, D-T, M-T, F-T indexek átlagai a vizsgált és kontroll csoportnál

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 figyelhettünk 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 agenesis, 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 szájüregei 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.