

Διαταραχές στην οδοντοφυΐα σε επιζώντες με ιστορικό χημειοθεραπείας για την αντιμετώπιση σαρκώματος Ewing κατά την παιδική ηλικία: βιβλιογραφική ανασκόπηση και παρουσίαση περίπτωσης κοριτσιού 6,5 ετών

Δασκαλάκη Ζ.^{*}, Αληφακιώτη Ε.^{**}, Θεοχαρίδου Α.^{**}, Αραποστάθης Κ.^{***}

^{*} Χειρουργός Οδοντίατρος, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

^{**} Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια Παιδοδοντιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

^{***} Επίκουρος Καθηγητής, Εργαστήριο Παιδοδοντιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Εργαστήριο Παιδοδοντιατρικής, Τμήμα Οδοντιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Το παρόν κλινικό περιστατικό έχει ανακοινωθεί με τη μορφή της αναρτημένης ανακοίνωσης στο 43^ο Πανελλήνιο Παιδοδοντικό Συνέδριο το Σεπτέμβριο του 2017.

Τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών που πάσχουν από διάφορα νεοπλάσματα κατά την παιδική ηλικία έχουν αυξηθεί σημαντικά με την εφαρμογή σύγχρονων σχημάτων αντινεοπλασματικής θεραπείας. Ωστόσο, λόγω της χημειοθεραπείας μπορούν να προκύψουν μεταγενέστερες βλαβερές επιπτώσεις στη στοματική κοιλότητα, οι οποίες περιλαμβάνουν ανωμαλίες στον αριθμό, το σχήμα, τη δομή των δοντιών καθώς και στον σχηματισμό των ριζών. Επιπλέον, λειτουργικά, αισθητικά και ψυχολογικά προβλήματα μπορεί να προκύψουν ως επακόλουθο. Η αντιμετώπιση τέτοιων ασθενών πρέπει να είναι συνολική και επομένως απαιτεί συνεργασία μεταξύ διαφόρων ειδικοτήτων. Η κατανόηση του μηχανισμού δράσης των αντικαρκινικών παραγόντων στην ανάπτυξη του στοματοπροσωπικού συστήματος είναι απαραίτητη για κάθε κλινικό γιατρό. Σκοπός της συγκεκριμένης εργασίας είναι η διερεύνηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας αναφορικά με τις μακροχρόνιες επιπτώσεις των αντινεοπλασματικών φαρμάκων που χορηγούνται σε παιδιά (βρέθηκαν 73 σχετικές αναφορές) και η παρουσίαση της περίπτωσης ενός κοριτσιού 6.5 ετών με διαταραχή στην οδοντική ανάπτυξη μετά τη λήψη χημειοθεραπείας για την αντιμετώπιση σαρκώματος Ewing. Η κλινική και ακτινογραφική εξέταση αποκάλυψε αγενεσία 1^{ων}, 2^{ων} προγομφίων και 2^{ων} μονίμων γομφίων και μη πλήρως διαπλασμένες ρίζες νεογιλών γομφίων. Συμπερασματικά, η ακριβής κλινική και ακτινογραφική εξέταση μετά τη χημειοθεραπεία είναι απαραίτητη για τη σωστή προσέγγιση και διάγνωση.

Λέξεις Κλειδιά: σάρκωμα Ewing, χημειοθεραπεία, συγγενείς ελλείψεις, διαταραχές οδοντικής διάπλασης

Disturbances in dental development in survivors with a history of Ewing Sarcoma treated with chemotherapy at childhood. Review of the literature and case report of a 6.5-year-old girl

Daskalaki Z., Alifakioti E., Theocharidou A., Arapostathis K.

In recent years, there has been a significant increase in the survival rate of pediatric patients diagnosed with cancer, as a result of the therapeutic effect of regimens used for anticancer treatment. Despite the undisputed positive aspects of chemotherapy, undesirable effects have been reported in literature, since chemotherapy could lead to long-term side effects in oral cavity. Those adverse effects include tooth development disturbances and disorders referring to the number, morphology and structure of teeth. In pediatric patients, that have been diagnosed with Ewing Sarcoma and hence went through chemotherapy, it has been reported that antineoplastic agents can lead to deficient dental root development, tooth development disturbances and even tooth agenesis. The absence of teeth brings about speaking and mastication difficulties, aesthetic problems and lack of self-confidence. It is extremely important that the pediatric dentist collaborates with other specialists (paediatrician, pediatric oncologist, orthodontist and prosthodontist) in order to eradicate patient's problems in total. It is crucial for the clinical dentist to understand the mechanism of action of antineoplastic agents in depth and more specifically the way these factors are involved in the development of the stomatognathic system. The literature was reviewed using keywords pertinent to the subject and we ended up with 73 references. The aim of this study was to investigate the adverse effects of antineoplastic agents on the development of the stomatognathic system in pediatric patients. In addition to this, the present study includes a report of a clinical case of a 6.5-year-old girl, who was diagnosed with tooth development disturbances and had a history of Ewing Sarcoma treated with chemotherapy. Clinical and radiographic examination revealed development disturbances in 1st and 2nd premolars and 2nd permanent molars, resulting in hypodontia. Moreover, deciduous molars with arrested development of their roots, were also present in this case. In conclusion, it is essential that the clinician should do a meticulous clinical and radiographic examination to patients who have undergone chemotherapy and have survived.

Keywords: Ewing's sarcoma, Chemotherapy, Dental abnormalities, Tooth formation anomalies, stunted roots, hypodontia

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα νεοπλάσματα στην παιδική ηλικία αποτελούν ένα μικρό ποσοστό του συνολικού αριθμού των νεοπλασμάτων όλων των ηλικιών, επηρεάζοντας 1 στα 600 παιδιά κατά τα πρώτα 15 χρόνια ζωής¹. Οι βασικοί τρόποι θεραπείας είναι η χειρουργική επέμβαση, η ακτινοθεραπεία και η χημειο-

θεραπεία. Τα καθιερωμένα πρωτόκολλα θεραπείας και οι πρόσφατες εξελίξεις έχουν βελτιώσει σημαντικά τα ποσοστά επιβίωσης του καρκίνου στην παιδική ηλικία τις τελευταίες πέντε δεκαετίες². Καθώς όλο και περισσότερα παιδιά με καρκίνο επιβιώνουν, η εμφάνιση μεταγενέστερων παρενεργειών εξαιτίας της αντινεοπλασματικής θεραπείας έχει αυξηθεί³. Παρόλο που τόσο η χημειοθεραπεία όσο

και η ακτινοθεραπεία αποτελούν σημαντικό εργαλείο στην παιδο-ογκολογία, δημιουργούν παρενέργειες στους μαλακούς ιστούς, το αναπνευστικό, καρδιαγγειακό, σκελετικό και ενδοκρινικό σύστημα^{1,4}. Επίσης, έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι είναι υπεύθυνες για αγενεσία δοντιών, σχηματισμό κοντών ριζών, μικροδοντία, υποδοντία, μεταβολές στο μηχανισμό ανατολής των δοντιών, υπεναλάτωση της μύλης και πρόωρη τελείωση του ακρορριζίου (early apical closure)^{3,5,6,7}. Για πολλούς παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν επιβίωση του καρκίνου, οι επιπλοκές στη στοματική κοιλότητα μπορεί να έχει σημαντικά δυσμενείς επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής του ασθενούς μετά τη θεραπεία^{1,3,4,6,7}.

Το σάρκωμα Ewing (Ewing's sarcoma) είναι ένας σπάνιος κακοήθης κυτταρικός όγκος που επηρεάζει κυρίως τα παιδιά και τους εφήβους^{8,9,10} και περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Ewing το 1921¹¹. Παραμένει ένα νεόπλασμα ασαφούς παθογένειας. Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε οστό, αλλά συνήθως εντοπίζεται στη διάφυση των μακρών οστών και της πυελικής ζώνης^{9,12}. Τα οστά του προσώπου εμπλέκονται σε ποσοστό 1-2% με κυρίαρχη προτίμηση στην κάτω γνάθο ακολουθούμενη από την άνω γνάθο και η συμμετοχή τους αντιπροσωπεύει συνήθως μεταστατική νόσο μετά από μια πρωτογενή αλλοίωση^{13,14,15,16,17,18}. Αν και η συνολική πρόγνωση θεωρείτο γενικά φτωχή λόγω της επιθετικότητας του όγκου και της αυξημένης πιθανότητας αιματογενούς διάδοσης του^{9,19,20}, τα πρόσφατα θεραπευτικά πρωτόκολλα και τα βελτιωμένα χημειοθεραπευτικά σχήματα έχουν βελτιώσει σημαντικά την 5ετή επιβίωση από 15% σε περισσότερο από 75%^{2,18,21,22}. Η συνδυασμένη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της ευρείας χειρουργικής εκτομής και της προεγχειρητικής και μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας, έχει καταδειχθεί ως ο βασικός άξονας της θεραπευτικής προσέγγισης^{23,24,25}. Η βινκριστίνη, η δοξορουβικίνη, η κυκλοφωσφαμίδη, η ιφωσφαμίδη και η ακτινομυκίνη-D είναι οι πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενες αντικαρκινικές ουσίες για οριστική χημειοθεραπεία^{26,27,28}.

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με τις επιπτώσεις που έχει η αντινεοπλασματική αγωγή στο στοματογναθικό σύστημα παιδιών και η αναφορά ενός κλινικού περιστατικού κορπισιού ηλικίας 6.5 ετών με σάρκωμα Ewing.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΚΛΙΝΙΚΟΥ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Κορίτσι ηλικίας 6.5 ετών παραπέμφθηκε το Νοέμβριο 2016 στη Μεταπτυχιακή Κλινική της Παιδοδοντιατρικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης από την Ορθοδοντική Κλινική του ίδιου Πανεπιστημίου. Ο λόγος πα-

ραπομπής ήταν η επίτευξη συνεργασίας για τον εκλεκτικό τροχισμό των νεογίων κυνοδόντων.

Ιατρικό ιστορικό

Στο ιατρικό ιστορικό του παιδιού αναφέρθηκε η εμφάνιση μεταστατικού σαρκώματος τύπου Ewing/αρχέγονου νευροεξωδερμικού όγκου (PNET-primitive neuroectodermal tumor) σε ηλικία 19 μηνών. Αντιμετωπίστηκε από το τμήμα Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης και παραπέμφθηκε στην Παιδο-ογκολογική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης Γ.Παπανικολάου για περαιτέρω φροντίδα²⁹. Η πρωτοπαθής εστία εντοπίστηκε στο αριστερό λαγόνιο οστό με πνευμονικές μεταστάσεις και μεγάλη μάζα στη δεξιά παρειακή χώρα που εντοπιζόταν στο δεξιό σκέλος της κάτω γνάθου χωρίς να διηθεί τον παρακείμενο μαστήρα μυ (διαμέτρου 4,5 εκατοστών). Η ασθενής ξεκίνησε άμεσα χημειοθεραπεία σύμφωνα με το Πρωτόκολλο Ογκολογίας (EURO-EWING 99), λαμβάνοντας 6 κύκλους βινκριστίνης, ιφωσφαμίδης, ντοξορουμπικίνης και ετοποσίδης (VIDE-vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide) σε ηλικία 19 μηνών και για χρονικό διάστημα 4 μηνών με επαρκή κλινική ανταπόκριση³⁰. Μετά την ολοκλήρωση των 6 πρώτων κύκλων χημειοθεραπείας, σε ηλικία 23 μηνών, πραγματοποιήθηκε γναθεκτομή από τη μνησθική εντομή μέχρι την άνω επιφάνεια του 1^{ου} νεογίου γομφίου με αφαίρεση των οδοντικών σπερμάτων του 2^{ου} νεογίου (#85) και 1^{ου} μόνιμου γομφίου (#46). Ακολούθησαν 8 μετεγχειρητικοί κύκλοι χημειοθεραπείας βινκριστίνης, ακτινομυκίνης και ιφωσφαμίδης (VAI- vincristine, actinomycin and ifosfamide) για 6 μήνες συνολικά (ηλικία 24-30 μηνών) σύμφωνα με το Πρωτόκολλο Ογκολογίας. Έκτοτε, το παιδί παραμένει ασυμπτωματικό και συνεχίζει να παρακολουθείται από τη γναθοχειρουργική κλινική.

Οδοντιατρικό ιστορικό

Τον Οκτώβριο 2016, σε ηλικία 6.5 ετών, η ασθενής παραπέμφθηκε στην Ορθοδοντική Κλινική του Τμήματος Οδοντιατρικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. Ο λόγος της παραπομπής ήταν η παρεκτόπιση της κάτω γνάθου προς τα δεξιά και η διαταραχή της μέσης γραμμής μετά τη γναθεκτομή (Εικόνα 1). Ωστόσο, από την εξέτασή της στην Ορθοδοντική Κλινική, η ασθενής κρίθηκε μη συνεργάσιμη για την έναρξη οποιασδήποτε ορθοδοντικής θεραπείας και παραπέμφθηκε στην Κλινική της Παιδοδοντιατρικής, με πρωταρχικό σκοπό την εξοικείωση με το οδοντιατρικό περιβάλλον και μετέπειτα τον εκλεκτικό τροχισμό των νεογίων κυνοδόντων. Η ασθενής δεν είχε βιώσει προηγούμενη οδοντιατρική εμπειρία.



Εικόνα 1: Η κλινική εικόνα κατά την αρχική επίσκεψη, Νοέμβριος 2016. Είναι ορατή η παρεκτόπιση της κάτω γνάθου προς τα δεξιά και η διαταραχή της μέσης γραμμής.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Κλινική και ακτινογραφική εξέταση

Ένα μήνα αργότερα (Νοέμβριος 2016) πραγματοποιήθηκε η πρώτη επίσκεψη στη Μεταπτυχιακή Κλινική της Παιδοδοντιατρικής. Η ασθενής προσήλθε αρκετά διστακτική, αρνιόταν να επικοινωνήσει με τους οδοντιάτρους και δεν υπήρχε οπτική επαφή. Επιπρόσθετα, υπήρχε αρχική άρνηση να καθίσει στην οδοντιατρική έδρα, γεγονός που στην πορεία ανατράπηκε χρησιμοποιώντας τις τεχνικές διαμόρφωσης συμπεριφοράς³¹. Τελικά, το παιδί κάθισε μόνο του στην οδοντιατρική έδρα και πραγματοποιήθηκε η κλινική εξέταση με καλή συνεργασία και τη μητέρα παρούσα στο χώρο. Η κλινική εξέταση αποκάλυψε παρεκτόπιση της κάτω γνάθου προς τα δεξιά με παράλληλη απόκλιση της μέσης γραμμής και δεξιά οπίσθια σταυροειδή σύγκλειση, πλημμελή στοματική υγιεινή, απουσία του 2^{ου} νεογιλού γομφίου (#85) και του 1^{ου} μόνιμου γομφίου (#46), τα οποία είχαν αφαιρεθεί κατά τη γναθεκτομή. Επίσης, δεν είχε ανατείλει ακόμα κανείς από τους υπόλοιπους 1^{ους} μόνιμους γομφίους (#16, #26, #36), είχε γίνει απόπτωση των νεογιλών τομέων (#51, #61, #71, #72, #81, #82), ενώ οι κάτω μόνιμοι τομείς (#31, #41, #42) βρίσκονταν υπό ανατολή. Υπήρχαν, ακόμα, αρχόμενες τερηδονικές αλλοιώσεις στα νεογιλά δόντια #52, #53, #54, #55, #63, #64 και τερηδονική κοιλότητα στον 1^ο νεογιλό γομφίο (#84) και στο νεογιλό πλάγιο τομέα (#62) (Εικόνα 1). Έγινε προσπάθεια λήψης οπισθομυλικής ακτινογραφίας και ακτινογραφίας δήξεως αλλά, καθώς η ασθενής

δεν ήταν αρκετά συνεργάσιμη, αναβλήθηκαν μέχρι να επιτευχθούν ικανοποιητικά επίπεδα συνεργασίας. Κατόπιν μελέτης των κλινικών ευρημάτων, λήφθηκε η απόφαση για εφαρμογή προληπτικού προγράμματος, έμφραξη του 1^{ου} νεογιλού γομφίου (#84) και εκλεκτικό τροχισμό των νεογιλών κυνοδόντων όπως είχε ζητηθεί από την Κλινική της Ορθοδοντικής, ενώ για το νεογιλό πλάγιο τομέα (#62) αποφασίστηκε η μη παρέμβαση δεδομένης της επικείμενης φυσιολογικής απόπτωσης του δοντιού σε σύντομο χρονικό διάστημα.

Θεραπευτική-Προληπτική Αντιμετώπιση

Προκειμένου να αντιμετωπισθεί η αρχική αδυναμία συνεργασίας, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της σταδιακής απευαισθητοποίησης³¹. Εφαρμόσθηκε δηλαδή η σταδιακή έκθεση του παιδιού στην οδοντιατρική πράξη, με στόχο την επίτευξη συνεργασίας. Στα πλαίσια της εφαρμογής αυτής της μεθόδου αντιμετώπισης του οδοντιατρικού φόβου, χρησιμοποιήθηκαν τεχνικές διαχείρισης συμπεριφοράς, όπως «Λέω-Δείχνω-Κάνω», θετική ενίσχυση και αξιοποίηση φαντασίας. Μετά την αρχική εξέταση εφαρμόστηκε προληπτικό πρόγραμμα με επίδειξη βουρτσίσματος και νήματος στο ίδιο το παιδί και στη μητέρα, σπλίνωση και φθορίωση των δοντιών, έγινε σύσταση χρήσης φθοριούχου οδοντόπαστας 1450 ppm F⁻ (2 φορές/μέρα) και ορίστηκε πρόγραμμα τακτικών επανελέγχων ανά τρίμηνο λόγω υψηλού τερηδονικού κινδύνου³². Ένα μήνα μετά (Δεκέμβριος 2016) πραγματοποιήθηκε ο εκλεκτικός τροχισμός των νεογιλών κυνοδόντων (#53, #63, #73, #83) (Εικόνα 2)



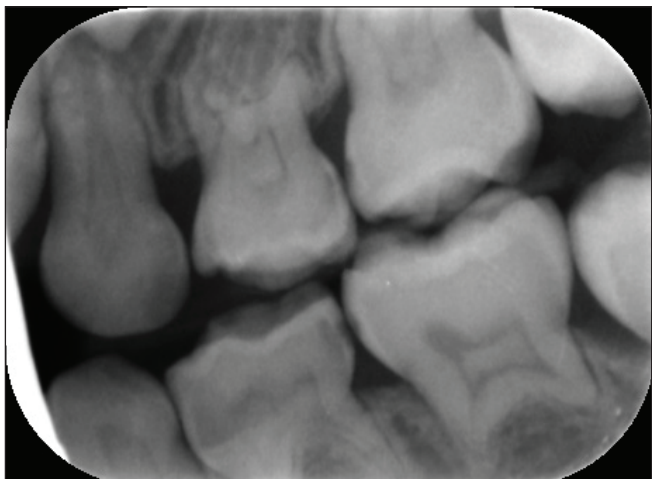
Εικόνα 2: Σύγκλειση μετά τον εκλεκτικό τροχισμό των νεογιλών κυνοδόντων (#53, #63, #73, #83), Δεκέμβριος 2016.

και η αποκατάσταση της τερηδονικής αλλοίωσης στον #84, χωρίς χορήγηση τοπικής αναισθησίας. Τρεις μήνες μετά (Μάρτιος 2017), η ασθενής παραπέμφθηκε στην Κλινική της Ολιγοδοντίας του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης για συνολικό σχέδιο θεραπείας, με συνεργασία ειδικοτήτων Παιδοδοντιάτρου, Ορθοδοντικού και Προσθετολόγου και αποφασίσθηκε να μην ξεκινήσει ακόμα κάποια ορθοδοντική ή προσθετική παρέμβαση. Δύο μήνες μετά (Μάιος 2017), και αφού είχε επιτευχθεί συνεργασία, έγινε νέα προσπάθεια ακτινογραφικής εξέτασης. Από την πανοραμική ακτινογραφία αποκαλύφθηκε οστική αναγέννηση δεξιά, στη χειρουργημένη περιοχή της κάτω γνάθου, έλλειψη του 2^{ου} νεογιλού (#85) και 1^{ου} μόνιμου γομφίου (#46) καθώς και σπερμάτων μονίμων δοντιών (1^{ων}, 2^{ων} προγομφίων και 2^{ων} γομφίων), μη πλήρως διαπλασμένες ρίζες νεογιλών γομφίων, τερηδονική αλλοίωση στο νεογιλό κεντρικό τομέα (#62) και έκτοπη ανατολή του #16 (Εικόνα 3). Επιπρόσθετα, έγινε λήψη οπισθομυλικής ακτινογραφίας αριστερά, η οποία φανέρωσε τερηδονικές αλλοιώσεις στους νεογιλούς γομφίους (#74, #75, #64) (Εικόνα 4). Πραγματοποιήθηκαν οι εμφράξεις στους νεογιλούς γομφίους (#64, #65, #74), με χορήγηση τοπικής αναισθησίας. Το Φεβρουάριο 2018 έγινε λήψη νέας πανοραμικής ακτινογραφίας (Εικόνα 5) και αποφασίστηκε να γίνει τροχισμός της άπω επιφάνειας του 2^{ου} νεογιλού γομφίου (#55), ώστε να βοηθηθεί η ανατολή του 1^{ου} μόνιμου γομφίου #16. Μετά από οκτώ μήνες (Οκτώβριος 2018), στα πλαίσια του καθορισμένου επανελέγχου, έγινε κλιν-



Εικόνα 3: Πανοραμική ακτινογραφία, Μάιος 2017.

κός και ακτινογραφικός έλεγχος, στίλβωση και φθορίωση των δοντιών. Υπήρξε βελτίωση της οπίσθιας σταυροειδούς σύγκλεισης (Εικόνα 6). Η ασθενής βρισκόταν σε μικτό φραγμό και ο 1^{ος} μόνιμος γομφίος (#16) υπό ανατολή. Επαναλήφθηκε ο εκτροχισμός της άπω επιφάνειας του 2^{ου} νεογιλού γομφίου (#55) και τοποθετήθηκε διαχωριστικός δακτύλιος μεταξύ αυτού (#55) και του 1^{ου} μόνιμου γομφίου (#16), με σκοπό να διευρυνθεί ο χώρος και να βοηθηθεί η ανατολή του μόνιμου γομφίου. Στην εξέταση που πραγματοποιήθηκε μετά από μία εβδομάδα (Νοέμβριος 2018) ο δακτύλιος εξακολουθούσε να βρίσκεται μεταξύ των δύο



Εικόνα 4: Η ακτινογραφική εξέταση αποκάλυψε τερηδονικές αλλοιώσεις στους νεογιλούς γομφίους (#74, #75, #64), Μάιος 2017.



Εικόνα 5: Πανοραμική ακτινογραφία, Φεβρουάριος 2018.



Εικόνα 6: Βελτίωση της οπίσθιας σταυροειδούς σύγκλεισης, Οκτώβριος 2018.

δοντιών (#55 και #16) και παρατηρήθηκε μικρού βαθμού διεύρυνση του διαστήματος. Η ασθενής θα παραμείνει στο σύστημα τακτικών επανελέγχων για παρακολούθηση και έχει ήδη προγραμματιστεί η αποκατάσταση των #36 και #75 και η αντικατάσταση της κάλυψης οπών και σχισμών στο #26.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Κατά την κλινική και ακτινογραφική εξέταση του κλινικού μας περιστατικού παρατηρήθηκε αγενεσία των οδοντικών σπερμάτων των 1^{ων} και 2^{ων} προγομφίων και των

2^{ων} μόνιμων γομφίων, και κοντές ρίζες στους νεογιλούς γομφίους.

Ο σχηματισμός των δοντιών ξεκινάει από την εμβρυική ηλικία και ολοκληρώνεται με την πλήρη διάπλαση των ριζών των τρίτων μόνιμων γομφίων³³. Ο τρόπος που έχει εξελιχθεί η ανάπτυξη των δοντιών και ο χρόνος στον οποίο έχει ολοκληρωθεί, αποτελούν σημαντικό δείκτη διαταραχών κατά την οδοντογένεση³⁴ και παράγοντες όπως τραύμα, ασθένειες, χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία μπορούν να επηρεάσουν τα δόντια σε οποιαδήποτε φάση κατά τη διάπλαση και ενασβεστίωσή τους^{35,36,37}.

Σύμφωνα με τον Proffit (2000)³⁸, η διάπλαση των

Πίνακας 1: Η έναρξη και τελείωση της διάπλωσης των μονίμων δοντιών, σύμφωνα με τον Proffit (2007)³⁸.

Δόντι	Έναρξη ενασβεσίωσης	Ολοκλήρωση μύλης	Ανατολή	Ολοκλήρωση ακρορριζίου
Κεντρικός τομέας άνω γνάθου	3 μμ	4 ½ χρ	7 ¼ χρ	10 ½ χρ
Κεντρικός τομέας κάτω γνάθου	3 μμ	3 ½ χρ	6 ¼ χρ	9 ½ χρ
Πλάγιος τομέας άνω γνάθου	11 μμ	5 ½ χρ	8 ¼ χρ	11 χρ
Πλάγιος τομέας κάτω γνάθου	3 μμ	4 χρ	7 ½ χρ	10 χρ
Κυνόδοντας άνω γνάθου	4 μμ	6 χρ	11 ½ χρ	13 ½ χρ
Κυνόδοντας κάτω γνάθου	4 μμ	5 Υ χρ	10 ½ χρ	12 ¾ χρ
1 ^{ος} Προγόμφιος άνω γνάθου	20 μμ	7 χρ	10 ¼ χρ	13 ½ χρ
1 ^{ος} Προγόμφιος κάτω γνάθου	22 μμ	6 ¾ χρ	10 ½ χρ	13 ½ χρ
2 ^{ος} προγόμφιος άνω γνάθου	27 μμ	7 ¾ χρ	11 χρ	14 ½ χρ
2 ^{ος} προγόμφιος κάτω γνάθου	28 μμ	7 ½ χρ	11 ¼ χρ	15 χρ
1 ^{ος} γομφίος άνω γνάθου	32 εε	4 ¼ χρ	6 ¼ χρ	10 ½ χρ
1 ^{ος} γομφίος κάτω γνάθου	32 εε	3 ¾ χρ	6 χρ	10 ½ χρ
2 ^{ος} γομφίος άνω γνάθου	27 μμ	7 ¾ χρ	12 ½ χρ	15 ¾ χρ
2 ^{ος} γομφίος κάτω γνάθου	27 μμ	7 ½ χρ	12 χρ	16 χρ
3 ^{ος} γομφίος άνω γνάθου	8 χρ	14 χρ	20 χρ	22 χρ
3 ^{ος} γομφίος κάτω γνάθου	9 χρ	14 χρ	20 χρ	22 χρ

εε= εμβρυϊκή εβδομάδα, μμ= μετεμβρυϊκός μήνας, χρ= χρόνος

1^{ων} προγομφίων ξεκινάει σε ηλικία 20 και 22 μηνών και των 2^{ων} προγομφίων στον 27^ο και 28^ο μήνα αντίστοιχα για την άνω και κάτω γνάθο. Συγχρόνως, στην ηλικία των 27 μηνών, ξεκινά και η διάπλωση των 2^{ων} μονίμων γομφίων της άνω και της κάτω γνάθου (Πίνακας 1)³⁸. Όσον αφορά τη νεογιλή οδοντοφυΐα, η ολοκλήρωση των ριζών του 1^{ου} νεογιλού γομφίου πραγματοποιείται σε ηλικία 30 και 27 μηνών για την άνω και κάτω γνάθο αντίστοιχα και του 2^{ου} νεογιλού γομφίου σε ηλικία 36 μηνών και για τις δύο γνάθους (Πίνακας 2)³⁸. Η ασθενής του κλινικού μας περιστατικού έλαβε συνολικά 14 κύκλους χημειοθεραπείας κατά την ηλικιακή περίοδο 19 έως 30 μηνών, ηλικία κρίσιμη για την έναρξη διάπλωσης των 1^{ων}, 2^{ων} προγομφίων και 2^{ων} γομφίων, καθώς και την ολοκλήρωση του σχηματισμού των ριζών των νεογιλών γομφίων.

Στη βιβλιογραφία έχει αναφερθεί ότι τα δόντια μπορεί να υποστούν βλάβες στη μύλη ή τη ρίζα καθώς και καθυστέρηση ή διακοπή της διάπλωσης τους. Οι οδοντικές ανωμαλίες που παρατηρούνται στα παιδιά που υποβάλλονται σε αντικαρκινική θεραπεία μπορεί να αφορούν τη δομή της μύλης (υποπλασία, υπενασβεσίωση)³⁹, το σχήμα (μικροδοντία, μακροδοντία, ταυροδοντία), ή τον αριθμό

μό (ανοδοντία)⁴⁰, ενώ οι αλλοιώσεις στο σχηματισμό της ρίζας περιλαμβάνουν την πρόωρη τελείωση του ακρορριζίου^{34,35,36,37}, άμβλυνση των ριζών^{5,34,37,41,42}, μικρό μήκος ριζών^{34,36,37,41,42,43,44}, καθυστέρηση ή αναχαίτιση σχηματισμού^{34,36,37}, και σχήματος V ή λεπτές ρίζες^{40,42,44,45}. Αντίστοιχα, στην περίπτωση της ασθενούς μας, οι αντινεοπλασματικοί παράγοντες επηρέασαν τον αριθμό των δοντιών (ελλείψεις προγομφίων και μονίμων γομφίων) και το σχηματισμό των ριζών (μη πλήρως διαπλωσμένες ρίζες των νεογιλών γομφίων).

Σύμφωνα με τον Goho [1993]⁴⁵, οι προκαλούμενες από τη χημειοθεραπεία βλάβες σχετίζονται άμεσα με τις δόσεις και την επανάληψη διαφόρων αντικαρκινικών παραγόντων και ως αποτέλεσμα, οι οδοντοβλάβες και οι αδαμαντινοβλάβες καταστρέφονται εύκολα σε ευαίσθητες φάσεις του κυτταρικού κύκλου. Τα κύτταρα σε μη πολλαπλασιαστικά, βλαστικά στάδια (τρίτοι γομφίοι) δεν επηρεάζονται και αναπτύσσονται κανονικά. Σύμφωνα με μελέτη των Rosenberg και συν. [1987]⁴⁴, ο πρώτος και ο δεύτερος προγόμφιος ήταν τα δόντια που επηρεάστηκαν συχνότερα, λόγω της ηλικίας των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία.

Έχει αναφερθεί, ότι η χημειοθεραπεία υψηλής δόσης

Πίνακας 2: Η έναρξη και τελείωση της διάπλωσης των νεογιτών δοντιών, σύμφωνα με τον Proffit (2007)³⁸.

Δόντι	Έναρξη ενασβεσίωσης	Ολοκλήρωση μύλης	Ανατολή	Ολοκλήρωση ακρορριζίου
Κεντρικός τομέας άνω γνάθου	14 εε	1 ½ μμ	10 μμ	1 ½ χρ
Κεντρικός τομέας κάτω γνάθου	14 εε	2 ½ μμ	8 μμ	1 ½ χρ
Πλάγιος τομέας άνω γνάθου	16 εε	2 ½ μμ	11 μμ	2 χρ
Πλάγιος τομέας κάτω γνάθου	16 εε	3 μμ	13 μμ	1 ½ χρ
Κυνόδοντας άνω γνάθου	17 εε	9 μμ	19 μμ	3 ¼ χρ
Κυνόδοντας κάτω γνάθου	17 εε	9 μμ	20 μμ	3 ¾ χρ
1 ^{ος} γομφίος άνω γνάθου	15 εε	6 μμ	16 μμ	2 ½ χρ
1 ^{ος} γομφίος κάτω γνάθου	15 εε	5 ½ μμ	16 μμ	2 ¾ χρ
2 ^{ος} γομφίος άνω γνάθου	19 εε	11 μμ	29 μμ	3 χρ
2 ^{ος} γομφίος κάτω γνάθου	18 εε	10 μμ	27 μμ	3 χρ
εε= εμβρυϊκή εβδομάδα, μμ= μετεμβρυϊκός μήνας, χρ= χρόνος				

είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου που προκαλεί ανωμαλίες διάπλωσης δοντιών και ότι αυτές οι ανωμαλίες εμφανίζονται κυρίως στον 1^ο και 2^ο προγόμφιο και τον 2^ο γομφίο στα παιδιά^{46,47,48,49}. Με αυτά τα ευρήματα συμφωνεί και το δικό μας περιστατικό, καθώς οι 1^{οι} και 2^{οι} προγόμφιοι και οι 2^{οι} μόνιμοι γομφίοι ήταν τα δόντια των οποίων η διάπλωση επηρεάστηκε εκτενώς.

Οι Remmers και συν [2006]⁵⁰ παρατήρησαν σε μελέτη τους ότι η επίδραση της χημειοθεραπείας δεν ήταν η ίδια σε όλα τα προσβεβλημένα δόντια σε έναν συγκεκριμένο ασθενή. Ενώ σε ορισμένους ασθενείς επηρεάστηκε το μέγεθος και η μορφολογία των δοντιών, σε άλλους παρατηρήθηκε μείωση του μεγέθους αλλά καμία αλλαγή στη μορφολογία.

Η φύση και η έκταση της βλάβης στην ανάπτυξη των δοντιών και των οστών εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς κατά τη διάγνωση⁴⁵, καθώς επίσης και από τον τύπο, τη δοσολογία και τη συχνότητα των κύκλων των χορηγούμενων αντινεοπλασματικών παραγόντων^{51,52}. Οι συγγραφείς συμφωνούν ότι οι αρνητικές επιπτώσεις στα δόντια είναι πιο σοβαρές σε παιδιά που είχαν εκτεθεί σε θεραπεία καρκίνου κατά τα πρώτα χρόνια ζωής, και πιο συγκεκριμένα πριν από την ηλικία των 6 ετών, σε σύγκριση με εκείνα τα παιδιά που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία μετά την ολοκλήρωση της διάπλωσης των δοντιών^{5,42,53,54}. Η χημειοθεραπεία επιχειρεί να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα, με ελάχιστη τοξικότητα στα φυσιολογικά κύτταρα. Αν και η ακτινοθεραπεία επηρεάζει μόνο τα κύτταρα στην περιοχή ακτινοβολήσεως, η χημειοθεραπεία έχει συστηματική

δράση. Τα αναπτυσσόμενα κύτταρα οδοντογένεσης ακόμα και αν βρίσκονται μακριά από έναν όγκο είναι επιρρεπή σε βλάβες λόγω της χημειοθεραπείας⁴⁵. Λόγω της σύντομης ημίσειας ζωής των χημειοθεραπευτικών παραγόντων, οι οδοντικές ανωμαλίες είναι συνήθως εντοπισμένες και προκύπτουν από παροδικές μεταβολές στη λειτουργία οδοντοβλαστών και όχι από την πλήρη καταστροφή τους⁵⁵. Ωστόσο, η εντατική, επαναλαμβανόμενη χημειοθεραπεία κατά τη στιγμή του αρχικού σχηματισμού των σκληρών ιστών μπορεί να προκαλέσει αγενεσία δοντιών^{45,48}.

Οι αντινεοπλασματικοί παράγοντες που χορηγήθηκαν στο δικό μας κλινικό περιστατικό ήταν η βινκριτίνη (αλκαλοειδές της Vinca) και η ιφωσφαμίδη (αλκυλιούντας παράγοντας, κυταροστατικό και συνθετικό ανάλογο της κυκλοφωσφαμίδης). Τα αλκαλοειδή της Vinca είναι αντινεοπλασματικά φάρμακα που, μέσω της σύνδεσής τους με την τουβουλίνη των μικροσωληναρίων του κυττάρου, παρεμβαίνουν στον πολυμερισμό τους και διακόπτουν τη μίτωση. Σε αυτή την ομάδα ανήκουν η βινβλαστίνη θειική, η βινκριτίνη θειική, η βινδεσίνη θειική και η βινoreλβίνη⁵⁶. Οι αλκυλιούντες παράγοντες από την άλλη, είναι αντινεοπλασματικές ουσίες που παρεμβαίνουν στην αντιγραφή του DNA μέσω αλκυλίωσής του. Στους αλκυλιούντες παράγοντες ανήκουν η ιφωσφαμίδη, κυκλοφωσφαμίδη, καρμουστίνη, φοτεμουστίνη και η βουσουλφάνη⁵⁷. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες όπως η βινβλαστίνη και η βινκριτίνη επηρεάζουν επίσης τους ώριμους εκκριτικούς οδοντοβλάστες και τους αδαμαντινοβλάστες. Η παρεμβολή με τους μικροσωληνίσκους των

οδοντοβλαστών διακόπτει το σχηματισμό ινιδίων κολλαγόνου και της μήτρας της οδοντίνης, με αποτέλεσμα βραχείες, λεπτές, κωνικές ρίζες. Αυτή η δράση θα μπορούσε να ερμηνεύσει τη μη ολοκληρωμένη διάπλαση που παρατηρήθηκε στις ρίζες των νεογιλών γομφίων της ασθενούς μας. Επίσης, έχει βρεθεί ότι τα αλκαλοειδή της Vinca, όπως η βινβλαστίνη και η βινκριστίνη, επηρεάζουν τη δράση των αδαμαντινοβλαστών οδηγώντας σε ανωμαλίες ωρίμανσης στη δομή της αδαμαντίνης^{51,58,59}. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι αλκυλιούντες παράγοντες, και συγκεκριμένα η κυκλοφωσφαμίδη, είναι τοξικοί για τη φυσιολογική οδοντογένεση λόγω της δέσμευσής τους στο DNA στη φάση S της μίτωσης, προκαλώντας τελικά πρόωρη απόπτωση των κυττάρων^{60,61,62}. Ο κυτταρικός θάνατος λόγω του παραπάνω αλκυλιούνται παράγοντα κυριαρχεί στα πρωτόγονα μεσεγχυματικά κύτταρα και τους προ-οδοντοβλάστες του πολφού, παρεμποδίζοντας το σχηματισμό οδοντίνης ή/και αδαμαντίνης^{45,62,63,64,65,66}.

Τα αποτελέσματα που προκύπτουν αντικατοπτρίζουν το στάδιο της οδοντικής εξέλιξης κατά τη στιγμή της έκθεσης σε αυτόν τον παράγοντα, έτσι ώστε, όσο μικρότερη η ηλικία έκθεσης, τόσο μεγαλύτερη είναι η επίδραση στην οδοντοφυΐα. Στη μελέτη των Kaste και συν. (2009)³⁵, η νεαρή ηλικία (<5 ετών) και η αυξημένη έκθεση σε αλκυλιωτικούς παράγοντες αποτελούν παράγοντες κινδύνου εμφάνισης αναπτυξιακών οδοντικών ανωμαλιών σε μακροχρόνια επιζώντες από παιδικό καρκίνο. Οι βλάβες που προκύπτουν οφείλονται στην επίδραση των συγκεκριμένων ουσιών στην παραγωγική δραστηριότητα των οδοντικών βλαστικών κυττάρων κατά την ηλικία αυτή^{67,68,69}.

Στις περιπτώσεις που παρέχεται στους ειδικούς η δυνατότητα εκλογής ανάμεσα σε έναν αριθμό ενδεικνυόμενων σχημάτων θεραπείας, συστήνεται να κλίνουν προς την εφαρμογή εκείνων των σχημάτων που έχει αποδειχθεί ότι παρεμβαίνουν σε όσο το δυνατόν μικρότερο βαθμό στη διάπλαση των δοντιών. Μάλιστα οι Nishimura και συν. (2013)⁷⁰ σε μελέτη τους κατέληξαν ότι οι πιθανότητες πρόκλησης διαταραχών της οδοντικής διάπλασης είναι μεγαλύτερες σε παιδιά ηλικίας άνω των 8 ετών που λαμβάνουν χημειοθεραπεία υψηλής δόσης σε σύγκριση με εκείνα που ακολουθούν τα συμβατικά πρωτόκολλα χημειοθεραπείας. Επιπροσθέτως, βρήκαν ότι υπάρχει διαφορά ακόμα και ανάμεσα στις ουσίες που χρησιμοποιούνται στη χημειοθεραπεία υψηλής δόσης, καθώς η βουσουλφάνη σχετίζεται με περισσότερες επιπλοκές της οδοντικής διάπλασης συγκριτικά με τη κυκλοφωσφαμίδη. Οι αρμόδιοι ιατροί θα πρέπει επομένως να λαμβάνουν υπόψη και τις μακροχρό-

νιες επιπλοκές ενός θεραπευτικού σχήματος και να επιλέγουν τις λιγότερο επιβλαβείς εναλλακτικές, όποτε υπάρχει αυτή η δυνατότητα. Με αυτό τον τρόπο μπορούν να μειωθούν ή και να αποφευχθούν οι ανεπιθύμητες δράσεις της αντινεοπλασματικής αγωγής στη διάπλαση του οδοντικού φραγμού.

Η ολιγοδοντία και η ανοδοντία, που συναντιούνται σε ασθενείς που έχουν λάβει αντινεοπλασματική αγωγή, αποτελούν καταστάσεις οι οποίες δημιουργούν προβλήματα στην καθημερινή ζωή του ασθενούς. Αναπτύσσονται αισθητικά και λειτουργικά προβλήματα, όπως η δυσχέρεια της μάσησης και της ομιλίας. Αυτά με τη σειρά τους έχουν επιπτώσεις στην ψυχολογία του ασθενούς⁷¹. Το σχέδιο θεραπείας θα πρέπει επομένως να περιλαμβάνει μεταβατικές προσθετικές αποκαταστάσεις, οι οποίες θα αναπροσαρμόζονται στις εκάστοτε ανάγκες και στις μεταβολές του στοματογναθικού συστήματος του ασθενούς, κατά την εξέλιξη της ανάπτυξης. Οι αποκαταστάσεις θα πρέπει ακόμα να συμβάλουν στη διατήρηση των σκληρών και μαλακών ιστών και στην ομαλή ανάπτυξη των στοιχείων που απαρτίζουν το στοματογναθικό σύστημα⁷¹. Είναι, συνεπώς, αναγκαίο οι προσθέσεις να είναι απλές και να επιδέχονται εύκολα τροποποιήσεις, όπως επίσης να καθοριστεί ένα σύστημα συχνών επανελέγχων, ώστε να είναι εφικτή η παρακολούθηση της ανάπτυξης^{71,72,73}. Οι κινητές αποκαταστάσεις αποτελούν τη θεραπεία εκλογής. Εντούτοις, η βιβλιογραφία περιλαμβάνει και εμφυτευματικές αποκαταστάσεις, οι οποίες όμως πρέπει να περιορίζονται σε ασθενείς που βρίσκονται στο τέλος της εφηβείας^{74,75}.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

Ο αριθμός των παιδιών που επιβιώνουν του καρκίνου αυξάνεται σημαντικά. Η διαχείριση παιδιατρικών ογκολογικών ασθενών απαιτεί μια ομαδική προσέγγιση, η οποία θα πρέπει να περιλαμβάνει παιδοδοντίατρο, παιδίατρο και παιδοογκολόγο, ορθοδοντικό και προσθετολόγο. Οι επιβλαβείς επιδράσεις της χημειοθεραπείας στις οδοντικές και κρανιοπροσωπικές δομές πρέπει να γίνουν κατανοητές από την πολυεπιστημονική ομάδα. Η πρόληψη και η μείωση αυτών των επιπλοκών είναι δυνατή και θα πρέπει να αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της θεραπείας. Η συχνή κλινική παρακολούθηση και η ακτινογραφική εξέταση της στοματοπροσωπικής περιοχής είναι υψίστης σημασίας για τη διαχείριση μεταγενέστερων επιπτώσεων της αντινεοπλασματικής θεραπείας στην νεογιλή και μόνιμη οδοντοφυΐα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Balwierz W, Moryl-Bujakowska A, Kaczmarek-Kanold M, Wachowiak J, Matysiak M, Sopylo B, et al. The health state evaluation in persons after therapy of Hodgkin's disease in childhood: Report of the Polish Pediatric Leukemia/ Lymphoma Study Group. *Przegl Lek* 2006;63:25-8.
- de Nully Brown P, Olsen JH, Hertz H, Carstensen B, Bautz A. Trends in survival after childhood cancer in Denmark, 1943-87: a population-based study. *Acta Paediatr*. 1995 Mar; 84(3):316-24.
- Alberth M, Kovalecz G, Nemes J, Math J, Kiss C, Marton JJ. Oral health of long-term childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:88-90.
- Marx RE. Osteoradionecrosis: A new concept of its pathophysiology. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1983;41:283-8.
- Duggal MS. Root surface areas in long-term survivors of childhood cancer. *Oral Oncol* 2003;39:178-83.
- Nasman M, Bjork O, Soderhall S, Ringden O, Dahllof G. Disturbances in the oral cavity in pediatric long-term survivors after different forms of antineoplastic therapy. *Pediatr Dent* 1994;16:217-23.
- Oguz A, Vetiner S, Karadeniz C, Alpaslan C, Pinarli G. Long term effects of chemotherapy on orodental structures in children with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Oral Sci* 2004; 112:8-11.
- Sanati S, Lu DW, Schmidt E. Cytologic diagnosis of Ewing sarcoma/peripheral neuroectodermal tumor with paired prospective molecular genetic analysis cancer. *Cancer Cytopathol* 2007 Jun;111(3):192-9.
- Vikas PB, Ahmed MBR, Bastian TS, David TP. Ewing's sarcoma of the maxilla. *Indian J Dent Res* 2008 Jan-Mar;19(1):66-9.
- Gorospe L, Fernandez-Gil MA, Garcia-Raya P, Royo A, Lopez-Barea F, Garcia-Miguel P. Ewing's sarcoma of the mandible: radiologic features with emphasis on magnetic appearance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001 Jun;91(6):728-734.
- Ewing J. Diffuse endothelioma of bone. *Proc NY Pathol Soc* 1921;21:17-24.
- Da Fonseca MA, Abrams RB. Ewing's sarcoma of the mandible in a young patient: case report. *Pediatr Dent* 1992 Nov-Dec;14(6):402-4.
- Infante-Cossio P, Gutierrez-Perez JL, Garcia-Perla A, Noguer-Mediavilla M, Gavilan-Carrasco F. Primary Ewing's sarcoma of the maxilla and zygoma: Report of a case. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63:1539-42.
- Wood RE, Nortje CJ, Hesselting P, Grotepass F. Ewing's tumor of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990 Jan;69(1):120-7.
- Iwamoto Y. Diagnosis and treatment of Ewing's sarcoma. *Jpn J Clin Oncol* 2007 Feb;37(2):79-89.
- Langman AW, Kaplan MJ, Matthay K. Ewing's sarcoma of the mandible. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989 Jan;100(1): 74-7.
- Schultze-Mosgau S, Thorwarth M, Wehrhan F, Holter W, Stachel KD, Grabenbauer G. Ewing sarcoma of the mandible in a child: interdisciplinary treatment concepts and surgical reconstruction. *J Craniofac Surg* 2005 Nov;16(6):1140-6.
- Lopes SL, Almeida SM, Costa AL, Zanardi VA, Cendes F. Imaging findings of Ewing's sarcoma in the mandible. *J Oral Sci* 2007;49:167-171.
- Heare T, Hensley MA, Dell'Orfano S. Bone tumors: osteosarcoma and Ewing's sarcoma. *Curr Opin Pediatr* 2009 Jun;21(3):365-372.
- Berk R, Heller A, Heller D, Schwartz S, Klein EA. Ewing's sarcoma of the mandible: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995 Feb;79(2):159-162.
- Ozaki T, Hillmann A, Hoffmann C, Rube C, Blasius S, Dunst J, et al. Significance of surgical margin on the prognosis of patients with Ewing's sarcoma. A report from the Cooperative Ewing's Sarcoma Study. *Cancer* 1996 Aug 15;78(4):892-900.
- Wexler LH, DeLaney TF, Tsokos M, Avila N, Steinberg SM, Weaver-McClure L, et al. Ifosfamide and etoposide plus vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide for newly diagnosed Ewing's sarcoma family of tumors. *Cancer* 1996 Aug 15;78(4): 901-911.
- Fonseca AS, Mezzalana R, Crespo AN, Bortolotto AE Jr, Paschoal JR. Ewing's sarcoma of the head and neck. *Sao Paulo Med J* 2000 Nov;118(6):198-200.
- Bernstein M, Kovar H, Paulussen M, Randall RL, Schuck A, Teot LA, et al. Ewing's sarcoma family of tumors: current management. *Oncologist* 2006 May;11(5):503-519.
- Van der Woude HJ, Bloem JL, Hogendoorn PC. Preoperative evaluation and monitoring chemotherapy in patients with high-grade osteogenic and Ewing's sarcoma: review of current imaging modalities. *Skeletal Radiol* 1998 Feb;27(2):57-71.
- Kuttesch JF Jr, Wexler LH, Marcus RB, Fairclough D, Weaver-McClure L, White M, et al. Second malignancies after Ewing's sarcoma: radiation dose-dependency of secondary sarcomas. *J Clin Oncol* 1996 Oct;14(10):2818-2825.
- Votta JV, Fantuzzo JJ, Boyd CB. Peripheral primitive neuroectodermal tumor associated with the anterior mandible: a case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005 Nov;100(5):592-7.
- Koscielniak E, Morgan M, Treuner J. Soft tissue sarcoma in children: prognosis and management. *Paediatr Drugs* 2002;4(1):21-8.
- Chatzistefanou I, Kabesi S, Paraskevopoulos K, Kolioukas D, Antoniadou K. Ewing's Sarcoma of Mandible: An Impressive Case of Spontaneous Mandible Regeneration. *Int J Clin Pediatr Dent* 2016;9(3):273-7.
- Juergens C, Weston C, Lewis I, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, et al. Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumors in the EURO-E.W.I.N.G. 99 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:22-9.
- American Academy of Pediatric Dentistry (AAPD). Behavior Guideline for the Pediatric Dental Patient, 2018-2019.

32. American Academy of Pediatric Dentistry (AAPD). Guideline on Caries-risk Assessment and Management for Infants, Children, and Adolescents, 2014
33. Sicher H, Bhaskar SN. Orban's oral histology and embryology. 5th ed. St Louis C.V.Mosby 1962: 31-51.
34. Pajari U, Lahtela P, Lanning M, Larmas M. Effect of anti-neoplastic therapy on dental maturity and tooth development, *J. Pedod* 1988 Spring;12(3):266-74.
35. Kaste SC, Goodman P, Leisenring W, Stovall M, Hayashi RJ, Yeazel M, et al. Impact of radiation and chemotherapy on risk of dental abnormalities: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2009 Dec 15;115(24):5817-27.
36. Jaffe N, Toth BB, Hoar RE, Ried HL, Sullivan MP, McNeese MD. Dental and maxillofacial abnormalities in long-term survivors of childhood cancer: effects of treatment with chemotherapy and radiation to the head and neck. *Pediatrics* 1984 Jun;73(6):816-23.
37. Pajari U, Lanning M. Developmental defects of teeth in survivors of childhood ALL are related to the therapy and age at diagnosis, *Med Pediatr Oncol* 1995 May;24(5):310-4.
38. Proffit W, Fields H, Sarver D. Contemporary Orthodontics 4th ed. St. Louis C.V.Mosby 2007:76-8, 86-97.
39. Fayle SA, Duggal MS, Williams SA. Oral problems and the dentist's role in the management of paediatric oncology patients. *Dent Update* 1992;19(4):152-6, 158-9.
40. Lopes NNF, Petrilli AS, Caran EMM, Franca CM, Chilvarquer I, Lederman H. Dental abnormalities in children submitted to antineoplastic therapy. *J Dent Child (Chic)* 2006 Sep-Dec;73(3):140-5.
41. Dahl I, Rozell B, Forsberg CM, Borgström B. Histologic changes in dental morphology induced by high dose chemotherapy and total body irradiation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994 Jan;77(1):56-60.
42. Minicucci EM, Lopes LF, Crocci AJ. Dental abnormalities in children after chemotherapy treatment for acute lymphoid leukemia. *Leuk Res*. 2003 Jan;27(1):45-50.
43. Dickerman JD. The late effects of childhood cancer therapy. *Pediatrics* 2007 Mar;119(3): 554-68.
44. Rosenberg SW, Kolodney H, Wong GY, Murphy ML. Altered dental root development in long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. A review of 17 cases. *Cancer* 1987 May 1;59(9):1640-8.
45. Goho C. Chemoradiation therapy: effect on dental development. *Pediatr Dent*. 1993 Jan-Feb;15(1):6-12.
46. Hölttä P, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala UM, Wolf J, Nyström 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 Transplant* 2002 Jan;29(2):121-7.
47. Hölttä P, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala UM, Peltola J, Hovi L. Agenesis and microdontia of permanent teeth as late adverse effects after stem cell transplantation in young children. *Cancer* 2005 Jan 1;103(1): 181-90.
48. Hölttä P, Hovi L, Saarinen-Pihkala UM, Peltola J, Alaluusua S. Disturbed root development of permanent teeth after pediatric stem cell transplantation. *Dental root development after SCT. Cancer* 2005 Apr 1;103(7):1484-93.
49. van der Pas-van Voskuilen IG, Veerkamp JS, Raber-Durlacher JE, Bresters D, van Wijk AJ, Barasch A, et al. Long-term adverse effects of hematopoietic stem cell transplantation on dental development in children. *Support Care Cancer* 2009 Sep;17(9):1169-75.
50. Remmers D, Bekerink JPM, Katsaros C. Microdontia after chemotherapy in a child treated for neuroblastoma. *Orthod Craniofac Res*. 2006 Nov;9(4):206-10.
51. Maguire A, Welbury RR. Long-term effects of antineoplastic chemotherapy and radiotherapy on dental development. *Dent Update* 1996 Jun;23(5):188-94.
52. Kaste SC, Hopkins KP, Jenkins JJ. Abnormal odontogenesis in children treated with radiation and chemotherapy: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1994 Jun; 162(6):1407-11.
53. Kaste SC, Hopkins KP, Jones D, Crom D, Greenwald CA, Santana VM. Dental abnormalities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1997 Jun;11(6):792-6.
54. Folwaczny M, Hickel R. Impaired dentofacial development after radiotherapy of a non-Hodgkin lymphoma: report of case. *ASDC J Dent Child* 2000 Nov-Dec;67(6):428-30, 407.
55. McKee MD, Warshawsky H. Modification of the enamel maturation pattern by vinblastine as revealed by glyoxal bis staining and 45calcium radioautography. *Histochemistry* 1986;86:141-5.
56. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ), Εθνικό Συνταγολόγιο 2007, Αθήνα, Εκδόσεις Κορυφή Α.Ε., 2007: 440-442.
57. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ), Εθνικό Συνταγολόγιο 2007, Αθήνα, Εκδόσεις Κορυφή Α.Ε., 2007: 426-429.
58. Hicks J, Flaitz C Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. *Oral Oncol* 2002 Jul;38(5):450-9.
59. Fromm M, Littman P, Raney RB, Nelson L, Handler S, Diamond G, et al. Late effects after treatment of twenty children with soft tissue sarcomas of the head and neck. Experience at a single institution with a review of the literature. *Cancer* 1986 May;57(10):2070-6.
60. Wei X, Senders C, Owiti GO, Liu X, Wei ZN, Dillard-Telm L, et al. The origin and development of the upper lateral incisor and premaxilla in normal and cleft lip/palate monkeys induced with cyclophosphamide. *Cleft Palate Craniofac J*. 2000;37(6):571-83.
61. Orams HJ. Cyclophosphamide-induced changes in rodent odontogenesis. A light- and electron-microscopic study. *Cell Tissue Res*. 1983;234(3):679-89.
62. Vahlsing HL, Feringa ER, Britten AG, Kinning WK. Dental abnormalities in rats after a single large dose of cyclophosphamide. *Cancer Res*. 1975 Aug;35(8):2199-202.
63. Anton E. Ultrastructural study of the effect of cyclophosphamide on the growth area of incisor teeth of DBA/2 and C57BL/6

- mice. *Int J Exp Pathol*. 1996 Apr;77(2):83-8.
64. Adatia AK. The effects of cyclophosphamide on odontogenesis in the rat. *Arch Oral Biol* 1975 Feb;20(2):141-4.
 65. Moxham BJ, Berkovitz BK. Interactions between thyroxine hydro- cortisone and cyclophosphamide in their effects on the eruption of the rat mandibular incisor. *Arch Oral Biol* 1983;28(12):1083-7.
 66. Reade PC, Roberts ML. Some long-term effects of cyclophosphamide on the growth of rat incisor teeth. *Arch Oral Biol* 1978;23(11):1001-5.
 67. Ubios AM, Piloni MJ, Cabrini RL. Mandibular growth and tooth eruption after localized x-radiation. *J Oral Maxillofac Surg*. 1992 Feb;50(2):153-6.
 68. McGinnis JP Jr, Hopkins KP, Thompson EI, Hustu HO. Tooth root growth impairment after mantle radiation in long-term survivors of Hodgkin's disease. *J Am Dent Assoc*. 1985 Oct;111(4):584-8.
 69. Sonis AL, Tarbell N, Valachovic RW, Gelber R, Schwenn M, Sallan S. Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. A comparison of 3 treatment modalities. *Cancer*. 1990 Dec 15;66(12):2645-52.
 70. Nishimura S, Inada H, Sawa Y, Ishikawa H. Risk factors to cause tooth formation anomalies in chemotherapy of paediatric cancers. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2013 May;22(3):353-60.
 71. Kotsiomiti E, Arapostathis K, Kapari D, Konstantinidis A. Removable prosthodontic treatment for the primary and mixed dentition. *J Clin Pediatr Dent*. 2000;24(2):83-9.
 72. Παπαεμμανουήλ Γ, Κωτσιομύτη Ε. Ιδιαιτερότητες της προσθετικής διαχείρισης ασθενών παιδικής ηλικίας με εξωδερμική δυσπλασία. *ΣΤΟΜΑ*. 2017;44-45: 16-22.
 73. Rathee M, Malik P, Dua M, Yadav V. Early functional, esthetic, and psychological rehabilitation of preschool child with non-syndromic oligodontia and anodontia in mixed dentition stage through conservative systematic approach: A case report with 5-year follow-up. *Contemp Clin Dent*. 2016;7(2):232-5.
 74. Παπαδοπούλου Κ, Κωτσιομύτη Ε, Ιωαννίδου-Μαραθιώτου Ι. Εμφυτευματικές αποκαταστάσεις σε παιδιά και εφήβους με πολλαπλή αγένεση. *ΣΤΟΜΑ*. 2011;39:273-84.
 75. Mishra SK, Chowdhary N, Chowdhary R. Dental implants in growing children. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2013;31:3-9.