

# Wpływ leczenia onkologicznego na agenezę zębów u pacjentów dorosłych po przebytej w dzieciństwie chemioterapii i radioterapii

## Effect of oncological treatment on tooth agenesis in adult patients after childhood chemotherapy and radiotherapy

NATALIA KAZIMIERCZAK <sup>1/</sup>, EWA ZIÓŁKOWSKA <sup>1/</sup>, WOJCIECH KAZIMIERCZAK <sup>2/</sup>

<sup>1/</sup> Akademia Kaliska im. Prezydenta Stanisława Wojciechowskiego w Kaliszu

<sup>2/</sup> Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Nowotwory złośliwe to trzecia przyczyna zgonów wśród dzieci i młodzieży w Polsce. Wśród częstych powikłań leczenia onkologicznego wymienia się różnorodne zaburzenia rozwojowe, w tym agenezę zębową. Celem pracy było prześledzenie niezależnych badań, które wykazują, że przebyta w dzieciństwie radiochemioterapia wywołuje szereg złożonych anomalii rozwojowych w zakresie struktur jamy ustnej, również zębowych (ageneza pojedynczego zęba lub grupy zębów). Leczenie powikłań stomatologicznych związanych z przebyłym leczeniem przeciwnowotworowym, mimo że nie jest pierwszoplanowe, stanowi istotny czynnik determinujący jakość życia pacjenta po zakończonym leczeniu onkologicznym. Postępowanie stomatologiczne w przypadkach agenezy pojedynczego zęba lub grupy zębów, po przebytej radioterapii lub chemioterapii w dzieciństwie, powinno być kompleksowe i zawsze zindywidualizowane.

**Słowa kluczowe:** ageneza zębowa, radioterapia, chemioterapia, leczenie

Malignant neoplasms are the third cause of death among children and adolescents in Poland. Common complications of oncological treatment include various developmental disorders, including dental agenesis. The aim of the study was to follow independent studies that show that radiochemotherapy in childhood causes a number of complex developmental anomalies in the structures of the oral cavity, including teeth (agenesis of a single tooth or a group of teeth). Treatment of dental complications related to the treatment of cancer, although it is not the primary concern, is an important factor determining the quality of the patient's life after cancer treatment. Dental management in cases of single tooth or a group of teeth agenesis, after radiotherapy and/or chemotherapy in childhood, should be comprehensive and always individualized.

**Key words:** dental agenesis, radiotherapy, chemotherapy, treatment

© Hygeia Public Health 2020, 55(4): 148-153

www.h-ph.pl

Nadesłano: 10.09.2020

Zakwalifikowano do druku: 20.12.2020

**Adres do korespondencji / Address for correspondence**

Natalia Kazimierczak

Heliudent Gabinet Dentystyczny

ul. Dworcowa 13, 85-009 Bydgoszcz

tel. 607 75 17 77, e-mail: ortodoncjantat@gmail.com

## Wprowadzenie

Nowotwory złośliwe, po urazach i zatruciach oraz wadach wrodzonych i rozwojowych to trzecia przyczyna zgonów wśród dzieci i młodzieży w Polsce. W 2017 r. stanowiły ponad 13% wszystkich zgonów dzieci w wieku 1-15 lat. W przeważającej części należą do nich nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz białaczki [1]. W ostatnich latach rozwój onkologii dziecięcej spowodował stale wzrastającą liczbę wyleczonych pacjentów. Wynika to z poprawy dostępności różnych opcji leczenia [2]. Wskaźnik 5-letniego przeżycia wśród dzieci chorych na nowotwór złośliwy wynosi 80-85% [3]. Obecnie uważa się, że w Polsce jest ponad 10 tys. dzieci po terapii onkologicznej [4]. Sukces ten jest efektem multidyscyplinarnego podejścia – leczenia chirurgicznego,

skojarzonego zazwyczaj z intensywną chemioterapią lub radioterapią [2]. Wysoki odsetek przeżywalności obliguje świat medycyny do monitorowania konsekwencji, zarówno przebytej choroby nowotworowej, jak również odległych następstw zastosowanego leczenia przeciwnowotworowego.

Częstość występowania i rodzaj powikłań leczenia onkologicznego są różne. Ich obecność i nasilenie zależą od wieku dziecka, charakteru nowotworu złośliwego, specyfiki oraz intensywności terapii [5]. W wypadku wyleczenia z nowotworu złośliwego, przebyta terapia onkologiczna ma znaczący wpływ na ogólny stan zdrowia oraz jakość życia pacjenta [3, 6]. Wśród częstych powikłań leczenia wymienia się różnorodne zaburzenia, w tym zaburzenia endokrynologiczne, np. zaburzenia wzrastania, niedoczynność tarczycy,

bezpłodność [5], a także upośledzenie sensoryczne, problemy z edukacją i zawieraniem relacji międzyludzkich [2]. Późne powikłania mogą występować również w postaci poważnych zaburzeń szczękowo-twarzowych, wynikających z zaburzeń rozwojowych kości, tkanek miękkich, jak również zębów [7].

### **Rozwój histologiczny zęba a zaburzenia zębowe o charakterze agenezы**

Podczas etapów kształtowania zęba mlecznego oraz stałego w życiu płodowym, a następnie po urodzeniu, w pierwszej kolejności zawiązki zwiększają swoją objętość. W kolejnym etapie ich komórki różnicują się tworząc szkliwo, zębinę, miazgę oraz ozębną. Szkliwo i zębina powstają z dwóch tkanek: nabłonkowej oraz ektodermalnej. Tkanki te wzajemnie na siebie oddziałują. Wyróżniamy 4 stadia rozwojowe zęba stałego: listewki zębowej, pączka, czapeczki oraz dzwonu. Zęby stałe są uformowane z wtórnej listewki zębowej leżącej dojęzykowo, w drugim rzędzie za zębami mlecznymi, które powstają z listewki pierwotnej. Ich mineralizacja odbywa się w ściśle określonych okresach. W pierwszej kolejności, wśród zębów stałych, powstają zawiązki zębów siecznych, kłów oraz przedtrzonowych. Ma to miejsce między 20 tygodniem życia płodowego a 10 miesiącem po urodzeniu. Pierwsze zęby trzonowe powstają w 20 tygodniu życia płodowego, trzecie zęby trzonowe kształtują się w wieku 5 lat [8].

Jednym z najczęstszych zaburzeń zębowych u pacjentów dorosłych leczonych w przeszłości na pediatrii onkologicznej jest ageneza zębów, tzn. brak zawiązków jednego lub kilku zębów. W zależności od liczby brakujących zębów, wyodrębnia się 3 rodzaje wady: hipodoncję, oligodoncję oraz anodoncję [9]. Autorzy publikacji w tym zakresie nie są zgodni w definiowaniu powyższych anomalii. Nodal [10] i Sarnäs [11] twierdzą, że podstawą do rozpoznania oligodoncji jest brak 4 lub więcej zębów (oprócz zębów mądrości). Z kolei Ogaard i Krogstad [12] oraz Schalk van der Weide [13] wskazują, że dopiero brak 6 i więcej zębów pozwala na rozpoznanie oligodoncji. Mniejsza liczba braków zębowych określa hipodoncję. W dzisiejszych czasach rzadko obserwuje się anodoncję, czyli całkowity brak zawiązków zębowych [14]. Według najnowszych doniesień naukowych, ageneza zębów nie związana z przebyciem chemioterapią lub radioterapią najczęściej dotyczy zębów trzecich trzonowych, siecznych bocznych szczęki, drugich przedtrzonowców żuchwy oraz drugich zębów przedtrzonowych szczęki [15-17].

### **Wpływ chemioterapii i radioterapii na tkanki zęba**

W przypadku radioterapii regionu głowy i szyi w onkologii pediatrycznej, powikłania związane są

z uszkodzeniem narządów i komórek pod wpływem promieniowania [18]. Do uszkodzenia komórki dochodzi na dwa sposoby: 1. bezpośredni (tzw. efekt tarczy) poprzez jonizację składników komórki, np. zderzenie cząstki promieniowania z nicią DNA oraz 2. pośredni, jako następstwo oddziaływania produktów radiolizy wody (wolnych rodników), znajdującej się w jądrze komórkowym z DNA. Może to skutkować zaburzeniem prawidłowego cyklu komórkowego, zwłaszcza komórek o wzmożonej aktywności mitotycznej. Proporcje między bezpośrednim i pośrednim efektem działania promieniowania na DNA zależą od rodzaju promieniowania. W przypadku promieniowania o małej gęstości jonizacji, np. promieniowanie X, uszkodzenia DNA w 70-90% powstają na skutek działania pośredniego. Ze względu na dużą gęstość jonizacji, neutrony, protony i cząstki alfa uszkadzają DNA w ponad 90% w sposób bezpośredni [19].

Radioterapia rozwijających się tkanek głowy i szyi powoduje śmierć osteocytów, mikroangiopatię, uszkodzenia okostnej, zwłóknienie szpiku oraz hipoplazję tkanek [2]. Stopień uszkodzeń zależy od dawki promieniowania, wieku pacjenta i rodzaju napromienianych tkanek. Efektowi temu ulegają tkanki skóry, błon śluzowych, tkanki podskórnej, kości, mięśnie oraz gruczoły ślinowe. Kluczową rolę odgrywa uszkodzenie naczyń, które wtórnie prowadzi do obniżenia żywotności napromienianych tkanek. W takcie radioterapii nieuniknionym jest napromienienie prawidłowych tkanek oraz wtórna obecność odczynu popromiennego. Stopień uszkodzeń popromiennych jest ściśle związany z poziomem redukcji populacji komórek macierzystych [19, 20].

Nieprawidłowy rozwój zęba wywołany radioterapią lub chemioterapią powoduje zaburzenia amelogenezy (tworzenia szkliwa), dentinogenezy (tworzenia zębin), jak również cementogenezy (tworzenia cementu zębowego). Badania na zwierzętach wykazały, że dawka od 2 do 50 Gy może spowodować anomalie zębowe. Minimalna dawka, która może wywołać takie efekty u człowieka nie jest znana. Jednakże są badania, które potwierdziły wpływ dawki 4 Gy na późne nieprawidłowości zębowe. Lindvall i wsp. [21] zbadał, że nawet najmniejsza regularna dawka promieniowania powoduje zmiany w szkliwie, natomiast rzadko w zębinie. Proces amelogenezy (rozwój szkliwa zębów) charakteryzuje się większą radiowrażliwością niż dentinogeneza (powstawanie zębin). Dodatkowo zbadano, że przy odpowiedniej dawce promieniowania dochodzi do śmierci komórek zębinotwórczych, tzw. odontoblastów, niezależnie od fazy cyklu komórkowego [2]. W odniesieniu do radioterapii potwierdzono, że szkliwo zawsze wykazuje morfologiczne zaburzenia, niezależnie od dawki, którą zastosowano w leczeniu onkologicznym. W przypadku zębin dawka

promieniowania odgrywa istotne znaczenie, tzn. im większa dawka, tym wyższy poziom nieodwracalnych zaburzeń morfologicznych. Dodatkowo, po radioterapii czas tworzenia szkliwa (z preameloblastów) i w pewnym stopniu zębiny (z preodontoblastów) jest znacząco dłuższy w stosunku do tkanek zębowych nie objętych napromienianiem [21]. U pacjentów dawka terapeutyczna jest szacowana indywidualnie dla każdego pacjenta. Ekspozycja dawką napromieniania równą lub większą 20 Gy na obszar jamy ustnej i uzębienie dziecka w wieku < 5 lat jest związana z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń zębowych [2]. Odnotowano statystycznie wyższe ryzyko zaburzeń zębowych u pacjentów, którzy byli poddani samodzielnej radioterapii głowy i szyi w porównaniu z pacjentami, którzy zostali leczeni wyłącznie metodą chemioterapii [7]. Zastosowanie radioterapii powoduje jakościowe oraz ilościowe zaburzenia w szkliwie i zębieniu, w odróżnieniu od chemioterapii, której następstwem są jedynie zaburzenia jakościowe [21, 22].

Istnieje szereg niezależnych badań, które wykazują znamienne wpływ radioterapii i chemioterapii na rozwój zaburzeń zębowych. W badaniach Gawade i wsp. [23] wykazano, że osoby, które w dzieciństwie zostały leczone za pomocą radioterapii i chemioterapii lub transplantacji hematopoetycznych komórek, wykazywały zwiększoną tendencję do występowania próchnicy zębów oraz rozwojowych zaburzeń zębowych w jamie ustnej. Kaste i wsp. [24] przeanalizował pantomogramy pacjentów, którzy w dzieciństwie byli poddani leczeniu onkologicznemu na mięsaka prążkowanokomórkowego (*rhabdomyosarcoma* – RMS) głowy i szyi. W swoim doniesieniu wykazał, że w badanej grupie aż u 77% osób wystąpiły zaburzenia zębowe w wieku dorosłym. Ponadto potwierdził, że stosowana samodzielnie chemioterapia nowotworów złośliwych również może wyindukować zaburzenia zębowe [22].

Wśród autorów panuje zgodność, co do wpływu wieku pacjenta na stopień zaburzeń zębowych [25-27]. W badaniu Pobudejskiej i wsp. [28] przeanalizowano grupę dzieci w wieku 1-10 lat, które zachorowały na ostrą białaczkę limfoblastyczną (*acute lymphoblastic leukemia* – ALL). Wykazano, że późne powikłania w wieku dorosłym po przebytej w dzieciństwie terapii onkologicznej, występują częściej u osób, które zachorowały w wieku 1-4 lat, niż późniejszym (do 10 r.ż.). W badaniu Owosho i wsp. [29] potwierdzono znaczący wpływ radiochemioterapii na zaburzenia rozwoju zębów i twarzoczaszki u pacjentów pediatrycznych leczonych z powodu RMS. U 9 z 13 badanych rozwinęły się – jako powikłanie terapii – wtórne zaburzenia w obrębie twarzoczaszki. Co znamienne, wszyscy ci pacjenci byli w wieku poniżej 7 lat. W przypadku starszych dzieci dominującymi nieprawidłowościami był szczękościsk i kserostomia.

Warto zauważyć, że u dzieci, które przebyły agresywne leczenie onkologiczne, brak zęba rzadko pojawia się jako pojedyncza anomalia, częściej występuje jako jedno z wielu zaburzeń w jamie ustnej. Duże badanie kontrolne opublikowane przez zespół Kaste i wsp. [7] obejmujące 9308 pacjentów leczonych w wieku dziecięcym z powodu nowotworów złośliwych, wykazało znamienne wpływ terapii onkologicznej na zaburzenia rozwoju zębów w tej grupie chorych w porównaniu z ich zdrowym rodzeństwem. Z pośród wielu różnych korelacji, potwierdzono powiązanie pomiędzy przebytym leczeniem nowotworów złośliwych, a występowaniem agenezy, w przypadku hipodoncji iloraz szans OR (*odds ratio*) wynosił 1,7 (1,4-2,0). Badający wykazali również wpływ sumarycznej dawki radioterapii na stopień zaburzeń. Zauważono, że poważniejsze efekty niepożądane obserwowano u pacjentów leczonych wyższymi dawkami radioterapeutycznymi. Udowodniono zależność ryzyka rozwoju co najmniej jednej nieprawidłowości zębowej (hipodoncja, mikrodoncja, hipoplazja szkliwa, zaburzenie rozwoju korzenia, powyżej 6 braków zębowych) od dawki radioterapii u chorych z objęciem w polu napromienianym okolice żuchwy w porównaniu do grupy pacjentów leczonych radiochemioterapią bez napromieniania żuchwy. W wypadku zastosowania dawki 0-20 Gy występował istotny wzrost ryzyka wyżej wymienionych zaburzeń (OR: 1,3; 95% CI 1,2-1,5) w porównaniu do grupy kontrolnej. W sytuacji zastosowania dawek >20 Gy korelacja była znacznie silniejsza (OR: 5,6; 95% CI: 3,7-8,5).

Przebyta w dzieciństwie radiochemioterapii wywołuje szereg złożonych anomalii rozwojowych w zakresie struktur jamy ustnej. Brak zawiązku/zawiązków zębowych może współwystępować z zaburzeniami w obrębie kości, tkanek miękkich oraz z innymi nieprawidłowościami zębowymi. W zakresie kości najczęściej dochodzi do opóźnienia w ich rozwoju (asymetria twarzy, hipoplazja) oraz upośledzenia procesów naprawczych komórek kostnych. Do zaburzeń w obrębie tkanek miękkich zaliczmy m.in. zmniejszone wydzielania śliny (sialopenia), które rozwija się w drodze pośredniej – poprzez zmniejszone wydzielania śliny na skutek atrofii receptorów znajdujących się na powierzchni języka oraz bezpośrednio – w wyniku uszkodzenia komórek gruczołów ślinowych. Skutkiem jest suchość (kserostomia) i nawracające zapalenia jamy ustnej oraz próchnica zębów [20]. Innymi nieprawidłowościami w obrębie tkanek miękkich są: szczękościsk, zaburzenia smakowe (najczęściej brak smaku wynikający ze zniszczenia kubków smakowych), poważne zapalenia lub martwice tkanek miękkich, tworzenie tkanek bliznowatych czy deformacja twarzy [7]. Potwierdzono również wpływ radioterapii na zmniejszenie zakresu mobilności stawu

skroniowo-zuchwowego [30]. Do współistniejących z agenezą anomalii rozwojowych po przebytej radio-terapii i chemioterapii zaliczane są także: hipoplazja szkliwa/zębiny, anatomiczny brak/ścienienie lub karłowacenie korzenia, przedwczesna utrata zębów z powodu próchnicy, mikrodoncja, taurodontyzm, opóźniona utrata zębów mlecznych lub wyrzynanie zębów stałych oraz wady zgryzu [7]. W przypadku leczenia wyłącznie metodą chemioterapii może dodatkowo występować nadliczbowość zębowa [2].

### Leczenie stomatologiczne

U pacjentów z agenezą zęba/zębów po przebytej radio- lub chemioterapii w dzieciństwie, częstym symptomem jest niezadowalająca estetyka uśmiechu. To właśnie ten objaw zazwyczaj skłania pacjenta do wizyty u stomatologa. Wielokrotnie dostrzegalne są defekty wizualne w postaci szparowatości, zredukowanego obwodu łuku zębowego oraz rotacje, migracje czy inne przesunięcie zębów [31], które zaburzą harmonię uśmiechu. Powyższa nieprawidłowość jest diagnozowana najczęściej w wieku 6-12 lat. Badanie stomatologiczne pacjenta, który zgłasza się z tym problemem powinno opierać się na ocenie funkcjonalności, estetyki oraz stanu przyzębia. W celu zaplanowania całościowej terapii stomatologicznej należy przeprowadzić dokładną diagnostykę. Precyzyjna analiza powinna opierać się na systematycznym kompletowaniu informacji na podstawie wywiadu lekarskiego (m.in. wiek pacjenta, specyfika i intensywność leczenia onkologicznego) i stomatologicznego, dokładnego badania zewnątrz- i wewnątrzustnego, wnikliwej radiografii [31] oraz wewnątrz- i zewnątrzustnej fotografii [32]. Podstawowym narzędziem diagnostycznym wykorzystywanym w celu rozpoznania hipodoncji, oligodoncji lub anodoncji jest RTG pantomograficzne. Rozpoznanie agenezy wymaga stwierdzenia braku uwapnionych substancji zęba na pantomogramie oraz braku przesłanek o przebytej ekstrakcji zęba w badaniu klinicznym i wywiadzie uzyskanym od pacjenta [34]. Do szerszej oceny można zastosować również zdjęcie cefalometryczne, celowane na obszar przywierzchołkowy oraz tomografię wiązki stożkowej (*Cone Beam Computed Tomography* – CBCT) [16, 31].

Znaczna większość prac naukowych podkreśla, że leczenie stomatologiczne należy prowadzić interdyscyplinarnie w konsultacji z lekarzem ortodontą, protetykiem, chirurgiem stomatologicznym, zachowawcą, periodontologiem oraz pedodontą [16, 32, 34-36]. W przypadku leczenia wad systemowych po przebytej terapii onkologicznej, u których ageneza zębowa jest jednym z wielu współistniejących powikłań, w skład zespołu wchodzi również lekarze innych specjalności, jak np. pediatra, hematolog, onkolog, endokrynolog, okulista, kardiolog, otolaryngolog czy psychiatra [5].

Gdy diagnostyka stomatologiczna wymaga precyzyjnych pomiarów z CBCT, w leczeniu uczestniczy również radiolog [16]. Bez względu na wybór metody leczenia, zespół powyższych lekarzy musi być w doskonałej komunikacji, ponieważ przekłada się to na przyszły rezultat leczenia [34]. Bardzo istotne jest, aby osiągnięty efekt stomatologiczny, gwarantował jak najlepszą estetykę, przy możliwie najmniejszej inwazyjności [37]. Przy planowaniu leczenia stomatologicznego należy pamiętać, że uzębienie ludzkie i otaczające je tkanki muszą być postrzegane jako



Ryc. 1. Zdjęcie RTG punktowe u pacjenta z wrodzonym brakiem siekacza bocznego lewego szczęki po leczeniu onkologicznym w dzieciństwie. Bezpośrednio obok górnego lewego siekacza centralnego występuje kieł [opracowanie własne]

dynamiczny układ, podlegający ciągłym zmianom w ciągu życia [36]. Lekarze stomatolodzy zalecą regularne wizyty kontrolne, aby właściwie poprowadzić kompleksową terapię tych zaburzeń. Pacjenci oraz ich rodzice są informowani o wieloetapowości oraz długoczasowości leczenia stomatologicznego [34].

## Podsumowanie

Agenezja zębów należy do najczęstszych wad rozwojowych uzębienia. W wieloczynnikowej etiologii agenezji należy wziąć pod uwagę nie tylko mutację genów odpowiedzialnych za rozwój zębów, ale także przyczyny środowiskowe, do których zalicza się terapię onkologiczną. Zniszczenie zawiązków zębów spowodowane radioterapią lub chemioterapią stosowaną u dziecka we wczesnym okresie rozwoju jest zjawiskiem rzadkim w codziennej praktyce klinicznej stomatologa. Jednak wciąż wysoka zapadalność na nowotwory złośliwe wśród dzieci narzuca obowiązek znajomości tego problemu przez lekarzy dentyistów.

Leczenie powikłań stomatologicznych związanych z przebytą terapią przeciwnowotworową, mimo że nie jest pierwszoplanowe, stanowi jeden z istotniejszych czynników determinujących jakość życia pacjenta po zakończonym leczeniu onkologicznym. Postępowanie stomatologiczne w przypadkach agenezji pojedynczego zęba lub grupy zębów, po przebytej radioterapii lub chemioterapii w dzieciństwie, powinno być kompleksowe i zawsze zindywidualizowane [37]. Z tego względu lekarze kierujący leczeniem oraz monitorowaniem małych pacjentów powinni poinformować ich rodziców na temat możliwych powikłań z zakresu stomatologii, a w razie wystąpienia niepokojących symptomów, skierować dziecko do kompetentnych specjalistów w referencyjnych placówkach.

*Źródło finansowania: Praca nie jest finansowana z żadnego źródła.*

*Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

## Piśmiennictwo / References

- Genowska A, Polak M, Szafraniec K. Uwarunkowania umieralności dzieci w Polsce na tle krajów Unii Europejskiej. Część II. Med Og Nauk Zdr 2017, 23(1): 25-33.
- King E. Oral sequelae and rehabilitation considerations for survivors of childhood cancer. Br Dent J 2019, 226(5): 323-329.
- Dreyer ZE, Blatt J, Bleyer A. Late effects of childhood cancer and its treatment. [in:] Principles and practice of pediatric oncology. Pizzo P, Poplack D (eds). Lippincott, Philadelphia 2002: 1431-1462.
- Gołębiowska A, Samardakiewicz M, Majkowicz M. Analiza wyznaczników powrotu do normalnego życia dzieci i młodzieży po leczeniu choroby nowotworowej. Psychoonkologia 2012, 2: 43-48.
- Stachowicz-Stencel T, Stefanowicz J, Bień E, Balcerska A. Odległe następstwa leczenia nowotworów złośliwych u dzieci. Forum Med Rodz 2009, 3(6): 485-493.
- Fitch MI. Living after cancer: challenges in being a survivor. Can Oncol Nurs J 2008, 18(1): 47-50.
- Kaste SC, Goodman P, Leisenring W, et al. Impact of radiation and chemotherapy on risk of dental abnormalities: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Cancer 2009, 115 (24): 5817-5827.
- Włodarski P. Rozwój zęba, przyzębia i błony śluzowej. [w:] Współczesna stomatologia wieku rozwojowego. Tom 1. Olczak-Kowalczyk D, Szczepańska J, Kaczmarek U. Med Tour, Otwock 2017: 31-47.
- Biedziak B. Etiologia i występowanie agenezji zębów – przegląd piśmiennictwa. Dent Med Probl 2004, 41(3): 531-535.
- Nodal M, Kjaer I, Solow B. Craniofacial morphology in patients with multiple congenitally missing permanent teeth. Eur J Orthod 1994, 16(2): 104-109.
- Sarnäs KV, Rune B. The facial profile in advanced hypodontia: a mixed longitudinal study of 141 children. Eur J Orthod 1983, 5(2): 133-143.
- Ogaard B, Krogstad O. Craniofacial structure and soft tissue profile in patients with severe hypodontia. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1995, 108(5): 472-477.
- Schalk van der Weide Y, Prahl-Andersen B, Bosman F. Tooth formation in patients with oligodontia. Angle Orthod 1993, 63(1): 31-37.
- Ohno K, Ohmori I. Anodontia with hypohidrotic ectodermal dysplasia in a young female: a case report. Pediatr Dent 2000, 22(1): 49-52.
- Citak M, Cakici EB, Benkli YA, et al. Dental anomalies in an orthodontic patient population with maxillary lateral incisor agenesis. Dental Press J Orthod 2016, 21(6): 98-102.
- Ogodescu A, Ștefănescu R, Ogodescu E, et al. Crown-root angulation of central incisors in cases with maxillary lateral incisors agenesis. Eur Sci J 2017, 13(15): 330-338.
- Celikoglu M, Kamak H, Yildirim H, Ceylan I. Investigation of the maxillary lateral incisor agenesis and associated dental anomalies in an orthodontic patient population. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2012, 17(6): e1068-e1073.
- Denham JW, Hauer-Jensen M. The radiotherapeutic injury – a complex „wound”. Radiother Oncol 2002, 63(2): 129-145.
- Ziółkowska E, Biedka M, Windorbska W. Odczyn popromienny u chorych na raka regionu głowy i szyi: mechanizmy i konsekwencje. Otorinolaryngol 2011, 10(4): 147-153.
- Jagielska B. Leczenie wspomagające w nowotworach głowy i szyi. Onkol Prak Klin 2012, 8(5): 189-196
- Lindvall AM, Omnell KA, Schildt BE. The effect of roentgen irradiation on the formation of enamel and dentin in maxillary rat incisors. Scand J Dent Res 1972, 80(3): 253-263.

22. Avşar A, Elli M, Darka O, Pinarli G. Long-term effects 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(6): 781-789.
23. Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC, et al. A systematic review of dental late effects in survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2014, 61(3): 407-416.
24. Kaste SC, Hopkins KP, Jenkins JJ 3rd. Abnormal odontogenesis in children treated with radiation and chemotherapy: imaging findings. *Am J Roentgenol* 1994, 162(6): 1407-1411.
25. 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, 111(4): 584-588.
26. Sonis AL, Tarbell N, Valachovic RW, et al. Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. A comparison of three treatment modalities. *Cancer* 1990, 66(12): 2645-2652.
27. Kaste SC, Hopkins KP, Jones D, et al. Dental abnormalities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1997, 11(6): 792-796.
28. Pobudejska A, Sońta-Jakimczyk D, Pawełczak-Szastok M. Ocena stanu zdrowia i jakości życia osób leczonych w dzieciństwie z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej. *Pediatr Pol* 2008, 83(6): 656-661.
29. Owosho AA, Brady P, Wolden SL, et al. Long-term effect of chemotherapy – intensity – modulated radiation therapy (chemo-IMRT) on dentofacial development in head and neck rhabdomyosarcoma patients. *Pediatr Hematol Oncol* 2016, 33(6): 383-392.
30. Dahllöf G, Krekmanova L, Kopp S, et al. Craniomandibular dysfunction in children treated with total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Acta Odontol Scand* 1994, 52(2): 99-105.
31. Kavadia S, Papadiochou S, Papadiochos I, Zafiriadis L. Agenesis of maxillary lateral incisors: a global overview of the clinical problem. *Orthodontics (Chic.)* 2011, 12(4): 296-317.
32. Araújo EA, Oliveira DD, Araújo MT. Diagnostic protocol in cases of congenitally missing maxillary lateral incisors. *World J Orthod* 2006, 7(4): 376-388.
33. Jędrzysek A, Kmiecik M, Paszkiewicz A. Review of modern knowledge on hypodontia. *Dent Med Probl* 2009, 46(1): 118-125.
34. Abu-Hussein M, Watted N, Abdulgani A, Bajali M. Treatment of patients with congenitally missing lateral incisors: is an interdisciplinary task. *RRJDS* 2014, 2(4): 53-68.
35. Bassiouny DS, Afify AR, Baeshen HA, et al. Prevalence of maxillary lateral incisor agenesis and associated skeletal characteristics in an orthodontic patient population. *Acta Odontol Scand* 2016, 74(6): 456-459.
36. Zachrisson BU, Rosa M, Toreskog S. Congenitally missing maxillary lateral incisors: canine substitution. *Point. Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011, 139(4): 434, 436, 438.
37. Park JH, Kim DA, Tai K. Congenitally missing maxillary lateral incisors: treatment. *Dent Today* 2011, 30(5): 81-82, 84-86.