

Патология органов ротовой полости после завершения лечения опухолей головного мозга в детском возрасте

Ю.А. Обухов, Е.В. Жуковская, И.Д. Бородина, Д.В. Харчиков, С.И. Алексеева, А.Ф. Карелин

Медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Ограниченная селективность противоопухолевой терапии новообразований центральной нервной системы обуславливает риск развития стоматологических осложнений у пациентов.

Цель исследования – оценить тяжесть поражения твердых тканей зубов у пациентов с опухолями задней черепной ямки (медуллобластомой, астроцитомой) и другими опухолями центральной нервной системы.

Материалы и методы. Сформированы три группы сравнения, соответствующие профилю токсичности противоопухолевой терапии из 251 пациента лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» для оценки особенностей стоматологического статуса. Оценка стоматологического статуса включала диагностику кариозного процесса с расчетом индекса КПУ. Степень поражения твердых тканей зубов оценивалась по четырехбалльной шкале. Сравнение клинических проявлений патологии органов ротовой полости между собой было проведено с помощью Z-критерия множественного попарного сравнения данных с коррекцией на множественное тестирование (Multiple pairwise comparison Z-test for proportions with multiple testing correction) в свободном программном обеспечении R версии 3.5.2. Нулевая гипотеза о равенстве показателей в сравниваемых группах отвергалась с доверительной вероятностью 95% при сравнении групп пациентов.

Результаты. Патология твердых тканей зубов оказалась достоверно выше у пациентов с медуллобластомой по сравнению с пациентами, у которых диагностированы астроцитомы и другие опухоли центральной нервной системы. Распространенность патологии твердых тканей зубов прогрессивно уменьшается по мере удлинения периода наблюдения после завершения противоопухолевой ремиссии.

Заключение. Наибольшее поражение твердых тканей зубов наблюдается у пациентов с медуллобластомой, получающих более интенсивную противоопухолевую терапию по сравнению с опухолями ЦНС иной гистологической принадлежности.

Ключевые слова: опухоли центральной нервной системы, зубы, противоопухолевая терапия, токсичность терапии.

Для цитирования: Обухов ЮА, Жуковская ЕВ, Бородина ИД, Харчиков ДВ, Алексеева СИ, Карелин АФ. Патология органов ротовой полости после завершения лечения опухолей головного мозга в детском возрасте. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2024;24(1):15-21. DOI: 10.33925/1683-3031-2024-727.

Oral pathology following treatment of brain tumors in childhood

Yu.A. Obukhov, E.V. Zhukovskaya, I.D. Borodina, D.V. Charchikov, S.I. Alekseeva, A.F. Karelin

Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Relevance. The limited selectivity of antitumor therapy for central nervous system neoplasms entails the risk of dental morbidity in patients.

The aim of the study is to assess the severity of damage to the dental hard tissues in patients with tumors of the posterior cranial fossa (medulloblastoma, astrocytoma) and other tumors of the central nervous system.

Materials and methods. Three comparison groups were established based on the toxicity profiles of antitumor therapy among 251 patients at the "Russian Field" treatment and rehabilitation scientific center, to assess the characteristics of oral health status. The assessment of oral health status included diagnosing the carious process and

calculating the DMFT index. The degree of damage to the dental hard tissues was evaluated on a four-point scale. The clinical manifestations of oral cavity pathology were compared using the Z-criterion for multiple pairwise comparisons of data, with adjustments for multiple testing (Multiple pairwise comparison Z-test for proportions with multiple testing correction) using the free R software version 3.5.2. The null hypothesis of equal indicators in the compared groups was rejected with a 95% confidence probability when comparing groups of patients.

Results. Dental hard tissue pathology was significantly more prevalent in patients with medulloblastoma compared to those diagnosed with astrocytomas and other central nervous system tumors. Additionally, the prevalence of dental hard tissue pathology progressively decreased as the observation period following the completion of antitumor remission was extended.

Conclusion. The most severe damage to dental hard tissues is observed in patients with medulloblastoma, who undergo more intensive antitumor therapy compared to those with CNS tumors of other histological types.

Keywords: central nervous system tumors, teeth, antitumor therapy, therapy toxicity

For citation: Obukhov YuA, Zhukovskaya EV, Borodina ID, Kharchikov DV, Alekseeva SI, Karelin AF. Oral pathology following treatment of brain tumors in childhood. *Pediatric dentistry and dental prophylaxis*. 2024;24(1):15-21 (In Russ.). DOI: 10.33925/1683-3031-2024-727.

АКТУАЛЬНОСТЬ

За последние годы в детской онкологии значительно вырос интерес к последствиям противоопухолевой терапии (ПОТ) в виде разнообразных функциональных нарушений и органической патологии органов и систем у пациентов, находящихся в состоянии ремиссии злокачественных новообразований (ЗНО). После завершения ПОТ пациенты наблюдаются мультидисциплинарной командой, объединяющей не только онкологов, но и врачей узких специальностей: кардиолога, невролога, реабилитолога, стоматолога и т. п. [1]. В практику отечественных специалистов все шире внедряются методические рекомендации и руководства с оценкой факторов риска развития поздних токсических эффектов ПОТ, включая и дозозависимые составляющие [2].

Зубы так же, как и другие органы и системы, являются органами-мишенями для воздействия полихимиотерапии (ПХТ) и облучения в процессе ПОТ [3-5]. В связи с этим при лечении новообразований центральной нервной системы (ЦНС) у детей лучевая терапия и ПХТ могут увеличивать риск развития стоматологических нарушений по сравнению с популяционными показателями, а диагностируются иногда через месяцы и годы после окончания ПОТ [6-8].

Низкий репаративный потенциал костной ткани и зубочелюстной системы в условиях интенсивной противоопухолевой терапии способствует развитию стойких нарушений [9, 10]. Дискутируется значение малых доз облучения от 2 до 4 Гр для развития клинически значимых изменений твердых тканей зубов. Но отдельные авторы описывают повреждение эмали при облучении пациентов с параменингеальной локализацией рабдомиомаркомы в дозе 4 Гр [11]. Более значимые дозы облучения, от 12 до 54 Гр, влияют на изменение формы зубов, их размеров, если начато лечение в возрасте до 5 лет. В результате стоматологи наблюдают у пациентов, излеченных от ЗНО, агенезию, анкилоз зубов [12].

Рутинные стоматологические пособия носят отнюдь не инвазивный характер. Риск развития

травматических, геморрагических или инфекционных осложнений ограничивает активность врачей – детских стоматологов, что неизбежно ухудшает диагностику патологических изменений зубов и мягких тканей ротовой полости у пациентов, находящихся в ремиссии ЗНО [13, 14]. Усугубляют ситуацию еще и существующее мнение пациентов, родителей о возможности обращаться к стоматологам только в исключительной ситуации. Специалисты Childhood Cancer Survivor Study (США) опросили 9434 пациентов, излеченных от ЗНО в детском возрасте; ежегодно посещали детского стоматолога только 60,4% из них [15]. В то время, как уже было многократно доказано, что некачественный уход за полостью рта усугубляет токсический эффект от применения ПОТ на формирование аномалий зубочелюстной системы, множественного кариеса, потерю зубов [16].

Патоморфоз ранних повреждений органов ротовой полости во время интенсивного лечения представлен воспалительными проявлениями, в исходе которых развиваются процессы склерозирования, фиброза, кальцификации, повреждения эмали зубов. Наиболее частыми проявлениями токсичности ПОТ являются поражения твердых тканей зубов: кариес, пульпит, периодонтит, гипоплазия эмали, изменение развития зубов (микродентия, укорочение корней и др.); поражения слизистой оболочки полости рта (стоматит, гингивит, ксеростомия, изменение вкуса) [17].

Независимо от типа опухоли спектр химиопрепаратов, режимы введения, дозы облучения, объем хирургического вмешательства определяют структуру и тяжесть поздних токсических эффектов ПОТ [18, 19]. Например, у пациентов с медуллобластомой описано влияние таких весомых факторов риска как кумулятивные дозы цитотоксических агентов, возраст ребенка, пре- и коморбидные заболевания на тяжесть поздних токсических эффектов ПОТ [20]. При этом выводы о влиянии ПОТ на стоматологическую патологию противоречивы, остается неизученным взаимосвязь резистентности тканей ротовой полости, вклад гигиенических мероприя-

тий в формирование поздних токсических эффектов противоопухолевой терапии.

Гипотеза исследования: учитывая данные о том, что проведение лучевой терапии и ПХТ могут приводить к повреждению органов ротовой полости, было сформулировано предположение о большей тяжести поражения твердых тканей зубов у пациентов с более высокой интенсивностью ПОТ.

Цель исследования. Оценить тяжесть поражения твердых тканей зубов у пациентов с различными опухолями ЦНС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование моноцентровое, кросс-секционное, ретроспективное выполнено в лечебно-реабилитационном научном центре «Русское поле» Национального медицинского исследовательского центра МЗ России. 251 пациент с опухолями ЦНС, госпитализированные в ЛРНЦ в 2020-2022 годах случайным образом включены в исследуемую группу. Все пациенты завершили ПОТ и находились в состоянии ремиссии или длительной стабилизации процесса. В соответствии с протоколом реабилитационных мероприятий пациенты были осмотрены стоматологом, проводилась оценка состояния здоровья зубов, слизистой оболочки ротовой полости, выраженность ксеростомии. Продолжительность ремиссии – $4,90 \pm 1,95$. Медиана возраста пациентов на момент обследования составила 11 лет 7 месяцев.

Учитывая возможное влияние ПОТ, включающую оперативное вмешательство, ПХТ, лучевую терапию, пациенты объединены в группы по профилю токсичности/нозологической принадлежности. Самое интенсивное лечение получали пациенты с медуллобластомой С 71 (N = 110); терапия пациентов с астроцитомой С 71-72 (N = 40), как правило, значительно менее токсична по сравнению с медуллобластомой; в третью группу включены пациенты с иными новообразованиями ЦНС С70-72, в том числе с доброкачественными D 32-33; D 44 (N = 101). Пациенты из третьей группы, как правило, получают наименее интенсивную ПОТ, иногда только оперативное лечение и/или лучевую терапию. Таким образом, пациенты, включенные в исследование, сгруппированы в соответствии с гистологической принадлежностью опухоли и токсичностью ПОТ.

Тяжесть кариозного процесса определяется в соответствии с индексом КПУ. Учитывая относительно небольшую численность выборки, разработана четырехбалльная шкала, которая учитывает состояние твердых тканей зубов: 1 балл – отсутствие патологии; 2 балла – кариозное поражение зубов, КПУ 0-2,6; 3 балла – кариозное поражение зубов средней степени тяжести, КПУ 2,7-4,4; 4 балла – тяжелое поражение твердых тканей зубов, КПУ > 4,5.

Сравнение групп между собой было проведено с помощью Z-критерия множественного попарного

сравнения данных с коррекцией на множественное тестирование (Multiple pairwise comparison Z-test for proportions with multiple testing correction) в свободном программном обеспечении R версии 3.5.2. Нулевая гипотеза о равенстве показателей в сравниваемых группах отвергалась с доверительной вероятностью 99% при сравнении групп пациентов с медуллобластомой и прочими видами опухолей (М и П) по частоте поражения зубочелюстной системы 4-й степени и с доверительной вероятностью 95% при сравнении групп пациентов с медуллобластомой и астроцитомой (М и А) и с медуллобластомой и прочими видами опухолей (М и П) по частоте поражения зубов 2-4 степеней.

Полученные данные сравнения представлены с помощью графического пакета ggpubr. Статистически значимые парные различия отмечены на графике горизонтальными скобками.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведение ПОТ, будучи достаточно токсичным воздействием, не является безусловно токсичным применительно к поражению зубочелюстной системы. По результатам обследования подтверждено формирование изменений твердых тканей зубов в виде нарушения строения эмали, микродензии, агенезии. Некариозные поражения зубов представлены были во всех группах пациентов в виде единичных наблюдений. Учитывая относительную немногочисленность выборки, сравнительный анализ между группами по этому показателю не проводился.

Кариозное поражение твердых тканей зубов встречается у большинства обследованных пациентов, в связи с этим проведено сравнение распространения кариеса у пациентов в трех выделенных группах (табл. 1).

Частота поражения зубов демонстрирует различия в парах сравнения по частоте поражения зубочелюстной системы 2-4 степеней, соответствующей группам пациентов с медуллобластомой и астроцитомой (М и А), а также медуллобластомой и прочими видами опухолей ЦНС (М и П), $p < 0,05$ (рис. 1).

Статистически достоверно (с уровнем значимости $p < 0,01$) отличаются пары сравнения по частоте наиболее тяжелого кариозного поражения зубов четвертой степени, соответствующие группам пациентов с медуллобластомой и прочими видами опухолей (М и П) (рис. 2).

Для остальных пар сравнения статистически достоверных различий показателей не выявлено.

Выполнено сравнение зависимости распространения поздних токсических эффектов ПОТ зубочелюстной системы в зависимости от возраста пациентов на момент заболевания, достоверных отличий не выявлено. По мере увеличения продолжительности ремиссии ЗНО распространенность поражения твердых тканей зубов снижается (рис. 3).

Таблица 1. Доля пациентов с поражением твердых тканей зубов по четырехбалльной шкале
Table 1. Proportion of patients with damage to dental hard tissues on a four-point scale

Основной диагноз Main diagnosis	Патология зубов по 4-балльной шкале, % Tooth pathology on a 4-point scale, %				Частота поражения зубов 2-4 степени, % Frequency of tooth damage grades 2-4, %
	1	2	3	4	2-4
Медуллобластома (N = 110) Medulloblastoma (N = 110)	16,4	20,0	41,8	21,8	83,6
Астроцитома (N = 40) Astrocytoma (N = 40)	35,0	10,0	37,5	17,5	65,0*
Прочие опухоли (N = 101) Other Tumors (N = 101)	29,7	10,9	50,5	8,9**	70,3*

*различия $p < 0,05$ по сравнению с М; **различия $p < 0,01$ по сравнению с М
*differences $p < 0.05$ compared to M; **differences $p < 0.01$ compared to M

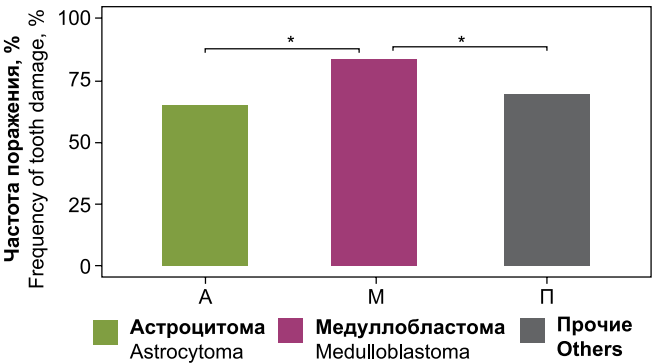


Рис. 1. Доля пациентов с кариозным поражением зубов в группах пациентов с различными видами опухолей
Fig. 1. Proportion of patients with carious tooth damage among different tumor types

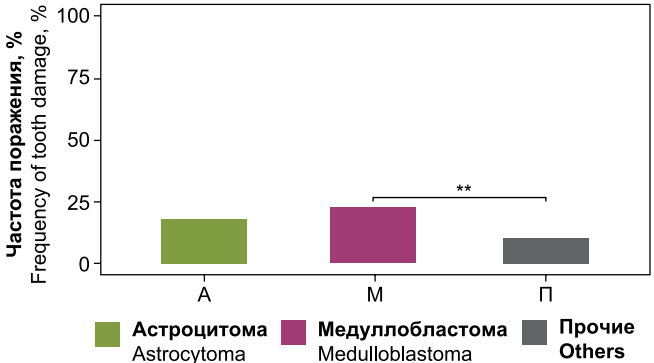


Рис. 2. Доля пациентов с кариозным поражением зубов 4 степени в группах пациентов с различными видами опухолей
Fig. 2. Proportion of patients with grade 4 carious tooth damage among different tumor types

Недостатком данного исследования является отсутствие динамического наблюдения за состоянием органов ротовой полости. Полученные результаты следует рассматривать как предварительные, проведение проспективных исследований с детализацией индивидуальных доз облучения и кумулятивных доз химиопрепаратов позволит уточнить временные тренды распространности поздних токсических эффектов ПОТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поздние эффекты противоопухолевого лечения ЗНО ЦНС у детей и подростков в виде поражения твердых тканей зубов приводят в единичных случаях к аномалиям зубочелюстной системы, эстетическим и функциональным нарушениям, что ведет к риску ранней потери зубов и часто ассоциируется с ухудшением качества жизни.

Развитие кариеса у пациентов после завершения ПОТ демонстрирует дозозависимый характер патологии. Это подтверждают полученные нами данные о более значимой тяжести поражения твердых тканей зубов у пациентов с медуллобластомами, по сравнению с пациентами с другими ЗНО ЦНС.

В мировой практике успешно внедряются модели ухода за ротовой полостью, которые призваны

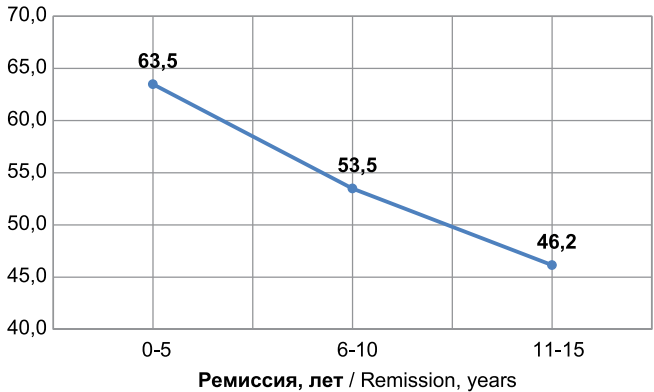


Рис. 3. Частота (%) поражения зубов (2-4 степени) в зависимости от продолжительности ремиссии
Fig. 3. Frequency (%) of tooth damage (grades 2-4) based on the duration of remission

ны уменьшить риск развития кариеса у пациентов со ЗНО [21]. Во избежание осложнений, особенно у пациентов, излеченных от опухолей ЦНС в детском возрасте с ожидаемой высокой токсичностью ПОТ, необходимо обеспечение регулярной стоматологической помощи и совершенствование профилактики стоматологических заболеваний на протяжении длительного периода наблюдения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Parra JJ, Alvarado MC, Monsalve P, Costa ALF, Montesinos GA, Parra PA. Oral health in children with acute lymphoblastic leukaemia: before and after chemotherapy treatment. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2020;21(1):129-136. doi: 10.1007/s40368-019-00454-4
2. National Cancer Institute. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Toxicity Criteria. v2.0. [Internet]. Department of Health and Human Services: National Cancer Institute; 1999. Режим доступа: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcmanual_v4_10-4-99.pdf
3. Cammarata-Scalisi F, Girardi K, Strocchio L, Merli P, Garret-Bernardin A, Galeotti A, et al. Oral Manifestations and Complications in Childhood Acute Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1634. doi: 10.3390/cancers12061634
4. Najafi Sh, Tohidastakrad Z, Momenbeitollahi J. The long-term effects of chemo radiotherapy on oral health and dental development in childhood cancer. *J Dent (Tehran)*. 2011;8(1):39-43. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21998806/>
5. Онилэ ЕА, Нечеснюк АВ, Обухов ЮА. Стоматологические осложнения лучевой терапии у детей с новообразованиями в области головы и шеи. *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2022;(1):39-45. doi: 10.34710/Chel.2022.56.73.007
6. Tanem KE, Stensvold E, Wilberg P, Skaare AB, Brandal P, Herlofson BB. Oral and Dental late effects in long-term survivors of childhood embryonal brain tumors. *Support Care Cancer*. 2022;30(12):10233-10241. doi: 10.1007/s00520-022-07405-8
7. Proc P, Szczepańska J, Herud A, Zubowska M, Fendler W, Młynarski W. Dental caries among childhood cancer survivors. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(6):e14279. doi: 10.1097/MD.00000000000014279
8. Обухов АЮ, Жуковская ЕВ, Спичак ИИ, Киреева ГН. Ротовая полость у детей в норме и при лечении злокачественных новообразований и заболеваний крови. 2021. doi: 10.34710/e4565-3495-9660-v
9. Oskarsson T, Duun-Henriksen AK, Bautz A, Montgomery S, Harila-Saari A, Petersen C, et al. Skeletal adverse events in childhood cancer survivors: An Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia cohort study. *Int J Cancer*. 2021;149(11):1863-1876. doi: 10.1002/ijc.33741
10. Zhang W, Yelick PC. Tooth Repair and Regeneration: Potential of Dental Stem Cells. *Trends Mol Med*. 2021;27(5):501-511. doi: 10.1016/j.molmed.2021.02.005
11. Paulino AC. Role of radiation therapy in parameningeal rhabdomyosarcoma. *Cancer Invest*. 1999;17(3):223-30. doi: 10.3109/07357909909021426
12. Othman N, Taib H, Mokhtar N. Root-crown ratios of permanent teeth in Malay patients attending HUSM Dental Clinic. *Archives of Orofacial Sciences*. 2011;6(1):21-26. Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/228836061_Root-crown_ratios_of_permanent_teeth_in_Malay_patients_attending_HUSM_Dental_Clinic
13. Han X, Lin CC, Li C, de Moor JS, Rodriguez JL, Kent EE, и др. Association between serious psychological distress and health care use and expenditures by cancer history. *Cancer*. 2015;121(4):614-22. doi: 10.1002/cncr.29102
14. Thesleff I. Epithelial-mesenchymal signalling regulating tooth morphogenesis. *J Cell Sci*. 2003;116(Pt9):1647-1648. doi: 10.1242/jcs.00410
15. Landier W, Skinner R, Wallace WH, Hjorth L, Mulder RL, Wong FL, et al. Surveillance for Late Effects in Childhood Cancer Survivors. *J Clin Oncol*. 2018;36(21):2216-2222. doi: 10.1200/JCO.2017.77.0180
16. Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC, Neglia JP, Constine LS, Robison LL, Ness KK. A Systematic review of dental late effects in survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(3):407-16. doi: 10.1002/pbc.24842
17. Hong CH, Napeñas JJ, Hodgson BD, Stokman MA, Mathers-Stauffer V, Elting LS, et al. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2010;18(8):1007-21. doi: 10.1007/s00520-019-04848-4
18. Hudson MM, Ehrhardt MJ, Bhakta N, Baassiri M, Eissa H, Chemaitilly W, et al. Approach for Classification and Severity Grading of Long-term and Late-Onset Health Events among Childhood Cancer Survivors in the St. Jude Lifetime Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(5):666-674. doi: 10.1158/1055-9965
19. Калинин АЛ, Стребкова НА, Желудкова ОГ, Карева МА, Мазеркина НА, Безлепкина ОБ. Показатели углеводного обмена у детей после комплексного лечения медуллобластомы. *Сахарный диабет*. 2021;24(6):529-535. doi: 10.14341/DM12805
20. Salloum R, Chen Y, Yasui Y, Packer R, Leisenring W, Wells E, et al. Late morbidity and mortality among medulloblastoma survivors diagnosed across three decades: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2019;37(9):731-740. doi: 10.1200/JCO.18.00969
21. Nekhlyudov L, O'malley DM, Hudson SV. Integrating primary care providers in the care of cancer survivors: gaps in evidence and future opportunities. *Lancet Oncol*. 2017;18(1):e30-e38. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30570-8

REFERENCES

1. Parra JJ, Alvarado MC, Monsalve P, Costa ALF, Montesinos GA, Parra PA. Oral health in children with acute lymphoblastic leukaemia: before and after chemotherapy treatment. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2020;21(1):129-136. doi: 10.1007/s40368-019-00454-4
2. National Cancer Institute. Cancer Therapy Evalu-

ation Program. Common Toxicity Criteria. v2.0. [Internet]. Department of Health and Human Services: National Cancer Institute; 1999. Available from:

https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcmanual_v4_10-4-99.pdf

3. Cammarata-Scalisi F, Girardi K, Strocchio L, Merli P, Garret-Bernardin A, Galeotti A, et al. Oral Manifestations and Complications in Childhood Acute Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1634.

doi: 10.3390/cancers12061634

4. Najafi Sh, Tohidastakrad Z, Momenbeitollahi J. The long-term effects of chemo radiotherapy on oral health and dental development in childhood cancer. *J Dent (Tehran)*. 2011;8(1):39-43. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21998806/>

5. Onile EA, Nechesnyuk AV, Obuchov YuA. Dental complications of radiotherapy in children with neoplasms of the head and neck. *Pediatric bulletin of the South Ural*. 2022;(1):39-45 (In Russ.).

doi: 10.34710/Chel.2022.56.73.007

6. Tanem KE, Stensvold E, Wilberg P, Skaare AB, Brandal P, Herlofson BB. Oral and Dental late effects in long-term survivors of childhood embryonal brain tumors. *Support Care Cancer*. 2022;30(12):10233-10241.

doi: 10.1007/s00520-022-07405-8

7. Proc P, Szczepańska J, Herud A, Zubowska M, Fendler W, Młynarski W. Dental caries among childhood cancer survivors. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(6):e14279.

doi: 10.1097/MD.00000000000014279

8. Obukhov AY, Zhukovskaya EV, Spichak II, Kireeva GN. The oral cavity in children is normal and in the treatment of malignant neoplasms and blood diseases. 2021 (In Russ.).

doi: 10.34710/e4565-3495-9660-v

9. Oskarsson T, Duun-Henriksen AK, Bautz A, Montgomery S, Harila-Saari A, Petersen C, et al. Skeletal adverse events in childhood cancer survivors: An Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia cohort study. *Int J Cancer*. 2021;149(11):1863-1876.

doi: 10.1002/ijc.33741

10. Zhang W, Yelick PC. Tooth Repair and Regeneration: Potential of Dental Stem Cells. *Trends Mol Med*. 2021;27(5):501-511.

doi: 10.1016/j.molmed.2021.02.005

11. Paulino AC Role of radiation therapy in parameningeal rhabdomyosarcoma. *Cancer Invest*. 1999;17(3):223-30.

doi: 10.3109/07357909909021426

12. Othman N, Taib H, Mokhtar N. Root-crown ratios of permanent teeth in Malay patients attending HUSM Dental Clinic. *Archives of Orofacial Sciences*. 2011;6(1):21-26. Available from:

https://www.researchgate.net/publication/228836061_Root-crown_ratios_of_permanent_teeth_in_Malay_patients_attending_HUSM_Dental_Clinic

13. Han X, Lin CC, Li C, de Moor JS, Rodriguez JL, Kent EE, et al. Association between serious psychological distress and health care use and expenditures by cancer history. *Cancer*. 2015;121(4):614-22.

doi: 10.1002/cncr.29102.

14. Thesleff I. Epithelial-mesenchymal signalling regulating tooth morphogenesis. *J Cell Sci*. 2003;116 (Pt 9):1647-1648.

doi: 10.1242/jcs.00410

15. Landier W, Skinner R, Wallace WH, Hjorth L, Mulder RL, Wong FL, et al. Surveillance for Late Effects in Childhood Cancer Survivors. *J Clin Oncol*. 2018;36(21):2216-2222.

doi: 10.1200/JCO.2017.77.0180

16. Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC, Neglia JP, Constine LS, Robison LL, Ness KK. A Systematic review of dental late effects in survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(3):407-16.

doi: 10.1002/pbc.24842

17. Hong CH, Napeñas JJ, Hodgson BD, Stokman MA, Mathers-Stauffer V, Elting LS, et al. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2010;18(8):1007-21.

doi: 10.1007/s00520-019-04848-4

18. Hudson MM, Ehrhardt MJ, Bhakta N, Baassiri M, Eissa H, Chemaitilly W, et al. Approach for Classification and Severity Grading of Long-term and Late-Onset Health Events among Childhood Cancer Survivors in the St. Jude Lifetime Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(5):666-674.

doi: 10.1158/1055-9965

19. Kalinin AL, Strebkova NA, Zheludkova OG, Kareva MA, Mazerkina NA, Bezlepina OB. Indicators of carbohydrate metabolism in children after complex treatment of medulloblastoma. *Diabetes mellitus*. 2021;24(6):529-535 (In Russ.).

doi: <https://doi.org/10.14341/DM12805>

20. Salloum R, Chen Y, Yasui Y, Packer R, Leisenring W, Wells E, et al. Late morbidity and mortality among medulloblastoma survivors diagnosed across three decades: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2019;37(9):731-740.

doi: 10.1200/JCO.18.00969

21. Nekhlyudov L, O'malley DM, Hudson SV. Integrating primary care providers in the care of cancer survivors: gaps in evidence and future opportunities. *Lancet Oncol*. 2017;18(1):e30-e38.

doi: 10.1016/S1470-2045(16)30570-8

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за связь с редакцией:

Жуковская Елена Вячеславовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом изучения поздних эффектов противоопухолевой терапии лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» Национального медицинского ис-

следовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

Для переписки: elena_zhukovskay@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6899-7105>

Обухов Юрий Алексеевич, врач-стоматолог детский лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

Для переписки: yuri.obuhov@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3606-8491>

Бородина Ирина Дмитриевна, кандидат медицинских наук, заведующий отделом медицинской реабилитации детей с опухолями головного и спинного мозга лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

Для переписки: info@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6805-7797>

Харчиков Дмитрий Витальевич, врач-педиатр отделения лечения и реабилитации пациентов нейронкологического профиля лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» Национального медицинского исследовательского центра детской

гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

Для переписки: dmitriy.harchikov@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7851-8648>

Алексеева Светлана Ивановна, старший научный сотрудник отдела изучения поздних эффектов противоопухолевой терапии лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

Для переписки: sia51@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2923-5527>

Карелин Александр Федорович, кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора, директор лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле», главный врач Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

Для переписки: Alexandr.Karelin@fccho-moscowl.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3638-788X>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Corresponding author:

Elena V. Zhukovskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department for the Study of the Late Effects of Antitumor Therapy, Clinical Rehabilitation Research Center for patients in remission "Russkoye pole", Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

For correspondence: elena_zhukovskay@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6899-7105>

Yuri A. Obukhov, DMD, Pediatric dentist, Clinical Rehabilitation Research Center for patients in remission "Russkoye pole", Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

For correspondence: yuri.obuhov@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3606-8491>

Irina D. Borodina, MD, PhD, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Children with Brain and Spinal Cord Tumors Clinical Rehabilitation Research Center for patients in remission "Russkoye pole", Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

For correspondence: info@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6805-7797>

Dmitry V. Kharchikov, MD, Pediatrician, Department of Treatment and Rehabilitation of Neuro-Oncological Patients, Clinical Rehabilitation Research Center for patients in remission "Russkoye pole", Dmitry Rogachev

National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

For correspondence: dmitriy.harchikov@fccho-moscow.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7851-8648>

Svetlana I. Alekseeva, Senior Researcher, Department of the Study of Late Effects of Antitumor Therapy, Clinical Rehabilitation Research Center for patients in remission "Russkoye pole", Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

For correspondence: sia51@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2923-5527>

Alexander F. Karelin, MD, PhD, Deputy General Director, Director, Clinical Rehabilitation Research Center for patients in remission "Russkoye pole", Chief Physician, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

For correspondence: Alexandr.Karelin@fccho-moscowl.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3638-788X>

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 12.01.2024

Поступила после рецензирования / Revised 04.03.2024

Принята к публикации / Accepted 24.03.2024