

Complicações a longo prazo no desenvolvimento dentário de pacientes pediátricos após o tratamento oncológico: Uma revisão sistemática

Francisca Gamboa Arellano^{1,2} , Juan Pablo Aitken-Saavedra³ , Fernanda Troncozo Encina⁴ , Gina Pennacchiotti Vidal³ , Carolina Arriagada Vargas¹ .

Resumo: Introdução e objetivos: O câncer infantil é uma doença rara que afeta crianças e adolescentes com menos de 19 anos, sendo uma das principais causas de mortalidade no mundo. O aumento na taxa de sobrevivência tem levado ao surgimento de sequelas decorrentes do tratamento oncológico. O objetivo desta revisão foi descrever as complicações no desenvolvimento dentário deste grupo após o tratamento antineoplásico. **Metodologia:** Foi realizada uma busca em bases de dados eletrônicas e uma revisão manual para identificar estudos relevantes. Foram incluídos estudos de coorte, transversais e de caso-controle publicados nos últimos 20 anos em inglês, espanhol e português. A estratégia de busca combinou termos MeSH e palavras livres. Seguindo a estratégia PICO, foram selecionados artigos que avaliaram pacientes de 0 a 19 anos com câncer infantil tratados com quimioterapia, radioterapia, cirurgia, transplante de células hematopoiéticas e terapias combinadas. O desfecho avaliado foi a presença de manifestações a longo prazo no desenvolvimento dentário após o tratamento oncológico. **Resultados:** De 116 estudos, foram selecionados 21. Os desenhos metodológicos estavam distribuídos igualmente (33,3% cada). A leucemia foi o câncer infantil mais frequente (40,3%). A maioria dos pacientes recebeu quimioterapia exclusiva (71,6%) e as principais alterações dentárias foram malformações radiculares (26,1%), hipoplasia do esmalte (24,8%), microdontia (24,6%) e agenesia dentária (17,8%). **Conclusão:** As terapias antineoplásicas em pacientes oncopediátricos estão associadas a alterações dentárias. A integração do cirurgião-dentista na equipe interdisciplinar é fundamental para prevenir, diagnosticar e tratar essas manifestações.

Palavras-chave: Câncer infantil, tratamento antineoplásico, desenvolvimento dentário.

Complicaciones a largo plazo en el desarrollo dentario de pacientes pediátricos posteriores al tratamiento oncológico: una revisión sistemática

Resumen: Introducción y objetivos: El cáncer infantil es una enfermedad poco frecuente que afecta a niñas, niños y adolescentes menores de 19 años, siendo una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. El aumento de la supervivencia ha conllevado al desarrollo de secuelas derivadas del tratamiento oncológico. El objetivo de esta revisión fue describir las complicaciones en el desarrollo dentario de este grupo de pacientes tras recibir tratamiento antineoplásico. **Metodología:** Se realizó una búsqueda en bases de datos electrónicas y una revisión manual para identificar estudios relevantes. Se incluyeron estudios de cohortes, transversales y de casos y controles publicados en los últimos 20 años en inglés, español y portugués. La estrategia de búsqueda combinó términos MeSH y texto libre. Siguiendo la estrategia PICO, se seleccionaron artículos que evaluaran pacientes de 0 a 19 años con cáncer infantil tratados con quimioterapia, radioterapia, cirugía, trasplante de células hematopoyéticas y terapias combinadas. El desenlace evaluado fue la presencia de manifestaciones a largo plazo en el desarrollo dentario tras el tratamiento oncológico. **Resultados:** De 116 estudios, se seleccionaron 21. Los diseños metodológicos fueron equitativos (33,3% cada uno). La leucemia fue el cáncer infantil más frecuente (40,3%). La mayoría de los pacientes recibió quimioterapia exclusiva (71,6%) y las principales alteraciones dentarias fueron malformaciones radiculares (26,1%), hipoplasia del esmalte (24,8%), microdoncia (24,6%) y agenesia dentaria (17,8%). **Conclusión:** Las terapias antineoplásicas en pacientes oncopediátricos se asocian con alteraciones dentarias. La integración del odontólogo en el equipo interdisciplinario es clave para prevenir, diagnosticar y tratar estas manifestaciones.

Palabras clave: Cáncer infantil, tratamiento antineoplásico, desarrollo dentario.

¹Special Care Dentistry Unit, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, Santiago, Chile

²Fundación Nuestros Hijos, Santiago, Chile.

³Department of Oral Pathology and Oral Medicine, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, Santiago, Chile

⁴Dentist, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Long-term Complications in Dental Development of Pediatric Patients After Oncologic Treatment: A Systematic Review

Abstract: Introduction and aim of the study: Childhood cancer is a rare disease that affects children and adolescents under 19 years of age and is one of the leading causes of mortality worldwide. Increased survival has led to the emergence of sequelae resulting from cancer treatment. The objective of this review was to describe the complications in dental development in this group of individuals after receiving cancer treatment. **Methodology:** An electronic database search and manual review were conducted to identify relevant studies. Cohort, cross-sectional, and case-control studies published in the last 20 years in English, Spanish, and Portuguese were included. The search strategy combined MeSH terms and free text. According to the PICO strategy, articles were selected that evaluated patients aged 0–19 years with childhood cancer treated with chemotherapy, radiotherapy, surgery, hematopoietic cell transplantation, and combination therapies. The outcome evaluated was the presence of long-term manifestations in dental development after cancer treatment. **Results:** Out of 116 studies, 21 were selected. The methodological designs were equitable (33.3% each). Leukemia was the most common childhood cancer (40.3%). Most patients received chemotherapy alone (71.6%), and the main dental abnormalities were root malformations (26.1%), enamel hypoplasia (24.8%), microdontia (24.6%), and tooth agenesis (17.8%). **Conclusion:** Antineoplastic therapies in pediatric oncology patients are associated with dental abnormalities. Integrating the dentist into the interdisciplinary team is key to preventing, diagnosing, and treating these manifestations.

Key words: Childhood cancer, antineoplastic treatment, dental development.

Introdução

O câncer infantil (CI) é um grupo heterogêneo de neoplasias pouco frequentes que afetam crianças e adolescentes (NNA) entre 0 e 19 anos. Em nível mundial, está entre as principais causas de mortalidade nessa população, com aproximadamente 280.000 novos casos e 110.000 mortes em 2020^{1,2}. No Chile, a incidência entre 2017 e 2019 foi de 142,3 casos por milhão em menores de 15 anos, com um total de 1.580 novos diagnósticos³. Os tipos mais comuns incluem leucemias, neoplasias do SNC, linfomas e tumores sólidos, estes últimos classificados de acordo com o órgão afetado^{2,3}. O CI é potencialmente curável com diagnóstico e tratamento oportunos. As principais abordagens terapêuticas incluem quimioterapia (QT), radioterapia (RT) e cirurgia, utilizadas de forma isolada ou combinada, conforme o tipo de câncer, estágio e

idade do paciente (4). No entanto, esses tratamentos geram toxicidade e efeitos adversos multissistêmicos, que podem se manifestar de forma imediata ou tardia⁵. No campo odontológico, as sequelas a longo prazo dependem da idade do paciente e do tratamento recebido^{6,7}. A QT afeta os ameloblastos e odontoblastos devido à sua alta taxa de replicação, enquanto a RT, por meio da radiação ionizante, altera o DNA celular, afetando o desenvolvimento e a erupção dentária^{8,9}. Entre as complicações dentárias mais frequentes estão agenesia, microdontia, hipoplasia do esmalte e malformações radiculares⁶, com repercussões anatômicas, funcionais e estéticas⁷ que podem impactar a autoestima, a interação social e o desempenho acadêmico ou profissional^{10,11}. Atualmente, a sobrevivência do CI melhorou significativamente graças aos avanços em diagnóstico e tratamento, atingindo no Chile uma taxa próxima de 78% aos cinco anos do diagnóstico^{12,3}.

Isto coloca o desafio de garantir uma boa qualidade de vida a longo prazo para os afetados e seu entorno, promovendo sua integração social e autonomia¹³. O objetivo deste estudo é caracterizar essas alterações e seu impacto na saúde bucomaxilofacial, permitindo antecipar intervenções clínicas que otimizem a qualidade de vida dos pacientes.

Metodologia

Este estudo é uma revisão sistemática que inclui pesquisas publicadas entre 2004 e 2024. A seleção de variáveis seguiu a estratégia PICO, considerando como participantes NNA de 0 a 19 anos diagnosticados com CI e que tenham recebido tratamento antineoplásico. A intervenção analisada incluiu diferentes tipos de tratamento, como quimioterapia, radioterapia, cirurgia, transplante de células hematopoiéticas ou terapias combinadas. O desfecho avaliado foi a presença de alterações dentárias a longo prazo após o tratamento recebido. A busca dos estudos foi realizada seguindo os critérios PRISMA (2020) nas bases de dados PubMed (MEDLINE), Web of Science e SciELO, até 14 de março de 2024. Foi empregada uma estratégia combinada de termos MeSH e texto livre com os operadores booleanos “AND” e “OR”, utilizando palavras-chave como “Child”, “Adolescent”, “Antineoplastic Agents”, “Radiotherapy”, “Tooth Abnormalities”, “Dental Enamel Hypoplasia” e “Abnormal root development”. Foram incluídos estudos observacionais descritivos e analíticos (casos e controles e de coorte) que analisassem ortopantomografias e/ou exames clínicos orais, descrevendo alterações dentárias

como agenesia, hipodontia, microdontia, hipoplasia do esmalte e malformações radiculares. Foram considerados apenas artigos completos em inglês, português ou espanhol, que incluíssem pacientes com CI em NNA e que tivessem recebido tratamento antineoplásico. Foram excluídas teses, revisões sistemáticas, estudos *in vitro* ou em animais, bem como aqueles que não descrevessem alterações dentárias após o tratamento, que não especificassem o diagnóstico de câncer ou que mencionassem apenas o termo “metástase”. Também foram descartados estudos sem informações claras sobre o tratamento recebido. Para a seleção dos artigos, as referências foram exportadas para o Rayyan®, onde dois revisores avaliaram os títulos e resumos de 116 estudos aplicando os critérios de inclusão e exclusão. Um terceiro revisor resolveu os casos em conflito. Em seguida, o primeiro revisor realizou a leitura completa dos textos pré-selecionados, excluindo duplicados, artigos em outros idiomas ou aqueles que não puderam ser baixados. Finalmente, três revisores analisaram os dados extraídos. A extração das informações foi organizada em quatro tabelas no Microsoft Excel®, classificando os dados segundo a caracterização dos estudos, a identificação dos pacientes, o tipo de tratamento antineoplásico e as alterações dentárias descritas. Para a análise e apresentação dos resultados, foi realizada uma análise descritiva dos dados obtidos.

Resultados

Foram identificados um total de 116 artigos, dos quais 76 foram recuperados do PubMed

e 40 do Web of Science. A busca na base de dados SciELO não apresentou resultados. Após a revisão de títulos e resumos, 49 artigos que não abordavam manifestações no desenvolvimento dentário em humanos foram excluídos, reduzindo o número de estudos para 67. Posteriormente, foram eliminados duplicados, artigos publicados em idiomas diferentes do inglês, espanhol ou português, aqueles fora do intervalo temporal 2004-2024, e aqueles cuja descarga não foi possível, resultando em 43 artigos elegíveis. Esses 43 estudos foram avaliados integralmente por três revisores de forma independente e paralela. Como resultado desse processo, 22 artigos que não cumpriam os critérios de inclusão foram excluídos, restando um total de 21 artigos selecionados para a análise final.

O processo de seleção é detalhado no diagrama de fluxo (Figura 1).

Descrição dos artigos

Quanto à distribuição geográfica das publicações, a Europa concentra a maior proporção, representando 81% (n=17) do total, seguida pela Ásia e América, com 9,5% (n=2) cada uma. A Turquia é o país com maior número de publicações, contribuindo com 23,8% (n=5) dos artigos analisados. Em relação ao delineamento metodológico dos estudos selecionados, observou-se uma distribuição equilibrada entre estudos transversais, casos e controles e estudos de coorte, com sete artigos em cada categoria, representando 33,3% do total. A caracterização detalhada dos estudos é apresentada na Tabela 1.

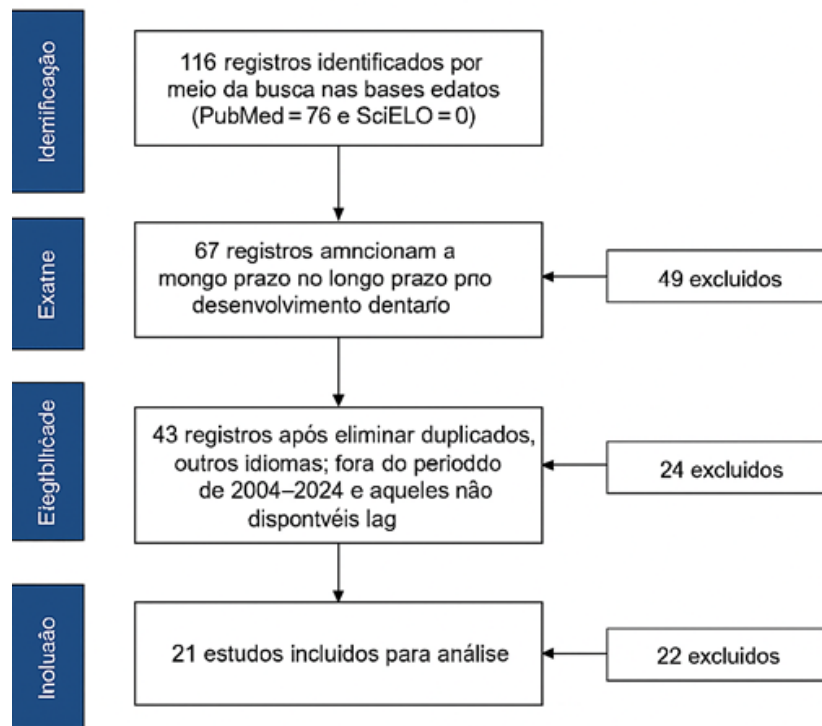


Figura 1. Diagrama de fluxo das fases do processo de seleção dos estudos, segundo as diretrizes PRISMA.

Tabela 1. Caracterização dos estudos incluídos ³⁶⁻⁵⁰.

Autor, ano	País	Tipo de estudo	Nº da amostra	Diagnóstico	Tratamentos antineoplásicos
Pedersen et al., 2012	Dinamarca	Caso-controle	150	NH/TS/TSNC	QT
Kılınç et al., 2019	Turquia	Caso-controle	93	Le/Li/TR/TH/TSNC/TO/TG	QT/TC
Çetiner et al., 2019	Turquia	Caso-controle	53	Li/TR/R/N/STB	QT
Halperson et al., 2022	Israel	Transversal	121	Le/Li/N/O	QT/RT/C/T
Quispe et al., 2019	Brasil	Caso-controle	111	Le/Li/TR/TH/R/TSNC/N/STB/TO/O	QT/RT/TC
Hölttä et al., 2005	Finlândia	Coorte	55	Le/Li/TR/N/TG/STB/O	T
Hutton et al., 2010	Reino Unido	Coorte	120	Li/TR/N/STB/O	QT
Stolze et al., 2021	Países Baixos	Transversal	154	NH/TS/TCe	QT/RT/TC/T
Ruyssinck et al., 2019	Bélgica	Coorte	42	Le/Li/TR/N/TG/O	T
Cubukcu et al., 2012	Turquia	Caso-controle	37	Li/TR/TH/R/TSNC/N/TG/STB	QT/TC
Owosho et al., 2016	EUA	Coorte	13	R	TC
Rabassa-Blanco et al., 2024	Espanha	Coorte	109	NH/TS/TSNC	QT/TC/T
Lauritano et al., 2012	Itália	Coorte	52	Le	QT
Tanaka et al., 2017	Japão	Transversal	56	Le/Li/TR/TH/R/N/TG	QT/RT/TC/T
Marec-Berard et al., 2005	França	Coorte	27	TR	QT
Wilberg et al., 2016	Noruega	Transversal	111	Le	QT
Avşar et al., 2007	Turquia	Caso-controle	96	Li/STB/TO	QT
Oğuz et al., 2004	Turquia	Caso-controle	36	Li	QT
Jodłowska et al., 2022	Polônia	Transversal	37	NH/TS	QT
Bica et al., 2017	Romênia	Transversal	36	Le	QT
Kyriaki et al., 2023	Grécia	Transversal	70	NH/TS/TSNC	QT/TC

Descrição/caracterização dos pacientes

A faixa etária dos pacientes variou entre 0 e 10 anos no momento do diagnóstico e início do tratamento antineoplásico, enquanto alguns apresentavam até 21 anos no momento do exame clínico e/ou radiográfico.

Nos 16 dos 21 estudos que utilizaram a classificação International Classification of Childhood Cancer, Third Edition (ICCC-3), os tipos de neoplasias mais prevalentes foram: leucemias (40,3%), seguidas por linfomas

(22,7%), outras neoplasias malignas não especificadas (11,7%), tumores renais (10,7%), neuroblastomas (8,5%), tumores ósseos malignos (1,5%), sarcomas de tecidos moles (1,1%), neoplasias do SNC (1%), tumores hepáticos (0,8%), retinoblastoma (0,7%) e tumores de células germinativas (0,7%).

Nos cinco estudos restantes, com classificações alternativas, observou-se prevalência maior de neoplasias hematológicas (55,2%), seguidas por tumores sólidos (28,5%), tumores do SNC (15%) e tumores cerebrais (1,4%).

Tabela 2. Relação entre manifestações do desenvolvimento dentário e tratamento antineoplásico

Manifestações	Quimioterapia (n)	Radioterapia (n)	Terapia combinada (n)	Cirurgia (n)	Transplante (n)
Malformações radiculares	231	11	27	0	7
Hipoplasia do esmalte	300	0	42	0	3
Microdontia	254	5	35	0	6
Agenesia	154	4	17	0	3
Total	939	30	121	0	19

O total de pacientes incluídos nos artigos revisados foi de 1.579. Desses, 71,6% (n=1.194) receberam exclusivamente QT, seguidos por transplante (12,8%, n=214), terapia combinada (10,8%, n=181), RT (3,7%, n=61) e cirurgia ressectiva (1,1%, n=19).

Complicações no desenvolvimento dentário

No grupo de estudo (n=1.579), as malformações radiculares foram a alteração dentária mais prevalente em pacientes oncopediátricos, com 26,1% (n=412), seguidas por hipoplasia do esmalte (24,8%), microdontia (24,6%) e agenesia dentária (17,8%). Em contraste, 80 pacientes (5%) não apresentaram anomalias no desenvolvimento dentário.

No grupo controle (n=637), a maioria dos indivíduos (78,5%) não apresentou alterações dentárias. Entre os achados, observou-se hipoplasia do esmalte em 8%, seguida de malformações radiculares (6%), agenesia dentária (6,2%) e microdontia (1,3%).

Além disso, 15 estudos descreveram a relação entre as alterações do desenvolvimento dentário e o tratamento antineoplásico. A distribuição dessas manifestações segundo o tratamento recebido é apresentada na Tabela 2.

Discussão

O CI, com sua alta morbidade e mortalidade, continua sendo um desafio significativo para a saúde pública devido ao seu aumento progressivo em nível mundial. No Chile, essa tendência é semelhante, com um aumento nas taxas de CI segundo as medições de 2007-2011, 2012-2016 e 2017-2019, registrando 480,8, 516,8 e 526,7 casos anuais, respectivamente³. Nesta revisão, a maioria dos estudos analisados foi realizada na Turquia, o que pode refletir o aumento na incidência de CI nesse país, que passou de 17,3 por 100.000 habitantes em 2020¹⁴ para 18,3 em 2022^{15,16}.

Quanto aos diagnósticos, os 16 estudos que utilizaram a classificação ICC-3 coincidem em que as leucemias (40,3%) e os linfomas (22,7%) são os mais frequentes, o que concorda com os dados da OMS¹². No Chile, o padrão é semelhante, com as leucemias como o CI mais prevalente, seguidas pelas neoplasias do sistema nervoso central (SNC) e linfomas³.

Em relação às complicações dentomaxilofaciais decorrentes do tratamento antineoplásico, embora esta revisão não tenha permitido agrupar a amostra por faixas etárias, a literatura indica que pacientes menores de 4 anos apresentam maior risco de anomalias dentárias. Tem sido reportado um aumento nas taxas de agenesia e microdontia nesse grupo etário¹⁷. Outros estudos apontam que receber tratamento antes dos 3 anos aumenta o risco de agenesia, enquanto a probabilidade de microdontia aumenta se a quimioterapia (QT) for administrada antes dos 3,5 anos^{18,19}.

Os dentes mais afetados por agenesia e microdontia são os pré-molares e os segundos molares permanentes²⁰, pois sua formação inicia entre 18 meses e 3 anos²¹. Em contraste, em NNA sem CI, o dente com maior prevalência de microdontia é o incisivo lateral superior permanente²².

A exposição a agentes citotóxicos durante o tratamento antineoplásico pode interromper a formação e mineralização do esmalte e da dentina, provocando alterações no desenvolvimento dentário, como hipoplasia do esmalte, microdontia, agenesia e malformações radiculares⁸. Esses achados coincidem com os resultados desta revisão, na qual 95% dos NNA do grupo de estudo apresentaram anomalias dentárias:

26,1% malformações radiculares, 24,8% hipoplasia do esmalte, 24,6% microdontia e 17,8% agenesia.

Nos 15 artigos que relataram a relação entre tratamento e complicações dentárias, a QT foi o tratamento com maior impacto, com 300 casos de hipoplasia do esmalte, 254 de microdontia, 231 de malformações radiculares e 154 de agenesia. A gravidade dessas alterações depende de diversos fatores, como idade do paciente, dose e tipo de fármaco utilizado, sendo metotrexato, cisplatina e ciclofosfamida os mais associados às complicações²³⁻²⁶.

Por outro lado, os efeitos da radioterapia (RT) foram descritos em 11 pacientes com malformações radiculares, 10 com hipoplasia do esmalte, 5 com microdontia e 4 com agenesia. A gravidade dessas sequelas varia conforme a dose, a idade do paciente e o estágio de desenvolvimento dentário. Owosho et al. relatam que os ameloblastos podem ser danificados com uma dose de 10 Gy e que o desenvolvimento dentário pode ser interrompido com 30 Gy²⁷. Além disso, doses superiores a 20 Gy em cabeça e pescoço aumentam o risco de alterações dentárias entre 4 e 10 vezes²⁸.

Embora a maioria dos estudos incluídos tenha considerado apenas pacientes tratados com QT (dado que este é o tratamento mais frequente devido à alta prevalência de neoplasias hematológicas na infância), a evidência indica que a RT gera um impacto maior na saúde bucal quando aplicada em cabeça e pescoço, afetando diretamente os tecidos orais. Isso é particularmente relevante em tumores do SNC²⁹, que representam o segundo diagnóstico mais prevalente no Chile.

As alterações dentárias têm impacto significativo na qualidade de vida e na saúde bucomaxilofacial dos NNA, não apenas em termos estéticos – o que pode gerar inseguranças^{30,31} –, mas também na função mastigatória, com repercussões digestivas e nutricionais. Além disso, podem afetar a fonação, aumentar o risco de cárie e comprometer a oclusão e o desenvolvimento craniofacial³²⁻³⁵.

A detecção precoce dessas alterações é fundamental para a intervenção da equipe odontológica, contribuindo para melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Conclusão

As terapias antineoplásicas em NNA com CI aumentam significativamente as alterações no desenvolvimento dentário. Dado o seu impacto na saúde bucomaxilofacial, a

integração do cirurgião-dentista na equipe interdisciplinar é essencial antes, durante e depois do tratamento antineoplásico, a fim de prevenir, diagnosticar e tratar de maneira adequada e precoce essas alterações.

Abreviaturas

NNA: Crianças e adolescentes.

SNC: Sistema nervoso central.

CI: Câncer infantil.

QT: Quimioterapia.

RT: Radioterapia.

Conflitos de interesse

Ninguno de los participantes del estudio posee conflictos de interés.

Referências

1. Kyu HH, Stein CE, Boschi Pinto C, Rakovac I, Weber MW, Dannemann Purnat T, Amuah JE, Glenn SD, Cercy K, Biryukov S, Gold AL, Chew A, Mooney MD, O'Rourke KF, Sligar A, Murray CJL, Mokdad AH, Naghavi M. Causes of death among children aged 5-14 years in the WHO European Region: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 May;2(5):321-337. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30095-6. PMID: 29732397; PMCID: PMC5928398.
2. Ministerio de Salud (Chile). Departamento de Epidemiología. Plan Nacional de Cáncer Infantoadolescente 2023-2028. Santiago: Ministerio de Salud; 2023.
3. Ministerio de Salud (Chile). Departamento de Epidemiología. Tercer Informe de Vigilancia de Cáncer Infantil: Registro Nacional de Cáncer Infantil RENCI, trienio 2017-2019. Santiago: Ministerio de Salud; 2023.
4. Martínez S, Rueda E. Eventos adversos y complicaciones del tratamiento antineoplásico administrados durante la infancia. *Méd UIS*. 2014; 27(3):77-88.
5. Fernández-Plaza S, Reques Llorente B. Tratamiento del cáncer en pediatría: principios de la terapia multimodal. *Pediatr Integral*. 2012; 16(7): 540-551.
6. Effinger KE, Migliorati CA, Hudson MM, McMullen KP, Kaste SC, Ruble K, Guilcher GM, Shah AJ, Castellino SM. Oral and dental late effects in survivors of childhood cancer: a Children's Oncology Group report. *Support Care Cancer*. 2014 Jul;22(7):2009-19. doi: 10.1007/s00520-014-2260-x. Epub 2014 Apr 30. PMID: 24781353; PMCID: PMC4118932.
7. Carrillo CM, Corrêa FN, Lopes NN, Fava M, Odone Filho V. Dental anomalies in children submitted to antineoplastic therapy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014 Jun;69(6):433-7. doi: 10.6061/clinics/2014(06)11. PMID: 24964309; PMCID: PMC4050327.

8. 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. doi: 10.1002/cncr.20762. PMID: 15540242.
9. S. Fernández-Plaza, B. Reques Llorente. Tratamiento del cáncer en pediatría: principios de la terapia multimodal. *Pediatr Integral*. 2012 ; XVI(7): 540-551.
10. Muñoz Mújica, P. et al. Instrumentos validados para medir la salud bucal en los niños. *Salud(i)Ciencia*. 2014, 20:846-851.
11. Rivera-Ramos. La importancia del OHIP (Oral Health Impact Profile) en la Odontología. *Odontol. Sanmarquina* 2020; 23(1):35-42.
12. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Implementación de la Iniciativa Mundial de la OMS contra el Cáncer Infantil en América Latina y el Caribe [Internet]. Washington (DC): OPS/OMS; [citado 2025 Ene 22]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53921>
13. Ministerio de Salud (Chile). Guía de prevención y seguimiento para sobrevivientes de cáncer infantil [Internet]. Santiago: Ministerio de Salud; 2017 [citado 2025 Ene 22]. Disponible en: <https://www.fnh.cl/publicaciones/GUIASOBREVIVIENTESCANCERINFANTIL.pdf>
14. Cáncer infantil: incidencia y mortalidad por género en el mundo 2022. [acceso 22 enero 2025] Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1395511/cancer-infantil-incidencia-y-mortalidad-por-genero-en-el-mundo/>
15. International agency for research on Cancer. Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence, Both sexes, age [0-19], in 2022. *Cancer Today*. [acceso 22 enero 2025] Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=0_1&mode=population
16. Yılmaz HH, Yazihan N, Tunca D, Sevinç A, Olcayto EÖ, Özgül N, Tuncer M. Cancer trends and incidence and mortality patterns in Turkey. *Jpn J Clin Oncol*. 2011 Jan;41(1):10-6. doi: 10.1093/jjco/hyq075. Epub 2010 Jun 17. PMID: 20558464.
17. 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. doi: 10.1111/ecc.12038. Epub 2013 Jan 21. PMID: 23336315; PMCID: PMC3655612.
18. Çetiner D, Çetiner S, Uraz A, Alpaslan GH, Alpaslan C, Toygar Memikoğlu TU, Karadeniz C. Oral and dental alterations and growth disruption following chemotherapy in long-term survivors of childhood malignancies. *Support Care Cancer*. 2019 May;27(5):1891-1899. doi: 10.1007/s00520-018-4454-0. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30203360.
19. Stolze J, Vlaanderen KCE, Holtbach FCED, Teepe J, Kremer LCM, Loonen JJ, van Dulmen-den Broeder E, Heuvel-Eibrink MMVD, Pal HJHV, Versluis B, van der Heiden-van der Loo M, Louwerens M, Raber-Durlacher JE, Bresters D, Brand HS. Long-Term Effects of Childhood Cancer Treatment on Dentition and Oral Health: A Dentist Survey Study from the DCCSS LATER 2 Study. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 20;13(21):5264. doi: 10.3390/cancers13215264. PMID: 34771429; PMCID: PMC8582458.
20. Pedersen LB, Clausen N, Schrøder H, Schmidt M, Poulsen S. Microdontia and hypodontia of premolars and permanent molars in childhood cancer survivors after chemotherapy. *Int J Paediatr Dent*. 2012 Jul;22(4):239-43. doi: 10.1111/j.1365-263X.2011.01199.x. Epub 2011 Nov 17. PMID: 22092748.
21. Boj JR, Catalá M, García-Ballesta C, Mendoza A, Planells P. *Odontopediatría : la evolución del niño al adulto joven*. (1a. ed.). Ripano 2011.
22. Macías-Villanueva TG, Gutiérrez-Rojo JF. Percepción de microdoncia y alteración vertical de tamaño de incisivos superiores por estudiantes de la Licenciatura de Cirujano Dentista de la Universidad Autónoma de Nayarit. *Odontostomatología*. 2018;XX(32):62-67. ISSN: 0797-0374. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=479657854008>
23. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, Popplewell L, Maghami E. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin*. 2012 Nov-Dec;62(6):400-22. doi: 10.3322/caac.21157. Epub 2012 Sep 12. PMID: 22972543.
24. Hong CH, Napeñas JJ, Hodgson BD, Stokman MA, Mathers-Stauffer V, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT; Dental Disease Section, Oral Care Study Group, Multi-national Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2010 Aug;18(8):1007-21. doi: 10.1007/s00520-010-0873-2. Epub 2010 May 7. PMID: 20449756; PMCID: PMC2914291.
25. Karati D, Mahadik KR, Trivedi P, Kumar D. Alkylating Agents, the Road Less Traversed, Changing Anticancer Therapy. *Anticancer Agents Med Chem*. 2022;22(8):1478-1495. doi: 10.2174/1871520621666210811105344. PMID: 34382529.
26. Peters GJ. Novel developments in the use of antimetabolites. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2014;33(4-6):358-74. doi: 10.1080/15257770.2014.894197. PMID: 24940694.

27. Owosho AA, Brady P, Wolden SL, Wexler LH, Antonescu CR, Huryn JM, Estilo CL. Long-term effect of chemotherapy-intensity-modulated radiation therapy (chemo-IMRT) on dentofacial development in head and neck rhabdomyosarcoma patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 2016 Sep;33(6):383-392. doi: 10.1080/08880018.2016.1219797. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27689858; PMCID: PMC5175398.
28. Kaste SC, Goodman P, Leisenring W, Stovall M, Hayashi RJ, Yeazel M, Beiraghi S, Hudson MM, Sklar CA, Robison LL, Baker KS. 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. doi: 10.1002/cncr.24670. PMID: 19834960; PMCID: PMC3754878.
29. Halperson E, Matalon V, Goldstein G, Saieg Spilberg S, Herzog K, Fux-Noy A, Shmueli A, Ram D, Moskovitz M. The prevalence of dental developmental anomalies among childhood cancer survivors according to types of anticancer treatment. *Sci Rep*. 2022 Mar 16;12(1):4485. doi: 10.1038/s41598-022-08266-1. PMID: 35296697; PMCID: PMC8927608.
30. Anweigi L, Allen PF, Ziada H. The use of the Oral Health Impact Profile to measure the impact of mild, moderate and severe hypodontia on oral health-related quality of life in young adults. *J Oral Rehabil*. 2013 Aug;40(8):603-8. doi: 10.1111/joor.12062. Epub 2013 May 21. PMID: 23691921.
31. Ramírez-Barrantes, JC. Rehabilitación estética mínimamente invasiva en diente anterior afectado por hipoplasia de esmalte: Reporte de caso clínico. *Odovtos International Journal of Dental Sciences*. 2019; v. 21, n. 3, p. 17-31. doi:10.15517/ijds.v0i0.36764
32. Leukemia y lymphoma Society. Dental and Oral Complications of Cancer Treatment Facts No. 29 . 2016
33. Portugal, AA, Vega MM, Centeno NE, Martínez AV. *Odontopediatría en Acción Tomo 1*. Ecuador: Cuevas Editores SAS. 2023. DOI: <http://doi.org/10.56470/978-9942-650-11-5>.
34. García VJ, Ustrell JM, Sentís J. Evaluación de la maloclusión, alteraciones funcionales y hábitos orales en una población escolar: Tarragona y Barcelona. *Avances en Odontostomatología*. 2011; 27(2), 75-84. [acceso 05 de junio 2024] Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852011000200003&lng=es&tlng=es.
35. Khan S, Maheshwari S, Khan MT, Verma SK. Long term dento-facial effects of radiotherapy in a treated patient of retinoblastoma. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2014 Sep-Dec;4(3):214-7. doi: 10.1016/j.jobcr.2014.11.001. Epub 2014 Nov 22. PMID: 25737947; PMCID: PMC4307000.
36. Bica C, Chincesan M, Esian D, Martha K, Ion V, y cols. Dental development in children after chemotherapy. *Rev Chim*. 2017 Jun 68(6):1397-1400. doi:10.37358/RC.17.6.5681.
37. Oğuz A, Cetiner S, Karadeniz C, Alpaslan G, Alpaslan C, Pinarli G. Long-term effects of chemotherapy on orodental structures in children with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Oral Sci*. 2004 Feb;112(1):8-11. doi: 10.1111/j.0909-8836.2004.00094.x. PMID: 14871187.
38. Kiliç G, Bulut G, Ertuğrul F, Ören H, Demirağ B, Demiral A, Aksoylar S, Kamer ES, Ellidokuz H, Olgun N. Long-term Dental Anomalies after Pediatric Cancer Treatment in Children. *Turk J Haematol*. 2019 Aug 2;36(3):155-161. doi: 10.4274/tjh.galenos.2018.2018.0248. Epub 2018 Oct 16. PMID: 30322830; PMCID: PMC6682778.
39. Lauritano D, Petrucci M. Decayed, missing and filled teeth index and dental anomalies in long-term survivors leukaemic children: a prospective controlled study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012 Nov 1;17(6):e977-80. doi: 10.4317/medoral.17955. PMID: 22926470; PMCID: PMC3505719.
40. Rabassa-Blanco J, Brunet-Llobet L, Marcote-Sinclair P, Balsells-Mejía S, Correa-Llano MG, Miranda-Rius J. Prevalence of, and risk factors for, dental sequelae in adolescents who underwent cancer therapy during childhood. *Oral Dis*. 2024 Mar;30(2):604-614. doi: 10.1111/odi.14317. Epub 2022 Aug 10. PMID: 35841375.
41. Ruysinck L, Toulouse K, Bordon Cueto de Braem V, Cauwels R, Dhooge C. Impact of Hematopoietic Stem Cell Transplantation on Dental Development. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Jan;25(1):107-113. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.08.027. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30189246.
42. 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 Dec;104(6):781-9. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.02.029. Epub 2007 Jul 6. PMID: 17618135.
43. Cubukcu CE, Sevinir B, Ercan I. Disturbed dental development of permanent teeth in children with solid tumors and lymphomas. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Jan;58(1):80-4. doi: 10.1002/pbc.22902. Epub 2011 Jan 19. PMID: 21254371.
44. Hutton A, Bradwell M, English M, Chapple I. The oral health needs of children after treatment for a solid tumour or lymphoma. *Int J Paediatr Dent*. 2010 Jan;20(1):15-23. doi: 10.1111/j.1365-263X.2009.00999.x. PMID: 20059589.

45. Marec-Berard, P., Azzi, D., Chaux-Bodard, A. G., Lagrange, H., Gourmet, R., y cols. (2005). Long-term effects of chemotherapy on dental status in children treated for nephroblastoma. *Pediatric hematology and oncology*, 22(7), 581–588. doi:10.1080/08880010500198848.
46. Owosho AA, Brady P, Wolden SL, Wexler LH, Antonescu CR, Huryn JM, Estilo CL. Long-term effect of chemotherapy-intensity-modulated radiation therapy (chemo-IMRT) on dentofacial development in head and neck rhabdomyosarcoma patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 2016 Sep;33(6):383-392. doi: 10.1080/08880018.2016.1219797. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27689858; PMCID: PMC5175398.
47. Quispe RA, Rodrigues ACC, Buaes AMG, Capelozza ALA, Rubira CMF, Santos PSDS. A case-control study of dental abnormalities and dental maturity in childhood cancer survivors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019 Nov;128(5):498-507.e3. doi: 10.1016/j.oooo.2019.07.005. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31409543.
48. Tanaka M, Kamata T, Yanagisawa R, Morita D, Saito S, Sakashita K, Shiohara M, Kurita H, Koike K, Nakazawa Y. Increasing Risk of Disturbed Root Development in Permanent Teeth in Childhood Cancer Survivors Undergoing Cancer Treatment at Older Age. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017 Apr;39(3):e150-e154. doi: 10.1097/MPH.0000000000000788. PMID: 28234739.
49. Wilberg P, Kanellopoulos A, Ruud E, Hjermstad MJ, Fosså SD, Herlofson BB. Dental abnormalities after chemotherapy in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia 7-40 years after diagnosis. *Support Care Cancer*. 2016 Apr;24(4):1497-506. doi: 10.1007/s00520-015-2940-1. Epub 2015 Sep 12. PMID: 26361760.
50. Jodłowska A, Postek-Stefańska L. Duration and dose of chemotherapy and dental development. *Dent Med Probl*. 2022 Jan-Mar;59(1):45-58. doi: 10.17219/dmp/138914. PMID: 35359034.

Recibido 14/04/25

Aceptado 01/11/25

Correspondencia: Carolina Arriagada Vargas, correo: carolina.arriagada@odontologia.uchile.cl