

Kerstin Aurin¹, Sarah Kristin Sonnenschein¹, Stella Okouoyo², Ti-Sun Kim¹

Chemotherapie-induzierte Gingivaneekrose mit Candidasuperinfektion: Eine Kasuistik



ZÄ Kerstin Aurin

(Foto: Universitätsklinikum Heidelberg; Kirsten Stoik)

Chemotherapy induced gingival necrosis with candida superinfection: A case report

Warum Sie diesen Beitrag lesen sollten? / Why should you read this article?

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit onkologischen Erkrankungen stellt in der zahnärztlichen Praxis eine große Herausforderung dar.

The treatment of children and adolescent with oncological disease represents a challenge for dental clinicians.

Einführung: Onkologische Patienten haben durch die indirekte und direkte Wirkung von Chemotherapeutika ein erhöhtes Risiko einer Schädigung der Mukosazellen, folglich einer Mukositis, während der Chemotherapie.

Behandlungsmethode: Anhand eines Fallberichtes wird die zahnärztliche Betreuung eines an Morbus Hodgkin erkrankten 16-jährigen Patienten mit nekrotischem Gewebe nach lokalisierter Gingivitis während Chemotherapie mit einer Candidasuperinfektion beschrieben. Die Behandlung setzte sich aus einer Exzision des Gewebes, einer darauffolgenden Wundbehandlung mit Chlorhexidindigluconat-Lösung 0,12 %, einer regelmäßigen Zahnreinigung und der zusätzlichen Gabe eines Antimykotikums zusammen.

Ergebnis: Durch eine gute Absprache mit den Kinderärzten der onkologischen Station konnte ein zufriedenstellendes Ergebnis während der Chemotherapie erzielt werden.

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen sollte eine präventive Betreuung und bei Therapiebedarf eine interdisziplinäre Zusammenarbeit große Relevanz haben. Die Blutwerte spielen bei der Planung der zahnärztlichen Therapie eine wichtige Rolle und sollten stets aktuell vorliegen, gegebenenfalls ist eine unterstützende Medikation notwendig. Bei Unsicherheiten ist eine Vorstellung bei einem erfahrenen Parodontologen anzuraten.

(Dtsch Zahnärztl Z 2017; 72: 372–378)

Schlüsselwörter: Gingivaneekrose; Candida Superinfektion; Chemotherapie; Hodgkin-Lymphom

Introduction: Oncological patients have an increased risk of damage of mucosal cells during chemotherapy through the indirect and direct effects of chemotherapy drugs.

Treatment method: Based on a case report the dental care of patients suffering from Hodgkin lymphoma and necrotic tissue induced by localized gingivitis during chemotherapy and a Candida superinfection of the diseased gingival tissue is described. The treatment included excision, subsequent recurrent rinsing the wound with chlorhexidine digluconate solution 0,12 %, regular professional tooth cleaning, and additional medication of an antifungal agent.

Result: Due to the good cooperation with the pediatricians in the cancer ward, a satisfying result during chemotherapy could be achieved.

Discussion: For patients with oncological diseases, preventive care and in case of treatment needs interdisciplinary cooperation is one of the key factors. An updated blood analysis of the patient sets the limitation to the treatment option. An experienced periodontist should be consulted in the presence of uncertainty.

Keywords: gingival necrosis; candida superinfection; chemotherapy; hodgkin lymphoma

¹ Universitätsklinikum Heidelberg, Poliklinik für Zahnerhaltungskunde

² Universitätsklinikum Heidelberg, Onkologie, Hämatologie, Immunologie und Pneumonologie

Peer-reviewed article: eingereicht: 14.09.2016, revidierte Fassung akzeptiert: 28.11.2016

DOI.org/10.3238/dzz.2017.4910



Abbildung 1a Klinisches Erscheinungsbild am 16.06.2015; **(1b)** Entfernung des nekrotischen Gewebes; **(1c)** Zustand nach Entfernung des nekrotischen Gewebes

Figure 1a Clinical appearance on 16.06.2015; **(1b)** removal of the necrotic tissue; **(1c)** state after removal of the necrotic tissue

Einleitung

Während der Therapie von malignen onkologischen Erkrankungen, wie beispielsweise akuter lymphatischer Leukämie, Rhabdomyosarkomen oder Osteosarkomen, kommt es durch die damit verbundene Immunsuppression häufig zur Entstehung von oralen Komplikationen. Bei diesen handelt es sich u.a. um Gingivitis, Mukositis, Unterfunktion der Speicheldrüsen ggf. verbunden mit Xerostomie, oralen und dentalen Infektionen (fugal, viral, bakteriell), Ulzera, Muskel- und Kiefergelenkschmerzen und kariösen Läsionen [1, 2, 6, 7, 11].

Neben eventuell resultierenden Schmerzen, können diese Komplikationen die onkologische Therapie beeinträchtigen und zu erhöhter Morbidität, Mortalität und Steigerung der medizinischen Kosten führen [2].

Das Hodgkin-Lymphom (HL) ist eine dieser malignen onkologischen Erkrankungen mit Ursprung an den B-Zellen. Nach WHO-Klassifikation wird es in das noduläre lymphozytäre prädominante und das klassische Hodgkin-Lymphom eingeteilt [10]. Nach Schätzungen der World Health Organization lag die Inzidenz 2012 in Deutschland bei 2017 Fällen [8]. Die Ätiologie ist bisher unbekannt. Ein möglicher Risikofaktor ist eine Infektion mit Epstein-Barr-Virus (EBV), ggf. mit zusätzlicher Immunsuppression durch HIV/AIDS [10].

Das HL gehört zu den Tumoren mit den höchsten Remissionsraten bei Kindern und Erwachsenen. Therapiert wird dieses lymphatische Malignom mittels Chemotherapie ggf. in Kombination mit Radiatio [9].

Durch die hohe Zellteilungsrate der Mukosazellen, die komplexe Mikroflora und Traumata während der normalen Kauvorgänge, ist die Mundhöhle anfällig für die direkte und indirekte Toxizität von Chemotherapeutika. Aufgrund der Immunsuppression, welche durch die Allgemeinerkrankung verursacht wird, kann es weiterhin zu oralen Komplikationen wie einer nekrotisierenden ulzerisierenden Gingivitis (NUG) kommen [5]. Deshalb ist eine orale Untersuchung und Behandlung vor Beginn der Therapie und eine präventive Betreuung während der Therapie erforderlich, um oben genannte orale Komplikationen zu minimieren [4].

Falldarstellung und Therapieentscheidung

Allgemeine und spezielle Anamnese

Bei dem 16-jährigen Patient wurde am 11.05.2015 die Diagnose eines klassischen M. Hodgkin (histologischer Mischtyp, EBV positiv, cs IIB Befallsmuster: *cervical li., supraclaviculär li., mediastinal re.*) in der Kinderklinik des Universitätsklinikums Heidelberg gestellt. Grund der Vorstellung war ein Gewichtsverlust von 12 kg innerhalb von 12 Monaten und ein zunehmendes Schlappeheitsgefühl, woraufhin eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung durchgeführt wurde. Bei der sonografischen Untersuchung wurde eine Lymphknotenschwellung als Nebenbefund erhoben. Daraufhin führte man eine Lymphknoten-Probeexzision durch und sicherte die Diagnose. Die Chemotherapie wurde am 29.05.2015 begonnen.

Kurz vor Beendigung des ersten Chemotherapie-Blockes entfernte am 08.06.2015 der behandelnde Kieferorthopäde die festsitzende kieferorthopädische Apparatur (Multiband) *alio loco*. Laut Angaben der Mutter des Patienten, welche ausgebildete und berufstätige Zahnmedizinische Fachangestellte ist, und des behandelnden Kieferorthopäden lagen zu diesem Zeitpunkt keine Auffälligkeiten der Gingiva vor. Seit dem 12.06.2015 trat eine Rötung und Schwellung der Gingiva in *regio* 13 auf, welche sich ab dem 13.06.2015 weißlich veränderte. Zunächst wurde eine Behandlung auf der onkologischen Station der Kinderklinik mit lokalem Antimykotikum (Diflucan) durchgeführt. Weiterhin bekam der Patient 2× täglich 3 g Cefprozid (Cephalosporin der 3. Generation, Antibiotika, Fortum) therapeutisch *intravenös* gespritzt.

Da es klinisch zu keiner Verbesserung des oralen Befundes kam, wurde der Patient von den Ärzten der Kinderonkologie zur konsiliarischen Mitbehandlung in die Poliklinik für Zahnerhaltungskunde überwiesen. Dort stellte er sich am 16.06.2015 vor. Der Patient gab an, keine Schmerzen im Mundbereich zu haben.

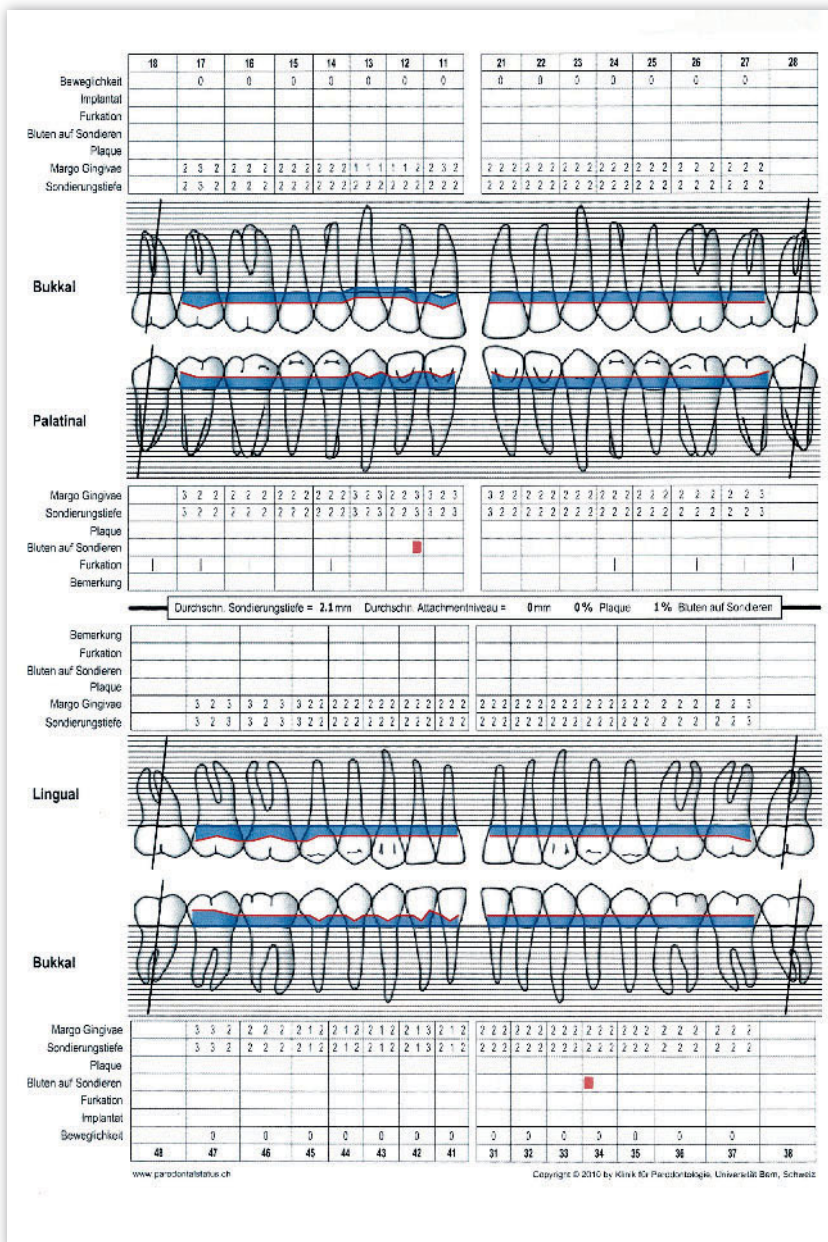
Befund

Der extraorale Befund war unauffällig. Die Bisslage entsprach einer Angle Klasse I. Intraoral imponierte in *regio* 13 bukkal ein etwa 10 × 10 mm großes erhebliches scharf begrenztes weißliches Areal mit einem rötlichen Randsaum. Die Oberfläche des veränderten Areals stellte sich matt und eng gestipfelt dar. Die übrige Gingiva im Bereich *regio* 11 bis 14 war deutlich vergrößert und entzündlich



Abbildung 2a-c Klinisches Erscheinungsbild regio 13; **(2a)** Eingangsbefund nach Entfernung des nekrotischen Gewebes am 16.06.2015; **(2b)** drei Tage nach Therapiebeginn, 19.06.2015; **(2c)** zehn Tage nach Therapiebeginn, 26.06.2015

Figure 2a-c Clinical appearance regio 13; **(2a)** Initial findings after removal of the necrotic tissue on 16.06.2015; **(2b)** three days after initiation of therapy, 19.06.2015; **(2c)** ten days after initiation of therapy, 26.06.2015



verändert (Abb. 1a). Im Gegensatz dazu stellte sich die restliche Gingiva des Patienten physiologisch blassrosa gestipelt dar. Weitere gingivale Entzündungszeichen waren bei der klinischen visuellen Inspektion nicht zu erkennen. Weiche Beläge konnten nur lokalisiert und in geringer Menge gefunden werden. Zahnstein war nicht vorhanden. Die Schleimhäute des Rachenrings, der Wangen, der Lippe, des Gaumens und des Mundbodens zeigten keine pathologischen Veränderungen. Die Zunge war physiologisch belegt. Offene kariöse Läsionen und Restaurationen waren nicht vorhanden.

Die Verdachtsdiagnose war nekrotisches Gewebe nach lokalisierter Gingivitis während Chemotherapie. Differenzialdiagnostisch wurde nekrotisches Gewebe nach lokalisertem Trauma (Multi-bandentfernung) der Gingiva während Chemotherapie, gegebenenfalls mit vorangegangener Gingivawucherung, ein Lymphom oder nekrotisches Gewebe mit Superinfektion durch Candida diskutiert. Angesichts der Immunsuppression hätte auch eine NUG in Erwägung gezogen werden können, allerdings war dies aufgrund des morphologischen Erscheinungsbildes unwahrscheinlich.

Lokale Akuttherapie

Die zahnärztliche Therapie fand in enger Absprache mit den behandelnden Onkologen immer zwischen den Chemo-Blöcken und unter Berücksichtigung des aktuellen Blutbildes statt.

Am 16.06.2016 erfolgte zunächst die Akuttherapie. Die vorsichtige Inspektion des betroffenen Gewebes hatte gezeigt, dass sich dieses ohne stärkere Blutungen



Abbildung 4 Klinisches Erscheinungsbild am 19.06.2015

Figure 4 Clinical appearance on 19.06.2015

und Schmerzen abheben ließ. Das nekrotische Areal wurde daraufhin vorsichtig vom darunterliegenden gingivalen Gewebe abgelöst und die Wunde mit Chlorhexidindigluconat-Lösung (Chlorhexamed Forte alkoholfrei 0,2 %; CHX 0,2 %) irrigiert (Abb. 1b, 1c). Es folgte eine schonende Politur der regio 11 bis 14 mit Kelch und Polierpaste (Cleanic). Aufgrund der unklaren Diagnose gaben wir dem Patient die Empfehlung, das von der Onkologie verschriebene Antimykotikum weiterhin einzunehmen. Zusätzlich wurde die zweimal tägliche Irrigation des Mundraumes mit einer 0,2%igen Chlorhexidin-Mundspüllösung (Chlorhexamed Forte alkoholfrei 0,2 %) angeordnet. Das entnommene Material wurde zur histologischen Untersuchung an das pathologische Institut des Universitätsklinikums geschickt.

Histologischer Befund

Die histologische Aufbereitung des entnommenen Gewebes zeigte flächenhaft

nekrotisches Bindegewebe mit einer hochfloriden Entzündung einschließlich teils herdförmig akzentuierten und dicht liegenden neutrophilen Granulozyten. Des Weiteren waren reichlich aufgelagerte, PAS-positive bakterielle Aktinomyces-Drusen und locker verteilte, PAS-positive Pilzstrukturen vom Aspekt von Candida-Hyphen erkennbar. Es ergab sich kein Hinweis einer gewebsinvasiven Mykose. Tumor- bzw. Lymphomzellen konnten nicht nachgewiesen werden.

Diagnose nach histologischen Befund

- nekrotisches Gewebe nach lokalisierter Gingivitis während Chemotherapie mit Candida-Superinfektion

Weiterführende zahnärztliche Therapie

Die weiterführende Therapie bestand aus einer individuellen Mundhygiene-

instruktion nach Empfehlungen der American Academy of Pediatric Dentistry (AAPD), regelmäßigen Kontrollen und Desinfektion des betroffenen Areals sowie professioneller Entfernung aller supragingivalen Beläge. Das Antimykotikum nahm der Patient vom 13.06.2015 bis zum 17.06.2015 ein. Ab dem 17.06.2015 wurde Ceftazidim durch Amoxicillin ersetzt, welches bis zum 22.06.2015 oral eingenommen wurde.

Nach Entfernung des nekrotischen Gewebes war bereits nach 10 Tagen klinisch eine deutliche Verbesserung der Symptomatik festzustellen (Abb. 2).

Ein eingehender zahnärztlicher Befund erfolgte am 16.06.2015 und ein ausführlicher Parodontalstatus wurde am 19.06.2015 erhoben (Abb. 3 u. 4).

Anmerkung: ST an 13/12 wurden erst nach Abheilen der klinischen Symptomatik ergänzt (28.08.2015).

Bis zum 29.06.2015 stellte sich der Patient im Abstand von 3–4 Tagen vor. An diesen Terminen erfolgte jeweils eine

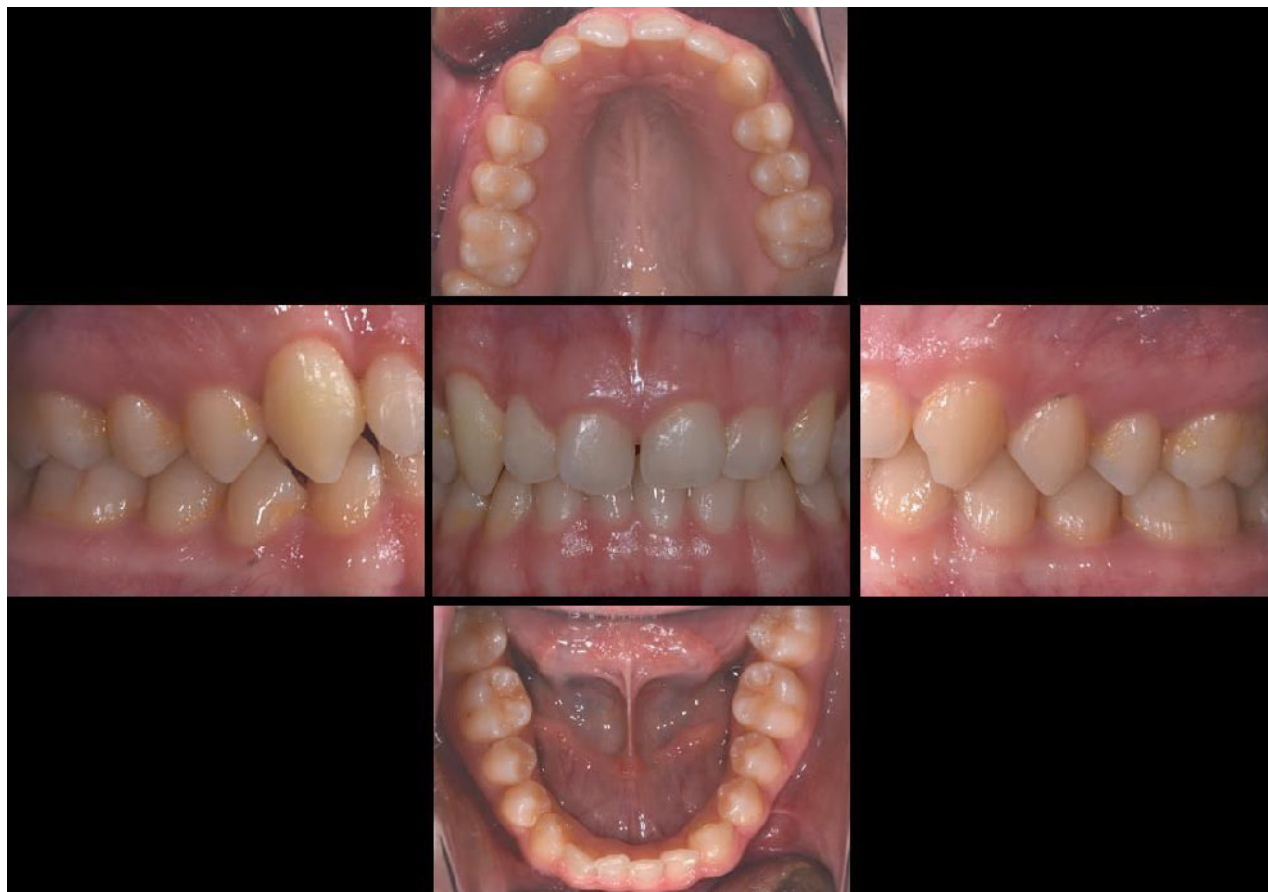


Abbildung 5 Klinisches Erscheinungsbild am 28.08.2015

Figure 5 Clinical appearance on 28.08.2015

(Abb.1, 2a-b Sarah K. Sonnenschein, Abb. 2c Kerstin Aurin, Abb. 3–5 Sarah K. Sonnenschein)

lokale Wunddesinfektion mit H_2O_2 (3 %), eine Spülung mit CHX 0,2 % und eine vorsichtige Politur aller Zähne mit Kelch und Polierpaste. Am 29.06.2015 wurde ausschließlich mit CHX 0,2 % gespült und Chlorhexidinbiglukonathaltiges Gel (Chlorhexamed Gel 1 %; CHX-Gel 1 %) appliziert. Eine Kontrolle der Mundschleimhaut ohne pathologischen Befund erfolgte ca. einen Monat später am 27.07.2015.

Im Abschlussbefund vom 28.08.2015 zeigte sich die gesamte Gingiva blassrosa gestipelt und ohne klinisch erkennbare Entzündungszeichen (Abb. 5). Als Nebenwirkung der Mundspüllösung zeigten sich generalisiert Verfärbungen auf den Zahnoberflächen, die im Anschluss an die Untersuchung mittels Politur entfernt wurden. Im Bereich regio 14 bis 11 ist es lediglich an den Zähnen 12 und 13 zu minimalen Attachmentverlusten bis maximal 1 mm gekommen, die das ästhetische Erscheinungsbild des Patienten jedoch nicht einschränken.

Tabelle 1 zeigt den Ablauf der zahnärztlichen Behandlung und stellt diesen dem zeitlichen Verlauf der Chemotherapie und den aktuellen Blutwerten gegenüber.

Diskussion

Die zahnärztliche Behandlung während einer Chemotherapie erfordert besondere Aufmerksamkeit auf den Allgemeinzustand des Patienten. Da die Blutwerte großen Schwankungen unterliegen, sollten diese immer aktuell vorliegen. Dabei sind vor allem die Werte der Blutgerinnung und die Leukozytenzahl für die zahnärztliche Therapie entscheidend [2]. Nach Absprache mit dem behandelnden Hämatologen sollte individuell eine Antibiotikagabe bei größeren chirurgischen Eingriffen bzw. hohem Blutungs- und Infektionsrisiko abgewogen werden. Dabei sollten vor allem die Faktoren des patientenbezogenen Risikos (Alter,

Allgemeinerkrankung, Ernährungszustand), der Wundtyp und das allgemeine Infektionsrisiko einbezogen werden. Die Vorteile für den Heilungsprozess und der Zeitpunkt der Gabe müssen dem Risiko der Antibiotikaresistenz von Bakterien gegenübergestellt werden [3]. Die Verwendung von CHX-Gel 1 % ist gut abzuwägen, da dieses in hoher Konzentration die Wundheilung von entepithelialisierten Wunden durch die auftretenden zytotoxischen Effekte stört. Im vorliegenden Fall lag der Fokus auf der Vermeidung einer weiteren Superinfektion in diesem Bereich, da ohnehin eine Verzögerung der Wundheilung aufgrund der Allgemeinerkrankung zu erwarten war.

Das mögliche Vorhandensein einer Gingivawucherung vor Entfernung der festsitzenden kieferorthopädischen Apparatur wurde aufgrund der Angaben der Mutter, welche als Zahnmedizinische Fachangestellte arbeitet und des Kieferorthopäden ausgeschlossen.

Termin	Zahnärztliche Behandlungsmaßnahmen	Chemotherapie	Blutbild (Datum) (Normwerte CRP: < 5 mg/l Leukozyten: 4,5–13,0/nl Thrombozyten: 150–440/nl)
		1.OEPA (Vincristin, Etoposid, Doxorubicin, Prednison) 29.05.2015–12.06.2015	
16.06.2015	Befund erhoben Entfernung des nekrotischen Gewebes mit PA-Sonde Spülung mit Chlorhexidindigluconat-Lösung (Chlorhexamed® Forte alkoholfrei 0,2 %) Politur aller Zähne		Blutbild vom 16.06.2015 CRP: 38,6 mg/l Leukozyten: 3,20 /nl Thrombozyten: 153/nl
19.06.2015	PAR-Status Vitalitätsprüfung aller Zähne Lokale Wunddesinfektion mit H ₂ O ₂ (3 %) Politur aller Zähne	Pause	Blutbild vom 19.06.2015 CRP: 6,6 mg/l Leukozyten: 2,13 /nl Thrombozyten: 192/nl
22.06.2015	Lokale Wunddesinfektion mit H ₂ O ₂ (3 %) Spülung mit Chlorhexidindigluconat-Lösung (Chlorhexamed® Forte alkoholfrei 0,2 %) Politur aller Zähne		Blutbild vom 22.06.2015 CRP: < 2,0 mg/l Leukozyten: 2,03 /nl Thrombozyten: 253/nl
26.06.2015	Lokale Wunddesinfektion mit H ₂ O ₂ (3 %) Spülung mit Chlorhexidindigluconat-Lösung (Chlorhexamed® Forte alkoholfrei 0,2 %) Politur aller Zähne		Blutbild vom 26.06.2015 CRP: < 2,0 mg/l Leukozyten: 2,63 /nl Thrombozyten: 251/nl
29.06.2015	Spülung mit Chlorhexidindigluconat-Lösung (Chlorhexamed® Forte alkoholfrei 0,2 %) Applikation von CHX-Gel (1 %)		
16.07.2015	Kontrolle (ohne pathologischen Befund)	Pause	Blutbild vom 16.07.2015 CRP: 11,8 mg/l Leukozyten: 3,97 /nl Thrombozyten: 161/nl
		1.COPDAC (Vincristin, Cyclophosphamid, Dacarbazin, Prednison) 25.07.2015–08.08.2015	
		Pause	
28.08.2015	Kontrolle (ohne pathologischen Befund) Politur aller Zähne	2.COPDAC (Vincristin, Cyclophosphamid, Dacarbazin, Prednison) 21.08.2015–04.09.2015	Blutbild vom 28.08.2015 CRP: < 2,0 mg/l Leukozyten: 13,29 /nl Thrombozyten: 380/nl

Tabelle 1 Tabellarischer Ablauf von zahnärztlicher und onkologischer Therapie mit aktuellen Blutwerten

Table 1 Dental and oncological treatment with current blood values presented in tabular form

(Tab. 1: K. Aurin)

Langzeitprognose

Da das Hodgkin-Lymphom zu den häufigsten heilbaren Tumoren bei Kindern und Erwachsenen gehört, ist die Langzeitprognose als gut zu beurteilen. Nach Chemotherapie ggf. in Kombination mit Radiatio können abhängig vom Schweregrad Langzeitüberlebensraten von 90 % erreicht werden [9, 12].

Die Prognose des gingivalen Zustandes ist trotz Immunsuppression des Patienten ebenfalls als gut zu bewerten, da sie 2 Monate nach Entfernung des nekrotischen Gewebes und nach regelmäßiger Spülung und Reinigung nahezu vollständig regeneriert war. Dies setzt weiterhin eine gute Compliance und Mundhygiene des Patienten voraus.

Schlussfolgerungen

Während des gesamten Zeitraumes der Chemotherapie sollte die orale Situation beobachtet werden. Wichtig ist dabei, den Patienten im Vorfeld über die Notwendigkeit einer guten Mundhygiene aufzuklären und individuell auf die Situation und die Bedürfnisse des Patienten abgestimmte Mundhygieneinstruktionen zu erteilen [2]. Falls invasive Maßnahmen während der Chemotherapie erforderlich sind, dürfen diese ausschließlich nach Rücksprache mit den behandelnden Onkologen in spezialisierten Zentren und ggf. unter antibiotischer Abschirmung erfolgen. Aus diesem Grund ist ein rechtzeitiges Überweisen an eine Universitätsklinik oder einen erfahrenen Parodontologen bei Auffälligkeiten

empfehlenswert. Unter Berücksichtigung des aktuellen Allgemeinzustandes und der aktuellen Blutwerte kann eine lokalisierte Gingivaneekrose gut behandelt werden. Vorrangig sollten eine Früherkennung und die Vermeidung eines gingivalen Traumas sein. DZZ

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Korrespondenzadresse

ZÄ Kerstin Aurin
Universitätsklinikum Heidelberg
Poliklinik für Zahnerhaltungskunde
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg
kerstin.aurin@med.uni-heidelberg.de

Literatur

1. Alberth M, Majoros L, Kovalec G et al.: Significance of oral Candida infections in children with cancer. *Pathol Oncol Res* 2006; 12: 237–241
2. American Academy of Pediatric Dentistry: Guideline on dental management of pediatric patients receiving chemotherapy, hematopoietic cell transplantation, and/or radiation therapy. *Clinical practice guidelines of the American Academy of pediatric dentistry* 2013; 37: 298–306
3. American Academy of Pediatric Dentistry: Guideline on use of antibiotic therapy for pediatric dental patients. *Clinical practice guidelines of the American Academy of pediatric dentistry* 2013; 37: 289–291
4. Chaveli-Lopez B: Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *J Clin Exp Dent* 2014; 6: e81–90
5. Ehrenfeld M, Gängler P, Hoffmann T, Schwenzer N, Willershausen B: *Konservierende Zahnheilkunde und Parodontologie*. Thieme, Stuttgart 2010
6. Fayle SA, Curzon ME: Oral complications in pediatric oncology patients. *Pediatr Dent* 1991; 13: 289–295
7. Hong CH, daFonseca M: Considerations in the pediatric population with cancer. *Dent Clin North Am* 2008; 52: 155–181, ix
8. International Agency for Research on Cancer. *GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012*. 2012; http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_prev_sel.aspx
9. Mauz-Koerholz C, Metzger ML, Kelly KM et al.: Pediatric Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2975–2985
10. Morton LM, Turner JJ, Cerhan JR et al.: Proposed classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research from the Pathology Working Group of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Blood* 2007; 110: 695–708
11. Rojas de Morales T, Zambrano O, Rivera L et al.: Oral-disease prevention in children with cancer: testing preventive protocol effectiveness. *Med Oral* 2001; 6: 326–334
12. Union for International Cancer Control. *Hodgkin Lymphoma (adult) – 2014 Review of cancer medicines on the WHO list of essential medicines*. 2014; www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/HodgkinLymphoma_Adult.pdf