

# Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral

**Fabiana Caribé Gomes (1), Eduardo Chimenos Küstner (2), José López López (3), Fernando Finestres Zubeldia (4), Benjamín Guix Melcior (5)**

(1) Odontóloga

(2) Estomatólogo. Profesor Titular de Medicina Bucal

(3) Estomatólogo. Profesor Asociado de Medicina Bucal

(4) Estomatólogo, radiólogo y radioterapeuta. Profesor Asociado de Medicina Bucal

(5) Radiólogo y radioterapeuta. Profesor Titular de Radiología Médica en la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona. Facultad de Odontología. Universidad de Barcelona. España

*Correspondencia:*

*Dr. Eduardo Chimenos Küstner*

*Vía Augusta 124, 1º 3ª*

*08006 - Barcelona*

*E-mail: 13598eck@comb.es*

Recibido: 18-12-2001 Aceptado: 12-10-2002

Caribé-Gomes F, Chimenos-Küstner E, López-López J, Finestres-Zubeldía F, Guix-Melcior B. Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. Med Oral 2003;8:178-87.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1137 - 2834

## RESUMEN

El cáncer más comúnmente encontrado en la cavidad oral es el carcinoma de células escamosas o epidermoide, que constituye, aproximadamente, el 5% de todas las neoplasias. Desafortunadamente, la gran mayoría de estos tumores son diagnosticados en estadios que exigen la instauración de tratamientos quirúrgicos, radioterapia y quimioterapia. La radioterapia se presenta como una importante opción en la terapéutica de los tumores bucales, pudiendo ser empleada sola o en combinación con la cirugía y quimioterapia; ésta no tiene su papel bien definido en la curación de los carcinomas escamosos y suele ser utilizada como coadyuvante o paliativa. Como estas terapéuticas oncológicas actúan no sólo en los tejidos enfermos, sino también sobre las células sanas, durante y después de los tratamientos suelen ocurrir efectos secundarios que pueden aparecer bajo la forma de lesiones orales y complicaciones sistémicas. Son ejemplos las mucositis, la xerostomía, la inmunosupresión, las infecciones víricas y fúngicas, entre otros. En este artículo se indica el protocolo de manejo del paciente oncológico antes, durante y después de la radioterapia y quimioterapia. Además, se resalta el importante papel que tiene el odontólogo en la prevención y tratamiento de las principales complicaciones orales, proponiendo pautas de actuación terapéutica odontológica accesibles de utilización por el clínico general.

**Palabras clave:** *Cáncer oral, radioterapia, quimioterapia, complicaciones orales, manejo odontológico.*

## INTRODUCCION

Si bien, para algunos autores, el cáncer de cabeza y cuello es una enfermedad que todavía carece de datos concretos acerca de su incidencia en España (1), otros autores indican que se diagnostican tres mil nuevos casos cada año (2). Según datos publicados por el Centro Nacional de Epidemiología español (3), en 1998 el número de defunciones por cáncer bucal, faríngeo y labial fue de 1891 hombres y 374 mujeres.

En lo que se refiere a la localización del cáncer oral, se pueden relacionar las siguientes estructuras anatómicas: la lengua, los labios, el suelo de la boca, las encías, el paladar, las glándulas salivales y la orofaringe (4). La manifestación clínica más frecuente de un cáncer incipiente es un área roja, pero también pueden aparecer pequeñas ulceraciones o zonas granulares (5). La enfermedad afecta predominantemente a personas mayores, en su gran mayoría del sexo masculino (6), a partir de los 40 años, con un pico máximo en la década de los 60 años (7). Histológicamente, el carcinoma de células escamosas o epidermoide es el tumor más común encontrado en la cavidad oral (2). En la actualidad no se conoce todavía la causa del cáncer bucal, pero ya se sabe que los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de la enfermedad son el hábito

tabáquico, el exceso de alcohol (la combinación tabaco más alcohol parece multiplicar los riesgos), radiación actínica, factores dietéticos (deficiencia de hierro, de vitamina C, de zinc, de cobre), fricción crónica, infecciones víricas (principalmente por papilomavirus) y las lesiones precancerosas (eritroplasia, leucoplasia). El tumor puede diseminarse por infiltración local a los tejidos circundantes o metastatizar en los ganglios linfáticos regionales (5,7).

El tratamiento de este tipo de cáncer depende esencialmente del estadiaje del tumor, representado en la tabla 1, además de otros factores pronósticos dependientes del enfermo, del tumor y del tratamiento (8). La terapéutica es primariamente la cirugía y la radioterapia. La quimioterapia actúa como coadyuvante y paliativa en los estadios más avanzados, combinada o no con la radioterapia (6). Estos métodos terapéuticos pueden producir, en la mayoría de los pacientes tratados, efectos tóxicos en las células normales, apareciendo bajo la forma de lesiones orales y complicaciones sistémicas (5). El odontólogo y el estomatólogo (en adelante referidos genéricamente como el odontólogo, para abreviar) deben, pues, desempeñar un papel en el control de las complicaciones orales, instaurando medidas adecuadas de prevención y tratamiento antes, durante y después de la radioterapia y quimioterapia.

## RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA

### *Radioterapia y complicaciones orales*

La irradiación de la cabeza y del cuello es una forma corriente de terapéutica utilizada para tratar varios tumores de estas regiones. Aproximadamente el 50% de todos los cánceres de cabeza y cuello son tratados con radioterapia, sola o en combinación con quimioterapia y cirugía (9). La radioterapia es un método que utiliza radiaciones ionizantes, las cuales crean efectos químicos como la hidrólisis del agua intracelular y la rotura de las cadenas de ADN. La muerte celular puede ocurrir, por tanto, por variados mecanismos (10). La respuesta de los tejidos a la irradiación depende de diversos factores, tales como la sensibilidad del tumor a las radiaciones, su localización y oxigenación y el tiempo total de su administración. Para que el efecto biológico afecte a un mayor número de células neoplásicas y que sea respetada la tolerancia de los tejidos normales, la dosis total de radiación administrada suele ser fraccionada en dosis diarias iguales (11). El Gray (Gy) corresponde a la unidad de dosis absorbida. Se utilizan habitualmente dos métodos terapéuticos: la teleterapia y la braquiterapia (10).

La teleterapia o irradiación externa emplea varios tipos de radiaciones, como son el bajo voltaje (rayos X), ortovoltaje (rayos X), supervoltaje (cobalto 60), megavoltaje (acelerador lineal, betatrón) y el haz de electrones (fuente eléctrica) (7). De éstos, los más empleados para la terapia de los tumores de cabeza y cuello son el cobalto 60 y el acelerador lineal de partículas (12). La braquiterapia, por otro lado, es un método que usa radiaciones ionizantes, situando el material radiactivo en las proximidades o en el interior del tumor. Existen diferentes modalidades de braquiterapia, de las cuales la más empleada para los tumores de cabeza y cuello es la radioterapia intersticial. Las fuentes radioactivas más importantes son el iridio 192 (<sup>192</sup>Ir)

<p><b>T: Tamaño del tumor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- T<sub>1s</sub>, Carcinoma in situ</li> <li>- T<sub>1</sub>, Tumor &lt;2cm</li> <li>- T<sub>2</sub>, Tumor &gt;2cm y &lt;4cm</li> <li>- T<sub>3</sub>, Tumor &gt;4cm</li> <li>- T<sub>4</sub>, Tumor grande con invasión profunda de hueso, músculo, piel, etc</li> </ul> <p><b>N: Afectación de los ganglios linfáticos regionales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N<sub>0</sub>, Sin ganglios palpables</li> <li>- N<sub>1</sub>, Ganglio único, homolateral, palpable, con diámetro &lt; 3cm</li> <li>- N<sub>2</sub>, Ganglio único, homolateral, palpable, de 3-6 cm, Ganglios múltiples, homolaterales, &gt;6 cm</li> <li>- N<sub>3</sub>, Ganglios homolaterales, únicos o múltiples, con al menos uno &gt;6 cm, Ganglios bilaterales (estadiar ambos lados del cuello), Ganglios contralaterales</li> </ul> <p><b>M: Metástasis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M<sub>0</sub>, Sin metástasis a distancia conocidas</li> <li>- M<sub>1</sub>, Metástasis a distancia: PUL (pulmonares), OSS (óseas), HEP (hepáticas), BRA (cerebrales)</li> </ul>
---

Estadio	Clasificación
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T3, N0, M0
IV	T1, T2 o T3, N1, M0
	T4, N0, N1, M0
	Cualquier T, N2, N3, M0
	Cualquier T, cualquier N, M1

**Tabla 1.** Estadiaje de los tumores orales.

LESIÓN	PATOLÓGICA	CLASIFICACIÓN
Eritema	Lesión de células epidérmicas	Inmediata (a los pocos días de aplicación) y reversible
Mucositis	Efectos directos de la radiación sobre la capa de células basales epiteliales.	Inmediata (segunda semana) y reversible
Disgeusia y glosodinia	Lesión de las microvellosidades y de las células exteriores del gusto sobre la lengua.	Inmediatas (las 2 primeras semanas) parcialmente reversibles
Infecciones secundarias (Candidiasis y herpes simple)	Son resultado de la xerostomía y mucositis.	Inmediatas y reversibles
Xerostomía	Disminución del flujo salival debido al daño del tejido acinar y ductal salival.	Inmediata (segunda semana) e irreversible (si la dosis sobrepasa los 60 Gy)
Necrosis severas	Pérdidas de tejidos, escaras y ulceraciones malolientes.	Inmediatas e irreversibles
Depilación	Atrofia de los folículos pilosos.	Inmediata y reversible o irreversible
Caries por irradiación	Debido a la xerostomía (topografía típica: caries en el tercio gingival y en las cúspides de los molares)	Tardía e irreversible
Trismo	Fibrosis de los músculos masticatorios o de la ATM.	Tardía (3 a 6 meses)
Osteorradionecrosis	Necrosis aséptica del hueso irradiado.	Tardía (en 3 meses o en años) e irreversible
Necrosis pulpar y dolor	Muerte pulpar y dolor.	Tardía e irreversible
Dientes hipersensibles	A causa de recibir y emitir las radiaciones.	Inmediatas o tardías.
Disfagia y nutrición	Debido a la xerostomía y disgeusia hay cambios en el gusto y el olfato y consecuentemente falta de apetito y malnutrición.	Inmediata

**Tabla 2.** Complicaciones de la radioterapia (4,16,19).

y el cesio 137 (<sup>137</sup>Ce). También se puede usar el oro 198 (<sup>198</sup>Au) en los casos de extensas recidivas orales y faríngeas (12). La radioterapia convencional tiene una alta eficacia sobre pequeños carcinomas de la cavidad oral y, además, tiene la ventaja de conservar los tejidos normales y la funcionalidad (4,7). Sin embargo, su mayor inconveniente es el hecho de que su acción recae tanto sobre las células enfermas como en las sanas. Por ello, durante el tratamiento pueden ocurrir reacciones por toxicidad tisular directa y consecuentemente se producen alteraciones en los tejidos. Hay una relación proporcional directa del grado de las lesiones en los tejidos con la dosis total, el campo de irradiación, el tipo de fuente empleada, el fraccionamiento de la dosis total, la radiosensibilidad celular, la localización y la oxigenación tumoral (4,5). Los efectos secundarios son clasificados según el momento de aparición en inmediatos o tardíos y según la intensidad en reversibles o irreversibles, citados en la tabla 2.

### QUIMIOTERAPIA Y COMPLICACIONES

La quimioterapia, cuando se emplea frente al cáncer, se denomina quimioterapia antineoplásica o antitumoral. El primer quimioterápico antineoplásico fue desarrollado a partir del gas mostaza, utilizado en las dos Guerras Mundiales como arma química. Tras la exposición de los soldados a este agente, se observó que desarrollaron hipoplasia medular linfoide. Bajo esta premisa, se utilizó en el tratamiento de los linfomas malignos. Actualmente se dispone de quimioterápicos más activos y menos tóxicos para su uso en la práctica clínica (11). Los más empleados en los cánceres de cabeza y cuello son la bleomicina, el cisplatino, el metotrexato, el 5-fluoruracilo, la vinblastina y la ciclofosfamida (4). La quimioterapia puede ser realizada administrando uno o más quimioterápicos. El uso de fármacos aislados (monoquimioterapia) se mostró ineficaz en la inducción de respuestas completas o parciales significativas. Por ello, la tendencia actual es la poliquimioterapia, cuyos objetivos son afectar poblaciones celulares en diferentes fases del ciclo celular, utilizando la acción sinérgica de los fármacos, disminuyendo el desarrollo de resistencia a los mismos y promoviendo una mayor respuesta por dosis administrada (4,11). La quimioterapia se clasifica, de acuerdo con sus finalidades, en (10):

- Curativa: pretende conseguir el control total del tumor; su papel en el cáncer de la cavidad oral no está tan bien definido como en otras regiones.

- Coadyuvante: a continuación de la cirugía curativa, con el objetivo de esterilizar células residuales locales o en circulación, reduciendo la incidencia de metástasis a distancia.

- Previa: indicada para obtener la reducción parcial del tumor (complementación terapéutica a la cirugía o radioterapia).

- Paliativa: sin finalidad curativa; su objetivo es mejorar la calidad de supervivencia del paciente.

Como el tratamiento quimioterápico busca atacar y destruir las células cancerosas, que se reproducen muy rápidamente, desafortunadamente las células normales que se multiplican con rapidez son igualmente susceptibles a estos efectos. Los ejemplos más típicos son las células de la médula ósea, los folículos pilosos y el epitelio oral. La mucosa oral será más frecuentemente afectada en este tipo de tratamiento y por consiguiente

PRECOSES (0 a 3 días)	INMEDIATOS (7 a 21 días)	TARDÍOS (meses)
Diarreas	Mucositis	Alopecia
Náuseas	Mielosupresión	Inmunosupresión
Vómitos	Neutropenia	Nefrotoxicidad
Malestar	Plaquetopenia	Neurotoxicidad
Adinamia	Anemia	Miocardopatías
Artralgias	Infecciones por Herpes simplex o Candida albicans	Toxicidad local
Agitación	Hemorragias	
Exantemas	Xerostomía (poco común)	

Tabla 3. Efectos secundarios de la quimioterapia (3,4).

se manifiestan desde el eritema o ulceraciones locales hasta la pérdida total del epitelio con hemorragia e intenso dolor (4,13). La xerostomía es menos frecuente y suele ser reversible, al contrario de las infecciones, cuyo potencial es elevado, ya que hay inmunosupresión y ausencia de integridad del epitelio (4). Los demás efectos secundarios de los quimioterápicos se recogen en detalle en la tabla 3.

### PAPEL DEL ODONTOLOGO FRENTE AL CANCER ORAL Y SUS TERAPIAS

#### Manejo del paciente oncológico

Todo paciente oncológico debería acudir a la consulta dental antes de ser sometido al tratamiento por radioterapia, quimioterapia o a la conjunción de ambas. En todo caso, independientemente del momento en que llegue el paciente, el paso inicial consiste en hacer una historia clínica detallada en la que se deben constatar todos los datos de la terapéutica antineoplásica y para ello es relevante una estrecha comunicación del odontólogo con el médico oncólogo (4,13). El protocolo de actuación antes, durante y después de la radioterapia y quimioterapia está descrito de la siguiente forma (2,4,13):

#### Antes del tratamiento oncológico

- Historia clínica minuciosa
- Exploración oral
- Radiografías (panorámicas, periapicales, aleta de mordida)
- Sialometría cuantitativa
- Instrucción personal en higiene oral
- Flúor tópico
- Profilaxis en general
- Explorar y tratar las lesiones inflamatorias crónicas de los maxilares
- Eliminar prótesis traumáticas
- Extracción de dientes irreparables (caries, enfermedad periodontal)
- Las exodoncias deben ser realizadas al menos con dos semanas de antelación

- Se recomienda para las cirugías mayores una antelación de cuatro a seis semanas
- Sellado de las fisuras en premolares y molares recién erupcionados de los niños

*Durante el tratamiento oncológico*

- Prevención y control del estado bucodentario
- Evitar cualquier maniobra invasiva en la cavidad oral
- Mantener buena higiene bucal
- Eliminar dieta cariogénica
- Colutorios antisépticos
- Fluorizaciones
- Alivio de la mucositis y xerostomía
- Protección de las glándulas salivales con dispositivos de plomo
- Evitar extracciones dentarias

*Después del tratamiento oncológico*

- Higiene oral y fluorizaciones continuadas
- Evitar exodoncias (al menos 1 año) y, si es imprescindible:
  - cobertura antibiótica (48 h antes / 7-15 días después)
  - oxígeno hiperbárico antes y después de la intervención
- Evitar prótesis completa o removible en 1 año
- Mecanoterapia para el trismo
- Tratamiento de las inflamaciones, mucositis y xerostomía
- Revisiones cada mes en el primer semestre, cada tres meses el primer año y cada seis meses hasta cumplir los tres años.

*Tratamiento de las complicaciones de la radioterapia*

A continuación se exponen las principales complicaciones de este tipo de tratamiento, así como cuál debe ser la conducta del odontólogo frente a cada una de ellas :

*Mucositis (4,5,7,14,15)*

- Enjuagues bucales
  - solución salina
  - bicarbonato
  - enjuagues frecuentes con agua
  - peróxido de hidrógeno diluido
  - clorhexidina
- Fármacos protectores del epitelio
  - caolín
  - hidróxido de aluminio
  - hidróxido de magnesio
  - suspensión de sucralfato
- Anestésicos tópicos ( para el alivio del dolor y la inflamación)
  - clorhidrato de diclonina al 1%
  - lidocaína viscosa al 2%
  - benzocaína
  - difenhidramina
- Analgésicos-antiinflamatorios potentes convencionales
- Antibióticos sistémicos de amplio espectro y larga duración
- Evitar tabaco y alcohol
- Dieta blanda
- Mantener hidratación
- Evitar alimentos irritantes (picantes)
- Utilizar humidificadores, vaporizadores
- Correcta técnica de cepillado, con un instrumental adecuado

*Infecciones secundarias (5,7,16)*

- Cultivo
- Estudio citológico
- Antibióticos de amplio espectro, vía oral o parenteral
- Candidiasis : suspensión oral de nistatina, 4 veces al día, durante 4 min cada vez, a lo largo de 4 semanas ("regla de los cuatros"), ketoconazol 200 mg (1 tableta al día vía oral) o 100 mg diarios de fluconazol
- Herpes simple: aciclovir

*Pérdida del gusto (4,17)*

- Medidas dietéticas
- Suplementos de zinc (100 mg de sulfato de zinc una vez al día)

*Trismo (2,7)*

- Mecanoterapia ( en los casos de fibrosis)
- Cinesioterapia

*Caries por radiación (5,17)*

- Higiene oral minuciosa domiciliaria
- Frecuentes visitas al odontólogo
- Colutorios orales de clorhexidina
- Aplicaciones diarias de flúor (enjuagues o geles en cubetas confeccionadas a medida)
- Dieta pobre en carbohidratos (control de la infección cariogénica)
- Reparación precoz de caries

*Sensibilidad dental (7)*

- Fluoruro tópico

*Xerostomía (4,5,17,18)*

- Meticulosa higiene oral
- Aplicación de gel de flúor
- Ingestión y enjuagues frecuentes de agua
- Sustitutos de saliva (carboximetilcelulosa, saliva sintética a base de sorbitol, salivas artificiales)
- Estimulantes de saliva: gotas de limón, goma de mascar, clorhidrato de pilocarpina 5-10 mg v.o. mañana y noche
- Amifostina (radioprotector)

*Osteorradionecrosis (4,7)*

- Principal: prevención
- Evitar traumatismos de la mucosa
- Evitar extracciones
- Irrigar con suero fisiológico, antibióticos
- Oxígeno hiperbárico: máscara de oxígeno al 100% presión 2,4 atm 90 min al día, 5 días/ semana
- Tetraciclinas (tópicamente)
- Clorhexidina
- Resección ósea

*Necrosis de los tejidos blandos (6)*

- Mejora en la higiene oral
- Analgésicos para el dolor: enjuagues de lidocaína al 2% o lidocaína viscosa al 2%
- Antibióticos (úlceras profundas y sobreinfectadas)
- Eliminación del tabaco y alcohol
- Evitar traumas de las prótesis dentales

*Dolor (4,5)*

- En orden creciente de dolor leve a moderado, moderado e intenso:
  - aspirina : 650 mg/ 4 h, 975 mg/ 6 h
  - codeína (máx. 60 mg cada 4 h), dihidrocodeína (máx. 120 mg cada 12 h) y tramadol (100 mg cada 12 h)
  - morfina : vía oral, 20 mg cada 3-4 h; vía parenteral, 10 mg/ 3 4 h

- fármacos coadyuvantes: antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, sedantes, tranquilizantes, fenotiocina, relajantes musculares, esteroides.

*Nutrición (5,7)*

- Tomar pequeñas cantidades de comida, con frecuencia (cada 1- 2 h)
- Ingestión de alimentos ricos en calorías y proteínas
- Evitar líquidos en las comidas (saciedad prematura)
- Estimular el apetito con ejercicio ligero
- Menús creativos
- Evitar aromas fuertes
- Evitar los alimentos cariogénicos

*Tratamiento de las complicaciones de la quimioterapia(3,6)*

- Consultar al oncólogo antes de cualquier intervención invasiva

- Administrar profilaxis antibiótica si el recuento de granulocitos es inferior a 2.000 / mm<sup>3</sup>
- Valorar la reposición de plaquetas si el recuento es inferior a 40.000/mm<sup>3</sup>
- Cultivar zonas sospechosas de infección
- Controlar hemorragias con gasa empapada con medicamentos coagulantes, apósito periodontal, protectores orales
- Fluoruro tópico para el control de las caries
- Instruir sobre cuidados domiciliarios
- Alivio sintomático de la mucositis y xerostomía (mismas pautas de la radioterapia)
- Dolor (xilocaína viscosa al 2%)
- Infecciones secundarias (mismo protocolo de la radioterapia)
- Evitar la anestesia general en caso de anemia grave

## DISCUSION

Según Whitmyer (19) y Silvestre-Donat (2), el método más utilizado actualmente y más eficaz para el control y curación del cáncer de cabeza y cuello es la radioterapia sola, en los tumores en estadios precoces, o combinada con la cirugía y/o poliquimioterapia, en los estadios avanzados. Whitmyer (20), Massana (12) y Silvestre-Donat (2) afirman que la dosis de radiación para tratar la mayoría de los carcinomas escamosos es de 50 a 70 Gy fraccionados en dosis menores por semanas. El uso único de la quimioterapia, según Infante (4) y Silverman (17) no es una opción de tratamiento efectivo, debido a que en la cavidad bucal predomina el carcinoma escamoso, el cual presenta poca respuesta a los citostáticos, además de su baja tendencia a la diseminación precoz. Estos métodos de tratamiento son agresivos y generan, de acuerdo con González Moles (5), efectos tóxicos en las células normales de un 40% de los pacientes tratados, portadores de factores de riesgo que predisponen a las complicaciones orales, tales como el cálculo dental, enfermedades orales y dentales preexistentes, dientes con aristas cortantes, restauraciones deficientes, enfermedad periodontal y prótesis mal adaptadas. En este contexto, destacamos la gran importancia que tiene el odontólogo en la fase diagnóstica de los mencionados factores de riesgo y su intervención antes del inicio de la terapéutica antineoplásica, ya que una operación invasiva durante la misma no es recomendable. Desafortunadamente, esta situación no suele ser muy factible, pues, en general, el oncólogo o el radioterapeuta inician la terapia sin más pérdida de tiempo, a fin de tratar cuanto antes la neoplasia (4). Lo que se debe reconocer es que los pacientes con cáncer necesitan un tratamiento multidisciplinario y una coordinación de cuidados. Por ello resaltamos la conveniencia de que el profesional de la odontología también sea un miembro integral del equipo de tratamiento oncológico, hecho éste que facilitará una íntima comunicación entre el oncólogo médico y el odontólogo. Las informaciones compartidas condicionarán la planificación de la terapéutica odontológica. En este sentido, estamos de acuerdo con Whitmyer (20) y Silvestre-Donat (2). Los cuidados odontológicos deben hacerse extensivos durante y después de la radioterapia y quimioterapia, y, según añade Silvestre-Donat (2), incluso pasados meses o años tras la finalización de las mencionadas terapias oncológicas conviene que sigan los cuidados higiénicos orales, mantenimiento de la salud oral y observación, puesto que algunas de las complicaciones más

graves suelen manifestarse tardíamente, como es el caso del trismo o de la osteorradionecrosis, cuyo riesgo de aparición continúa indefinidamente (17).

Según Etiz (14) y Scully y Epstein (21), la mucositis es la complicación oral que surge más frecuentemente. Debido a que su etiología es multifactorial, su prevención y tratamiento igualmente deben ser multifactoriales (22). De hecho, la mayoría de los autores concuerdan al recomendar para la mucositis los enjuagues bucales, los fármacos protectores del epitelio, anestésicos tópicos, analgésicos, antiinflamatorios y antibióticos sistémicos. El sucralfato, tras una evaluación clínica e histológica (14), ha sido recomendado en la prevención de la mucositis oral inducida por la radioterapia.

Respecto a la terapéutica de la xerostomía, Silvestre-Donat (2) y Silverman (17) discrepan en que las salivas artificiales que contienen carboximetilcelulosa y las soluciones de saliva sintética sean eficaces medidas de tratamiento, ya que, en su opinión, han sido de ayuda limitada en la gran parte de los pacientes con boca seca, además de no haber suficientes estudios clínicos que avalen la eficacia de estos productos en el paciente irradiado. Por otro lado, Brizel (18) obtuvo buenos resultados en la reducción de la xerostomía aguda y crónica con amifostina, que se acumula en altas concentraciones en las glándulas salivales, actuando así como radioprotector.

En general, la mayoría de los autores son unánimes tanto en la terapéutica de los demás efectos adversos, como en el manejo del paciente antes, durante y postratamiento antineoplásico.

En conclusión, pensamos que el odontólogo debe participar activamente en la detección de las lesiones cancerosas, especialmente en sus fases precoces, evitando la posible instauración de tratamientos agresivos quirúrgicos, radioterapia y quimioterapia. Ante el diagnóstico de neoplasia maligna, el paciente debe ser encaminado a un centro especializado, normalmente compuesto por un oncólogo radioterapeuta, un cirujano maxilofacial, un oncólogo médico, un patólogo y, como destacamos anteriormente, también un odontólogo, que evalúen al enfermo y recomienden la terapéutica más apropiada. Si existen alternativas de tratamiento, éstas deben siempre ser discutidas con el paciente. El profesional de la odontología tiene, pues, un relevante papel en la prevención y curación o control de las complicaciones orales en los pacientes con cáncer oral sometidos a la radioterapia y quimioterapia, puesto que al proporcionar el alivio y erradicación de los síntomas, contribuye, en gran parte, a mejorar la calidad de vida de aquellas personas.

---

**ENGLISH**


---

## Dental management of the complications of radio and chemotherapy in oral cancer

CARIBÉ-GOMES F, CHIMENOS-KÜSTNER E, LÓPEZ-LÓPEZ J, FINESTRES-ZUBELDIA F, GUIX-MELCIOR B. DENTAL MANAGEMENT OF THE COMPLICATIONS OF RADIO AND CHEMOTHERAPY IN ORAL CANCER. MED ORAL 2003;8:178-87.

### SUMMARY

The most common malignancy of the oral cavity is epidermoid or squamous cell carcinoma, which accounts for approximately 5% of all neoplasms. Unfortunately, the great majority of these tumors are diagnosed in stages which require surgery with radio- and chemotherapy. Radiotherapy constitutes an important option in the treatment of oral tumors, and can be applied either alone or in combination with surgery and chemotherapy. The latter has no precisely defined role in the treatment of squamous cell carcinomas, and is usually used as a coadjuvant therapy or for palliative purposes. Since these treatments affect not only the malignant cells but also the healthy tissues of the patient, side effects usually develop during and after treatment, in the form of oral lesions and systemic alterations. Examples include mucositis, xerostomia, immune suppression, and viral and fungal infections, among other problems. The present study offers a management protocol for the oncological patient before, during and after radio- and chemotherapy. In addition, emphasis is placed on the important role of the dental professional in the prevention and treatment of the main oral complications, proposing dental management guidelines which are applicable in the general clinical context.

**Key words** : *Oral cancer radiotherapy chemotherapy, oral complications, dental management.*

### INTRODUCTION

Although according to some authors concrete data are still lacking regarding the incidence of head and neck cancer in Spain (1), other investigators establish the figure at three thousand new cases diagnosed each year (2). According to data published by the Spanish National Epidemiology Center (3), oral, pharyngeal and labial cancer in this country was responsible for 1891 male and 374 female deaths during 1998.

As to the location of oral cancer, the following anatomical structures are implicated: tongue, lips, floor of the mouth, gums, palate, salivary glands and oropharynx (4). The most frequent clinical manifestation in early stage disease is a reddish area, though small ulcerations or granular zones may also appear (5). The disease fundamentally affects elderly individuals, mostly men (6) over 40 years of age, with a peak incidence in the 60-70 years age range (7). Histologically, epidermoid or squamous

cell carcinoma (SCC) is the most common tumor within the oral cavity (2). The etiology underlying oral cancer remains unclear, though a number of risk factors predisposing to the disease have been identified – including tobacco smoking, excess alcohol consumption (the combination tobacco-alcohol appearing to multiply the risk), actinic radiation exposure, dietary factors (e.g., iron, vitamin C, zinc and copper deficiencies), chronic friction, viral infections (mainly human papillomavirus, HPV) and precancerous lesions such as erythroplasia or leukoplakia. The tumor can spread by local tissue infiltration or metastasize to the regional lymph nodes (5,7).

The treatment of this type of cancer essentially depends upon the staging of the lesion (Table 1), as well as on other prognostic factors associated with the patient, tumor and treatment provided (8). Therapy primarily comprises surgery and radiotherapy, while chemotherapy plays a coadjuvant and palliative role in the more advanced stages of the disease – either alone or in combination with radiotherapy (6). In most patients, these treatments tend to produce toxic effects in the normal tissues, in the form of oral lesions and systemic alterations (5). Dental professionals (dentists and stomato-logists) must therefore ensure control of the oral complications that may develop, with the provision of adequate preventive measures and treatment before, during and after radio- and chemotherapy.

### RADIOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY

Radiotherapy and oral complications

Irradiation of the head and neck is a common therapeutic option used to treat malignancies located in these regions. Approximately 50% of all head and neck cancers are subjected to radiotherapy, either alone or in combination with surgery and chemotherapy (9). Radiotherapy is based on the use of ionizing radiation which exerts chemical effects such as hydrolysis of intracellular water and rupture of the DNA chains. Cell death therefore results via a number of different mechanisms (10). The response of the tissues to radiotherapy depends on a series of factors, such as the sensitivity of the tumor to irradiation, its location and oxygenation, and the total duration of irradiation therapy. In order for the biological action to affect a larger number of tumor cells while respecting normal tissue tolerance, the total radiation dose administered is usually fractionated into equal daily doses (11). In this context, the Gray (Gy) is the unit used to measure the absorbed dose. Two therapeutic modalities are usually employed: teletherapy and brachytherapy (10).

Teletherapy, or external irradiation, employs various types of radiation, such as low voltage (X-rays), orthovoltage (X-rays), supervoltage (cobalt-60), megavoltage (linear accelerator, betatron), and electron beams (electric source)(7). Of these, cobalt-60 and the linear particle accelerator are the two options most commonly used to treat head and neck malignancies (12). Brachytherapy on the other hand makes use of ionizing radiation, positioning the radioactive material in the proximity or interior of the tumor. Different brachytherapeutic modalities have been developed, of which interstitial brachytherapy is the most

**T: Tumor size**  
 T<sub>1s</sub>, Carcinoma *in situ*  
 T<sub>1</sub>, Tumor <2cm  
 T<sub>2</sub>, Tumor >2cm and <4cm  
 T<sub>3</sub>, Tumor >4cm  
 T<sub>4</sub>, Large tumor with in-depth invasion of bone, muscle, skin, etc.

**N: Regional lymph node involvement**  
 N<sub>0</sub>, No palpable adenopathies  
 N<sub>1</sub>, Single, homolateral palpable node with diameter < 3cm  
 N<sub>2</sub>, Single, homolateral palpable node with diameter 3-6 cm or multiple homolateral nodes measuring >6 cm  
 N<sub>3</sub>, Single or multiple homolateral nodes, at last one measuring >6 cm, or bilateral nodes (stage both sides of neck), or contralateral nodes

**M: Metastasis**  
 M<sub>0</sub>, No known distant metastases  
 M<sub>1</sub>, Distant metastases: PUL (pulmonary), OSS (osseous), HEP (hepatic), BRA (brain)

Stage	Classification
I	T1, N0, M0
I	T2, N0, M0
I	T3, N0, M0
III	T1, T2 or T3, N1, M0
IV	T4, N0, N1, M0
	Any T, N2, N3, M0
	Any T, any N, M1

Table 1. Staging of oral tumors.

frequently used approach in head and neck cancer patients. The most important radioactive sources are iridium-192 (<sup>192</sup>Ir) and cesium-137 (<sup>137</sup>Cs). Gold-198 (<sup>198</sup>Au) can also be used in cases of extensive oral and pharyngeal recurrences (12). Conventional radiotherapy affords great efficacy in application to small oral carcinomas, and moreover preserves normal tissues and function (4,7). However, its greatest inconvenience is that it acts upon both the tumor and normal cells. As a result, during treatment, direct tissue toxicity reactions may occur, with associated tissue alterations. A direct and proportional relation exists between the degree of tissue lesion produced and the total radiation dose, the irradiation field, the type of radiation source used, fractionation of the total dose, cell radiosensitivity, and tumor location and oxygenation (4,5). The side effects are in turn classified according to their timing (immediate or late) and intensity (reversible or irreversible effects)(Table 2).

**Chemotherapy and complications**

Chemotherapy applied to cancer is referred to as antineoplastic or antitumoral chemotherapy. The first antineoplastic chemotherapeutic agent was developed from mustard gas – used in the two World Wars as a chemical weapon. Soldiers exposed to this gas were found to subsequently develop lymphoid medullary hypoplasia. Based on this premise, it was applied to treat malignant lymphomas. At present, more active and less toxic chemotherapeutic agents have been developed for clinical use (11). The most widely used in head and neck cancer are

LESION	PATHOLOGY	CLASSIFICATION
Erythema	Epidermal cell damage	Immediate (after a few days) and reversible
Mucositis	Direct radiation effects upon epithelial basal cells	Immediate (second week) and reversible
Dysgeusia and glossodynia	Damage to microvilli and external taste cells on tongue	Immediate (first two weeks) and partially reversible
Secondary infections(Candidiasis and herpes simplex)	Consequence of xerostomia and mucositis	Immediate and reversible
Xerostomia	Reduced salivary flow due to salivary gland and duct cell damage	Immediate (second week) and irreversible (if dose exceeds 60 Gy)
Severe necrosis	Tissue loss, sloughing and foul-smelling ulcerations	Immediate and irreversible
Depilation	Hair follicle atrophy	Immediate and reversible or irreversible
Radiation-induced caries	Due to xerostomia (typical topography: caries in gingival third and in molar cuspids)	Late and irreversible
Trismus	Fibrosis of masticatory muscles or temporomandibular joint (TMJ)	Late (3-6 months)
Osteoradionecrosis	Aseptic necrosis of irradiated bone	Late (in 3 months or years) and irreversible
Pulp necrosis and pain	Pulp death and pain	Late and irreversible
Dental hypersensitivity	Due to radiation absorption and emission	Immediate or late
Dysphagia and nutrition problems	Xerostomia and dysgeusia induce taste and smell alterations, resulting in loss of appetite and malnutrition	Immediate

Table 2. Complications of radiotherapy (4,16,19).

EARLY (0-3 days)	IMMEDIATE (7-21 days)	LATE (months)
Diarrhea	Mucositis	Alopecia
Nausea	Myelosuppression	Immune suppression
Vomiting	Neutropenia	Nephrotoxicity
Malaise	Thrombocytopenia	Neurotoxicity
Adynamia	Anemia	Myocardiopathy
Joint pain	Infections due to Herpes simplex or Candida albicans	Local toxicity
Restlessness	Hemorrhage	
Exanthemas	Xerostomia (infrequent)	

Table 3. Side effects of chemotherapy (3,4).

bleomycin, cisplatin, methotrexate, 5-fluorouracil, vinblastine and cyclophosphamide (4). Chemotherapy may involve the administration of one or more of these agents. Isolated drug administration (monochemotherapy) was found to be ineffective for inducing significant partial or complete tumor responses. As a result, the current tendency is to provide polychemotherapy, with the purpose of affecting cell populations in different phases of the cell cycle – making use of the synergic action of the drugs, reducing the development of resistances to the treatment provided, and facilitating an increased response per administered dose (4,11).

Depending on its objectives, chemotherapy is classified as follows (10): (a) *curative* (the aim being to ensure complete tumor control; its role in oral cancer has not been as clearly defined as in other body regions); (b) *coadjuvant* (applied after curative surgery with the aim of sterilizing local residual or circulating cells, thereby reducing the incidence of distant metastases); and (c) *palliative* (without curative intent, i.e., the aim is to afford improved patient quality of survival).

Considering that chemotherapy aims to attack and destroy cancer cells, which reproduce very quickly, normal cells that also multiply rapidly are equally susceptible to the effects of such treatment. The most typical examples of affected normal cell populations comprise the bone marrow, hair follicles and oral epithelium. The oral mucosa is more frequently affected by treatment of this kind, with manifestations ranging from erythema or local ulcerations to total epithelial loss with bleeding and intense pain (4,13). Xerostomia (dry mouth) is less frequent and tends to be reversible, in contrast to infections, which are greatly facilitated as a result of the patient immune suppression and lack of epithelial integrity (4). The rest of side effects of chemotherapy are detailed in Table 3.

## ROLE OF THE DENTAL PROFESSIONAL IN ORAL CANCER AND ITS TREATMENT

### *Management of the oncological patient*

All oncological patients should be seen by the dental professional before receiving radiotherapy, chemotherapy or a combination of both. In any case, and regardless of when the patient is seen in the dental clinic, the first step is to establish a detailed clinical history, reflecting all the antineoplastic treatment particulars. Close communication between the oncologist and dental professional is required to this effect (4,13). The protocol applicable before, during and after radio- and chemotherapy is summarized below (2,4,13):

#### *Before oncological treatment*

- Detailed clinical history
- Exploration of the oral cavity
- X-rays (panoramic, periapical, bitewing)
- Quantitative sialometry
- Instructions regarding personal hygiene
- Topical fluor
- General prophylaxis
- Exploration and treatment of chronic maxillary inflammatory lesions
- Elimination of trauma-inducing prostheses
- Extraction of teeth not amenable to repair (caries, periodontal disease)
- Extractions are to be carried out at last two weeks in advance

- All major surgery should be performed 4-6 weeks in advance
- Fissure sealing in recently erupted molars and premolars in children

#### *During oncological treatment*

- Buccodental prevention and control measures
- Avoidance of invasive maneuvers in the oral cavity
- Observation of good oral hygiene
- Elimination of cariogenic foods
- Antiseptic mouthrinses
- Fluorizations
- Provision of mucositis and dry mouth relief
- Lead-device protection of the salivary glands
- Avoid of dental extractions

#### *After oncological treatment*

- Continued fluorizations and oral hygiene
- Avoid extractions (for at least one year); if essential, provide:
  - antibiotic coverage (48 hours before / 7-15 days after)
  - hyperbaric oxygen before and after the intervention
- Avoid complete or removable dentures for one year
- Mechanotherapy for trismus
- Treatment of inflammations, mucositis and xerostomia
- Monthly revisions in the first trimester, every three months in the first year, and then every 6 months until the third year

#### *Treatment of the complications of radiotherapy*

The main complications of radiotherapy are indicated below, together with the required dental approach to each of them:

#### *Mucositis (4,5,7,14,15)*

- Mouthrinses
  - saline solution
  - bicarbonate
  - frequent rinses with water
  - dilute hydrogen peroxide
  - chlorhexidine
- Epithelium-protecting agents
  - kaolin
  - aluminum hydroxide
  - magnesium hydroxide
  - sucralfate suspension
- Topical anesthetics (for pain and inflammation relief)
  - 1% diclonine hydrochloride
  - 2% viscous lidocaine
  - benzocaine
  - diphenhydramine
- Potent conventional analgesics-antiinflammatory drugs
- Broad spectrum and long acting systemic antibiotics
- Avoidance of tobacco and alcohol
- Soft diet
- Maintenance of adequate hydration
- Avoidance of irritating (spicy) foods
- Use of humidifiers, vaporizers
- Correct tooth brushing technique, using adequate instruments

#### *Secondary infections (5,7,16)*

- Microbiological cultures
- Cytological study
- Broad spectrum antibiotics via the oral or parenteral route
- Candidiasis: oral nystatin suspension 4 times a day for 4 min. each time, during 4 weeks; ketoconazole 200 mg (1 tablet/day) or 100 mg daily of fluconazole
- Herpes simplex: aciclovir

#### *Taste loss (4,17)*

- Dietary measures
- Zinc supplements (100 mg of zinc sulfate once a day)

#### *Trismus (2,7)*



- Mechanotherapy (in case of fibrosis)
- Kinesitherapy
- Radiation-induced caries (5,17)*
- Careful home oral hygiene
- Frequent dental visits
- Chlorhexidine mouthrinses
- Daily fluor applications (rinses or gels in adapted cuvettes)
- Low carbohydrate diet (control of cariogenic infection)
- Early caries repair
- Dental sensitivity (7)*
- Topical fluoride
- Xerostomia (4,5,17,18)*
- Careful oral hygiene
- Fluor gel application
- Frequent water intake and rinses
- Saliva substitutes (carboxymethylcellulose, sorbitol-based synthetic saliva, artificial salivas)
- Salivary stimulants (lemon drops, chewing gum, 5-10 mg pilocarpine hydrochloride via the oral route, morning and night)
- Amifostine (radioprotector)
- Osteoradionecrosis (4,7)*
- Principal consideration: prevention
- Avoidance of mucosal traumatism
- Avoidance of tooth extractions
- Physiological saline irrigation, antibiotics
- Hyperbaric oxygen: 100% oxygen mask, pressure 2.4 atm. for 90 min. a day, 5 days/week
- Tetracyclines (topical application)
- Chlorhexidine
- Bone resection
- Soft tissue necrosis (6)*
- Improvement in oral hygiene
- Analgesics for pain: 2% lidocaine rinses or 2% viscous lidocaine
- Antibiotics (deep and overinfected ulcerations)
- Elimination of tobacco and alcohol
- Avoidance of denture-induced trauma
- Pain (4,5)*
- In increasing order of intensity (mild to moderate, moderate and intense):
- aspirin (650 mg/4 h, 975 mg/6 h)
- codeine (maximum 60 mg/4 h), dihydrocodeine (maximum 120 mg/12 h) and tramadol (100 mg/12 h)
- morphine (20 mg/3-4 h via oral route, 10 mg/3-4 h via parenteral route)
- coadjuvant drugs: tricyclic antidepressants, antihistamines, sedatives, tranquilizers, phenothiazine, muscle relaxants, steroids
- Nutrition (5,7)*
- Frequent ingestion of small amounts of food (every 1-2 hours)
- Ingestion of foods containing abundant calories and proteins
- Avoidance of liquids with meals (premature satiety)
- Stimulate appetite with light exercise
- Creative menus
- Avoidance of strong aromas
- Avoidance of cariogenic foods
- Treatment of the complications of chemotherapy (3,6)*
- Consult oncologist before deciding any invasive intervention
- Provide antibiotic prophylaxis in case of granulocyte count <2000 cells/mm<sup>3</sup>
- Consider platelet replacement in case of count <40,000 platelets/mm<sup>3</sup>
- Culture samples from suspected infection zones
- Control bleeding with gauze impregnated with coagulant drugs, periodontal dressing, oral protectors
- Topical fluoride for caries control

- Provide instructions on home care
- Provide symptoms relief for mucositis and xerostomia (same protocol as in radiotherapy)
- Pain: 2% viscous xylocaine
- Secondary infections: same protocol as in radiotherapy
- Avoid general anesthesia in case of severe anemia

## DISCUSSION

According to Whitmyer (19) and Silvestre-Donat (2), radiotherapy alone is presently the most widely used and effective method for the control and healing of head and neck cancer, in early-stage tumors, or combined with surgery and/or polychemotherapy in more advanced disease. Whitmyer (20), Massana (12) and Silvestre-Donat (2) consider the radiation dose required to treat most squamous cells carcinomas to be in the range of 50-70 Gy, fractionated into lesser doses by weeks. According to Infante (4) and Silverman (17), chemotherapy alone is not effective, since in the oral cavity squamous cell carcinoma is known to predominate – this malignancy being scantily responsive to cytostatic agents, and with little tendency to early spread. These treatment methods are aggressive, and according to González-Moles (5), generate toxic effects in the normal tissues in 40% of treated patients presenting risk factors for oral complications, such as dental calculus (tartar), pre-existing oral and dental pathology, teeth with sharp edges, deficient restorations, periodontal disease and poorly fitting prostheses. In this context, emphasis is placed on the great importance of the dental professional in diagnosing the above mentioned risk factors, and in adequately dealing with them before oncological treatment is started – since invasive interventions during antineoplastic therapy are not advisable. Unfortunately, these recommendations are not often met, since in general the oncologist, dental professional or radiotherapist tends to start therapy early, in order to treat the malignancy as soon as possible (4).

Cancer patients require a multidiscipline approach to treatment, with adequate coordination of care. It is therefore stressed that the dental professional should also form part of the oncological treatment team – a situation that can be facilitated by optimizing communication between the oncologist and dental professional. The shared information will in turn condition the planning of oncological treatment. In this sense, we agree with Whitmyer (20) and Silvestre-Donat (2). Dental and oral care should be provided both during and after radio- and chemotherapy and, in the opinion of Silvestre-Donat (2), oral hygiene, health and observation should continue months or even years after the end of anticancer therapy, since some of the more serious complications tend to manifest in later stages – such as trismus or osteoradionecrosis, the risk of which persists indefinitely (17). According to Etiz (14) and Scully and Epstein (21), mucositis is the most frequent oral complication in head and neck cancer patients. Since the etiology of this problem is multifactorial, its prevention and treatment likewise implies multiple aspects (22). In fact, most authors advocate mouthrinses, epithelium-protecting medication, topical anesthetics, analgesics, antiinflammatory drugs and systemic antibiotic coverage to deal with mucositis. Sucralfate, following clinical and histological

evaluation (14), has been recommended for preventing radiotherapy-induced oral mucositis.

Regarding the management of xerostomia, Silvestre-Donat (2) and Silverman (17) are not of the opinion that artificial salivas containing carboxymethylcellulose and synthetic saliva solutions afford effective treatment, since in their opinion they have been of only limited help in most patients with dry mouth, and the clinical evidence supporting their efficacy in irradiated patients is moreover insufficient. On the other hand, Brizel (18) obtained good results in reducing acute and chronic xerostomia with amifostine, which accumulates in high concentrations in the salivary glands – thereby affording radioprotective action. In general, most authors agree on the approaches required for both treatment of the adverse effects and patient management before, during and after antineoplastic therapy.

In conclusion, we believe that the dental professional should actively participate in the detection of cancer lesions, particularly in their early stages, avoiding aggressive surgical treatments or radio- and chemotherapy. In cases of malignancy, the patient should be referred to a specialized center for management normally by a team comprising an oncologist-radiotherapist, maxillofacial surgeon, clinical oncologist, pathologist and, as mentioned above, also a dental specialist. If treatment alternatives exist, they should always be discussed with the patient. The dental professional is thus seen to play a relevant role in the prevention and healing or control of the oral complications of oral cancer patients subjected to radiotherapy and chemotherapy, since the provision of symptoms relief and the eradication of clinical manifestations largely improves patient quality of life.

## BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Capitán EM. Historia natural y estadiaje del cáncer de cabeza y cuello. *Rev Cancer* 1997;4:129-34.
2. Silvestre-Donat FJ, Plaza-Costa A, Serrano-Martínez MC. Prevención y tratamiento de las complicaciones derivadas de la radioterapia en pacientes con tumores de cabeza y cuello. *Med Oral* 1998;3:137-47.
3. <http://cancer.isciii.es/> - Cáncer- Mortalidad por cáncer en España (1998).
4. Infante-Cossío P, Gutiérrez-Pérez JL, Bullón-Fernández P. Complicaciones de la radioterapia y la quimioterapia en pacientes con cáncer en la cavidad bucal. In: Ceballos-Salobreña A, Bullón-Fernández P, Gándara-Rey JM, Chimenos-Küstner E, Blanco-Carrión A, Martínez-Sahuquillo Márquez A, et al. *Medicina bucal práctica*. Santiago de Compostela: Danú; 2000. p. 646-57.
5. González-Moles MA. Precáncer y cáncer oral. Madrid: Ediciones Avances; 2001. p. 191-217.
6. Ord RA, Blanchaert RH. Oral cancer: the dentist's role in diagnosis, management, rehabilitation and prevention. Illinois: Quintessence Books; 2000. p. 3-7.
7. Little JW, Fallce DA, Miller CS, Rhodus NL. Tratamiento odontológico del paciente bajo tratamiento médico. Fifth ed. Madrid: Editorial Harcourt Brace; 1998. p. 522-3; 529-36; 542-3.
8. Larriba-González JL, Pérez-Segura P. Factores pronósticos en el carcinoma de cabeza y cuello. *Rev Cancer* 1997;4:135-40.
9. Rose LF, Kaye D. *Medicina interna en odontología*. Tomo I. Barcelona: Salvat; 1991. p. 487-94.
10. Langdon JD, Henk JM. Malignant tumours of the mouth, jaws and salivary glands. Second ed. London: Edward Arnold; 1995. p. 61-3.
11. [www.inca.org.br](http://www.inca.org.br) - Instituto Nacional de Cáncer – INCA, 1996-2002.
12. De Vega-Massana M, Guedea-Edo F, Craven-Bartle J. Estado actual de la radioterapia en el cáncer de cabeza y cuello. *Rev Cancer* 1997;4:141-8.
13. Oñate-Sánchez RE, Bermejo-Fenoll A. Asistencia odontológica a pacientes oncológicos. In: Fernández PB, Porillo GM. *La atención odontológica en*

pacientes medicamente comprometidos. Madrid: Laboratorios Normon; 1996. p. 393-406.

14. Etiz D, Erkal HS, Serin M, Küçük B, Heparı A, Elhan AH et al. Clinical and histopathological evaluation of sucralfate in prevention of oral mucositis induced by radiation therapy in patients with head and neck malignancies. *Oral Oncol* 2000;36:116-20.
15. López J, Sabater M, Muñoz J, Roselló X, Grañena A. Evaluación y prevención de las complicaciones orales en los pacientes trasplantados de médula ósea. Estudio clínico. *Med Oral* 2000;5:345-54.
16. Chimenos-Küstner E, López-López J, Blanco-Carrión A, Gándara-Rey JM. Infecciones micóticas en odontostomatología. *Arch Odontostomatol* 2000; 8:497-507.
17. Silverman S Jr. Oral cancer: complications of therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:122-6.
18. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, Strnad V, Rudat V, Monnier A et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3339-45.
19. Whitmyer CC, Eposito SJ, Terezhalmay GT. Radiotherapy for head and neck neoplasms. *Gen Dent* 1997;45:363-70.
20. Whitmyer CC, Waskowick JC, Iffland HA. Radiotherapy and oral sequelae: preventive and management protocols. *J Dent Hyg* 1997;71:23-9.
21. Scully C, Epstein JB. Oral health care for the cancer patient. 1996;32B: 281-9.
22. Epstein JB, Schubert MM. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:273-6.