

Implicaciones dentales en pacientes con cáncer oral

Jaume Escoda-Francolí ¹, Araceli Rodríguez-Rodríguez ², Silvia Pérez-García ³, Jordi Gargallo-Albiol ⁴, Cosme Gay-Escoda ⁵

¹ Máster en Cirugía Bucal e Implantología Bucofacial. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona. Investigador del Instituto IDIBELL. Especialista del Servicio de Cirugía Bucal e Implantología Bucofacial del Centro Médico Teknon. Barcelona

² Máster en Cirugía Bucal e Implantología Bucofacial. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona

³ Máster en Cirugía Bucal e Implantología Bucofacial. Profesora asociada de Cirugía Bucal e Implantología Bucofacial. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona. Investigadora del Instituto IDIBELL

⁴ Máster en Cirugía Bucal e Implantología Bucofacial. Profesor del Master de Cirugía Bucal e Implantología Bucofacial. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona. Investigador del Instituto IDIBELL

⁵ Doctor en Medicina y Cirugía. Estomatólogo. Especialista en Cirugía Maxilofacial. Catedrático de Patología Quirúrgica Bucal y Maxilofacial. Director del Máster de Cirugía Bucal e Implantología Bucofacial. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona. Jefe del Servicio de Cirugía Bucal, Implantología Bucofacial y Cirugía Maxilofacial del Centro Médico Teknon. Barcelona. Coordinador investigador del Instituto IDIBELL

Correspondencia:

Centro Médico Teknon,
C/ Vilana 12,
08022 Barcelona (Spain)
cgay@ub.edu

Recibido: 06/03/2010

Aceptado: 06/06/2010

Escoda-Francolí J, Rodríguez-Rodríguez A, Pérez-García S, Gargallo-Albiol J, Gay-Escoda C. Implicaciones dentales en pacientes con cáncer oral. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011;16 (Ed. esp.):295-300.
© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-4447

Indexed in:

- Science Citation Index Expanded
- Journal Citation Reports
- Index Medicus, MEDLINE, PubMed
- Excerpta Medica, Embase, SCOPUS,
- Índice Médico Español
- DIALNET
- LATINDEX

Originally cited as: Escoda-Francolí J, Rodríguez-Rodríguez A, Pérez-García S, Gargallo-Albiol J, Gay-Escoda C. Dental implications in oral cancer patients. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011 Jul 1;16 (4):e508-13.

Full article in ENGLISH:

URL: <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v16i4/medoralv16i4p508.pdf>

Resumen

Objetivos: Se realiza un estudio de las implicaciones dentales del cáncer oral, con el objetivo de evitar que aparezcan complicaciones una vez se inicia el tratamiento oncológico.

Pacientes y métodos: El estudio comprendió un total de 22 pacientes diagnosticados de cáncer oral de acuerdo a criterios clínicos e histopatológicos en el Servicio de Cirugía Bucal (Clínica Odontológica de la Universidad de Barcelona, España) durante el periodo 1996-2005, y posteriormente tratados en diferentes centros Hospitalarios de Barcelona.

Resultados: De 22 pacientes diagnosticados de cáncer oral en nuestro Servicio, en el estudio finalmente se analizaron 12 sujetos que fueron sometidos a controles dentales. De los 10 pacientes restantes, 5 habían muerto y 5 no pudieron localizarse; estos sujetos fueron por tanto excluidos del análisis. Todos los fumadores habían abandonado el hábito. La localización más común del tumor fue el borde lateral de la lengua. Ninguno de los pacientes visitaba regularmente al dentista antes de ser diagnosticados de cáncer oral. T1N0M0 fue el estadije tumoral más común. La cirugía fue realizada en el 50% de los casos, mientras el 8,4 % de los pacientes recibieron radioterapia, el 41,6% se trataron con cirugía y radioterapia postoperatoria. En torno al 66,6% presentaron secuelas por el tratamiento como disgeusia, xerostomía o dificultades en el habla, y un paciente sufrió osteorradionecrosis. El 41% de los pacientes no se sometió a controles dentales regulares después del tratamiento del cáncer. Como consideraciones de la salud oral y dental, el 16,6% presentó caries y el 50% tenía enfermedad periodontal activa.

Conclusiones: Hay protocolos disponibles para la prevención de complicaciones del tratamiento del cáncer oral y también para mejorar la calidad de vida del paciente. Sin embargo, importantes defectos en la aplicación de tales protocolos por parte de las Autoridades Públicas Sanitarias hacen difícil alcanzar estos objetivos.

Palabras clave: Cáncer oral, complicaciones orales en el tratamiento oncológico, protocolo de prevención.

Introducción

La incidencia de cáncer en humanos ha aumentado gradualmente a lo largo de este último siglo. Los tratamientos con cirugía, radioterapia, quimioterapia y biológicos, han experimentado importantes avances, con una importante reducción de la morbilidad asociada a las prácticas quirúrgicas radicales del pasado. Es importante el diagnóstico del cáncer oral en estadios tempranos, puesto que el manejo de los tumores pequeños y localizados (T1N0M0) implica menos morbilidad y mortalidad que si la enfermedad se encuentra en un estadio más avanzado, donde el tratamiento es más agresivo. De hecho, el estadio en el que la enfermedad es diagnosticada está directamente correlacionado con el tiempo de supervivencia (1).

Sin embargo, en la práctica muchas patologías son diagnosticadas y tratadas en estadios avanzados y/o una vez los pacientes ya han experimentado síntomas que les llevan a buscar ayuda médica. Esto explica el gran interés por mejorar los tratamientos multidisciplinarios y, particularmente, en establecer técnicas más seguras para el diagnóstico de tumores de cabeza y cuello, con el objetivo de detectar con seguridad la enfermedad en estadios tempranos (2).

El tratamiento del cáncer de cabeza y cuello se basa fundamentalmente en cirugía, radioterapia, quimioterapia, tratamiento biológico o una combinación de los tratamientos. Sin embargo, el tratamiento de las enfermedades malignas normalmente implica efectos tóxicos sobre las células sanas, y esto puede dar lugar a serias complicaciones orales (3).

Algunas de estas complicaciones se pueden reducir significativamente al aplicar estrictos controles orales y dentales y cuidados antes, durante y después del tratamiento oncológico. La falta de una dieta equilibrada, una higiene oral pobre, la presencia de fracturas dentales o defectos en las restauraciones, enfermedad periodontal activa o dentaduras mal adaptadas pueden contribuir al desarrollo de infecciones locales o sistémicas que a su vez pueden impedir la administración completa del tratamiento antineoplásico, requiriendo una reducción de la dosis o retrasando la aplicación del tratamiento (3).

Idealmente, el examen oral debería llevarse a cabo 2-4 semanas antes de empezar con el tratamiento oncológico, y permitir la curación adecuada de las lesiones causadas por el tratamiento dental. El cirujano bucal oral debe ser consciente de todas las posibles complicaciones del tratamiento del cáncer oral, y de las opciones terapéuticas disponibles para tratarlos de manera adecuada (2,3).

El presente estudio examina las implicaciones dentales en pacientes con cáncer oral, con el objetivo de evitar la aparición de complicaciones orales una vez está iniciado el tratamiento.

Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo observacional de los pacientes diagnosticados con cáncer oral según los criterios clínicos e histopatológicos en el Servicio de Cirugía Bucal

(Clínica Odontológica de la Universidad de Barcelona, España) durante el periodo de 1996-2005.

Fueron documentados un total de 22 pacientes, de los cuales 10 fueron excluidos del análisis (correspondiendo a 5 fallecidos y a 5 pacientes que no pudimos localizar). Los 12 pacientes restantes fueron explorados de nuevo para recoger datos relacionados con las variables del estudio.

Las siguientes variables correspondientes a cada paciente fueron registradas en una base de datos: edad, género, hábitos tóxicos, antes y después del diagnóstico del cáncer oral, localización de las lesiones, hallazgos histológicos y estadio preoperatorio tumoral, tratamiento suministrado y secuelas del tratamiento, frecuencia de visitas al dentista, antes del diagnóstico de cáncer y controles dentales postoperatorios - con la valoración de las condiciones de salud oral y dental en esos momentos, incluyendo la presencia de lesiones de la mucosa, enfermedad periodontal y caries dentales (índices CPI y CAOD).

En todos los casos, el cáncer fue diagnosticado en base al estudio histológico de las lesiones, y seguidamente se remitió al paciente a su centro hospitalario de referencia, donde les administraban el tratamiento oncológico necesario.

Los datos fueron recopilados por un único observador, y fueron procesados usando el SPSS versión 12.0 paquete estadístico (SPSS Inc., Chicago, EE.UU.) (licencia de la Universidad de Barcelona, España). El test Kolmogorov-Smirnov con corrección Lilliefors se usó para valorar la distribución normal de las variables cuantitativas. Las variables que mostraron una distribución normal, se informaron como la media y desviación estándar (DE), mientras que la mediana y el rango intercuartil fueron usados en ausencia de una distribución normal.

Resultados

El estudio analizó un total de 12 pacientes (8 hombres (67%) y 4 mujeres (33%)(tabla 1). La media de edad de los pacientes fue 66.5 años (rango 45-89). El 50% de los pacientes eran fumadores, y todos ellos dejaron de fumar después del diagnóstico de cáncer oral. En 6 casos (50%), las lesiones estaban localizadas en el borde lateral de la lengua, mientras que tres tumores se localizaron en el suelo de la boca (25%), una en el paladar (8.3%), una en la región retromolar (8.3%) y una en el labio inferior (8.3%).

En la gran mayoría de los casos el estudio histológico reveló un carcinoma oral de células escamosas (11 pacientes, 91.6%), con la identificación de adenocarcinoma en un paciente (8.3%). El estadio tumoral en el momento del diagnóstico fue T1N0M0 en 8 casos (66.6%), T2N0M0 en tres casos (25%), T4N0M0 en un único paciente (8.3%). La resección quirúrgica fue llevada a cabo en 6 casos (50%). Dos pacientes recibieron radioterapia únicamente (16.6%), mientras que cuatro fueron sometidos a una combinación de resección quirúrgica mas radioterapia (8.3%). En dos de estos últimos sujetos se llevó a cabo cirugía reconstructiva con injertos, ya que había sido realizada una hemimandibulectomía en un caso, y una hemimaxilectomía en otro.

Tabla 1. Variables estudiadas en los 12 pacientes evaluados.

Paciente	Localización	Histología	Estadio	Tratamiento	Tratamiento previo al tratamiento oncológico	Control dental postoperatorio
1	Borde lateral de la lengua	Carcinoma de células escamosas	T ₁ N ₀ M ₀	Cirugía	No	No
2	Suelo de boca	Carcinoma de células escamosas	T ₁ N ₀ M ₀	Cirugía mas radioterapia preoperatoria	No	No
3	Suelo de boca	Carcinoma de células escamosas	T ₄ N ₀ M ₀	Cirugía mas radioterapia postoperatoria	No	No
4	Borde lateral de la lengua	Carcinoma in situ	T _{is} N ₀ M ₀	Cirugía	No	Si
5	Suelo de boca	Carcinoma de células escamosas	T ₁ N ₀ M ₀	Cirugía	No	No
6	Borde lateral de la lengua	Carcinoma de células escamosas	T ₁ N ₀ M ₀	Radioterapia	Si	Si
7	Borde lateral de la lengua	Carcinoma de células escamosas	T ₁ N ₀ M ₀	Cirugía	No	Si
8	Encías inferiores vestibulares	Carcinoma in situ	T _{is} N ₀ M ₀	Cirugía mas radioterapia postoperatoria	No	Si
9	Borde lateral de lengua	Carcinoma in situ	T _{is} N ₀ M ₀	Cirugía	No	Si
10	Paladar	Adenocarcinoma	T ₁ N ₀ M ₀	Cirugía mas radioterapia postoperatoria	No	Si
11	Labio inferior	Carcinoma de células escamosas	T ₁ N ₀ M ₀	Radioterapia	No	Si
12	Borde lateral de lengua	Carcinoma de células escamosas	T ₁ N ₀ M ₀	Cirugía	No	Si

Un total de 6 sujetos recibieron radioterapia ya sea sola o en combinación con cirugía, y solamente uno de estos sujetos (16,6%), se sometió a tratamiento dental antes de la radioterapia. En este caso, se preparó una prótesis para proteger los tejidos orales irradiados, con la adopción de medias higiénicas y el manejo conservador de las caries dentales.

Ninguno de los pacientes visitó al dentista regularmente para un control rutinario de la salud oral y dental durante el tratamiento oncológico. Las visitas al dentista solamente fueron recogidas en caso de problema agudo en aquellos pacientes que lo comunicaron al Servicio de Urgencias.

En cuanto al seguimiento del paciente después del tratamiento oncológico 8 sujetos, (67%) fueron controlados por su dentista de atención primaria o dentista privado y cirujano maxilofacial, mientras que los cuatro pacientes restantes (33%) fueron revisados sólo por el cirujano maxilofacial.

Se registraron las siguientes complicaciones del tratamiento: dificultades en el habla en 5 casos (42,6%), xerostomía en cuatro casos (33,3%) (aunque de intensidad leve al inicio del tratamiento), hipogeusia en tres pacientes (25%), y osteorradionecrosis en un caso (8,3%). Esta última afección fue tratada exitosamente con antibióticos y actualmente el paciente está asintomático.

En cuanto a la salud oral y dental en el momento en que se hace el control durante el estudio, 6 pacientes tuvieron enfermedad periodontal activa (50%), y dos presentaron caries (16,6%). La evaluación de los tejidos blandos reveló liquen plano reticular en tres pacientes (25%), diagnosticado en base a los hallazgos clínicos e histológicos.

El tiempo medio desde el diagnóstico del cáncer hasta la recopilación de datos para el estudio fue de 4,5 años (rango 1-9 años).

Discusión

El cuidado dental y oral en los pacientes con cáncer oral debe comenzar cuando se detectan las lesiones y se establece el diagnóstico. La planificación incluye una evaluación previa, la preparación del paciente, las medidas que deben aplicarse tras el tratamiento oncológico y seguimiento a largo plazo. En nuestra serie, solamente un paciente fue derivado a su dentista general para la prevención de complicaciones orales tras la radioterapia. Sin embargo, después del tratamiento oncológico, aumentó el número de pacientes controlados por el dentista (4).

Las complicaciones orales de la radioterapia o quimioterapia pueden manifestarse inmediatamente o en estadios avanzados en formas crónicas (5).

Las complicaciones potenciales inmediatas incluyen la mucositis. Esta se caracteriza por la inflamación de los tejidos blandos orales, y se observa en el 40% de todos los pacientes a los que se les administra quimioterapia (6), y en un 80-100% de aquellos que recibieron radioterapia. La mucositis se manifiesta como lesiones ulceradas y quemantes entre 7-10 días después del inicio del tratamiento oncológico. Pese a que estas lesiones son transitorias, afectan en gran medida al bienestar del paciente –causando dolor, sensación de ardor, sequedad de las mucosas orales, sobreinfecciones y dificultad para mantener una higiene oral adecuada o para comer (7).

El tratamiento de la mucositis es principalmente preventivo y paliativo. Los principales objetivos son el alivio del dolor y prevenir la aparición de infecciones secundarias. Se han utilizado muchas sustancias para disminuir la severidad de la mucositis. Sin embargo, no ha sido establecida la eficacia absoluta de ninguna de ellas. Estas sustancias incluyen: citoquinas (factor estimulante de colonias de granulocito-macrófagos GM-CSF), sucralfato, vitaminas A y D, prostaglandinas (PGE-1, PGE-2), inmunomoduladores (inmunoglobulinas, indometacina, pentoxifilina, aminoácidos (glutamina), citoprotectores (aminofosfina) y hormonas (melatonina)(8). Lin y cols. Llevaron a cabo un estudio para determinar los efectos del zinc sobre la mucositis. Los autores concluyeron que administrar suplementos de zinc en los tratamientos oncológicos basados en la radioterapia puede disminuir la severidad de la mucositis y la dermatitis (9).

En los pacientes sometidos a quimioterapia en dosis elevadas, otros investigadores han informado de que la profilaxis basada en enjuagues con GM-SFC no disminuye la severidad de la mucositis (10). En la actualidad no hay un método que haya recibido una amplia aceptación para la prevención de la mucositis (11). El control del dolor de la mucositis puede lograrse con anestésicos locales tópicos, benzidamina, doxepina (12) o morfina u otras drogas opiáceas (13). La mucositis no fue evaluada en nuestras series, puesto que los datos recogidos corresponden a un seguimiento tardío (a largo plazo) tras el tratamiento oncológico inicial.

Los pacientes sometidos a radioterapia o quimioterapia pueden sufrir neutropenia, que a su vez incrementa el riesgo de serias infecciones. Estas complicaciones requieren trata-

miento antibiótico durante periodos prolongados de tiempo dando lugar potencialmente a alteraciones en la flora oral y produciendo un entorno favorable para el crecimiento de microorganismos oportunistas. En este contexto el 80% de todos los pacientes sometidos a estos tratamientos desarrollaron infecciones fúngicas fundamentalmente producidas por *Cándida Albicans*. Las infecciones más frecuentes incluyen agentes virales como herpes simple, herpes zoster, y el virus Epstein Barr. Todos ellos pueden dar lugar a manifestaciones clínicas en forma de múltiples ulceraciones que causan dificultades en la alimentación. Tales pacientes pueden experimentar empeoramiento o exacerbación de las infecciones bacterianas periodontales y periapicales que ya estaban presentes antes del tratamiento, y que pueden conducir a serias complicaciones sistémicas. Esto explica la importancia de asegurar la ausencia de enfermedades infecciosas orales y dentales antes de empezar el tratamiento oncológico (14).

Las alteraciones en la función de las glándulas salivales también son complicaciones frecuentes de la radioterapia. Tales alteraciones se observan en alrededor del 50% de todos los pacientes postirradiados (15).

En este contexto, las xerostomía produce boca seca, sensación de boca ardiente, cambios en la superficie lingual (depapilación, enrojecimiento), labios agrietados, alimentación dificultosa y problemas para llevar dentaduras. También puede producirse la modificación patogénica de la flora oral, aumentando el riesgo de caries dental (16). La xerostomía aparece precozmente en la segunda semana después de iniciar la radioterapia, y puede resultar irreversible (17). En nuestra serie, el 33,3% de los pacientes irradiados experimentó xerostomía aunque en menor grado que al final del tratamiento oncológico.

El tratamiento sintomático de la xerostomía postirradiación en pacientes sin función salival residual se basa en sustitutos salivales tales como carboximetilcelulosa, el sorbitol, el xilitol, etc (18). Sin embargo, estos productos no ofrecen importantes efectos beneficiosos, y puede que los pacientes prefieran tragar sorbos de agua repetidamente como medida lubricante (19). Los pacientes que conservan función salival residual pueden ser tratados con estimulantes salivales tales como pilocarpina, neostigmina, ácido nicotínico, etc (20). Fox y cols. , en un estudio a doble ciego, estudio placebo-control de 39 pacientes con xerostomía postirradiación, encontraron que un 94,8 % de los sujetos experimentaron una mejoría después de un mes de tratamiento con 5 mg de pilocarpina tres veces al día – esta mejoría se mantuvo durante 6 meses después de finalizar la radioterapia (21). Muchos estudios han demostrado que la radioterapia de intensidad modulada contribuye a mejorar la conservación de las glándulas salivales (17,22-25).

La disgeusia inducida por radioterapia está condicionada por una serie de factores: acción neurotóxica directa sobre las células con receptores gustativos, la xerostomía y posibles sobreinfecciones. La mayoría de los pacientes se recuperan

en 2-3 meses, aunque en algunos casos la hipogeusia puede resultar permanente (14). El veinticinco por ciento de nuestros pacientes informó de sensación subjetiva de disminución permanente del gusto.

La trombocitopenia y / o desordenes de la coagulación inducidos por la quimioterapia pueden dar lugar a hemorragia. Consecuentemente, ante la presencia de enfermedad periodontal activa durante la quimioterapia, el paciente puede sangrar espontáneamente, o tras mínimo trauma gingival. También pueden observarse petequias localizadas en los labios, paladar blando o suelo de boca (8).

Pueden ocurrir complicaciones tardías o la exacerbación de enfermedades agudas. Estas incluyen particularmente fibrosis y atrofia de las membranas mucosas, caries (típicamente rampantes y muy destructivas) preferentemente localizadas en la zona del cuello dental, disgeusia y fribrosis muscular dando lugar a importantes limitaciones en los movimientos mandibulares (16).

Las osteorradionecrosis es la complicación tardía menos frecuente pero también la más importante. Esta se caracteriza por necrosis aséptica del hueso irradiado con la pérdida de la capacidad regenerativa del tejido osteogénico. La mucosa se vuelve friable y frágil, favoreciendo así la aparición de lesiones que no logran curarse y que pueden aparecer espontáneamente o tras pequeños traumatismos. El diagnóstico de la osteorradionecrosis se basa en las manifestaciones clínicas tales como la ulceración o necrosis de la mucosa oral durante más de 3 meses, junto con los datos proporcionados por el estudio radiográfico panorámico, que revela radiotransparencias irregulares con áreas de radiopacidad anormales indicando la presencia de secuestros óseos. En nuestra serie solamente un paciente con cáncer T1N0M0 localizado en el suelo de la boca y sometido a radioterapia antes de la cirugía desarrolló osteorradionecrosis. Este caso fue tratado con antibióticos y analgésicos y el paciente está actualmente libre de síntomas.

Nosotros estamos de acuerdo con otros autores en que el diagnóstico y el tratamiento del cáncer oral requiere un enfoque multidisciplinar, incluyendo la intervención de un cirujano oral. Desafortunadamente la mayoría de los servicios de oncología no contemplan la valiosa contribución de los dentistas en estos de pacientes. A menudo la cavidad oral se descuida en la evaluación y planificación del tratamiento oncológico de los cánceres de cabeza y cuello. Como resultado, no se toman las medidas adecuadas para prevenir las complicaciones que pueden aparecer en cualquier estructura del aparato estomatognático (14,16,26). Esta situación es particularmente inquietante en pacientes oncológicos pediátricos en los que los efectos tardíos del tratamiento del cáncer sobre el desarrollo dental y maxilar frecuentemente no se tienen en cuenta (27).

Conclusión

Los protocolos para la prevención de las complicaciones orales y dentales tras el tratamiento del cáncer bucal tratan

de mejorar la calidad de vida del paciente. Sin embargo, como se ha observado en este estudio las importantes deficiencias en la aplicación de tales protocolos hacen difícil alcanzar este objetivo.

Bibliografía

1. Onizawa K, Nishihara K, Yamagata K, Yusa H, Yanagawa T, Yoshida H. Factors associated with diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2003;39:781-8.
2. Miller M, Kearney N. Oral care for patients with cancer: a review of the literature. *Cancer Nurs.* 2001;24:241-54.
3. López-Galindo MP, Bagán JV, Jiménez-Soriano Y, Alpiste F, Camps C. Clinical evaluation of dental and periodontal status in a group of oncological patients before chemotherapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11:E17-21.
4. Scully C, Epstein JB. Oral health care for the cancer patient. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1996;32B:281-92.
5. Wright WE, Haller JM, Harlow SA, Pizzo PA. An oral disease prevention program for patients receiving radiation and chemotherapy. *J Am Dent Assoc.* 1985;110:43-7.
6. Malik IA, Moid I, Haq S, Sabih M. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial to evaluate the role of tetrachlorodecaoxide in the management of chemotherapy-induced oral mucositis. *J Pain Symptom Manage.* 1997;14:82-7.
7. Meirovitz A, Kuten M, Billan S, Abdah-Bortnyak R, Sharon A, Peretz T, et al. Cytokines levels, severity of acute mucositis and the need of PEG tube installation during chemo-radiation for head and neck cancer-a prospective pilot study. *Radiat Oncol.* 2010;5:16.
8. Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer. *Neoplasia.* 2004;6:423-31.
9. Lin LC, Que J, Lin LK, Lin FC. Zinc supplementation to improve mucositis and dermatitis in patients after radiotherapy for head-and-neck cancers: a double-blind, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:745-50.
10. Dazzi C, Cariello A, Giovanis P, Monti M, Vertogef B, Leoni M, et al. Prophylaxis with GM-CSF mouthwashes does not reduce frequency and duration of severe oral mucositis in patients with solid tumors undergoing high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation rescue: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Ann Oncol.* 2003;14:559-63.
11. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis. *Head Neck.* 2004;26:77-84.
12. Epstein JB, Epstein JD, Epstein MS, Oien H, Truelove EL. Doxepin rinse for management of mucositis pain in patients with cancer: one week follow-up of topical therapy. *Spec Care Dentist.* 2008;28:73-7.
13. Krajnik M, Zylitz Z, Finlay I, Luczak J, Van Sorge AA. Potential uses of topical opioids in palliative care--report of 6 cases. *Pain.* 1999;80:121-5.
14. Wiseman M. The treatment of oral problems in the palliative patient. *J Can Dent Assoc.* 2006;72:453-8.
15. Davies AN, Broadley K, Beighton D. Xerostomia in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2001;22:820-5.
16. Kielbassa AM, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-Lückel H. Radiation-related damage to dentition. *Lancet Oncol.* 2006;7:326-35.
17. Jabbari S, Kim HM, Feng M, Lin A, Tsien C, Elshaikh M, et al. Matched case-control study of quality of life and xerostomia after intensity-modulated radiotherapy or standard radiotherapy for head-and-neck cancer: initial report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:725-31.
18. Ship JA, McCutcheon JA, Spivakovsky S, Kerr AR. Safety and effectiveness of topical dry mouth products containing olive oil, betaine, and xylitol in reducing xerostomia for polypharmacy-induced dry mouth. *J Oral Rehabil.* 2007;34:724-32.
19. Guchelaar HJ, Vermes A, Meerwaldt JH. Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, clinical course and supportive treatment. *Support Care Cancer.* 1997;5:281-8.
20. Fox PC, Van der Ven PF, Baum BJ, Mandel ID. Pilocarpine for the

treatment of xerostomia associated with salivary gland dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986;61:243-8.

21. Fox PC, Atkinson JC, Macynski AA, Wolff A, Kung DS, Valdez IH, et al. Pilocarpine treatment of salivary gland hypofunction and dry mouth (xerostomia). *Arch Intern Med.* 1991;151:1149-52.

22. Münter MW, Karger CP, Hoffner SG, Hof H, Thilmann C, Rudat V, et al. Evaluation of salivary gland function after treatment of head-and-neck tumors with intensity-modulated radiotherapy by quantitative pertechnetate scintigraphy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58:175-84.

23. Meirovitz A, Murdoch-Kinch CA, Schipper M, Pan C, Eisbruch A. Grading xerostomia by physicians or by patients after intensity-modulated radiotherapy of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:445-53.

24. Nishimura Y, Nakamatsu K, Shibata T, Kanamori S, Koike R, Okumura M, et al. Importance of the initial volume of parotid glands in xerostomia for patients with head and neck cancers treated with IMRT. *Jpn J Clin Oncol.* 2005;35:375-9.

25. Parliament MB, Scrimger RA, Anderson SG, Kurien EC, Thompson HK, Field GC, et al. Preservation of oral health-related quality of life and salivary flow rates after inverse-planned intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58:663-73.

26. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2006;7:175-83.

27. Avşar A, Elli M, Darka O, Pinarli G. Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood cancer survivors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104:781-9.

Agradecimientos

Este estudio ha sido llevado a cabo por el grupo consolidado de investigación en "Patología y Tratamiento Dental y Maxilofacial" del Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL).