

L. Delgado Omaira¹
E. Delgado Molina²
L. Berini Aytés³
C. Gay Escoda⁴

Efectos del tratamiento con radioterapia de los tumores de cabeza y cuello sobre los tejidos blandos de la cavidad bucal

1 Odontóloga. Alumna del Máster de Cirugía e Implantología Bucal.
2 Odontóloga. Profesora asociada de Cirugía Bucal y Profesora del Máster de Cirugía e Implantología Bucal.
3 Profesor Titular de Patología Quirúrgica Bucal y Maxilofacial. Profesor del Máster de Cirugía e Implantología Bucal.

4 Catedrático de Patología Quirúrgica Bucal y Maxilofacial. Director del Máster de Cirugía e Implantología Bucal. Cirujano Maxilofacial y Codirector de la Unidad de Patología de la Articulación Temporomandibular y Dolor Bucofacial. Centro Médico Teknon. Barcelona. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona.

Correspondencia:
Dr. Cosme Gay Escoda
Centro Médico Teknon
C/ Vilana 12
08022. Barcelona
e-mail: cgay@bell.uib

RESUMEN

En el tratamiento de los pacientes que presentan tumores malignos de cabeza y cuello se debe recurrir a medidas terapéuticas que, a pesar de ser muy agresivas, solo consiguen la curación del cáncer en aproximadamente el 55% de los casos. En la mayoría de las ocasiones son tratamientos multidisciplinarios en los que se utiliza la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia. Esta última es eficaz cuando se emplea como terapia única pero se obtienen mejores resultados si se combina con la cirugía y/o la quimioterapia. Desafortunadamente, la radioterapia no actúa exclusivamente sobre las células tumorales, sino que también lo hace sobre los tejidos sanos expuestos a la radiación ocasionando complicaciones bucales como la xerostomía, alteración del gusto, mucositis, dolor o sobreinfecciones. Algunas de estas complicaciones suelen afectar a la calidad de vida del paciente, requiriendo la hospitalización y la alimentación por vía parenteral en bastantes casos. Este trabajo describe las complicaciones, así como su tratamiento y prevención, que aparecen en los

tejidos blandos de la cavidad bucal cuando el paciente es sometido a radioterapia para tratar la patología oncológica de cabeza y cuello.

PALABRAS CLAVE

Radioterapia de cabeza y cuello; Complicaciones bucales; Tejidos blandos.

ABSTRACT

The treatment of patients with head and neck cancer often requires therapies which, in spite of their aggressiveness, are curative only in a 55% of cases. Most of the time they are multidisciplinary treatments, including surgery, chemotherapy, and radiotherapy. The later is quite effective when administered as a single therapy, but the results improve when combined with surgery and/or chemotherapy. Unfortunately, radiotherapy is not active only over tumoral cells, but also over healthy tissues exposed to the radiation, causing side-effects like oral mucositis, xerostomia, pain, infections and

disphagia. These complications compromise patients' quality of life, and often require their hospitalization and parenteral nutrition. The present work describes the most frequent side-effects of head and neck radiotherapy over the soft tissues of the oral cavity, as well as their prevention and treatment.

KEY WORDS

Head and neck radiotherapy; Oral complications; Soft tissues.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes que presentan cáncer de cabeza y cuello pueden desarrollar alteraciones en las estructuras y tejidos blandos de la cavidad bucal, si reciben radiaciones ionizantes en su tratamiento. Entre las complicaciones que se pueden presentar tenemos la mucositis, la hipofunción de las glándulas salivales y otras manifestaciones como edema, eritema, trismo y dolores musculares. Algunas de estas complicaciones pueden ser permanentes, por lo que es importante conocer sus características y, sobre todo, las terapias preventivas y/o paliativas que se deben aplicar para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

El tratamiento del cáncer de cabeza y cuello es multidisciplinario e incluye la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia. Esta última puede definirse como el uso de radiaciones ionizantes para tratar una enfermedad cuyo resultado final es la alteración de la replicación de la molécula de ADN por la producción de radicales libres, que son altamente reactivos, pudiendo inducir la pérdida o cambio de una base de la molécula o la ruptura de los enlaces de hidrógeno que unen las dos cadenas del ADN.

Los efectos biológicos de la radioterapia dependerán de la concentración de oxígeno de los tejidos. Los radicales libres producidos por la radiación también contienen oxígeno y se acumulan tanto en el tejido tumoral como en el tejido adyacente, produciendo un

aumento de la presión parcial de oxígeno en la zona irradiada. Debido a que el tejido tumoral es hipóxico, éste será más resistente a la radiación que el tejido sano. Cuando las radiaciones ionizantes son muy intensas, el efecto del oxígeno es menos importante respecto al daño celular, ya que la alteración del ADN se produce directamente a través de los radicales libres.

La dosis de radiación estipulada para el tratamiento del cáncer bucal va desde 50 hasta 70 Gy aplicados directamente sobre el tumor y los tejidos adyacentes. Esta terapia tiene como inconveniente la incapacidad de discriminar las células tumorales de las células sanas traduciéndose esto en complicaciones de diferente gravedad en el paciente. Su severidad se relaciona directamente con la técnica de aplicación, la dosis de radiación y con el tiempo de duración, es decir, la cantidad de radiación que se aplica sobre un campo y el intervalo de tiempo durante el cual se administra la dosis (tasa de radiación). La unidad de medida de la radiación es el rad (cantidad de radiación que absorbe 1 gr de tejido), aunque se utiliza más frecuentemente el gray (Gy), que equivale a 100 rads, por lo que 1 centigray (cGy) equivale a 1 rad.

Existen varios tipos de técnicas de aplicación de la radioterapia en el tratamiento del cáncer. En la radiación externa de campo directo, el haz se dirige hacia el tumor a través de una entrada cutánea constituida por la proyección geométrica del rayo a la superficie de dicho volumen. Uno de los métodos más comunes es el de campos paralelos y opuestos que engloba e irradia de manera homogénea el tumor. Esta técnica de radiación es la mejor, utilizando campos laterales, para tratar los tumores de cabeza y cuello^(1, 2). La lesión se ubica por medio de la exploración clínica así como por las imágenes que se obtienen mediante técnicas de diagnóstico por la imagen como la tomografía computadorizada, la resonancia magnética o la tomografía por emisión de positrones (PET). Se selecciona el campo donde se aplicará la radiación, de manera que ésta se distribuya homogéneamente sobre el área a tratar. Una vez conseguido este objetivo, se calcula la dosis y las fracciones que se van a aplicar. Las más utilizadas son 2 Gy diarios, cinco veces a la semana (10

178 Gy/semana) hasta alcanzar los 50 ó 70 Gy^(3, 4). En tumores superficiales suelen utilizarse las unidades de baja energía (100 Kv) y en tumores profundos se usan de 200 a 300 Kv (ortovoltaje) o el megavoltaje de 2 Mv.

Se ha observado que fraccionar la dosis total de radiación permite a los tejidos sanos reparar el daño causado durante dos sesiones consecutivas de radioterapia, además de proteger los tejidos más radiosensibles, como el tejido subcutáneo y la submucosa⁵. El inconveniente que presenta es que se alarga el tiempo total de tratamiento.

Actualmente existe un cambio de los criterios utilizados para el fraccionamiento de la dosis para el tratamiento del cáncer en general, debido a la rápida regeneración que posee el tejido tumoral durante la radioterapia fraccionada convencional⁽⁵⁻⁸⁾. Las técnicas de radioterapia hiperfraccionada acelerada, como la terapia de radiación modulada y acelerada simultáneamente (SMART), hacen que se disminuya el tiempo total de tratamiento, minimizando la repoblación de las células tumorales. Se aplica con mucho éxito en tumores localmente avanzados, disminuyendo los efectos indeseables en los tejidos blandos, nervioso y cerebral⁽⁷⁾.

La SMART se viene utilizando como técnica de radioterapia desde 1994. Consiste en aplicar 5 fracciones de radiación semanal hasta completar las 5 semanas de tratamiento. La dosis será de 2,4 Gy en el tumor y de 2 Gy en las zonas con riesgo de presentar células tumorales que no se evidencien en la exploración clínica o por las técnicas de diagnóstico por la imagen. También se irradia con 2 Gy los nódulos ganglionares del cuello; así en el tumor primario como en las áreas de riesgo se aplica simultáneamente la dosis hasta completar 60 y 50 Gy respectivamente⁽⁶⁾.

Otro tipo de radiación utilizada es la braquiterapia, también denominada curiterapia o radiación interna, en la cual se insertan agujas de Ir y/o Cs en el interior del tumor^(1, 2, 9-11). Existen varios tipos de braquiterapia: intersticial si la fuente de irradiación atraviesa el tumor, endocavitaria si el material radioactivo se coloca en una cavidad cercana al tumor, y plesoterapia si se coloca en contacto con un tumor cutáneo coloca-

do en un molde que se adapta a la zona a tratar⁽⁹⁾. La braquiterapia se administra de manera continuada, por lo que el tiempo de tratamiento es menor que en la radiación externa, se realiza bajo ingreso hospitalario y es ideal para los tumores de pequeño tamaño. Las técnicas y las dosis recomendadas varían según la zona a tratar; por ejemplo, en el labio inferior o en la lengua se aplican de 65 a 70 Gy en los tumores menores de 4cm (T₁ y T₂), con agujas hipodérmicas u horquillas respectivamente, consiguiendo la curación del 95% de los casos⁽¹¹⁾. Se recomienda la utilización de protectores bucales⁽⁹⁾.

El mayor inconveniente que tiene la braquiterapia es que la destrucción y lesión de las células tanto sanas como tumorales es mayor que con la radiación externa. Se ha descrito un 13,3% de necrosis en tejidos blandos y óseos, y por este motivo no está indicada la braquiterapia en los tumores del suelo de la boca cuando además está afectada la mandíbula, debido a la alta frecuencia con que se produce osteorradionecrosis con esta técnica de radioterapia⁽⁹⁾.

Desafortunadamente, no se puede predecir la relación que habrá entre la cantidad de energía absorbida y el efecto biológico que se producirá, ya que el Gy es una dosis física y no una dosis biológica absoluta. Estos efectos pueden depender de factores como el tipo de radiación, el tamaño de la fracción, la dosis, la duración del tratamiento y el volumen y tipo de tejido irradiado⁽²⁾. También depende de la predisposición biológica del paciente, sobre todo la relacionada con déficits inmunitarios, es decir, la presencia de alguna patología sistémica como la diabetes, y/o hábitos como el alcoholismo, el tabaquismo, etc.⁽¹²⁾.

Se sabe que la función normal de los tejidos depende de la integridad y viabilidad celular, así como de su capacidad para reproducirse y mantener su estructura y organización. En el período de replicación las células son más vulnerables a los efectos de la radiación. Según la dosis total administrada, cada tejido de la región bucal manifestará los efectos de la irradiación dependiendo de su sensibilidad.

Entre las alteraciones más frecuentes que se presentan como consecuencia de la radioterapia cuando

la cavidad bucal se incluye dentro del campo de radiación de un tumor de cabeza y cuello se encuentran la mucositis, la xerostomía y las alteraciones del gusto, entre otras reacciones tóxicas agudas. A continuación, se describen tanto los signos y síntomas de estas complicaciones, como las terapias preventivas y curativas indicadas en cada caso.

COMPLICACIONES TEMPRANAS DE LA RADIOTERAPIA EN LOS TEJIDOS BLANDOS

Afectación de las glándulas salivales

El 90% de la saliva es vertida a la cavidad bucal a través de los conductos de las tres glándulas salivales mayores: la parótida, la submandibular y la sublingual. Cuando estas glándulas son expuestas a la radiación, la cantidad de secreción disminuye drásticamente (hasta un 97%), hecho que se evidencia con una xerostomía de rápida aparición que puede persistir durante mucho tiempo. En el caso de la radiación externa, se pueden producir cambios en los tejidos glandulares a partir de los 14 días de su inicio⁽²⁾. Se ha demostrado que la parótida es muy radiosensible debido a que su parénquima contiene, de forma preferente, células serosas, lo que la diferencia de la glándula submandibular; por ello sufre con más fuerza las consecuencias de la radiación durante el tratamiento del cáncer, especialmente cuando la irradiación incluye ganglios linfáticos bilaterales de la parte alta del cuello^(4, 12-18). Las células serosas son morfológicamente más radiosensibles que las mucosas y mueren debido a la ruptura de las membranas de sus gránulos secretorios que contienen enzimas proteolíticas y metales pesados⁽¹⁵⁾.

La glándula parótida es la mayor de las glándulas salivales. Situada sobre la cara externa de la rama ascendente de la mandíbula cubre una gran porción del músculo masetero y la porción cartilaginosa del conducto auditivo externo, colocada en una posición anterior respecto al proceso mastoideo.

La glándula submaxilar está en la celda submaxilar

y una parte de ella ocupa la fosa submaxilar de la cara interna del cuerpo mandibular. La glándula sublingual, que es la más pequeña de las tres glándulas salivares mayores, se localiza debajo de la lengua en contacto con la fosa sublingual mandibular.

Por su topografía es difícil alejarlas del campo de radiación durante el tratamiento del cáncer bucal. El grado de lesión del parénquima glandular se puede estimar determinando el campo de acción por el que pasará el rayo y valorando el volumen del tejido glandular⁽²⁾. Se ha demostrado que después de 5 sesiones de radiación a dosis de 20 Gy por día la tasa de salivación disminuye en un 57%, aún bajo condiciones de estimulación glandular. Igualmente se altera la percepción del gusto^(2,3,13,14,18,19). En pacientes sometidos a reirradiación por recurrencia del tumor se ha descrito una incidencia de xerostomía del 35%⁽²⁰⁾. Esta hiposialia es progresiva y a partir de 60 Gy es definitiva ya que la glándula no se regenera debido a la inflamación de los ductos acinares inducida por la destrucción de las células, que son reemplazadas por tejido conectivo y por grasa. Aunque sólo se irradie el 25 % de la glándula salival, debe pasar mucho tiempo (hasta dos años) para poder recuperar plenamente su función. Esto tiene como consecuencia una importante disminución del flujo salival, así como cambios en su pH, densidad y composición⁽⁹⁾.

Otra consecuencia de la xerostomía es la aparición de caries debido a que aumenta la viscosidad salival, y se altera tanto la densidad como la capacidad "buffer" de la saliva. También se observa el incremento del número de microorganismos acidogénicos como el *Lactobacillus* y el *Streptococcus mutans*^(2, 4, 10, 14). Estas caries se inician como pequeñas zonas de desmineralización sobre la superficie del diente y avanzan progresivamente hasta que se expone la dentina. El lugar más común de aparición de estas lesiones es la unión amelocementaria -cuello dentario-^(12, 19). En ocasiones no hay una mayor incidencia de caries, sino que los pacientes presentan una mayor sensibilidad en los dientes que suele deberse no sólo a la falta de saliva sino también a la disminución del pH salival⁽²⁾.

Como consecuencia de la xerostomía se produce

180 una alteración de la mucosa bucal, que puede ser severa cuando la disminución del flujo salival se mantiene durante mucho tiempo^(19, 21). En los casos leves puede haber una sensación incómoda de sequedad o alteraciones en la deglución y la masticación, describiendo el paciente que siente que los alimentos se quedan pegados sobre las superficies dentarias. En las situaciones más severas existen alteraciones del gusto, ardor o quemazón generalizada en toda la mucosa bucal que aumenta al comer alimentos muy condimentados. El dorso lingual se presenta con una mucosa atrofiada, depapilada, inflamada o fisurada y/o con áreas desnudas que son producto directo de la radiación. Todo esto se traduce en una importante dificultad para utilizar una prótesis, hablar o mantener una correcta higiene bucal^(2, 4, 12, 13, 20, 22).

Tratamiento de la xerostomía

Los pacientes que van a someterse a radioterapia para el tratamiento de un cáncer de la región de cabeza y cuello donde se incluyen las glándulas salivales mayores dentro del campo de radiación, se les debe aplicar un protocolo terapéutico preventivo con la confección de prótesis protectoras, etc., y establecer tratamientos específicos para disminuir los efectos negativos que producirá la ausencia de saliva.

Entre los medicamentos que se usan tópicamente se encuentran los sialogogos bucales y los corticosteroides, como la triamcinolona en colutorio, para reducir la reacción inflamatoria.

Se recomienda ingerir una dieta suave y una gran cantidad de líquidos que aporten suficiente hidratación, así como proteínas y suplementos vitamínicos^(2, 19). Es importante evitar los hábitos tóxicos como el tabaco y/o el alcohol ya que pueden producir una vasoconstricción local y, por lo tanto, mayor sequedad bucal.

La amifostina (Ethyol®) es un tiofosfato orgánico que se ha utilizado como droga citoprotectora ya que se acumula en gran proporción en las glándulas salivales. En un estudio realizado por Bohuslavizki y cols⁽¹³⁾, 17 pacientes recibieron tratamiento con braquiterapia por presentar cáncer bucal, administrándo-

seles 500 mg/m² de amifostina por vía endovenosa, previa a la radiación, en 8 de ellos. Estos autores observaron que la disminución de la función del parénquima glandular fue menor del 1% en la parótida y del 7% en la submaxilar, no presentándose xerostomía. Entre los tejidos que pueden ser protegidos de la radioterapia por la amifostina se encuentran la piel, la mucosa bucal y las glándulas salivales. Esta sustancia no protege al tejido tumoral del efecto citotóxico de la radiación. La selectividad de la amifostina se explica por las diferencias de pH y del nivel de la fosfatasa alcalina en el endotelio de los capilares, que son mayores en el tejido sano que en el tumoral, favoreciendo así la acción protectora del tiofosfato que destruye los radicales libres⁽¹³⁾.

En los pacientes con xerostomía crónica se pretende estimular las glándulas salivales para que produzcan mayor cantidad de saliva mediante el uso de cítricos o de sialogogos como la solución de glicerina y agua en los casos severos. Los sialogogos se utilizan en pacientes cuyas glándulas salivales todavía mantienen una función residual⁽¹⁷⁾. Entre ellos, uno de los más efectivos es el clorhidrato de pilocarpina (Sala-gen®) que estimula el tejido glandular produciendo una saliva muy similar a la normal en el 30 a 50% de los pacientes tratados^(13, 17, 19). Éste se puede administrar en dosis de 5 mg, 4 veces al día, consiguiendo excelentes resultados en pacientes con xerostomía crónica severa. No se recomienda su uso en pacientes con hipertensión arterial, cardiopatías o antecedentes de úlcera gastrointestinal debido a sus propiedades colinérgicas⁽¹⁹⁾.

A pesar de que la pilocarpina es un buen estimulador de la secreción salival, produce una degranulación parcial de las células serosas, por lo que no ofrece una protección glandular completa en la parótida. En un estudio realizado en animales en el que se compararon la pilocarpina y la ciclocitidina⁽¹⁵⁾, antineoplásico citostático que interviene en la síntesis de la citarabina, se observó que en presencia de la pilocarpina había una disminución del flujo salival de la parótida en el 43% de los casos; en cambio, cuando se administró la ciclocitidina no se encontró una dis-



Figura 1. Presencia de lesiones ulcerosas en bordes laterales de la lengua en paciente con carcinoma de células escamosas de laringe, durante la segunda semana de la radioterapia.

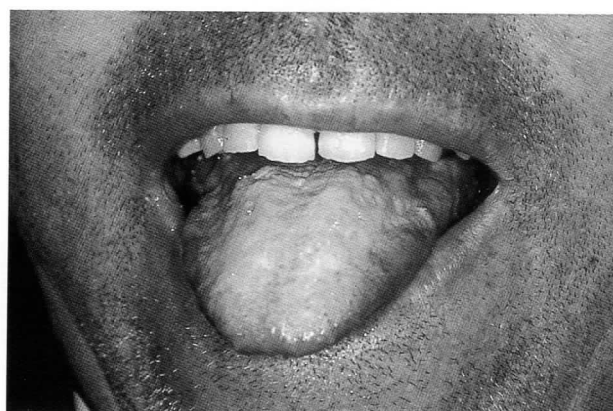


Figura 2. El mismo paciente de la figura 1 con lengua saburral debido a la dificultad para mantener la higiene bucal.

minución significativa del flujo salival, lo cual puede deberse a un efecto citoprotector de esta última, producto de su capacidad de degranulación de las células serosas salivales, a través de los receptores α y β adrenérgicos. Este tratamiento es esperanzador para los pacientes irradiados, aunque todavía no se ha estudiado en humanos.

Para la prevención de las caries se pueden aplicar tópicamente los geles de flúor empleando una cubeta individual, o con un cepillo dental o con un aplicador de algodón en caso de trismo o cualquier otro problema que impida la colocación de las cubetas intrabucles, comenzando el primer día de la radioterapia^(10, 19). La pauta recomendada durante el período de la radioterapia es de 5 minutos al día ya sea de fluoruro sódico al 1,1%, de fluoruro estañoso al 0,4% o de fluorofosfato acidulado al 1%⁽¹⁶⁾. Otros autores⁽²³⁾ recomiendan usarlo dos veces al día durante 15 minutos. Una vez finalizada la radioterapia, puede reducirse el tratamiento a 2 ó 3 veces por semana durante toda la vida. Katz realizó un estudio⁽¹²⁾ que demuestra que el uso de la clorhexidina junto con la aplicación tópica de flúor previene completamente la aparición de caries inducidas por la radiación, además de estimular la remineralización del esmalte en las lesiones incipientes.

De manera indirecta, se puede efectuar la preven-

ción de las caries si se protegen las glándulas salivales durante la radioterapia mediante el uso de prótesis acrílicas combinadas preferentemente con planchas metálicas de plomo⁽¹⁰⁾. Esta conducta disminuiría la posibilidad de aparición de xerostomía, lo cual evitaría la formación de caries a nivel del cuello dentario.

Además del empleo de los geles de flúor, se recomienda un cambio en el tipo de dieta del paciente con la disminución de azúcares refinados, alimentos o bebidas con gran cantidad de ácidos como los cítricos, etc. La utilización de sialogogos estimulará la producción de saliva, hecho que puede favorecer la autólisis después de las comidas.

Mucositis

La mucositis inducida por la radiación es una reacción inflamatoria de la mucosa bucal que se desarrolla entre el 80% y el 100% de los pacientes que se someten a radioterapia para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello^(10, 21, 24, 25) y, aunque esta complicación es transitoria, afecta tanto el bienestar del paciente que en muchas ocasiones es un factor que limita el tratamiento, llegando a requerir su hospitalización^(3, 6).

El paciente se queja de dolor, sensación de quemazón, alteraciones del gusto, sequedad de la mucosa bucal, aparición de úlceras e infecciones sobrea-



Figura 3. Paciente con mucositis de grado 4 que presenta lesiones eritematosas en paladar blando, así como lesiones hiperqueratósicas a nivel del paladar duro.

ñadidas y dificultad para mantener la higiene bucal o para alimentarse (Figs. 1 y 2). En determinados casos puede inducir una importante pérdida de peso que obligue a instaurar una alimentación por vía parenteral^(4,10,15,19,21,24,25).

Esta complicación se produce debido a que la mucosa bucal se encuentra en un proceso de constante renovación lo que la hace más vulnerable al efecto de la radiación. Histológicamente, la mucositis se produce por una disminución en el número de células del epitelio en el estrato escamoso a lo que se suma una escasa actividad mitótica en la capa basal lo que impide la renovación celular^(25, 26). Debido a este proceso se forma una capa de células epiteliales necróticas, con la presencia de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y un exudado de fibrina sobre una mucosa parcial o totalmente denudada^(4,10,21,26). La radioterapia disminuye la integridad de los desmosomas intercelulares de la mucosa bucal produciendo la aparición de úlceras ante un trauma mínimo⁽²¹⁾. La mucositis inducida por radiación también puede deberse al aumento anormal del número de bacilos Gram negativo en la cavidad bucal, hecho que favorecería la fibrinólisis y reduciría la formación de colágeno⁽²¹⁾.

Uno de los primeros signos de la mucositis es la apariencia blanquecina de la mucosa debido a una hiperqueratinización, seguido de la presencia de un

Tabla 1 Clasificación de la mucositis según la OMS⁽²⁷⁾

Grado de mucositis	Signos y síntomas
0	Sin cambios
1	Eritema
2	Eritema, úlceras. Puede ingerir alimentos sólidos
3	Úlceras. Requiere dieta líquida
4	Alimentación parenteral

eritema causado por la dilatación vascular o por los cambios obstructivos que la radioterapia produce en las arteriolas^(4, 26). Las alteraciones comienzan a partir de la segunda semana con dosis de 20 Gy⁽²¹⁾, aunque hay autores que afirman que con 10 Gy la mucosa ya aparece edematosa y eritematosa, y a partir de los 30 Gy se observa desepitelización, formación de pseudomembranas blanquecinas o amarillentas que son difíciles de desprender, hemorragia, colonización bacteriana, viral o micótica y zonas de necrosis y úlceras^(15, 19, 21). La persistencia de estas lesiones de la mucosa bucal suele ser desde 2 hasta 9 semanas⁽⁸⁾ (Fig. 3), aunque pueden permanecer durante un periodo de tiempo mayor en los pacientes que reciben radioterapia hiperfraccionada⁽⁵⁾.

Se han utilizado diferentes tipos de escalas para determinar el grado de mucositis que padece el paciente. Se debe tener en cuenta que no son muy objetivas, ya que dependen de la observación del clínico y de la sintomatología existente, además de las variaciones amplísimas que existen en el umbral de dolor de cada individuo. Entre las escalas más utilizadas tenemos el índice de la OMS (Tabla 1), el método utilizado por Hickey (Tabla 2) y el propuesto por Van der Schueren (Tabla 3), todas ellas referidas en el trabajo de Stafford y Waldron⁽²⁷⁾. El único método objetivo, aunque es un índice indirecto, para determinar la afectación general causada por la mucositis es la pérdida de peso, ya que se puede cuantificar. El 15% de los pacientes llegan a disminuir un 10% de su peso inicial cuando finalizan la radioterapia, pérdida que se produce a razón de 1 kg semanal^(3-5, 28).

Tabla 2 Clasificación de la mucositis según Hickey⁽²⁷⁾

Grado de mucositis	Signos y síntomas
0	Sin estomatitis
1	Ligera sensación de quemazón o incomodidad en la cavidad bucal
2	Eritema moderado, úlceras o placas blancas. Dolor. Puede comer y beber
3	Eritema severo y úlceras o placas blancas. Dolor severo. No puede comer

Tabla 3 Clasificación de la mucositis según Van de Schueren⁽²⁷⁾

Grado de mucositis	Signos
0	Sin cambios
1	Eritema leve
2	Eritema severo
3	Mucositis moteada
4	Mucositis confluyente. Placas mayores de 5 mm

El desarrollo y la severidad de la mucositis dependen de factores relacionados con el tejido irradiado, la localización del tumor y la propia radioterapia (dosis total de radiación, fraccionamiento y tipo de radiación ionizante). Por ejemplo, en los pacientes sometidos a radioterapia hiperfraccionada acelerada, la aparición de mucositis de grado 3 aparece entre los 12 y 14 días de iniciar la radioterapia, permaneciendo entre 2 y 12 semanas después del tratamiento, en comparación con las 2-9 semanas de la radioterapia convencional^(3, 5). Existen zonas de la cavidad bucal que son más sensibles a la irradiación porque la mucosa está menos queratinizada como la región yugal, el paladar blando, el suelo de la boca, los pilares amigdalinos y los bordes laterales y vientre de la lengua. Por otra parte, la severidad también tiene relación con la presencia del hábito tabáquico, el consumo de alcohol, la presencia de restauraciones metálicas y el uso de prótesis, factores todos ellos que pueden influir en la aparición de sobreinfecciones añadidas como la candidiasis⁽¹²⁾.

Existen estudios donde se describe que la extensión de la mucosa afectada es mayor en los pacientes que reciben radiación externa que en los tratados con braquiterapia⁽⁶⁾, afectando a toda la cavidad bucal y apareciendo antes en los casos que se combinan con quimioterápicos como el metotrexate^(7, 19, 21) o el fluoracilo^(29, 30). Este tipo de terapia puede agravar los efectos tóxicos agudos de la radiación, disminuyendo la calidad de vida del paciente y alargando el tratamiento

en determinados casos, debido a que debe interrumpirse la radioterapia hasta que el paciente mejore su sintomatología⁽⁷⁾.

La incidencia de mucositis de grado 3 (índice de la OMS) en aquellos pacientes que deben ser reirradiados es similar en la segunda irradiación que en la primera; no ocurre lo mismo con la mucositis de grado 4, como demuestran De Crevoisier y cols.⁽³¹⁾. Según este estudio, en los 36 pacientes evaluados, la incidencia de mucositis de grado 3 fue del 36% y la de grado 4 del 6%, después del primer tratamiento. En la segunda irradiación se observó que la mucositis de grado 3 era del 39% y la de grado 4 del 12%, es decir, el doble.

Tratamiento de la mucositis

El tratamiento de la mucositis es sintomático y va dirigido a la prevención de la sobreinfección^(19, 28). Aunque esta complicación es limitante, existen medicamentos que alivian temporalmente el dolor y facilitan la ingestión de alimentos, como son los analgésicos, agentes antiinflamatorios, anestésicos locales, antihistamínicos tópicos, enjuagues con ácido acetilsalicílico y el uso de corticosteroides tópicos; también se ha empleado la morfina, por vía sistémica, para controlar el dolor provocado por las úlceras de la mucosa bucal. Recientemente se han realizado estudios destinados a comprobar la eficacia del sucralfato, la clorhexidina y la benzidamina en la prevención de la aparición de la mucositis aguda inducida por la radiación y la disminución del dolor^(3, 19). En esta línea de investigación, Meredith y cols.⁽²⁴⁾ observaron que la adición

184 de sucralfato a una solución viscosa de lidocaína, difenhidramina y antiácidos no disminuía la severidad de los síntomas de la mucositis.

En los trabajos realizados por investigadores del Departamento de Farmacia del Hospital Universitario de Nagoya⁽³²⁾ se han obtenido buenos resultados en el tratamiento de la mucositis aguda inducida por radioterapia y quimioterapia mediante la aplicación de una película compuesta por un polímero soluble en agua (hidroxipropilcelulosa) con capacidad de adherirse a la mucosa bucal (AD film). A esta película se le añaden un anestésico tópico (tetracaína), un antibiótico de la familia de las quinolonas (ofloxacina), un antifúngico (miconazol) y otros agentes como el tricetina y el guaiazuleno hasta formar un gel. Éste se deshidrata hasta conseguir una capa de 0,2 mm de grosor que se enrolla hasta obtener un carrete de 7,5 cm de diámetro. El paciente puede cortar el rollo de película según el tamaño de la zona afectada colocándose sobre la mucosa húmeda durante 1 hora; su efecto persiste entre 2 y 6 horas debido a sus propiedades adhesivas. Los resultados de estos estudios fueron alentadores ya que los pacientes notaron un alivio completo del dolor durante la ingestión de alimentos blandos y semisólidos y no se desarrolló ninguna sobreinfección micótica durante el tratamiento⁽³²⁾.

Las citoquinas como el GM-CSF (factor humano recombinante estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos) han sido utilizadas para proteger la mucosa bucal durante la quimioterapia logrando disminuir los síntomas de la mucositis sin aumentar el crecimiento del tumor^(3, 15). Por este motivo, también se ha empleado el GM-CSF para el tratamiento de la mucositis inducida por la radioterapia. Este factor se puede administrar por vía subcutánea una vez se han superado los 20 Gy de radiación. Se presenta en forma liofilizada en viales que contienen 150 µg que son mezclados con agua destilada estéril hasta completar 1 ml. Se inyecta un vial al día hasta finalizar el tratamiento. Existe algún estudio⁽³⁾ que demuestra que administrar esta dosis de GM-CSF impide el desarrollo de la mucositis de grado 3 y que las lesiones involucionan entre los 3 y los 8 días tras finalizar la radioterapia,

además de evitar el desarrollo de infecciones en la mucosa bucal irradiada.

El GM-CSF también puede ser utilizado tópicamente para proteger la mucosa bucal ulcerada durante la radioterapia en el momento en que el paciente presente sintomatología. Se mezcla el vial de polvo liofilizado con 1 ml de agua destilada estéril y después se añade a un vaso de agua (200 ml) para que el paciente realice enjuagues y se lo trague en pequeñas fracciones durante 1 hora. En estudios realizados en pacientes irradiados se ha conseguido que en la mucositis de grado 1 no se agraven los síntomas. Existen pacientes en los que se han curado las úlceras pudiendo así ingerir dieta sólida y continuar con la radioterapia sin interrumpir el tratamiento⁽¹⁵⁾. Por otro lado, se cree que el GM-CSF aumenta la secreción de interleuquina-1, la cual protege las mucosas labiales y lingual de la mucositis aguda inducida por la radioterapia⁽³⁾.

El láser de baja energía como el de helio-neón o el de arseniuro de galio y aluminio también han sido aplicados para prevenir la mucositis. La longitud de onda que se utiliza en estos casos es de 632 µm a una potencia de 60 mW y su único efecto potencialmente tóxico es la lesión de la retina si se exponen los ojos directamente al rayo láser. Esto se evita utilizando gafas protectoras específicas para esta longitud de onda. El tratamiento consiste en aplicar la radiación durante 5 días consecutivos en 5 zonas anatómicas distintas de la cavidad bucal, y de forma bilateral. Éstas son: las mucosas del labio superior e inferior, la mucosa yugal y la encía adyacente a estas tres regiones, el borde lateral y zona ventral de la lengua y el suelo de la boca. El láser se aplica en 15 puntos diferentes de cada zona, durante 10 segundos, siendo el total de energía emitida de 54 J por sesión. El beneficio que produce el láser de helio-neón es la reducción de la severidad de la mucositis y la duración de la misma. Existen estudios que demuestran que se aumenta el número de días en que los pacientes permanecen con una mucositis de grado 0 ó de grado 1 refiriendo una disminución del dolor, aumento en la producción de saliva y mejoría en la deglución de los alimentos^(28, 33).

Tabla 4 Tratamiento de la mucositis según su grado de severidad (OMS)

<i>Grado de mucositis</i>	<i>Tratamiento</i>
Grado 0: Sin cambios	• Prevención del eritema y de las úlceras. • Examen odontológico previo a la radioterapia y una vez por semana hasta acabar el tratamiento. • Confección de una prótesis protectora de acrílico. • Higiene bucal correcta. • Enjuagues con clorhexidina al 0,2%, 4 veces al día. • Para prevenir el herpes, inyectar 250 mg de aciclovir 3 veces / día, en la 1ª semana. • Aplicar láser de He-Ne a 60 mW a diario durante 10 seg en la mucosa bucal.
Grado 1: Eritema	• Alivio del dolor. Administración de analgésicos, anestésicos, antiinflamatorios, antihistamínicos tópicos, corticoides tópicos, enjuagues con ácido acetilsalicílico. • Película adhesiva durante 1 hora en las zonas afectadas, compuesta por hidroxipropilcelulosa, tetracaína, ofloxacina, nitrato de miconazol, tricetin y guaiazulene. • Enjuagues con GM-CSF. Mezclar el vial de polvo liofilizado con 1 ml de agua destilada estéril y añadirlo a un vaso de agua, pudiendo tragarse en pequeñas fracciones durante 1 hora.
Grado 2: Eritema, úlceras, puede ingerir alimentos sólidos	• A partir de los 20 Gy, inyectar GM-CSF 1_m/kg de peso por vía subcutánea durante 5 días seguidos hasta finalizar la radioterapia. • Alivio del dolor. Administración de analgésicos, anestésicos, antiinflamatorios, antihistamínicos tópicos, corticoides tópicos, enjuagues con ácido acetilsalicílico.
Grado 3: Úlceras, puede ingerir dieta líquida	• Seguir el tratamiento para la mucositis de grado 2. • Administrar corticoides tópicos y morfina sistémica para el dolor. • Dieta semisólida o líquida, sin condimentos con complejos vitamínicos, suplementos de proteínas y alimentos hipercalóricos.
Grado 4: Alimentación por vía parenteral	• Interrumpir la radioterapia hasta que mejore la mucositis. • Alimentación parenteral. • Administrar suplementos nutricionales. • Tratamiento de las úlceras y alivio del dolor.

El paciente con mucositis debe seguir algunas recomendaciones tales como incluir en la dieta proteínas y alimentos ricos en calorías, así como suplementos vitamínicos⁽⁴⁾. La consistencia de la comida debe ser semisólida o líquida, pudiendo estar caliente pero no hirviendo. No deben ingerir alimentos condimentados. En el caso que sea imposible la alimentación por vía oral, se realizará por vía parenteral.

La tabla 4 presenta el tratamiento de la mucositis

según su gravedad, de acuerdo con la clasificación de la OMS.

Otras complicaciones

La radiodermatitis es una alteración que puede presentarse asociada al tratamiento con la radioterapia dejando la superficie de la piel eritematosa, edematosa y, en situaciones graves, con úlceras y zonas de



Figura 4. Paciente con limitación de la apertura bucal debido al tratamiento quirúrgico, que se hizo más evidente al someterse a radioterapia.

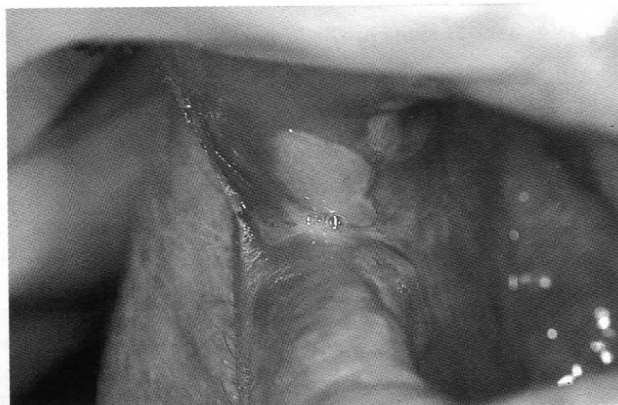


Figura 5. La misma paciente de la figura 4 donde se observa las lesiones ulcerosas en la comisura bucal, lo cual limita aún más la apertura bucal.

necrosis. La duración de la reacción cutánea dura un promedio de 3 semanas una vez finalizado el tratamiento⁽³⁾. Aparece en el 90% de los pacientes sometidos a radioterapia hiperfraccionada^(5, 6) y en el 4% de los casos de reirradiación⁽³¹⁾. En los pacientes que son sometidos a radioterapia hiperfraccionada se observan reacciones agudas de la piel cuando se combina con quimioterapia, como el cisplatino⁽¹⁸⁾. En un estudio realizado por Choi y cols.⁽⁷⁾ se observó la presencia de un eritema cutáneo que podía evolucionar a una piel hiperpigmentada y seca pero sin ulceraciones.

El trismo es producto de la fibrosis muscular que se induce por la radiación. Se presenta, sobre todo, en los casos en que se utiliza la braquiterapia para tratar el cáncer intrabucal. Muchas veces no se observa relación entre la cantidad de radiación recibida y su severidad. La apertura interincisal puede no superar los 20 mm, dificultando la alimentación y la calidad de vida del enfermo⁽¹⁹⁾. Esta complicación se produce entre el 8 % y el 10% de los pacientes tratados con las técnicas convencionales de radiación⁽⁷⁾, aunque en los pacientes que han sido reirradiados por recurrencia del tumor este porcentaje varía del 30% al 70%^(31, 34) (Figs. 4 y 5).

Si se combinan tratamientos de quimioterapia y de radioterapia hiperfraccionada acelerada se puede producir fibrosis muscular a los 2 años de finalizado el

mismo. Se ha descrito que aparece en un 68% de los pacientes sometidos a este tipo de tratamiento combinado⁽⁷⁾.

Otra complicación que está asociada a la radioterapia son las sobreinfecciones. La que aparece con mayor frecuencia en estos pacientes es la candidiasis debido al incremento de las colonias de *Candida albicans* por la hiposialia inducida por la radiación sobre las glándulas salivales mayores^(12, 13, 19, 21). En otros casos, debido a la inmunosupresión y a las alteraciones de la mucosa bucal, se pueden presentar complicaciones severas como invasiones virales o microbianas y/o infecciones sistémicas, aumentando la morbilidad y mortalidad de los pacientes irradiados^(12, 19). En un estudio realizado por Epstein y cols.⁽¹³⁾ se observó que el mayor incremento en la incidencia de la candidiasis se presentó en los pacientes fumadores que no dejaron el hábito durante el tratamiento. En los casos en los que se presenta una candidiasis, la sintomatología es similar a la de la mucositis pero la respuesta obtenida frente a los antimicóticos tópicos aclara el diagnóstico.

Los antimicóticos que se indican normalmente son el fluconazol o la nistatina. Cuando el paciente desarrolla una candidiasis, se deben administrar 100 mg de fluconazol 1 vez al día durante una semana^(19, 21).

La sobreinfección por el virus del Herpes simple I

también es frecuente y aumenta la severidad de la mucositis. El tratamiento va dirigido a las aplicaciones tópicas de aciclovir en las lesiones herpéticas⁽¹⁵⁾ o inyecciones subcutáneas de 250 mg de aciclovir 3 veces al día durante la primera semana de la radioterapia, para prevenir su aparición⁽⁷⁾.

COMPLICACIONES TARDÍAS DE LA RADIOTERAPIA EN LOS TEJIDOS BLANDOS

Es posible que aparezcan efectos secundarios tardíos después de haberse realizado la radioterapia de cabeza y cuello. Entre estas complicaciones se encuentra la necrosis tisular, que suele presentarse a partir de los 6 meses y hasta los 2 años después del tratamiento como respuesta a la disminución del riego sanguíneo producido por el daño vascular debido a una dosis excesiva de radiación, así como al defecto en la respuesta del tejido por una disminución en la reproducción celular⁽¹⁰⁾. También puede deberse a una reacción exagerada frente a un trauma, como las intervenciones, quirúrgicas o no, que se realizan sobre una zona previamente irradiada, llegando a presentarse en el 21% de los casos⁽³¹⁾. Este hecho pone de manifiesto la disminución de la capacidad de los tejidos irradiados para reparar el daño tisular⁽²⁾.

Estas necrosis de tejidos blandos pueden ser cutáneas o mucosas. En la mucosa suelen aparecer úlceras crónicas en el pilar amigdalino anterior, el surco

glosamigdalino, el reborde interno de la mandíbula y a nivel de la cresta milohioidea. El consumo de grandes cantidades de alcohol y tabaco después de la radioterapia pueden favorecer su aparición⁽¹²⁾. Actualmente son raras las necrosis cutáneas, que en todo caso se manifiestan como radiodermatitis, acromias, zonas de depilación, telangiectasia, descamación o atrofia de la piel⁽¹⁰⁾.

La necrosis tisular puede ser prevenida si se tienen en cuenta las dosis de radiación aplicadas en cada fracción durante la radioterapia y si se protege la zona irradiada de los traumatismos así como de los tratamientos agresivos, una vez se ha terminado el tratamiento, ya que esto favorecería la aparición de una necrosis tisular. Es una complicación difícil de tratar, pero en caso de presentarse, debe recomendarse al paciente la necesidad de mantener una buena higiene bucal mediante el cepillado dental cuatro veces al día; es conveniente asimismo limpiar con una gasa húmeda la zona afectada para retirar los esfacelos y posteriormente aplicar tópicamente antisépticos como la clorhexidina o el azul de metileno al 2% en solución acuosa, o el peróxido de hidrógeno al 0,5%⁽¹⁰⁾.

La fibrosis e induración cervical es inevitable cuando el cuello se incluye dentro del campo de irradiación. Es producto de la radiación sobre la musculatura del cuello y se presenta con una incidencia variable (desde el 16% al 100% de los casos), siendo del 5% al 41% en los pacientes reirradiados^(20, 31).

BIBLIOGRAFÍA

1. Biete A. *Radioterapia en el tratamiento del cáncer*. Barcelona: Ediciones Doyma, 1990:1-33.
2. Ramírez-Amador V, Silverman S, Mayer P, Tyler M, Quivey J. Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and pharyngeal radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;**84**:149-53.
3. Kannan V, Poonamallee B, Naranappa A, Dinesh Ch, Vaithianathan H et al. Efficacy and safety of granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) on the frequency and severity of radiation mucositis in patients with head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;**37**:1005-10.
4. Sonis S, Eilers J, Epstein J, LeVeque F, Liggett W, Mulagha M et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. *Am Cancer Society* 1999;**85**:2103-13.
5. MacKenzie R, Balogh J, Choo R, Franssen E. Accelerated radiotherapy with delayed concomitant boost in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;**45**:589-95.
6. Butler E, Teh B, Grant W, Uhl B, Kuppersmith R, Chiu K et al. SMART (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost: a new accelerated fractionation schedule for the treat-

- ment of head and neck cancer with intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;**45**:21-32.
7. Choi K, Rotman M, Aziz H, Sohn Ch, Schulsinger A, Torres C et al. Concomitant infusion cisplatin and hyperfractionated radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal and paranasal sinus tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;**39**:823-9.
8. Dobrowsky W, Naudé J, Widder J, Dobrowsky E, Millesi W, Pavelka R et al. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with/without mitomycin C in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;**42**:803-6.
9. Craven-Bartle J, Guedea F, Biete A. Braquiterapia. Un método eficaz en la radioterapia del cáncer. En: Biete A (Ed). *Radioterapia en el tratamiento del cáncer*. Barcelona: Ediciones Doyma, 1990: 143-54.
10. Gay-Escoda C, Berini L, Sánchez MA. Osteorradionecrosis. En: Gay Escoda C, Berini L (Eds). *Cirugía Bucal*. Madrid: Ergon, 1999:731-80.
11. De Pree C, Popowski D, Weber D, Nouet P, Rouzaud M, Kurtz J. Feasibility and tolerance of pulsed dose rate interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;**43**:971-6.
12. Katz S. The use of fluoride and chlorhexidine for the prevention of radiation caries. *J Am Dent Assoc* 1982;**104**:164-70.
13. Bohuslavizki K, Brenner W, Klutmann S, Hubner R, Lassmann S, Feyerabend B et al. Radioprotection of salivary glands by amifostine in high-dose radioiodine therapy. *J Nucl Med* 1998;**39**:1237-42.
14. Epstein J, Chin E, Jacobson J, Rishiraj B, Le N. The relationships among fluoride, cariogenic oral flora, and salivary flow rate during radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;**86**:286-92.
15. Nagler R, Laufer D. Protection against irradiation-induced damage to salivary glands by adrenergic agonist administration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;**40**:1237-42.
16. Nicolatou O, Sotiropoulou-Lontou A, Skarlatos J, Kyprianou K, Kolitsi G, Dardoufas K. A pilot study of the effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients during X-radiation therapy: A preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;**42**:551-6.
17. Nishioka T, Shirato H, Arimoto T, Kaneko M, Kitahara T, Oomori K et al. Reduction of radiation-induced xerostomia in nasopharyngeal carcinoma using CT simulation with laser patient marking and three-field irradiation technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;**38**:705-12.
18. Huguenin P, Taussky D, Moe K, Meister A, Baumert B, Lutolf U et al. Quality of life in patients cured from carcinoma of the head and neck by radiotherapy: the importance of the target volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;**45**:47-52.
19. Garg A, Malo M. Manifestations and treatment of xerostomia and associated oral effects secondary to head and neck radiation therapy. *J Am Dent Assoc* 1997;**128**:1128-33.
20. Teo P, Kwan W, Chan A, Lee W, King W, Mok Ch. How successful is high-dose (≥ 60 Gy) reirradiation using mainly external beams in salvaging local failures of nasopharyngeal carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;**40**:897-913.
21. Prince S, Bailey B. Squamous carcinoma of the tongue: review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999;**37**:164-74.
22. Montero M, Delgado E, Berini L, Gay-Escoda C. La osteorradionecrosis de los huesos maxilares. Protocolo de prevención y tratamiento. *Lab Dent Clin* 2000;199-205.
23. Haber-Cohen A, Debuski S. Procedimientos de cirugía bucal y maxilofacial en personas irradiadas. *Clin Odont North Am* 1990;**1**:69-76.
24. Meredith R, Salter M, Kim R, Spencer Sh, Weppelmann, Rodu B et al. Sucralfate for radiation mucositis: Results of a double-blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;**37**:275-9.
25. Wardley A, Booth D, Roberts S, Scarfe J, Potten C. A quantitative histometric murine in vivo model of radiation-induced oral mucositis. *Arch Oral Biol* 1998;**43**:567-77.
26. Handschel J, Prott F, Sunderkötter C, Metze D, Meyer U, Joos U. Irradiation induces increase of adhesion molecules and accumulation of $\beta 2$ -integrin-expressing cells in humans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;475-81.
27. Stafford N, Waldron J. Management of oral cancer. New York: Oxford University Press, 1989;12-57.
28. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, Faucher C et al. Low energy helium-neon laser in prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: Results of a double blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;**38**:697-703.
29. Haraf D, Kies M, Rademaker A, Stenson K, Mittal B, Pelzer H et al. Radiation therapy with concomitant hydroxyurea and fluorouracil in stage II and III head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1999;**17**:638-44.
30. Humerickhouse R, Dolan E, Haraf D, Brockstein B, Stenson K, Kies M et al. Phase I study of eniluracil, a dihydropyrimidine dehydrogenase inactivator, and oral 5-fluorouracil with radiation therapy in patients with recurrent or advanced head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 1999;**5**:291-8.
31. De Crevoisier R, Bourhis C, Dometge P, Wibault, Koscielny S, Lusinchi A et al. Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol* 1998;**16**:3556-62.
32. Oguchi M, Shikama N, Sasaki S, Gomi K, Katsuyama Y, Ohta S et al. Mucosa-adhesive water-soluble polymer film for treatment of acute radiation-induced oral mucositis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;**40**:1033-7.
33. Aboud Y, Tardieu C, Franquin JC. Helium-Neon laser irradiation is not a stressful treatment: a study on Heat-shock protein (HSP70) level. *Lasers Surg Med* 1997;**20**:451-60.
34. Spijkervet F. *Irradiation mucositis*. Copenhagen: Munksgaard, 1991;10-36.