



PUESTA
AL DÍA

CUIDADOS ORALES EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

García Chías, B., Cebrián Carretero, J. L., Carasol Campillo, M., Román García, J., Cerero Lapiedra, R.
Cuidados orales en el paciente oncológico. *Cient. Dent.* 2014; 11; 2: 105-116.



García Chías, Begoña
Licenciada en Odontología. Máster en Ciencias Odontológicas. Facultad de Odontología. UCM.

Cebrián Carretero, José Luis
Cirujano maxilofacial. H.U. La Paz. Jefe de servicio de cirugía maxilofacial Hospital Sur y Clínica La Luz.

Carasol Campillo, Miguel
Médico estomatólogo. Máster en Periodoncia. Facultad de Odontología. UCM.

Román García, Javier
Médico oncólogo. Jefe Unidad Oncológica Médica. Hospital Ruber Internacional.

Cerero Lapiedra, Rocío
Médico estomatólogo. Profesora Titular. Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial. Facultad de Odontología. UCM.

Indexada en / Indexed in:

- IME
- IBECs
- LATINDEX
- GOOGLE ACADÉMICO

Correspondencia:

Rocío Cerero Lapiedra
Facultad de Odontología Universidad
Complutense de Madrid
Plaza Ramón y Cajal s/n
28048 Madrid
rcerero@ucm.es
Tel.: 913 941 963

Fecha de recepción: 4 de abril de 2014.
Fecha de aceptación para su publicación:
6 de junio de 2014.

RESUMEN

El odontólogo tiene un papel muy importante no solo en la detección precoz del cáncer oral, sino en el cuidado del paciente oncológico. Los tratamientos de quimioterapia y radioterapia producen efectos adversos en la cavidad oral, y el mantenimiento de la salud a ese nivel es esencial para prevenir y minimizar dichos efectos. Las complicaciones orales más comunes en pacientes con tratamiento oncológico son la mucositis, la hiposialia, las alteraciones del gusto, la osteonecrosis, el sangrado de la mucosa oral y las infecciones por inmunodepresión. El manejo de estas complicaciones comprende la identificación de la población de riesgo, el inicio de las intervenciones antes del tratamiento oncológico y el manejo oportuno de las lesiones provocadas por el mismo. Es imprescindible llevar a cabo una evaluación de la cavidad oral antes del tratamiento oncológico, realizando los tratamientos odontológicos que estén indicadas para así reducir las complicaciones durante y después del tratamiento antineoplásico.

PALABRAS CLAVE

Efectos secundarios; Cáncer; Cuidados orales; Mucositis; Osteonecrosis.

ORAL CARE IN THE ONCOLOGICAL PATIENT

ABSTRACT

The dentist has a very important role not only in the early detection of oral cancer, but also in the care of the oncological patient.

Chemotherapy and radiotherapy treatments produce adverse effects in the oral cavity, and the maintenance of health at this level is essential to prevent and minimise these effects. The most common oral complications in patients with oncological treatment are mucositis, hyposalivation, taste alterations, osteonecrosis, bleeding of the oral mucosa and infections due to immunosuppression.

The management of these complications includes the identification of the population at risk, the commencement of interventions before the oncological treatment and the timely management of the lesions caused by it. It is essential to carry out an evaluation of the oral cavity before the oncological treatment, performing dental treatments that are indicated in order to reduce the complications during and after the antineoplastic treatment.

KEY WORDS

Secondary effects; Cancer; Oral care; Mucositis; Osteonecrosis.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento intensivo de una enfermedad maligna habitualmente produce alteraciones en las células normales. La mucosa gastrointestinal, y por tanto la mucosa oral, es muy susceptible a los efectos tóxicos directos e indirectos de la quimioterapia del cáncer y de la radiación ionizante. En la cavidad oral este riesgo es el resultado de varios factores, como son la alta tasa de renovación celular de la mucosa, la existencia de una microflora compleja y diversa, y el trauma en los tejidos orales durante la función oral normal¹.

En los pacientes oncológicos las complicaciones orales más comunes son la mucositis, la hiposialia, las alteraciones del gusto, la osteonecrosis, el sangrado de la mucosa oral y las infecciones por inmunodepresión. Todo ello afecta de manera importante a la calidad de vida del paciente, a su correcta hidratación y nutrición y, en casos severos, puede llegar a impedir la adecuada administración de la terapia oncológica. Estas alteraciones no se producen de la misma forma y con la misma intensidad en los pacientes sometidos a quimioterapia como en los pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello. Por ejemplo, la xerostomía es poco importante en los primeros, siendo habitualmente producida por el uso de fármacos anticolinérgicos como la atropina cuando se utiliza conjuntamente con antineoplásicos como el irinotecan; además, es una complicación reversible y desaparece cuando se interrumpe la quimioterapia. Por el contrario, la xerostomía es una secuela muy importante en los pacientes tratados con radioterapia craneofacial².

El manejo de las alteraciones orales causadas por la terapia del cáncer, comprende la identificación de las poblaciones de alto riesgo, el inicio de las intervenciones previas al tratamiento oncológico, y el manejo oportuno de las lesiones provocadas por el mismo. La evaluación del estado bucal y el control de las patologías existentes antes del tratamiento del cáncer son medidas críticas para el cuidado integral del paciente.

Las complicaciones orales pueden ser agudas (aparecen durante el tratamiento) o crónicas (aparecen meses o años después del tratamiento). Por lo general, la quimioterapia del cáncer causa toxicidad aguda que se resuelve sin secuelas al finalizar los ciclos terapéuticos. Por el contrario, los protocolos de radiación no solo pueden originar alteraciones orales agu-

das, sino producir secuelas a medio y largo plazo que, en algunas ocasiones, son irreversibles.

COMPLICACIONES EN EL PACIENTE SOMETIDO A QUIMIOTERAPIA

No todos los pacientes sometidos a quimioterapia sufren las mismas complicaciones, ya sea por la susceptibilidad individual al tratamiento, como por la toxicidad y la dosis de los fármacos empleados en los distintos protocolos.

a. Mucositis

La mucositis es la inflamación y ulceración dolorosa de las mucosas que recubren el tracto digestivo, desarrollándose comúnmente de manera secundaria al tratamiento contra el cáncer con radio o quimioterapia. La mucositis puede aparecer a cualquier nivel en el aparato gastrointestinal, aunque es más común en la boca, recibiendo el nombre de mucositis oral³.

En 1979 la OMS clasificó el estado de las lesiones de mucositis con una graduación de 0 a 4 en función de la severidad de las mismas. En los casos más leves (grado 1), únicamente se observa un eritema generalizado con molestias inespecíficas, que el paciente define como una sensación de quemazón o cosquilleo, y que provoca hipersensibilidad a los alimentos. En el grado 2, a lo anterior se añade la existencia de úlceras, aunque poco extensas y con dolor leve, manteniéndose la deglución de sólidos. En el grado 3 aumenta la severidad de las úlceras y comienza la afectación de las encías, con dolor moderado y dificultad para hablar, siendo posible ingerir únicamente líquidos. Por último, el grado 4 se caracteriza por úlceras muy extensas, encías sangrantes, hiposialia y dolor muy importante, con imposibilidad de deglutir (Tabla 1)^{4,5}.

Desde el punto de vista oncológico se suele utilizar la escala del NCI (National Cancer Institute - USA), más intuitiva para personal no especializado, más basada en el nivel de dolor y en la capacidad de ingerir alimentos, que en las lesiones orales en sí (Tabla 2)⁶.

La intensidad del tratamiento antineoplásico condiciona en gran medida la aparición de los efectos adversos sobre la mucosa oral. Los protocolos de tratamiento quimioterápico producen alteraciones sobre la mucosa oral de forma diferente en función de los fármacos que se apliquen y de los esquemas

TABLA 1. ESCALA DE LA OMS.

GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Normalidad	Eritema generalizado. Mucosa enrojecida. No dolor. Voz normal.	Eritema. Úlceras poco extensas. Se mantiene la deglución de sólidos. Dolor ligero.	Úlceras extensas. Encías edematosas. Saliva espesa. Se mantiene la deglución líquidos. Dificultad para hablar.	Úlceras muy extensas. Encías sangrantes. No saliva. Imposible deglutir. Soporte enteral o parental. Dolor muy extenso.

TABLA 2. ESCALA DEL NCI-USA.

EVENTO ADVERSO	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Mucositis oral	Asintomática o síntomas leves; tratamiento no indicado.	Dolor moderado, sin interferir con la ingesta por vía oral. Modificación de la dieta indicada.	Dolor severo, interfiere con la ingesta.	Consecuencias para la vida, intervención urgente indicada.



Figura 1. Mucositis grado 2.



Figura 2. Mucositis grado 2.

de administración. Aunque se ha descrito la mucositis con la administración de más de veinte antineoplásicos clásicos, los que más toxicidad oral producen son la citarabina, bleomicina, doxorubicina, fluorouracilo y el etopósido. En el caso del fluorouracilo y el etopósido, el daño a la mucosa oral se facilita por la excreción del fármaco por la saliva. Las nuevas drogas antineoplásicas suelen ser menos tóxicas para la mucosa oral que los citostáticos clásicos. Estos modernos fármacos, como los inhibidores de la tirosina quinasa (sunitinib, sorafenib, regorafenib) producen mucositis en el 30-40% de los pacientes. Los inhibidores de EGFR (epidermal growth factor receptor), como cetuximab y erlotinib, lo causan en un 10-20% de los casos. Los nuevos fármacos multidiaria, como afatinib, que bloquea a su vez los receptores EGFR, EGFR 2 y erbB4, pueden producir mucositis en más del 70% de los casos, si bien la afectación es leve en la mayoría de los casos. Los inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero (m-TOR), como el temsirolimus y everolimus, producen mucositis severa en más del 40% de los casos⁷. Finalmente, hay que tener en cuenta que la quimioterapia intensiva con trasplante de células progenitoras es el tratamiento que produce un daño más intenso a los tejidos comentados: hasta el 46% de estos pacientes pueden tener mucositis oral severa (grado 3-4). No debe olvidarse que la quimioterapia coincidente con la irradiación de la cavidad oral y de las glándulas salivares produce efectos adversos agudos y crónicos de gran intensidad⁸.

Por tanto, y en líneas generales, la aparición de mucositis en pacientes en tratamiento quimioterápico se estima en el 40-70% de los casos. A nivel clínico, la mucositis inducida por qui-

mioterapia suele ser más agresiva que la provocada por la radioterapia, ya que la inmunodepresión acompañante, complica el cuadro. El paciente puede referir la aparición de síntomas de mucositis a las pocas horas de la administración del tratamiento quimioterápico, aunque los efectos más llamativos se observan alrededor de 5 a 8 días después del inicio del tratamiento. Normalmente las lesiones curan por completo entre el décimo y el decimocuarto días, siendo excepcional que persistan más allá de 15 días. Al final del tratamiento, la mucosa necesitará entre 7 y 15 días para sanar completamente.⁹⁻¹¹ Las lesiones suelen localizarse en mucosa no queratinizada: mucosa yugal y labial, cara ventral y superficies laterales de la lengua, suelo de la boca y paladar blando. En los casos más agresivos, la mucositis también afecta a la mucosa queratinizada^{10,12-14}.

b. Infecciones

Las infecciones relacionadas con la mielosupresión inducida por la quimioterapia, pueden aumentar de manera significativa la morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Las áreas susceptibles de sufrir infección incluyen los dientes, encías, glándulas salivales y mucosa oral¹⁵. Se ha demostrado que cuando el recuento granulocítico disminuye por debajo de $1.000/\text{mm}^3$, se pueden producir exacerbaciones agudas de procesos apicales o periodontales preexistentes^{16, 17}. En los pacientes oncológicos se entiende por neutropenia la situación en la que el recuento de los neutrófilos maduros más los neutrófilos jóvenes o en banda desciende por debajo de 1.500 por mm^3 . Se diagnostica una neutropenia severa cuando disminuyen por

debajo de 500 leucocitos por mm^3 . Además de lo anterior, el riesgo real de infección es mucho más importante cuando la duración de la neutropenia excede de siete días. Por tanto, la combinación de duración de la neutropenia mayor de 7 días con una cifra total de neutrófilos por debajo de 100 por mm^3 hace que el paciente sea de muy alto riesgo infeccioso, y en principio no debería practicarse ninguna manipulación de la cavidad oral hasta que dichos recuentos celulares se hayan estabilizado. Habitualmente estos pacientes de alto riesgo requieren ingreso hospitalario y tratamiento específico¹⁸.

Por todo lo anterior, habrá que tener en cuenta el recuento de granulocitos al realizar tratamientos odontológicos en los pacientes con terapia antineoplásica activa. Además, si no existe una urgencia inmediata, la manipulación de la cavidad oral debería diferirse, teniendo en cuenta que la neutropenia suele durar menos de una semana. Si las condiciones clínicas del caso requieren una intervención oral invasiva en un paciente con menos de 1.000 neutrófilos por mm^3 , con o sin signos o síntomas de infección sistémica, debería prescribirse una cobertura antibiótica intravenosa para Gram negativos, Gram positivos y anaerobios de la flora oral (Tabla 3).

Sin embargo, la complicación infecciosa más importante, aunque sumamente infrecuente, es la causada por especies micóticas, generalmente del tipo *Candida*. La tasa de morta-

lidad de las infecciones sistémicas fúngicas es mucho mayor en comparación con la provocada por otras infecciones, teniendo en ocasiones su origen en la cavidad oral¹⁷. Estos procesos son mucho más frecuente en pacientes con hemopatías malignas, así como en los receptores de trasplante de médula ósea o de células madre, en los que la duración de la neutropenia frecuentemente es mucho mayor de siete días y la cifra de neutrófilos es inferior a 100 por mm^3 . En los pacientes en quimioterapia por tumores sólidos no hay indicación de profilaxis antimicótica ya que esta complicación no suele ser frecuente¹⁹.

Clínicamente las infecciones micóticas en la cavidad oral pueden manifestarse de diversas formas, siendo la candidiasis eritematosa y la pseudomembranosa las más comunes. La candidiasis eritematosa se presenta con zonas difusas de eritema, pudiendo afectar en ocasiones al paladar. Las lesiones pseudomembranosas aparecen como placas blancas que pueden desprenderse al raspado y que suelen presentar sangrado o zonas eritematosas subyacentes. Otra forma de presentación incluye la candidiasis atrófica crónica, que en ocasiones se acompaña de queilitis angular y de estomatitis protética causada por prótesis mal ajustadas, lo que que provoca irritación crónica actuando como reservorio de *Candida albicans*²⁰.

Las infecciones víricas también se encuentran de manera fre-

TABLA 3. PAUTAS PARA EL TRATAMIENTO RELACIONADO CON LOS PROCEDIMIENTOS DENTALES INVASIVOS.

ESTADO MÉDICO	PAUTA	COMENTARIOS
Neutrófilos >2.000/ mm^3	No se requieren antibióticos profilácticos.	Hacer un recuento sanguíneo completo con diferencial.
1.000-2.000/ mm^3	Recomendaciones antibióticas profilácticas de la Asociación Americana de Cardiología (AHA) para riesgo bajo.	La opinión clínica es fundamental. Si hay Infección o no se sabe si la hay, se indica una terapia antibiótica más intensa.
<1.000/ mm^3	AMOXICILINA-CLAVULANICO: 875 mg/12 horas iv durante 7-14 días CIPROFLOXACINO: 400 mg/12 horas iv durante 7-14 días.	Si se sabe o sospecha que hay organismos específicos, los ajustes adecuados se deben fundamentar en las sensibilidades.
Plaquetas		Hacer un recuento de plaquetas y exámenes de coagulación.
>60.000/ mm^3	No se necesita apoyo adicional	
3.000-60.000/ mm^3	La transfusión de plaquetas es optativa en casos de tratamientos no invasivos; considerar su administración preoperatoria y 24 horas después del tratamiento quirúrgico (por ejemplo, extracción dental). Las transfusiones adicionales se basan en el curso clínico.	Usar técnicas para fomentar el establecimiento y mantenimiento del control de la hemorragia (suturas, pesos para ejercer presión, reducir trauma al mínimo).
<30.000/ mm^3	Se debe hacer una transfusión de plaquetas 1 hora antes del procedimiento; obtener recuento inmediato de plaquetas postinfusión; transfusión con regularidad para mantener recuentos de 30.000-40.000/ mm^3 hasta que comience a sanar. En algunas instancias se requerirán recuentos de plaquetas >60.000/ mm^3	Además de lo anterior, considerar el uso de fármacos hemostáticos (colágeno microfibrilar trombina tópica). El ácido tranexámico podría ayudar a estabilizar los coágulos no duraderos.

cuenta en pacientes sometidos a quimioterapia, incluyéndose infecciones por virus herpes simple (VHS), virus varicela zoster (VVZ) y citomegalovirus (CMV). La reactivación del virus se produce durante los periodos de inmunosupresión. Con una tasa de reincidencia de hasta el 48%, los pacientes con VHS sufren ulceraciones severas, dolorosas, y más duraderas que las presentes en paciente inmunocompetentes. Las recurrencias del VHS aparecen 7-14 días tras la quimioterapia, afectando a labios y encía queratinizada. Suele ser una infección autolimitada que cura en dos semanas aproximadamente. Las infecciones por VVZ ocurren en el dermatoma trigeminal, afectando intra o extraoralmente. Se manifiestan semanas después de los ciclos de quimioterapia y duran varias semanas. El CMV intraoral aparece en forma de ulceraciones pseudomembranosas, además de aparecer otras afectaciones como esofagitis, gastritis, colitis, hepatitis, neumonía y retinitis. En estos cuadros es habitual la presencia de fiebre, que suele remitir en 3-5 días. Es importante resaltar que, en los pacientes con hemopatías malignas en tratamiento, con alto nivel de inmunosupresión, en los que se espera una neutropenia severa de larga evolución, está indicada la profilaxis antiviral con aciclovir a dosis de 400 mg por vía oral, tres o cuatro veces al día, u 800 mg por vía oral dos veces al día. Alternativamente se puede administrar valaciclovir, a dosis de 500 mg por vía oral una o dos veces al día²¹. Todo lo anterior es especialmente relevante si se contempla la posibilidad de diseminación del CMV en pacientes inmunosuprimidos, ya que puede ser fatal^{2,20}.

c. Sangrado espontáneo

El sangrado suele ser resultado de la trombocitopenia secundaria al tratamiento. Puede ser espontáneo o por mínimos traumatismos, como el cepillado dental. Si se va a realizar un tratamiento odontológico que pueda conllevar sangrado, deberán tenerse en cuenta previamente las cifras de plaquetas, no existiendo problemas cuando éstas se encuentran por encima de 60.000 por mm³, siendo necesaria una transfusión previa con cifras menores (Tabla 3)².

d. Osteoquimionecrosis

El uso de bifosfonatos (fármacos inhibidores de la resorción ósea por los osteoclastos) por vía intravenosa, y de denosumab (anticuerpo monoclonal contra la proteína RANKL) por vía subcutánea, forma parte de los protocolos de tratamiento en pacientes oncológicos con lesiones óseas secundarias a la neoplasia. La osteonecrosis asociada a bifosfonatos y denosumab se define como la aparición de hueso necrótico expuesto en la mandíbula o maxilar de pacientes tratados con bifosfonatos sistémicos u orales, que no han sido irradiados en cabeza y cuello, y que persiste durante más de ocho semanas²². Generalmente esta complicación se relaciona con algún evento traumático, como una exodoncia, aunque también puede aparecer de forma espontánea.

A pesar de haberse descrito casos de aparición temprana de osteonecrosis mandibular a los cuatro meses del inicio del tratamiento, lo habitual es que aparezca en tratamientos prolon-

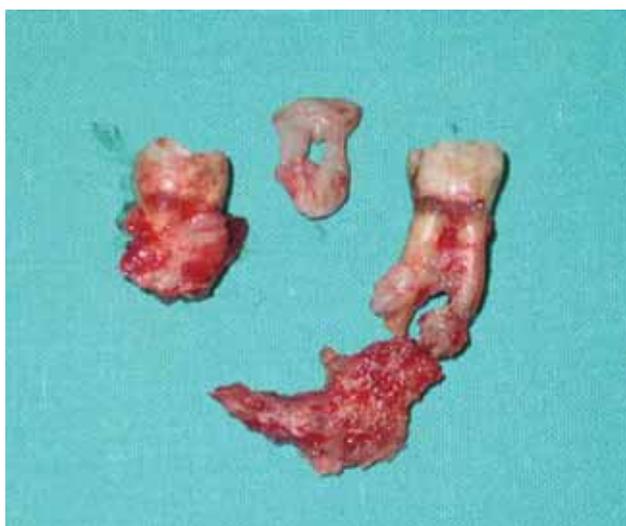


Figura 3. Fractura mandibular tras exodoncia de 3º Molar en paciente tratada con bifosfonatos.



Figura 4. Osteonecrosis en paciente con mieloma en tratamiento bifosfonatos tras exodoncia de restos radiculares.

gados, con una media de catorce meses desde el inicio de la medicación hasta la aparición del cuadro. Hay que resaltar que solo un pequeño porcentaje de los pacientes tratados con estos fármacos presentará esta complicación, siendo su frecuencia menor del 2%. Sin embargo, es un proceso importante, ya que el tratamiento no siempre es efectivo y presenta graves secuelas. Por tanto, la mejor forma de evitarlo es la prevención: todo paciente que vaya a ser sometido a tratamiento con bifosfonatos debería acudir al odontólogo para solucionar cualquier patología dental, que evite la necesidad de realizar una extracción o cualquier otro procedimiento invasivo durante el tratamiento con estos fármacos. Si se plantea la situación durante el tratamiento, las extracciones o implantes deben ser cuidadosamente valorados en estos pacientes, en principio de un modo restrictivo, manteniendo siempre que sea posible un periodo incluso de meses desde la administración de la última dosis de bifosfonatos o denosumab y la manipulación dentaria o mandibular. Finalmente, cuando exista la sospecha de osteonecrosis por bifosfonatos o denosumab, se debe suspender de inmediato su administración y proceder a su tratamiento específico^{23,24}.



Figuras 5 y 6. Osteonecrosis por bifosfonatos en paciente con cáncer de mama.

e. Disgeusia

Los pacientes que reciben quimioterapia pueden sentir un sabor desagradable secundario a la difusión del fármaco en la cavidad oral. A veces el mecanismo se debe a toxicidad directa sobre los receptores neurológicos de la cavidad oral, o a nivel del sistema nervioso central sin que se precise la excreción del fármaco en la saliva. La disgeusia se puede presentar también en las primeras semanas tras la finalización de la terapia citotóxica. En general, este síntoma es reversible y la sensación de sabor se normaliza en pocos meses²⁵.

Dentro de las variadas y frecuentes alteraciones del gusto, que se producen en casi el 70% de los pacientes sometidos a quimioterapia, la alteración es más frecuente para los sabores salados, sobre todo en los enfermos en tratamiento con taxanos (paclitaxel y docetaxel). Además, se ha descrito disgeusia tras la administración de ciclofosfamida, metotrexate, derivados del platino, irinotecan, fluorouracilo y gemcitabina, así como con las nuevas drogas que actúan sobre diferentes dianas moleculares de las células tumorales, como imatinib, sorafenib, sunitinib, pazopanib, temsirolimus, everolimus, y lapatinib²⁶.

COMPLICACIONES EN EL PACIENTE SOMETIDO A RADIOTERAPIA DE CABEZA Y CUELLO

Como se ha mencionado anteriormente, la radioterapia puede producir alteraciones que tienen un carácter más crónico y que en ocasiones no se resuelven al finalizar el tratamiento.

a. Mucositis

Al igual que en los pacientes sometidos a quimioterapia, la mucositis aparece también de manera secundaria a los tratamientos de radiación en cabeza y cuello. Puede darse en un 80 a 100% de los casos, estando asociada a la dosis de radiación acumulada. Una vez que el paciente recibe una dosis acumulada mayor de 20 Gy, empiezan a aparecer lesiones eritematosas, que son consideradas como el primer signo clínico de la mucositis. Cuando la dosis acumulada es superior a 30 Gy, lo cual suele ocurrir a partir de la tercera semana de tratamiento, pueden aparecer ulceraciones en la mucosa oral, siendo en ocasiones recubiertas por una pseudomembrana que favorece la colonización bacteriana.^{9, 27-28} Los síntomas varían desde dolor e incomodidad local, hasta la imposibilidad de ingerir alimentos sólidos e incluso líquidos. Una vez concluido el tratamiento de radioterapia, las lesiones de mucositis suelen desaparecer de manera espontánea a las 2 a 6 semanas⁹.

En los esquemas de quimio-radioterapia concurrente, el 100% de los pacientes experimentan mucositis, encontrándose mucositis severas (grados 3-4) hasta en un 40% de los casos.

b. Hiposialia y xerostomía

La hiposialia (disminución del flujo salival) y xerostomía (sensación de boca seca) constituyen las secuelas más frecuentes e invalidantes en los pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello, y no siempre desaparecen al término del tratamiento.

La radiación ionizante que afecta a las glándulas salivales puede causar un daño irreversible al tejido glandular, afectando lógicamente a la secreción de saliva. La atrofia glandular, la fibrosis y la consecuente reducción del flujo salival, tienen lugar poco después del inicio de la radiación, aumentando posteriormente. En los pacientes cuyas glándulas salivales mayores están incluidas dentro del campo de radiación, la prevalencia de xerostomía varía entre el 94 y el 100%. Por el contrario, cuando son factibles técnicas como la IMRT (irradiación con intensidad modulada), en la que se pueden delinear los campos de irradiación y excluir selectivamente del mismo parte de las glándulas salivares, la frecuencia de xerostomía permanente disminuye dramáticamente respecto a los casos de irradiación con técnicas menos sofisticadas²⁹.

Conforme aumenta la dosis acumulada, la saliva se torna progresivamente escasa, pegajosa y viscosa, lo que provoca problemas al hablar, masticar y/o deglutir. Además,

la sequedad de la mucosa puede provocar un aumento en la susceptibilidad a la caries, a infecciones principalmente micóticas, y también puede comprometer la integridad de la mucosa ante mínimos traumatismos. Con dosis mayores de 10 Gy la afectación es clara, considerándose que con dosis mayores de 54 Gy inducen una disfunción irreversible²⁻³⁰.

c. Osteorradionecrosis

La osteorradionecrosis (ORN) se define como el tejido óseo expuesto que no cicatriza en un periodo de tres meses, sin la presencia de tumor residual o recurrente, en los pacientes sometidos a irradiación de una estructura ósea. La necesaria irradiación de la mandíbula en muchos tumores de cabeza y cuello, hace que ésta sea la localización más frecuente de osteorradionecrosis³¹.

La osteorradionecrosis es bien conocida desde hace tiempo, y aunque clínicamente puede tener muchos datos comunes a la producida por bifosfonatos o denosumab, la patogenia es diferente. En este caso es la endarteritis obliterativa producida por la radioterapia la que produce una hipoxia crónica del tejido óseo, lo que le hace muy vulnerable a las agresiones a veces tan comunes como una extracción dental u otro traumatismo. Todas ellas tienen en común que se producen generalmente tras una agresión al hueso que se encuentra en una situación desfavorable para repararse. El tratamiento es complicado en ambos procesos.³¹

En estadios tempranos de la ORN sólo se aprecia una exposición del hueso desvitalizado a través de la mucosa ulcerada, siendo casi siempre un estadio asintomático. La enfermedad suele cronificarse y evolucionar progresivamente, haciéndose más extensa, alternando periodos sin síntomas con otros de dolor, especialmente cuando se sobreinfecta. Los síntomas dependerán de la localización y extensión del daño óseo³².

d. Disgeusia

Como efecto secundario a la radioterapia de cabeza y cuello, los pacientes pueden sufrir una disminución del sentido del gusto (hipogeusia) o una alteración del mismo (disgeusia). La radiación reduce la agudeza de la sensación de los sabores dulces, agrios, amargos y salados. Se produce por afectación de las papilas gustativas linguales, tanto en los receptores como en la transmisión de la información. En muchos casos, la disgeusia se recupera dos o tres meses después del cese de la radiación y es excepcional que no se recupere completamente en un año, aunque hay pacientes que presentan hipogeusia permanente.²⁵

Los pacientes con radioterapia orofacial tienen disgeusia con más frecuencia que aquellos que son tratados con quimioterapia exclusiva. No obstante, la mayor frecuencia, superior al 75% de los casos, se presenta en los pacientes tratados con quimio-radioterapia combinada a dosis radicales²⁵.

Para su tratamiento, existe poca evidencia sobre el beneficio del gluconato de zinc y de la amifostina en estos pacientes, por lo que su uso no está justificado. Sin embargo, si se recomiendan consejos dietéticos para mejorar la alimentación, el aspecto y el olor de los alimentos²⁵.

PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES ORALES DERIVADAS DE LA TERAPIA ONCOLÓGICA

Como aspecto fundamental, debe existir una buena cooperación entre el equipo de oncología y el odontólogo. Es necesaria una evaluación de la cavidad oral antes del tratamiento oncológico, para que sea posible llevar a cabo previamente las intervenciones dentales que estén indicadas, y así reducir las complicaciones durante el tratamiento antineoplásico y posteriormente al mismo¹.

El protocolo debe incluir un examen minucioso de los dientes y tejidos blandos, además de una serie completa de radiografías intraorales. El objetivo será eliminar cualquier condición oral patológica, ya sea aguda o crónica². Se deberán valorar todas las imágenes radiográficas sospechosas de patología y actuar en consecuencia, así como hacer extracciones de todos aquellos dientes que presenten un pronóstico dudoso, ya sea por razones periodontales, endodónticas, etc. En los niños, se deben extraer todos los dientes temporales que vayan a exfoliarse en un futuro próximo, así como interrumpir el tratamiento ortodóncico en curso. Además, deberán retirarse todas aquellas prótesis mal adaptadas y renovarlas si es posible. Es importante llevar a cabo la confección de cubetas individuales para la posterior aplicación de fármacos como clorhexidina y/o flúor. Lo ideal sería realizar todos los tratamientos odontológicos necesarios antes de comenzar la terapia oncológica.

Una higiene oral deficiente está relacionada siempre con un aumento de la incidencia y gravedad de las complicaciones orales en los pacientes con cáncer, por lo que es imprescindible instaurar un protocolo de control de placa a nivel doméstico y en la consulta dental, insistiendo en su importancia y monitorizando su cumplimiento. Como complemento de lo anterior, debe pautarse el uso de colutorios de clorhexidina sin alcohol, y de fluoruros³³⁻³⁷.

A nivel dietético se debe recomendar una ingesta rica en frutas y verduras, con una reducción razonable de azúcares. Es conveniente no tomar alimentos muy duros, siendo aconsejable que estén a temperatura moderada, poco especiados, etc.

A nivel terapéutico, los tratamientos preventivos investigados para la prevención de las complicaciones orales de la quimioterapia y/o radioterapia no han mostrado en la práctica los resultados que se esperaban. Es el caso de la palifermina, un factor de crecimiento de los queratinocitos, que si bien en algunos estudios ha evidenciado una disminución en la severidad y frecuencia de la mucositis, incluso con significación estadística, no se ha relacionado con una mejor tolerancia a los tratamientos en términos de mantenimiento de dosis de

quimioterapia o evitación de retrasos en la aplicación de la quimio o radioterapia³⁸.

La utilización en términos preventivos de otras drogas para disminuir los efectos secundarios sobre la cavidad oral de la quimio-radioterapia no ha demostrado una actividad suficiente. En este sentido, los estudios realizados con sucralfato, amifostina, factores de crecimiento de colonias, glutamina, sulfato de zinc... no permiten aconsejar su utilización en este momento.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES ORALES DERIVADAS DE LA TERAPIA ONCOLÓGICA

Por desgracia, actualmente no hay ningún protocolo consensuado para el tratamiento de estas alteraciones.

a. Tratamiento de la mucositis

Con fines prácticos, nos parece más adecuado para los odontólogos el uso de la clasificación de la OMS y por ello la empleamos. En la mucositis de grado 1, el objetivo es calmar la mucosa y protegerla de irritaciones y agresiones. De todos los enjuagues descritos, el más sencillo para el paciente consiste en diluir media cucharada de sal y media de bicarbonato en 200 ml de agua, y enjuagarse con ella varias veces al día. El empleo de cubitos de hielo (pueden ser aromatizados) también es una buena opción terapéutica. Para la higiene, se reco-

mienda el uso de una pasta dental sin irritantes como laurilsulfato sódico, sin sabores a menta intensos (pueden estar indicadas las pastas de dientes para xerostomía). En el grado 2, hay que tratar las úlceras, prevenir la infección y contribuir a que el paciente pueda masticar y deglutir bien. En los grados 3 y 4, el cuadro se complica, porque generalmente existe sobreinfección y no es suficiente con las medidas locales, debiendo ser el oncólogo quien instaure los tratamientos sistémicos que sean necesarios. No obstante, y en muchas situaciones, solo la detención temporal del tratamiento antineoplásico, el uso generoso de analgésicos y el ajuste posterior de las dosis de quimioterapia o de los campos de irradiación, permitirá normalizar la situación de la cavidad oral ante la ausencia de tratamientos más específicos (Tabla 4).

b. Manejo de los pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello

Antes del tratamiento con radioterapia, el objetivo es conseguir una salud oral óptima que permita minimizar los efectos de la radiación, evitando en lo posible la necesidad de realizar tratamientos odontológicos durante dicho tratamiento e inmediatamente después. Deberán extraerse todos aquellos dientes con un pronóstico dudoso, como dientes no restaurables, muy comprometidos periodontalmente, dientes parcialmente erupcionados o impactados, restos radiculares o dientes extruidos sin antagonista. En niños se deberán extraer los dientes que estén próximos a exfoliarse. Las exodoncias deben ser lo más

TABLA 4. TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS.

TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS
<p>Grado 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cepillado correcto, con cepillo suave, pasta dental sin irritantes como laurilsulfato sódico, sin sabores a menta intensos (pueden estar indicadas las pastas de dientes para xerostomía). - Colutorios de clorhexidina sin alcohol después del cepillado. - Mantener la boca hidratada: ingesta elevada de líquidos y geles hidratantes (productos para boca seca o con ácido hialurónico). - Crioterapia: chupar cubitos de hielo. - Bálsamos labiales.
<p>Grado 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Medidas anteriores. - Restricción en el uso de prótesis removibles: solamente durante las comidas. - Enjuagues: <ul style="list-style-type: none"> • Nistatina 5 cc cada 6 horas. • Corticoides (Acetónido de triamcinolona – fluocinolona 0'1%, propionato de clobetasol 0'05%). • Difenhidramina en enjuague. - Anestesia tópica: lidocaína al 2% en orabase antes de las comidas. - Protectores de la mucosa: <ul style="list-style-type: none"> • Carbenoxolona. • Sucralfato. • Sustitutos salivales. • Geles de ácido hialurónico.
<p>Grados 3 y 4</p> <ul style="list-style-type: none"> - Las medidas anteriores se complementan con tratamientos etiológicos, aunque estos tratamientos deben ser instaurados por el oncólogo. <ul style="list-style-type: none"> • Infecciones micóticas: fluconazol 200mg/día + antifúngicos tópicos. • Infecciones víricas: aciclovir-famciclovir sistémico + pomadas de aciclovir. • Tratamiento del dolor con la intensidad que se requiera, incluyendo morfínicos para garantizar la hidratación y nutrición básicas durante el periodo de mucositis.

atraumáticas posibles y con cierre primario de los alveolos. Como medida preventiva a estos pacientes se les fabricarán cubetas individuales que posteriormente permitirán la aplicación de geles de fluor y de clorhexidina. Las pautas de higiene oral deben de ser muy rigurosas, con pastas de 2.500 ppm de flúor además de enjuagues de clorhexidina sin alcohol. Cuando exista mucositis, se recomienda la utilización de pastas de dientes no irritantes, aplicando en este caso el flúor en forma de gel³².

Durante el tratamiento con radioterapia, el objetivo preventivo será no producir irritaciones ni traumatismos en la cavidad oral, así como tratar la mucositis y las demás complicaciones agudas que puedan surgir. En caso de que sea imprescindible realizar una extracción, ésta debe ser cuidadosa, utilizando

anestesia sin vasoconstrictor y evitando la anestesia intraligamentosa. Se debe realizar alveolectomía sistemática, respetando el periostio y con sutura primaria. Además, habrá que pautar antibióticos desde 14 días antes hasta 7 días después de la extracción (ciprofloxacino 500 mg/12h + clindamicina 300 mg/8h). Si se presenta la xerostomía durante el tratamiento antineoplásico, se tratará con estimulantes y/o sustitutos salivales, incluyendo sialogogos como la pilocarpina si fuera necesario. En este caso se deberán tener en cuenta sus efectos secundarios (sudoración excesiva) y sus posibles contraindicaciones (hipersensibilidad, enfermedad cardiorenal significativa y no controlada, asma no controlada, y otras enfermedades crónicas que empeoren con agonistas colinérgicos). Los pacientes con riesgo de trismo deben realizar

TABLA 5. ATENCIÓN ODONTOLÓGICA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS.

ATENCIÓN ODONTOLÓGICA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

Antes de la irradiación:

- Radiografías periapicales / ortopantomografía: buscar focos infecciosos.
- Extracciones 15-21 días antes del tratamiento.
- Restauraciones y tratamientos de conductos.
- Detartraje y/o alisado radicular. Extracción de dientes con pronóstico imposible.
- Cirugía periodontal: mínimo 6 semanas antes de radiación.
- Normas de higiene oral exhaustivas. Colutorios con clorhexidina. Fluoruros con pH neutro.
- Control dietético
- Toma de registros para cubetas individuales.

Durante la irradiación:

- No procedimientos invasivos. No extracciones dentales. En caso de ser imprescindible, se recomienda que se realice a nivel hospitalario.
- Higiene cuidadosa.
- Dieta no cariogénica.
- No prótesis removibles ni ortodoncia.
- Hipersensibilidad: nitrato potásico.
- No irritantes (alcohol, tabaco, calor, picante, ácido).
- Tratamiento de la mucositis (tabla 4).
- Soluciones antisépticas: clorhexidina sin alcohol.
- Cubetas de flúor (flururo sódico 0,5%).

Después de la irradiación:

- Mucosa oral:
 - Mucositis: tabla 4.
 - Alteraciones del gusto: tratamiento con sulfato de zinc 220 mg/ 2-3 veces al día.
- Glándulas salivales: xerostomía.
 - Pilocarpina 5 mg 2-3 veces/día.
 - Medidas habituales de protección y estimulación: productos de higiene e hidratación para boca seca, chicles y caramelos de sabores ácidos sin azúcar (con xilitol).
- Dientes
 - La radioterapia no provoca directamente alteraciones dentales, sí alteraciones pulpares.
 - Caries atípicas tardías (2-3 meses): secundarias a xerostomía.
 - Higiene cuidadosa y flúor durante 1 año.
 - Aplicación de gel de clorhexidina en cubetas.
 - No extracciones en un año. Si son necesarias: cobertura antibiótica (48 h antes y 7-15 días después) y oxígeno hiperbárico antes y después de la extracción.
 - Se evitarán las endodoncias, pero se prefieren a las extracciones.
- Musculatura orofacial:
 - Trismo: 3-6 meses después, por fibrosis u osteorradionecrosis.
 - Tratamiento: mecanoterapia y relajantes musculares.
- Osteorradionecrosis.
 - Prevención: no maniobras, no traumas, no extracciones, no portar prótesis removible antes de tres meses.
 - No extracciones hasta 6-12 meses después. El riesgo permanece indefinidamente.
 - No confundir con metástasis óseas.

ejercicios orales para mantener la máxima apertura y los movimientos mandibulares tan pronto como empiecen con el tratamiento radioterápico³².

Después de la irradiación, el objetivo será intentar evitar las complicaciones que surgen a medio y largo plazo y conseguir las mejores condiciones de calidad de vida para el paciente (Tabla 5).

CONCLUSIONES

El odontólogo y todo su equipo tienen un papel muy importante, no solo en la detección precoz del cáncer oral, sino en el cuidado del paciente con esta patología. La terapia oncológica con frecuencia produce efectos adversos en la cavidad oral, y el mantenimiento de la salud a ese nivel es esencial para prevenir y minimizar dichos efectos.



BIBLIOGRAFÍA

1. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Migliorati CA, McGuire DB, Hutchins RD, Peterson DE; Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. Updated Clinical practice Guidelines for the Prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007; 109: 820-831.
2. Wong, H. M. (2014). Oral Complications and Management Strategies for Patients Undergoing Cancer Therapy. *The Scientific World Journal* 2014; 581795.
3. Sonis ST. A Biological Approach to Mucositis. *J Support Oncol* 2004; 2: 21-36.
4. López-Castaño F, Oñate-Sánchez RE, Roldán-Chicano R, Cabrerizo-Merino MC. Measurement of secondary mucositis to oncohematologic treatment by means of a different scale. *Med Oral Pathol Oral Circ Bucal* 2005; 10: 412-420.
5. World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. World health organization: 1979 pp. 15-22.
6. Cancer therapy Evaluation Program: Common Toxicity Criteria Version 3.0. DCTD, NCI, NHI, DHHS; 2006
7. Boers-Doets CB, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Ouwerkerk J, Logan RM, Brakenhoff JA, Lacouture ME, Gelderblom H. Oral adverse events associated with tyrosine kinase and mammalian target of rapamycin inhibitors in rena cell carcinoma: a structured literature review. *Oncologist* 2012; 17: 135-144.
8. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, Komaroff E, Nalysnykm L. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003; 66: 253-262.
9. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Nebiyou Bekele B, Raber-Durlacher J, Donnelly JP, Rubenstein EB. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. Pathogenesis, measurements, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer suppl* 2004;100:1995-2025.
10. Lockhart PB, Sonis ST. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. A histologic study. *J Dermatol Surg Oncol* 1981;7:1019-1020.
11. Narayan S, Lehmann J, Coleman MA, Vaughan A, Yang CC, Enepekides D, Farwell, Purdy JA, Laredo G, Nolan K, Pearson FS, Vijayakumar S. Prospective evaluation to establish a dose response for clinical oral mucositis in patients undergoing head-and-neck conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:756-762.
12. Scully C, Sonis ST, Diz PD. Oral mucositis. *Oral Dis* 2006;12:229-230.
13. Scully C, Epstein J, Sonis ST. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy and radiochemotherapy. Part 1. Pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head Neck* 2003;25:1057-1060.
14. Sonis ST. Mucositis. 1. The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol* 2009;45:1015-1020.
15. Karthaus M, Rosenthal C, Ganser A. Prophylaxis and treatment of chemo-and radiotherapy-induced oral mucositis – are there new strategies? *Bone Marrow Transplantat* 1999; 24: 1095-1108.
16. Epstein JB, Tsang AHF, Warkentin D, Ship JA. The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2002;94:39-44.

17. Huber MA, Terezhalmy GT. The medical oncology patient. *Quintessence Int* 2005; 36: 383-402.
18. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56.
19. Wirk B, Wingard JR. Current approaches in antifungal prophylaxis in high risk hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients. *Mycopathologia* 2009; 168: 299-311
20. Toscano N, Holtzclaw D, Hargitai IA, Shumaker N, Richardson H, Naylor G, Marx R. Oral implications of cancer chemotherapy. *JACD* 2009; 1: 51-69.
21. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young JA, Boeckh MJ, Boeckh MA. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1143
22. Madrid C, Bouferrache K, Abarca M, Jaques B, Broome M. Biphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: how to manage cancer patients. *Oral Oncol* 2010; 46: 468-470.
23. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Saiegh G, Guarneri V, Desrouleaux K, Cui J, Adamus A, Gagel RF, Hortobagyi GN. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008; 23:826-836.
24. Qi WX, Tang LN, He AN, Yao Y, Shen Z. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 2013; 18:
25. Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, Wahlin YB, Ohrn KEO, Elting LS, Spijkervet FKL, Brennan MT. Dysgeusia Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Support Care Cancer* 2010; 18: 1081-1087.
26. Steinbach S, Hummel T, Böhner C, Berkoldt S, Hundt W, Kriner M, Heinrich P, Sommer H, Hanusch C, Prechtl A, Schmidt B, Bauerfeind I, Seck K, Jacobs VR, Schmalfeldt B, Harbeck N. Qualitative and quantitative assessment of taste and smell changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer or gynecologic malignancies. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1899-1905.
27. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski C. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy options for preventing and treatment. *CA Cancer J Clin* 2001;51:290-315.
28. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998;34:39-43.
29. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, Miles EA, Miah AB, Newbold K, Tanay M, Adab F, Jefferies SJ, Scrase C, Yap BK, A'Hern RP, Sydenham MA, Emson M, Hall E, PARSPORT trial management group. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 127-136.
30. National Cancer Institute: PDQ® Oral Complications of Chemotherapy and Head/Neck Radiation. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Fecha de última modificación: 11/08/2013. Acceso <24/03/2014>. Disponible en: <http://cancer.gov/cancertopics/pdq/supportive-care/oralcomplications/HealthProfessional>.
31. Madrid C, Abarca M, Bouferrache. Osteoradionecrosis: an update. *Oral Oncol* 2010; 46: 471-474.
32. Bagan JV. *Medicina y Patología Bucal. Medicina Oral SL. Valencia* 2013.
33. Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncol* 2010; 46: 452-456.
34. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 17: CD000978.
35. Hogan R. Implementation of an oral care protocol and its effects on oral mucositis. *J Pediatr Oncol Nurs* 2009; 26: 125-135.
36. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, Elting LS, Fox PC, Cooksley C, Sonis ST. Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. *Cancer* 2004; 100: 2026-2046.
37. McGuire DB, Correa ME, Johnson J, Wienandts P. The role of basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. *Support Care Cancer* 2006; 14: 541-547.
38. Henke M, Alfonsi M, Foa P, Giralt J, Bardet E, Cerezo L, Salzwimmer M, Lizambri R, Emmerson L, Chen MG, Berger D S. Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2815-2920