

Manifestaciones bucales por radioterapia en pacientes geriátricos con cáncer de cabeza y cuello

Oral manifestations due to radiotherapy in geriatric patients with head and neck cancer

Gilda Lucia García Heredia,^I Maritza Osorio Nuñez,^{II} Ivonne Chong Rivas,^I Jorge Juan Marinello Guerrero,^I Diana García del Barco Herrera^{III}

^I Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

^{II} Facultad de Estomatología. La Habana, Cuba.

^{III} Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: los efectos adversos severos son la causa principal de las interrupciones en las sesiones de radioterapia, lo cual repercute negativamente en el beneficio terapéutico esperado de estas intervenciones. Por tanto, la participación del estomatólogo en el diseño y ejecución de los protocolos de tratamiento estomatológico en pacientes con cáncer es tan importante como lo es el esquema de la terapia oncoespecífica. El control de las condiciones bucales desfavorables previo al comienzo del tratamiento constituye un factor de protección y condiciona la continuidad y el éxito terapéutico.

Objetivos: identificar los eventos adversos a consecuencia del tratamiento radioionizante y determinar la relación entre los eventos adversos y las condiciones bucales preexistentes en pacientes geriátricos con cáncer de cabeza y cuello.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal en 72 pacientes geriátricos con cáncer de cabeza y cuello tributarios de radioterapia. Se evaluó el estado de salud bucal previo al inicio del tratamiento y durante este, basado en la guía de criterios comunes de toxicidad. Las variables estudiadas fueron edad, género, sitio topográfico, etapa clínica, estado de salud bucal, severidad de los efectos adversos e interrupciones de la radioterapia. El procesamiento de los datos se realizó utilizando el programa SPSS 11.0 y Epidat.

Resultados: el 67 % de los pacientes estaba comprendido en el grupo etario de 60-69 años, el 70 % eran hombres. El 67 % de todos los pacientes examinados tenían una condición bucal desfavorable y de ellos el 56 % tuvo que interrumpir el tratamiento radioterapéutico. A partir de la sesión de radioterapia número

20 correspondiente a 40 Gy, todos los pacientes presentaron al menos un efecto adverso. Los principales eventos adversos fueron disgeusia, xerostomía y radiomucositis. Se demostró una asociación significativa entre los efectos adversos por radioterapia y el estado desfavorable de las condiciones bucales previo al inicio del tratamiento.

Conclusiones: los resultados indican que la evaluación bucal estomatológica antes, durante y después de la terapia oncoespecífica debe constituir una práctica habitual en la atención de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, pues la interrupción del tratamiento radiante por el agravamiento de los efectos adversos conspira contra la efectividad de esta terapéutica.

Palabras clave: estado bucal; cáncer de cabeza y cuello; efectos adversos de la radioterapia.

ABSTRACT

Introduction: severe adverse effects are the main cause for interrupting radiotherapy sessions, a fact that has a negative repercussion in the therapeutically benefit expected from these interventions. Therefore, the dental surgeon's involvement in designing and practicing these dental management protocols in patients with cancer is so important as the oncospecific therapies scheme. The control of unfavorable oral conditions before treatment is a protection factor and conditions therapeutic continuation and success.

Objectives: to identify adverse events as a result of radioionic treatment and determine the relationship between adverse events and pre-existing oral conditions in geriatric patients with head and neck cancer.

Methods: a descriptive, prospective and longitudinal study was carried out in 72 geriatric patients with head and neck cancer and who were receiving radiotherapy. The oral health status was evaluated right before and during treatment, based on the guidelines of common toxicity criteria. The variables studied were age, gender, topographic site, clinical stage, oral health status, severity of adverse effects and interruptions of radiotherapy. Data processing was performed using the programs SPSS 11.0 and Epidat.

Results: 67 % of the patients were included in the age group of 60-69 years, 70 % were men. 67 % of all examined patients had an oral condition that was unfavorable and, out of these, 56 % had to interrupt the radiotherapeutic treatment. From the radiotherapy session number 20 on, corresponding to 40 Gy, all the patients presented at least one adverse effect. The main adverse events were dysgeusia, xerostomia and radiomucositis. A significant association was proved between the adverse effects of radiotherapy and the unfavorable oral conditions prior to the start of treatment.

Conclusions: the results indicate that oral assessment in dentistry before, during and after oncospecific therapy should be a common practice in the care of patients with head and neck cancer, since the interruption of radiotherapy due to the worsening of adverse effects negatively influence the effectiveness of this therapy.

Keywords: oral state; head and neck cancer; adverse effects of radiotherapy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cabeza y cuello constituye una de las enfermedades más frecuentes que afecta a los adultos mayores.¹⁻³ Los tratamientos de tipo radioionizantes con los cuales se manejan la mayoría de estas neoplasias tienen un impacto positivo en cuanto al control de la enfermedad, pero al mismo tiempo se asocia a numerosos efectos adversos locales en la cavidad bucal y estructuras vecinas.⁴⁻⁶

Las complicaciones asociadas a las radiaciones que con más frecuencia se describen son xerostomía, mucositis, disgeusia e infecciones oportunistas entre otros.⁷

Los efectos adversos por radiaciones en la población geriátrica cubana no se han investigado suficientemente, como tampoco se ha descrito una alternativa profiláctica que pudiera minimizar la aparición de estos. Basado en lo anterior queremos resaltar la importancia de la intervención del estomatólogo en la atención integral del paciente con cáncer, pues es muy común no solo en Cuba, sino de manera general, que se inicie la atención oncológica sin considerar el estado de salud bucal.^{8,9}

Los objetivos de esta investigación fueron identificar los eventos adversos a consecuencia del tratamiento radioionizante en pacientes geriátricos con cáncer de cabeza y determinar la relación entre los eventos adversos y las condiciones bucales preexistentes.

Los objetivos de esta investigación fueron identificar los eventos adversos a consecuencia del tratamiento radioionizante en pacientes geriátricos con cáncer de cabeza y determinar la relación entre los eventos adversos y las condiciones bucales preexistentes.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal, por muestreo aleatorio. Se seleccionaron 72 pacientes de ambos géneros mayores de 60 años. Esta muestra fue seleccionada del universo de 232 pacientes geriátricos con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello sometidos a tratamiento radioionizante en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología en el periodo de abril a octubre de 2009. Los criterios para la selección de la muestra, además de la edad, fueron que los pacientes fueran tributarios de radioterapia, pero vírgenes de ese tipo de tratamiento que la cavidad bucal no tuviese limitación en la apertura, y que los pacientes expresaran su conformidad para participar en este estudio.

El diseño del estudio consistió en una primera consulta estomatológica, previo al inicio del tratamiento radioionizante, donde se realizó interrogatorio y un examen bucal para detectar caries, higiene bucal y condición periodontal. Posteriormente, se realizaron tres evaluaciones, cada una al final de las dosis recibidas de 20 Gy, 40 Gy y 60 Gy, respectivamente. Para la evaluación de los eventos adversos, se realizó una integración de las variables de intensidad, a partir de las Guías de Criterios Comunes de Toxicidad (GCCT).¹⁰ Todos los datos primarios de este estudio se registraron en el cuaderno de recogida de datos.

Entre las variables no demográficas que se estudiaron está el estado de salud bucal, la severidad de los efectos adversos, el momento de las interrupciones en el tratamiento, las etapas clínicas y las localizaciones de las neoplasias. El estado de salud bucal favorable es cuando al examen físico no se detectan caries, ni restos radiculares; y el índice de Rusell es de 0 a 2. El estado de salud bucal desfavorable se refiere a la presencia de caries, restos radiculares, índice de Rusell de 6 a 8, y prótesis dentales desajustadas. La severidad de los efectos adversos se evaluó

considerando la escala I, II, III, IV y V que establecen las GCCT. Las etapas clínicas se corresponden a los estadios definidos por la clasificación internacional tumor, nódulo y metástasis (TNM).

El procesamiento de los datos se realizó utilizando el programa SPSS 11.0 y Epidat. Se realizaron las comparaciones de los porcentajes mediante la prueba de chi cuadrado seguida de la prueba exacta de Fisher. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$. Se realizó la prueba Mc Neman para evaluar la relación entre las condiciones bucales y la suspensión del tratamiento.

En el marco del proceso de consentimiento informado los pacientes que se incluyeron en esta investigación fueron consultados previamente sobre su disposición a participar en esta, explicándoles en qué consistía y el posible beneficio que les aportaría. Todos los pacientes incluidos en este estudio expresaron previamente su disposición mediante la firma del documento establecido para la realización del proceso de consentimiento informado.

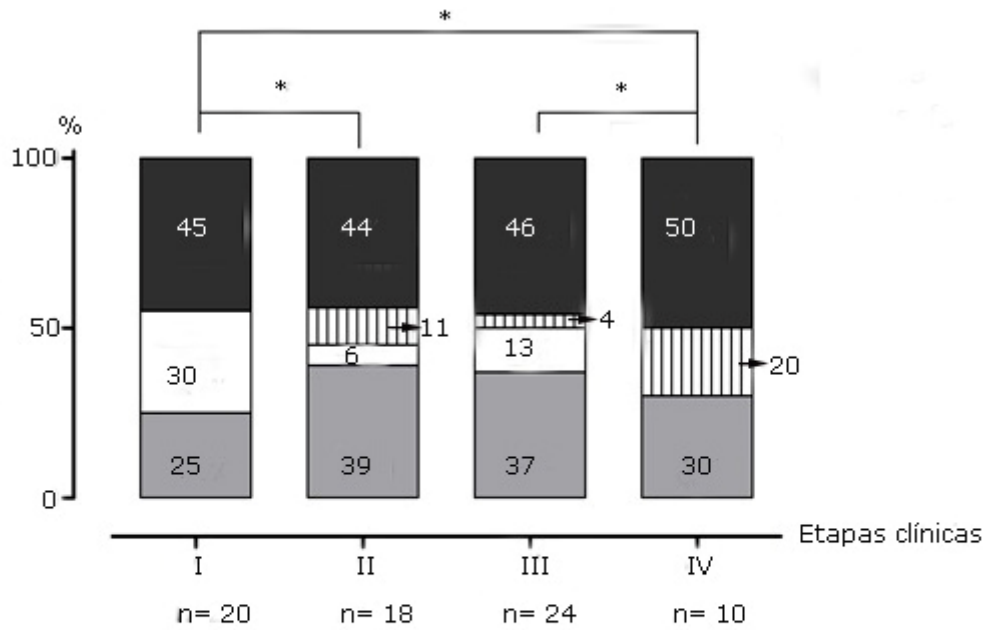
RESULTADOS

En la muestra de población geriátrica estudiada las características sociodemográficas más relevantes fue el predominio del grupo etario correspondiente a 60-69 años (67 %), fundamentalmente de género masculino

En cuanto a la localización topográfica asociada a la etapa clínica en el momento del estudio, se evidenció que los carcinomas en laringe fueron los más frecuentes en todas las etapas clínicas (45, 44, 46 y 50 %, respectivamente). La cavidad bucal también fue un sitio de localización frecuente (25, 39, 37, 30 %, respectivamente), con un predominio de estas lesiones en etapas clínicas II y III (Fig. 1).

Se evidenció que las lesiones en etapa clínica I tenían una localización topográfica diferente a la de las lesiones en las etapas II y IV. En la etapa clínica I no se encontraron lesiones neoplásicas en nasofaringe (Fig. 1).

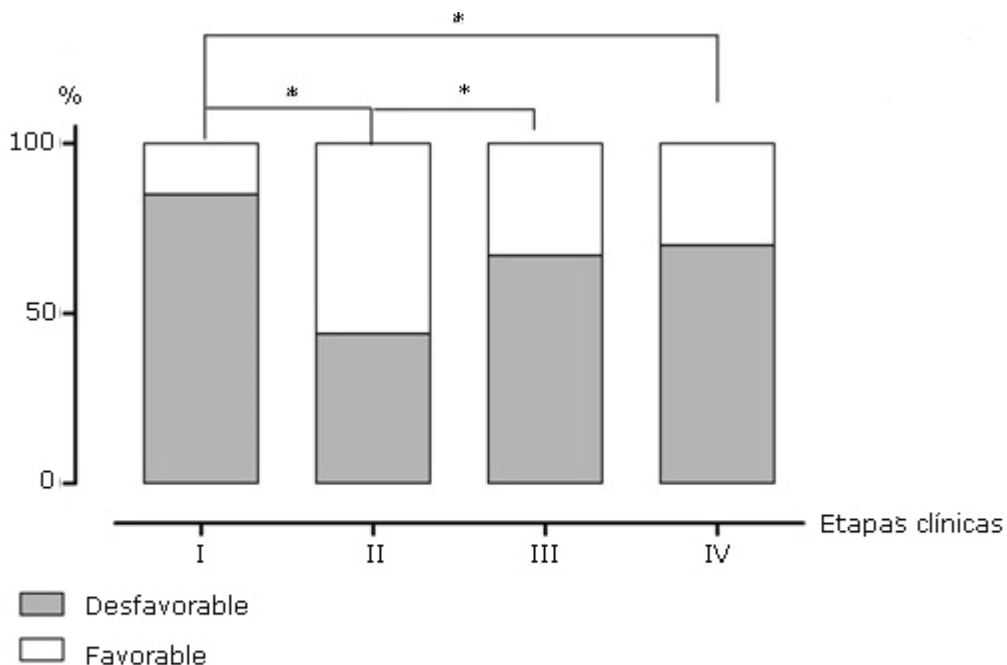
De manera general, el 67 % de los pacientes examinados tenían una condición bucal desfavorable en términos de caries, periodontitis y una higiene bucal deficiente; esta última incluso en aquellos pacientes portadores de prótesis dental. No se demostró una asociación directa entre el estado de salud bucal y las etapas clínicas más severas, pues el 85 % de los pacientes en la etapa inicial de la enfermedad presentaron una condición desfavorable de salud bucal significativamente diferente al resto de los pacientes en etapas más avanzadas (Fig. 2).



Boca
 Nasofaringe
 Mesofaringe
 Laringe

Los asteriscos indican diferencias significativas según la prueba de χ^2 seguida de la prueba exacta de Fisher.

Fig. 1. Localización topográfica de los tumores asociada a las diferentes etapas clínicas.



Los asteriscos indican diferencias significativas según la prueba de χ^2 seguida de la prueba exacta de Fisher.

Fig. 2. Relación del estado de salud bucal y las etapas clínicas en el momento del examen inicial.

En el curso del tratamiento radioionizante, a las 10 sesiones se constataron muy pocos efectos adversos, y según progresaba la dosis de radiaciones, en las sesiones 20 y 30 aproximadamente el 100 % de los pacientes presentó uno o varios efectos secundarios (Fig. 3). De estos, los más frecuentes fueron la disgeusia (96 %), la xerostomía (92 %), radiomucositis (89 %).

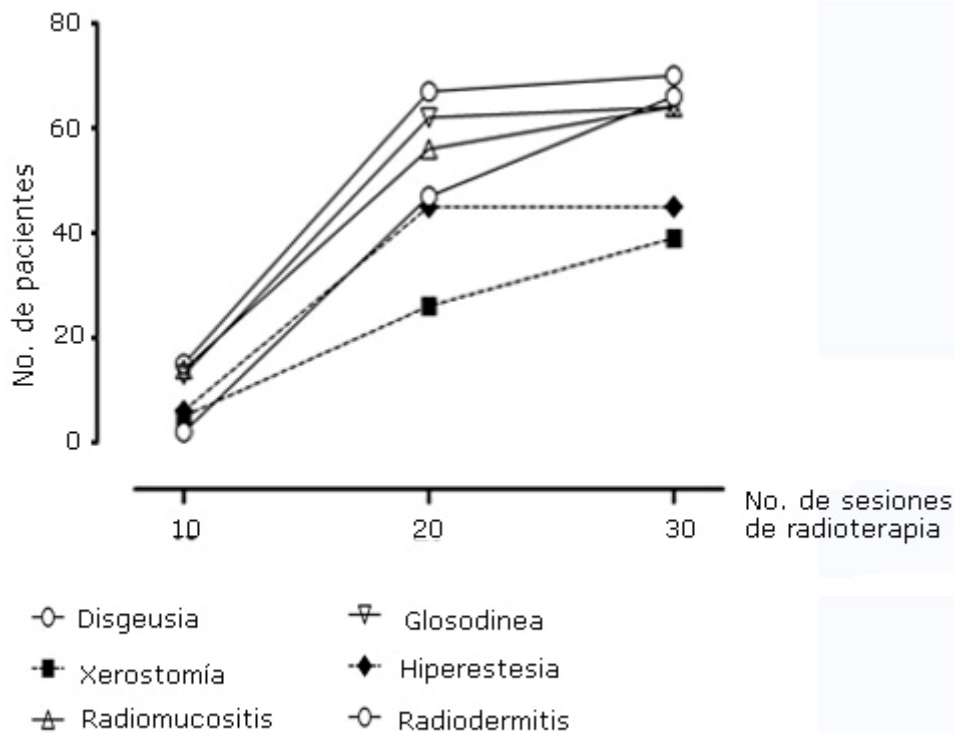


Fig. 3. Frecuencia de aparición de los efectos adversos según el número de sesiones de radioterapia.

El incremento en la severidad y frecuencia de efectos adversos ocurrió alrededor de la sesión 20, en la cual se acumulaba un total de 40 Gy, momento en el que se hizo el segundo corte de seguimiento como establecen las guías de diagnóstico y tratamiento del cáncer de cabeza y cuello.¹¹ Esto implicó una interrupción del tratamiento radioterapéutico en el 56 % de los pacientes. Fue significativo el hecho de que los pacientes que presentaron mayor número y severidad de efectos adversos, fueran aquellos que comenzaron el tratamiento con una condición bucal desfavorable (tabla 1).

Tabla 1. Comparación entre los días de suspensión según condición de salud bucal

Sesiones	Condición salud bucal	Media de los rangos		p*
		Positivos	Negativos	
10	Favorable vs. no favorable	12,00	25,0	0,024*
20	Favorable vs. no favorable	9,0	37,5	0,000*
30	Favorable vs. no favorable	11,50	26,5	0,6

p* valores de probabilidad según la prueba de Wilcoxon Mann Witney.

En aquellos pacientes con condiciones bucales desfavorables, la suspensión del tratamiento radiante fue como promedio de 5 días, con un rango de 14 días. Resultó significativo que en el segundo corte evaluativo de este trabajo, el 69 % de los pacientes poseía una condición bucal desfavorable previo al tratamiento; lo cual permitió demostrar una asociación entre las condiciones bucales preexistentes y la interrupción del tratamiento por efectos adversos (tabla 2).

Tabla 2. Asociación entre el estado bucal y la continuidad del tratamiento

Continuidad del tratamiento	Estado bucal					
	Desfavorable		Favorable		Total	
	no.	%	no.	%	no.	%
No suspendidos	15	46,9	17	53,1	32	44,4
Suspendidos	33	68,8*	7	29,2	40	55,5

*p= 0,000.

*p valores de probabilidad según la prueba de Mc Nemar.

DISCUSIÓN

Lo realizado en el marco de la presente investigación no constituye, hasta el momento, una práctica frecuente en el manejo de estos pacientes en Cuba, porque no es usual la evaluación estomatológica antes, durante y posterior al tratamiento oncoespecífico, el cual constituye la indicación más priorizada. Aun reconociéndose la importancia del manejo estomatológico concomitante con el seguimiento del paciente, existen pocos estudios en que se demuestre una correlación entre el estado de salud bucal previo y la incidencia de interrupciones de la radioterapia por exacerbación de los efectos adversos que produce esta.¹²⁻¹⁴

Los resultados de esta investigación confirman la idea de que el estado desfavorable de salud bucal es común en pacientes de edad avanzada con cáncer de cabeza y cuello, no solo en Cuba sino también en países desarrollados.^{8,14} Este hecho deviene en una alerta en el sentido de que, a pesar de tener un Programa Nacional de Atención Estomatológica dirigido a toda la población, este no interviene de manera eficaz en los problemas de salud bucal de la población de adultos mayores, lo cual se evidencia en los que son remitidos a los servicios de Oncología.

Las complicaciones bucales concomitantes al manejo del cáncer con radioterapia hacen que el mantenimiento de la salud bucal sea un desafío permanente para los estomatólogos y también para todo el equipo multidisciplinar que atiende a los pacientes con cáncer en cabeza y cuello.^{15,16} En este trabajo no solo se identificaron los principales eventos adversos asociados al tratamiento radioionizante en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, sino también se demostró una asociación entre las condiciones bucales desfavorables preexistentes con la severidad de los efectos adversos provocados por la radioterapia, y se expuso además cómo esto fue causa de interrupciones en el tratamiento oncológico. Adicionalmente, y no menos importante, es necesario resaltar que al identificar y controlar los efectos adversos en el complejo bucal, el estomatólogo contribuye a incrementar la calidad de vida en los pacientes con cáncer.^{9,17}

La importancia de los indicadores del estado de salud bucal, en particular la enfermedad periodontal, no solo constituye factores contrarios al éxito de la terapia oncológica sino que también se consideran como factores de riesgos predisponentes al propio origen del carcinoma escamoso.¹⁸⁻²⁰

La comunidad científica relacionada con la temática acepta claramente que la severidad de los efectos adversos depende de la intensidad y de las dosis de las radiaciones;²¹ sin embargo, al estado de salud bucal desfavorable no se le atribuye completamente su papel como un factor potenciador de los efectos adversos inducidos por las radiaciones.

La cavidad oral es el hábitat fisiológico de más de un millón de bacterias.²² Cuando el estado bucal es desfavorable, la infección crónica en términos de periodontitis o caries produce una disbiosis de la microbiota oral y esto tiene un impacto sistémico negativo en el sistema inmune.^{23,24} En los pacientes con cáncer el sistema inmune generalmente está muy comprometido,²⁵ por lo que el estado bucal desfavorable contribuye significativamente al deterioro del sistema inmune, y esto a su vez es un factor determinante de la poca respuesta al tratamiento radioterapéutico.²⁶

Los efectos adversos asociados a la terapia radioionizante encontrados en este estudio coinciden también con lo que se describe por otros autores,^{7,13} e igualmente se relaciona la interrupción de los tratamientos oncoespecíficos con la severidad de estos efectos adversos.²⁷ La suspensión del tratamiento radiante por el agravamiento de los efectos conspira contra la efectividad de esta terapéutica. Por tanto, lo demostrado por nuestro grupo acerca de la asociación entre el estado de salud bucal y la severidad de los efectos adversos, que condiciona la continuidad o no de un tratamiento radioionizante, además de confirmar lo sugerido por otros autores,¹² constituye una pauta para implementar y garantizar que la evaluación bucal estomatológica antes, durante y después de la terapia oncoespecífica sea una práctica habitual.

Desde el punto de vista epidemiológico, las variables sociodemográficas de la población estudiada se asemejan a las descritas en contextos similares.^{8,28} El predominio del género masculino coincide con el comportamiento descrito por otros autores.^{29,30}

En cuanto a la etapa clínica más frecuente encontrada en este estudio, estadio III, es notable que a pesar del alcance nacional del Programa de Detección del Cáncer Bucal, que contempla el examen del complejo bucal en toda la población y de la tercera edad, no predominaran en este estudio pacientes en estadios I y II.

Teniendo en consideración que existen datos limitados sobre el reporte de los efectos adversos asociados no solo a las radiaciones, sino también a la quimioterapia, en los pacientes geriátricos con cáncer de cabeza y cuello, y que estos efectos adversos se relacionan con el estado de salud bucal preexistente, es importante la continuidad de investigaciones similares a la realizada en el presente estudio, las cuales permitan disponer de registros institucionales y sobre todo faciliten instaurar alternativas que retarden la aparición de estos eventos adversos para poder concluir la terapia oncoespecífica y con ello lograr el beneficio terapéutico deseado.

En la muestra de pacientes geriátricos con cáncer de cabeza y cuello, estudiados en la presente investigación los efectos adversos más frecuentes debido a la radioterapia fueron disgeusia, xerostomía y radiomucositis. Además, se demostró una asociación significativa entre el estado de salud bucal desfavorable previo al inicio del tratamiento oncoespecífico y las interrupciones en las sesiones de

radioterapia. Los resultados de este trabajo indican que la evaluación bucal estomatológica antes, durante y después de la terapia oncoespecífica debe constituir una práctica habitual en la atención de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, pues la interrupción del tratamiento radiante por el agravamiento de los efectos adversos conspira contra la efectividad de esta terapéutica.

Agradecimientos

Los autores agradecen la contribución académica y metodológica de la Profesora Dra. Josefa Dolores Miranda Tarragó en la conducción del trabajo de investigación del presente manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no existir conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gogarty DS, Shuman A, O'Sullivan EM, Sheahan P, Kinsella J, Timon C, et al. Conceiving a national head and neck cancer screening programme. *J Laryngol Otol*. 2016 Jan; 130(1):8-14.
2. Tataru D, Mak V, Simo R, Davies EA, Gallagher JE. Trends in the epidemiology of head and neck cancer in London. *Clin Otolaryngol*. 2017;42:104–14. doi: 10.1111/coa.12673.
3. Guntinas-Lichius O, Wendt TG, Kornetzky N, Buentzel J, Esser D, Boger D, et al. Trends in epidemiology and treatment and outcome for head and neck cancer: a population-based long-term analysis from 1996 to 2011 of the Thuringian cancer registry. *Oral Oncol*. 2014 Dec; 50(12):1157-64.
4. Bolling T, Weege J, Eich HT, Timmermann B, Meyer FM, Rube C, et al. Acute and late side effects to salivary glands and oral mucosa after head and neck radiotherapy in children and adolescents. Results of the "Registry for the evaluation of side effects after radiotherapy in childhood and adolescence". *Head Neck* 2015 Aug; 37(8): 1137-41.
5. Ruhlmann CH, Iversen TZ, Okera M, Muhic A, Kristensen G, Feyer P, et al. Multinational study exploring patients' perceptions of side-effects induced by chemo-radiotherapy. *Radiother Oncol* 2015 Nov; 117(2): 333-7.
6. De Santis, V, Bossi P, Sanguineti G, Trippa F, Ferrari D, Bacigalupo A, et al. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus statements. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Apr; 100: 147-66.
7. Bressan V, Stevanin S, Bianchi M, Aleo G, Bagnasco A, Sasso L. The effects of swallowing disorders, dysgeusia, oral mucositis and xerostomia on nutritional

status, oral intake and weight loss in head and neck cancer patients: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2016 Mar 14; 45: 105-19.

8. Bertl K, Loidl S, Kotowski U, Heiduschka G, Thurnher D, Stavropoulos A, et al. Oral health status and dental care behaviours of head and neck cancer patients: a cross-sectional study in an Austrian tertiary hospital. *Clin Oral Investig.* 2015 Oct 10. doi: 10.1007/s00784-015-1618-x.

9. Shavi GR, Thakur B, Bhambal A, Jain S, Singh V, Shukla A. Oral Health Related Quality of Life in Patients of Head and Neck Cancer Attending Cancer Hospital of Bhopal City, India. *J Int Oral Health* 2015 Aug; 7(8): 21-7.

10. Criterios comunes de toxicidad. Versión 3.0. 2006 [citado 23 Jun 2016]. Disponible en: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf

11. Colectivo de autores del servicio de cáncer de cabeza y cuello del INOR, MINSAP. Manual de organización y procedimientos. Guías de diagnóstico y tratamiento para el cáncer de cabeza y cuello. La Habana: MINSAP; 2010.

12. Lockhart PB, Clark J. Pretherapy dental status of patients with malignant conditions of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994 Mar; 77(3): 236-41.

13. Jham BC, Reis PM, Miranda EL, Lopes RC, Carvalho AL, Scheper MA, et al. Oral health status of 207 head and neck cancer patients before, during and after radiotherapy. *Clin Oral Investig.* 2008 Mar; 12(1): 19-24.

14. Critchlow SB, Morgan C, Leung T. The oral health status of pre-treatment head and neck cancer patients. *Br Dent J* 2014 Jan; 216(1): E1.

15. McCaul LK. Oral and dental management for head and neck cancer patients treated by chemotherapy and radiotherapy. *Dent Update* 2012 Mar; 39(2): 135-40.

16. Moore S, Burke MC, Fenlon MR, Banerjee A. The role of the general dental practitioner in managing the oral care of head and neck oncology patients. *Dent Update.* 2012 Dec; 39(10): 694-702.

17. Parliament MB, Scrimger RA, Anderson SG, Kurien EC, Thompson HK, Field GC, et al. Preservation of oral health-related quality of life and salivary flow rates after inverse-planned intensity- modulated radiotherapy (IMRT) for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Mar 1; 58(3): 663-73.

18. Divaris K, Olshan AF, Smith J, Bell ME, Weissler MC, Funkhouser WK, et al. Oral health and risk for head and neck squamous cell carcinoma: the Carolina Head and Neck Cancer Study. *Cancer Causes Control* 2010 Apr; 21(4): 567-75.

19. Ahrens W, Pohlman H, Foraita R, Nelis M, Lagiou P, Lagiou A, et al. Oral health, dental care and mouthwash associated with upper aerodigestive tract cancer risk in Europe: the ARCAGE study. *Oral Oncol* 2014 Jun; 50(6): 616-25.

20. McQuistan MR, Qasim A, Shao C, Straub-Morarend CL, Macek MD. Oral health knowledge among elderly patients. *J Am Dent Assoc.* 2015 Jan; 146(1): 17-26.

21. Narayan S, Lehmann J, Coleman MA, Vaughan A, Yang CC, Enepekides D, et al. 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 Nov 1; 72(3): 756-62.
22. Kumar PS. Oral microbiota and systemic disease. *Anaerobe*. 2013 Dec; 24: 90-3.
23. Blasco-Baque V, Garidou L, Pomie C, Escoula Q, Loubieres P, Le Gall-David S, et al. Periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis* drives periodontal microbiota dysbiosis and insulin resistance via an impaired adaptive immune response. *Gut*. 2016 Feb 2; -gutjnl-2015-309897. 2017 May; 66(5): 872-0...85. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309897.
24. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol* 2015 Jan; 15(1): 30-44.
25. Finn OJ. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol*. 2012 Sep; 23(Suppl 8): viii6-viii9.
26. Mendes F, Domingues C, Rodrigues-Santos P, Abrantes AM, Goncalves AC, Estrela J, et al. The role of immune system exhaustion on cancer cell escape and anti-tumor immune induction after irradiation. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Apr; 1865(2): 168-75.
27. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. 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 Mar; 66(3): 253-62.
28. Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015 Jul; 24(3): 379-96.
29. Dilling TJ, Bae K, Paulus R, Watkins-Bruner D, Garden AS, Forastiere A, et al. Impact of gender, partner status, and race on locoregional failure and overall survival in head and neck cancer patients in three radiation therapy oncology group trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 1; 81(3): e101-e109.
30. Curado MP, Hashibe M. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol*. 2009 May; 21(3): 194-200.

Recibido: 5 de agosto de 2016.

Aprobado: 11 de julio de 2017.

Diana García del Barco Herrera. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba. Correo electrónico: diana.garcia@cigb.edu.cu