

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIVISION DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MEDICA

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA

**FACTORES PRONÓSTICOS EN CARCINOMA EPIDERMOIDE DE
CABEZA Y CUELLO, EXPERIENCIA DEL HOSPITAL DE
ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN:

ONCOLOGIA MEDICA

PRESENTA:

CELIA BEATRIZ FLORES DE LA TORRE

ASESOR CLINICO: Dr. Francisco J. Gallegos Hernández. Jefe del Servicio de Cabeza y Cuello del Hospital de Oncología del CMN, Siglo XXI.

ASESOR METODOLOGICO: Dra. Dulce María Hernández Hernández. Unidad de Investigación en Enfermedades Oncológicas, UIMEO, Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI.

MEXICO, D.F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR MARCOS GUTIÉRREZ DE LA BARRERA
DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANAZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SIGLO XXI

DR FRANCISCO J. GALLEGOS HERNANDEZ
JEFE DEL SERVICIO DE CABEZA Y CUELLO
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SIGLO XXI

DRA DULCE M. HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS, UIMEO
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SIGLO XXI

DRA. CELIA B FLORES DE LA TORRE
RESIDENTE DE ONCOLOGÍA MÉDICA
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SIGLO XXI

DEDICATORIAS

A mi esposo: Por llegar a mí vida, siendo un gran apoyo, como esposo, compañero, amigo, en fin por todo lo que representa él mismo y hacia conmigo.

A mis padres: Los cuales me han brindado todo el apoyo y cariño, en cada momento de mí vida.

A Rosalia: Por la amiga que encuentre en ella y la paciencia que ha tenido hacia conmigo.

ÍNDICE

INTRODUCCION

ANTECEDENTES

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

JUSTIFICACION

OBJETIVOS

MATERIAL Y MÉTODOS

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

RESULTADOS

DISCUSION

CONCLUSIONES

TABLAS Y GRÁFICAS

BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCIÓN.

Los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello representan el 10.2% de todas las neoplasias malignas reportadas en el mundo. (1) En Estados Unidos la incidencia de cáncer de cabeza y cuello es alrededor del 4 al 5%, y el 2% de todas las muertes por cáncer (2). Aproximadamente se notifican 72,000 casos nuevos en hombres y 29 000 casos en mujeres por año, observando una razón de 2.5 casos en hombres en relación a los presentados en mujeres (1). La edad media es a los 60 años, y la incidencia incrementa con la edad. En México, el carcinoma epidermoide originado en (C y C) representa aproximadamente el 5% de todas las neoplasias y la cavidad oral es el sitio más frecuentemente afectado(3). El Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de la Dirección General de Epidemiología, de la Secretaría de Salud de México, en el año 2002 reportó una morbilidad por carcinomas de cabeza y cuello de 2619 y una mortalidad de 1844 (4). La presentación clínica al diagnóstico es aproximadamente del 34% como enfermedad local, del 46% como localmente avanzado y del 10% como enfermedad metastásica (5).

El carcinoma de células escamosas es la variante histológica más común, y representa el 85 al 95% (5, 6).

La clasificación de TNM es empleada para la estadificación de los carcinomas de cabeza y cuello (Tabla 1 y 2) (7).

RESUMEN

Objetivo General.

Determinar factores pronosticos en la sobrevida de pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (C y C).

Diseño. Cohorte prolectiva.

Población de Estudio. Pacientes referidos al Hospital de Oncología, con diagnóstico histopatológico de carcinoma de células escamosas invasor primario, tratadas en el Servicio de Cabeza y Cuello de agosto del 2003 a julio del 2007.

Lugar de Estudio. Hospital de Oncología. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Mediciones. VARIABLES DE ESTUDIO: V. Dependiente: Tiempo de sobrevida. V. Independientes: factores clínicos: Localización tumoral, TNM, etapa clínica, diagnóstico histopatológico, ECOG, Tipo de Tratamiento, infección por Virus de Papiloma Humano. Otras variables: edad, sexo, tabaquismo, alcoholismo y tiempo al diagnostico. La información fue obtenida a través de la revisión del expediente físico y electrónico. La muestra para la identificación de VPH fue a través de biopsia de tejido tumoral realizado en el momento del diagnóstico y la tipificación se realizó por PCR en el laboratorio de Biología Molecular de la UIMEO.

Análisis. Se realizó análisis descriptivo a través de frecuencias simples, medidas de tendencia central y dispersión, de acuerdo al tipo de variables. El tiempo máximo de seguimiento fue de 48 meses. Para el análisis de la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad, fueron estimados por el método de Kaplan-Meier. Se realizó análisis descriptivo para sobrevida con Kaplan-Meier y Regresión de Cox para obtener riesgos ajustados, con un intervalo de confianza del 95%.

Resultados. Se captaron 179 pacientes 119 (66.5%) del sexo masculino; promedio de edad 64 años. El 33% de los tumores se localizaron en la laringe, el 22.9% en lengua, piso de boca y paladar 11.2%. La tasa de mortalidad cruda fue de 46.4%. Los factores asociados con el tiempo de sobrevida fueron: ECOG (RR=11.3; 2.6-48)., etapa clínica (RR=7.8; 1.7-34), (RR=4.8; 1.7-13.3), edad mayor a 70 años (RR=3.5, 1.4-8.5), tratamiento no quirúrgico (RR=2.3; 1.4-3.8). La mediana de sobrevida para pacientes positivos a VPH16, o negativas fue de 22 meses vs 28 m para los positivos a VPH otros tipos.

Conclusiones. La etapa clínica relacionada con tamaño tumoral y afección ganglionar fue uno de los principales factores pronosticos para pacientes con VADS, sin embargo en esta serie el ECOG fue el factor pronóstico mas relevante. La presencia de Virus de papiloma humano no mostro una asociación significativa con la sobrevida de los pacientes.

Palabras clave. Cancer de cabeza y cuello, virus del papiloma humano (VPH), estado funcional (ECOG), sobrevida, supervivencia, etapa clínica.

ANTECEDENTES

FACTORES DE RIESGO

Diversos mecanismos han sido implicados en la génesis de los tumores originados en el epitelio de C y C, el tabaquismo y la ingesta de alcohol son los dos más conocidos y directamente asociados (8); observando que el tabaquismo incrementa el riesgo de 5 a 25 veces más, y esta asociado al género, raza, duración e intensidad del mismo, el consumo inmoderado del alcohol incrementa el riesgo de cáncer de cabeza y cuello, principalmente de orofaringe e hipofaringe hasta seis veces más en relación con los no bebedores (8-10) .

Del 2 al 6% se incrementa el riesgo cada año de presentación de segundas neoplasias, particularmente si los pacientes continúan fumando, los sitios más comunes son: pulmón, cabeza y cuello, o esófago, representando el factor de mayor riesgo para mortalidad (10-11).

Sin embargo, otros factores como cambios genéticos y virus, también se han relacionado con el carcinoma epidermoide del área de cabeza y cuello. Al menos dos tipos diferentes de virus están estrechamente implicados en la promoción neoplásica en pacientes con cáncer de C y C: el Epstein-Barr y el virus del papiloma humano (8-12).

Aproximadamente del 60-65% de los pacientes con cáncer de C y C, pueden ser curados con cirugía y/o radioterapia. En etapas tempranas (I-II), la enfermedad es tratada con una sola modalidad (cirugía o radioterapia), en contraste con la enfermedad avanzada (III-IV), en la cual se requiere más de una modalidad de

tratamiento (cirugía/radioterapia, quimioterapia/radioterapia), con un rango de curación de menos del 30%, con un alta morbilidad.

Por lo tanto, lo más importante del tratamiento en el cáncer de cabeza y cuello avanzado es incrementar la sobrevida y minimizar las secuelas terapéuticas.

La integración de la quimioterapia al tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, ha demostrado ser útil para preservación orgánica, en carcinoma localizado en laringe e hipofaringe, y para incrementar la sobrevida en pacientes con enfermedad loco-regionalmente avanzada o no resecable, tratados junto con radioterapia (13).

FACTORES PRONÓSTICOS

La mortalidad en los pacientes con diagnóstico de cáncer de C y C, principalmente esta condicionada por la recurrencia local y/o regional, alrededor del 18% de las recurrencias se presentan a los 2 años de haber concluido el tratamiento.

Hay múltiples factores pronósticos, dentro de los cuales se encuentran: el estado funcional (ECOG), sitio primario del tumor, afección ganglionar e infección por el virus del papiloma humano (VPH).

Estado ganglionar (N): Es probable el factor más importante, en él influyen el tamaño de los ganglios metastásicos, si son uni o bilaterales, la presencia o no de infiltración tumoral capsular y el número de ganglios afectados, disminuyendo la supervivencia en un 50%, en comparación con los pacientes que no tienen metástasis ganglionares. Así mismo el estado ganglionar incrementa el riesgo de metástasis a distancia, de 10% en N0-N1 vs del 30% en N2-N3.

Tamaño del tumor (T): Esta directamente con la respuesta a tratamiento en cualquiera de las modalidades (cirugía, quimioterapia y radioterapia). Además se ha observado que en pacientes que presentan T0-T3, el riesgo de recurrencia es alrededor de 3.2%, comparado a los T4 el cual es del 27%.

Sitio afectado La localización del tumor primario es fundamental, ya que determinan el factor de crecimiento de los carcinomas de C y C. Mientras que los tumores de cavidad oral y laringe glótica, crecen localmente, los carcinomas localizados en supraglotis, hipofaringe y nasofaringe invaden estructuras vecinas con mayor facilidad y presentan adenopatías metastásicas tempranamente y con mayor facilidad.

Estado funcional (ECOG) El cual esta condicionado por el estado nutricional, la pérdida ponderal y comorbilidades, afectando directamente a la tolerancia y morbilidad de los tratamientos, por lo que no se considera determinante.

Infección por virus del papiloma humano (VPH) . La detección del VPH se ha implicado de manera importante, tanto en el diagnóstico, pronóstico y prevención en cánceres de C y C. El mecanismo por el cual el virus induce la neoplasia en C y C no ha sido del todo aclarado; se sabe que en genitales, donde el número de copias virales es alto, la sobreexpresión de dos genes del VPH (E6/7) se asocia a la inducción viral de carcinomas; sin embargo en tracto respiratorio y digestivo alto el número de copias es considerablemente menor, por lo que tal vez deban interactuar otros co-carcinógenos como el alcohol y el tabaco (14-15). La frecuencia reportada en la que el ADN del VPH ha sido identificada en CCE de cabeza y cuello ha variado ampliamente (2-76%) dependiendo, en parte en el tipo de prueba usada para la detección de este virus (hibridización por southern blot, por reacción en cadena de polimerasa o hibridación in situ) y la fuente del material tumoral analizado (tejido en parafina, o tejido congelado) (16).

En algunos tipos de cánceres de cabeza y cuello, parece haber variaciones geográficas en la detección de VPH. Por ejemplo, la frecuencia de VPH identificada en carcinoma de esófago en China (17-18), fue mucho mayor que en la mayoría de la series Europeas y Americanas (19-21).

Hay evidencia suficiente que vincula al VPH con la carcinogénesis en C y C; se ha encontrado a éste virus en tumores primarios de amígdala (22-26), laringe (27), hipofaringe, cavidad oral, lengua, nasofaringe (28-30), en líneas celulares derivadas de una variedad de carcinomas de cabeza y cuello (31) y en papilomas

invertidos que han progresado a CCE (32). Los ganglios metastásicos (39,40) también se ha mostrado que contienen ADN del mismo tipo de VPH del tumor primario, apoyando el involucro del VPH en el desarrollo de CCE.

El valor de la infección de VPH como factor pronóstico, ha sido reportada, los pacientes que son positivos a la infección por VPH tienen una reducción de riesgo de mortalidad del 60% al 80%, comparados a los que son negativos a VPH. La razón en el incremento en la sobrevida de estos pacientes no es clara, sugiriendo que la inmunidad a los antígenos virales y la ausencia de campo de cancerización (en pacientes no fumadores), confieren una respuesta apoptótica intacta, con una mayor respuesta a radioterapia y quimioterapia.

Sin embargo hasta este momento el factor pronóstico más importante, sigue siendo la etapa clínica, en forma inversamente proporcional a la sobrevida global, es decir, en los pacientes con etapas tempranas (I-II) la sobrevida a 5 años es mayor al 80% , mientras en etapas tardías (III-IV) es menor del 40 %.

Planteamiento del problema

La identificación de factores pronósticos son determinantes para predecir la respuesta a tratamiento, patrón de crecimiento, recaída y sobrevida global, siendo el más importante la presencia de ganglios al diagnóstico. Así mismo la determinación específica del Virus del Papiloma Humano de alto riesgo en pacientes con cáncer invasor en C y C es un factor considerado por algunos autores determinante para la respuesta con radioterapia y quimioterapia, pero también se han encontrado resultados que contradicen tal asociación. En población mexicana pocos estudios han sido realizados para el estudio del VPH (34), donde se ha demostrado que puede existir un subgrupo poblacional con mayor susceptibilidad a la infección. Sin embargo en otras patologías, donde la infección por VPH es controversial, como es el caso de los carcinomas epiteliales en C y C, no se cuenta con información en nuestro medio. Además que no se conoce el impacto de los factores pronósticos y sí hay o no relación con la respuesta a tratamiento y la infección por VPH. En nuestro hospital no se realiza en forma rutinaria, como parte de la atención asistencial la determinación del tipo específico de la infección por VPH, pero sí se tiene un resultado en el diagnóstico histopatológico que orienta a la presencia o sospecha de infección, y conocemos cuales son los factores pronósticos en pacientes con cáncer de C y C (35).

Por lo anterior nos interesa contestar la siguiente pregunta:

¿La etapa clínica, ECOG, el tipo de tratamiento e infección por VPH, influye en la respuesta al tratamiento carcinoma de células escamosas en C y C en pacientes atendidos en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS?

JUSTIFICACIÓN

La identificación de los factores pronósticos que influyen tanto en la recurrencia, la respuesta a tratamiento y la sobrevida global en nuestros pacientes permitirá realizar comparaciones con los reportados en otras poblaciones dentro de nuestro país como en otros lugares similares (latinoamérica) y diferentes al nuestro (europeos y asiáticos). Estos resultados permitirán llevar a cabo una selección adecuada de los pacientes con peor pronóstico y por lo tanto un manejo multidisciplinario. Así mismo se puede generar hipótesis acerca de diferencias raciales en la susceptibilidad a la infección de subtipos específicos de VPH en población mexicana. Teniendo implicación la presencia de infección por VPH para la prevención y el seguimiento de carcinomas de C y C.

OBJETIVO GENERAL

Identificar factores pronósticos en pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello (C y C).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Identificar la frecuencia de infección del virus del papiloma humano y el subtipo más comun.
- 2) Determinar sí el estado funcional, etapa clínica, localización del tumor primario, diagnostico histopatológico, tratamiento empleado, pérdida de peso e infección del virus del papiloma humano, influyen directamente en sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.
- 3) Determinar sobrevida libre de enfermedad.
- 4.) Determinar sobrevida global.

METODOLOGÍA

Lugar de estudio: Hospital de Oncología de tercer nivel de atención médica perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social.

Tipo de diseño: cohorte prolectiva

Período de estudio: agosto del 2003 a julio del 2007.

Población de estudio: Pacientes referidos al Hospital de Oncología con diagnóstico histopatológico de carcinoma de células escamosas invasor tratados en el Servicio de Cabeza y Cuello.

Criterios de Inclusión

- a) Pacientes con diagnóstico de certeza de carcinoma de células escamosas invasor obtenido mediante estudio histopatológico de tumores originados en: cavidad oral (mucosa oral, piso de la boca, lengua anterior, reborde alveolar trígono retromolar y paladar duro), orofaringe (amígdala palatina, paladar blando, base de lengua y paredes posterior y laterales de faringe), nasofaringe, laringe, hipofaringe y esófago cervical.
- b) Mayores de 18 años.
- c) Cualquier género.
- d) Derechohabientes del IMSS

Criterios de exclusión:

- a) Pacientes sometidos a tratamiento previo con quimioterapia o radioterapia.
- b) Pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico inicial fuera del Hospital de Oncología que hayan sido enviados a tratamiento adyuvante.
- c) En quienes no se pueda realizar la determinación de virus de papiloma humano.
- d) Pacientes con carcinoma de células escamosas recurrente al inicio del estudio.

Criterios de eliminación:

- a) Que tengan otra neoplasia maligna asociada.
- b) Que tengan un cáncer distinto a carcinoma de células escamosas.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de muestra fue calculado teniendo en cuenta los valores aceptados de nivel de confianza (95%) y poder de la prueba (80%). Para estimar una probabilidad de encontrar el 30% de mortalidad en etapas tempranas en relación a la mortalidad esperada en etapas tardías, se estimó un tamaño de 123 pacientes. La muestra fue estimada en el paquete estadístico EPIINFO 2000 v. 1.1.

VARIABLES DE ESTUDIO:

V. Dependiente.

Tiempo de sobrevida.

Sobrevida libre de recurrencia: tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la recurrencia a cualquier sitio.

Sobrevida global: tiempo que transcurre a partir del diagnóstico hasta la muerte secundaria a cualquier causa.

V. Independiente.

Factores clínicos: Localización tumoral; TNM, etapa clínica, diagnóstico histopatológico, ECOG, tipo de tratamiento, pérdida de peso e infección por Virus de Papiloma Humano.

Otras variables: edad, sexo, tabaquismo, alcoholismo y tiempo al diagnóstico.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se revisaron los expedientes clínicos de las pacientes para corroborar el estadio clínico de cáncer y obtener los resultados del estudio histopatológico, así como las otras variables de interés.

Los datos clínicos fueron obtenidos por el médico responsable y obtenidos directamente del seguimiento clínico vertido en los expedientes.

Virus del Papiloma Humano.

Las muestras consisten en biopsias y células exfoliadas de pacientes con diagnóstico de diferentes tipos de Cáncer de las Vías Aerodigestivas Superiores, y también de controles.

Extracción de DNA

Se toman 500 μ l de las muestras de células exfoliadas colocadas anteriormente en medio de transporte (DIGENE). Se les agregan 50 μ l de proteinasa K (20mg/ml) y se incuban a 55° C por 2 horas. Las biopsias se cortan en pedazos pequeños y se les agregan 100 μ l de proteinasa K, se incuban a 55° C toda la noche.

Se extrae el DNA por el método de Salting Out (Miller, Dykes y Polesky, 1988) con algunas variaciones, se agrega NaCl 5M a cada una de las muestras y se mezclan, se precipita el DNA con Etanol 100% y finalmente se hacen varios lavados con Etanol al 70%.

Amplificación y Secuenciación

Para corroborar la integridad del DNA obtenido, se utilizan primers que amplifican un fragmento del gen β -globina.

La presencia del virus se determina por medio de la amplificación por PCR con los primers consenso MY09/MY11 y GP5+/GP6+, que amplifican una región del gen L1 de varios tipos diferentes de HPV (de Roda Husman et al., 1995; Bauer, et al. 1992). 5 μ l de cada uno de los productos de PCR se corren en gel de Agarosa al 2%, para comprobar los resultados.

El producto de PCR de las muestras que dieron positivas a las pruebas anteriores se limpian con el QIAquick PCR Purification kit (QUIAGEN) y se secuencian directamente para determinar el tipo de HPV.

ANÁLISIS DE DATOS

La captura de la información se realizó en una base de datos con el paquete SPSS, en una computadora personal. Para la estadística descriptiva se empleó análisis univariado, obteniendo frecuencias, medias, desviación estándar y medianas. Para comparación de medias se utilizó la prueba de T para muestras independientes y para variables cualitativas, estadística no paramétrica con Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher, calculando los respectivos intervalos de confianza al 95%. Se realizó análisis descriptivo para supervivencia con Kaplan-Meier y Regresión de Cox para obtener riesgos ajustados, con un intervalo de confianza del 95%

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se basa en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la 18° Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la 29° Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, Octubre 1983; 35° Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, Octubre 1983; 41° Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989; 49° Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52° Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Recursos humanos: Médicos, enfermeras, residentes, personal de archivo, técnicos.

Recursos materiales: Expedientes clínicos.

RESULTADOS

Se captaron un total de 179 casos con diagnóstico de carcinoma de cabeza y cuello (C y C), en el periodo de agosto del 2003 hasta julio del 2007.

La edad promedio fue de 64.5 ± 12.7 años, sin observar diferencias entre hombres y mujeres ($p=0.3$). La relación entre pacientes del sexo masculino y femenino fue de 2:1 (119:60). Las principales localizaciones de la lesión tumoral se describen en la tabla 3; el número de casos en piso de la boca fueron 8, mientras que para paladar duro se presentaron 12, once casos fueron de orofaringe y cuatro de amígdala, de trigono retromolar y carrillos fueron seis para cada uno. Estas tres agrupaciones si hicieron con el fin de disminuir las comparaciones y debido a que entre ellos no se mostró diferencias en la sobrevida global. (Gráfico 1).

En la tabla 4 se presentan algunas de las variables de tipo cuantitativo, describiendo las medias y su variabilidad de forma comparativa entre los grupos diagnósticos. No se observaron diferencias en cuanto a la edad, el tiempo promedio transcurrido entre la percepción del paciente del inicio de síntomas clínicos y el diagnóstico fue de 7.7 meses, sin embargo la mediana fue de tres meses. El seguimiento promedio de las pacientes fue de 19 meses, con un intervalo desde un mes hasta 48 meses, dependiendo del momento en que se presentaba la defunción o finalizaba el seguimiento.

En cuanto a la edad de presentación de los pacientes con carcinoma de C y C de acuerdo a la localización del tumor fue más frecuente en menores de 50 años ($p < 0.001$), así como en el género masculino ($p = 0.002$), en todos los pacientes independientemente de el sitio primario de neoplasia el tabaquismo estuvo presente de manera significativa ($p = 0.003$), Tabla 4.

De acuerdo al tamaño tumoral y afección ganglionar, así como el tipo de tratamiento mostraron diferencias significativas de acuerdo a la localización de la neoplasia ($p = 0.016$, $p = 0.018$ y $p < 0.001$ respectivamente) (Tabla 5) (Gráficos 7-9)

Factores pronósticos

No se mostró diferencias en la sobrevida global respecto al género, el antecedente de tabaquismo, alcoholismo, antecedentes familiares de cáncer, edad y al VPH, pero se mostró una relación con la referencia del paciente sobre la pérdida de peso antes del diagnóstico ($p < 0.001$) (Tabla 6) (Gráfico 6)

En la tabla 7 se muestra el tiempo de sobrevida para cada una de las áreas afectadas por el tumor de acuerdo a la etapa clínica, en general todos los diagnósticos en etapas tempranas mostraron una mejor sobrevida, a excepción las presentadas en paladar y piso de la boca. El cáncer localizado en laringe y en labio mostraron el mejor porcentaje de sobrevida en etapas tardías.

Los principales factores pronósticos identificados para la sobrevida de pacientes con cáncer de C y C, fueron el ECOG (2 vs 0, RR=9.1; 2.4-34.7 / 3 vs 0, RR=11.2; 2.6-48), la etapa clínica (IV B vs 0 RR=7.8; 1.7-34 / IV A vs 0 RR=5.6; 1.5-20.5).

(Tabla 8) (Gráfico 2-5 y 14).

En cuanto a la sobrevida libre de enfermedad en la etapa I fue mayor que en las demás etapas, con un porcentaje de 73.3, interesantemente en la etapa III, la sobrevida fue superior que en la II (Tabla 9).

En la tabla 10 se muestra la sobrevida global por etapas con un incremento del 10% con respecto a la sobrevida libre de enfermedad, siendo mayor en etapas tempranas .

En la tabla 10 se observa la frecuencia, por localización del tumor de segundos primarios, en un total de 8 casos, representando el 5%, como sitio de segundo primario fue más frecuente los pulmones.

Los pacientes con infección de VPH no tuvieron diferencia en la sobrevida, cuando recibieron tratamiento con radioterapia o quimioterapia. (Gráficos 10-13).

DISCUSION

En este estudio fueron analizados 179 casos con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello con el propósito de identificar los factores pronósticos más importantes que impactan en la sobrevida global.

En nuestra cohorte de estudio se encontró que el ECOG fue un factor pronóstico determinante en la sobrevida con una p estadísticamente significativa, lo que contrapone a lo reportado en la literatura, basado en dos grandes estudios del estado funcional en los que no se ha demostrado que el ECOG sea determinante para la sobrevida. Así mismo llama la atención en nuestro análisis que la pérdida de peso tuvo un impacto en la sobrevida, con una significancia estadística, no siendo considerada en la literatura como factor pronóstico. Lo anterior pudiese estar relacionado con factores sociodemográficos como el nivel económico, el estado nutricional de nuestra población.

El deterioro del estado general del paciente en el momento del diagnóstico es un factor determinante en la evolución e influye en la decisión terapéutica final actuando como un co-factor más; sin duda el añadir quimioterapia al tratamiento de los pacientes con cáncer del área de cabeza y cuello mejora la posibilidad de control y la sobrevida, cuando se compara con los controles históricos (asociación cirugía-radiación), el pobre ECOG del paciente evita éste tratamiento y como consecuencia disminuye la posibilidad de curación.

Etapa clínica se corrobora que es el factor pronóstico más importante en la literatura mundial, pero los resultados de este estudio fué el segundo en frecuencia, la cual está relacionada inversamente proporcional con la sobrevida.

En cuanto a la sobrevida libre de enfermedad probablemente hubo una sobreestimación de la misma, ya que no hay información precisa de un 15% de los pacientes de esta cohorte, por abandono de seguimiento, por lo anterior se considero para el análisis la fecha de último evento.

El VPH juega un papel muy importante en cuanto a la respuesta a tratamiento (RT,QT), no siendo consistente en esta revisión probablemente por un tamaño de muestra inadecuado, o por el tiempo de seguimiento.

Los pacientes que recibieron tratamiento radioterapia y presentaron infección con VPH tuvieron mejor control que los que no presentaron dicha infección aunque en forma no significativa; este hallazgo trae a la mesa de discusión la eventual necesidad de determinar VPH en forma rutinaria con el objeto de decidir si el tratamiento inicial debe de ser con cirugía, radioterapia o asociación quimio-radiación sobretodo en pacientes con cáncer de la orofaringe (36,38).

Como hallazgo reportamos la presencia de segundos primarios en un 5% correspondiendo a lo que mostrado a nivel mundial siendo el sitio más frecuente el pulmón (39-40).

Conclusiones

La etapa clínica relacionada con tamaño tumoral y afección ganglionar fue uno de los principales factores pronosticos para pacientes con VADS, sin embargo en esta serie el ECOG fue el factor pronóstico mas relevante. La presencia de Virus de papiloma humano no mostro una asociación significativa con la sobrevida de los pacientes.

Tabla 1 Clasificación TNM

Tamaño tumoral (T)	
Cavidad oral	
T1	Tumor \leq 2 cm
T2	Tumor > 2 a 4 cm
T3	Tumor > 4 cm
T4	Fijación a estructuras adyacentes
Faringe (excepto nasofaringe)	
T1	Tumor \leq 2 cm
T2	Tumor > 2 a 4 cm
T3	Tumor > 4 cm
T4	Invasión a estructuras adyacentes
Laringe	
Supraglotis	
T1	Tumor limitado a un subsitio, movilidad normal
T2	Más de un subsitio, sin fijación laríngea
T3	Limitado a laringe/espacio preepiglótico/fijación de cuerda
T4	Extensión fuera de la laringe
Glottis	
T1	Limitado a cuerda vocal. Movilidad normal
T2	Supraglotis/subglottis, movilidad cuerda disminuida
T3	Fijación de la cuerda vocal
T4	Extensión más allá de la laringe
Subglottis	
T1	Limitado a subglottis
T2	Extensión a cuerda vocal/movilidad disminuida
T3	Fijación a cuerda vocal
T4	Extensión más allá de la laringe
Ganglios linfáticos regionales (N)	
N0	Ausencia de ganglios infiltrados
N1	Ganglio único homolateral \leq 3 cm
N2a	Ganglio único homolateral >3 a 6 cm
N2b	Múltiples homolaterales >3 a 6 cm
N2c	Bilaterales, contralaterales \leq 6 cm
N3	>6 cm
Metástasis (M)	
M0	Sin metástasis
M1	Con metástasis a distancia

Tabla 2 Estadios TNM/ American Joint Committee

Estadio I	T1 N0 M0
Estadio II	T2 N0 M0
Estadio III	T3 N0 M0
	T1 N1 M0
	T2 N1 M0
	T3 N1 M0
Estadio IV	T4 N0 M0
	T4 N1 M0
	Cualquier T N2 M0
	Cualquier T N3 M0
	Cualquier M1

Tabla 3. Frecuencia de casos de tumores de C y C de acuerdo a sitio afectado.

Sitio Afectado	Frecuencia n: 179 (%)
Lengua	41 (22.9)
Laringe	59 (33.0)
Piso de la Boca / paladar	20 (11.2)
Labio	14 (7.8)
Orofaringe / amígdala	15 (8.4)
Encía	18 (10.1)
Trígono retromolar / Carrillos	12 (6.7)

Tabla 4. Características de 179 pacientes con cáncer epidermoide de Cy C.

	Lengua n=14 (%)	Laringe n=59 (%)	Piso boca / Paladar n=20	Labio n=14	Orofaringe / amigdala n=15	Encía n=18	Carrillos / TR* n=12	p
Edad								
<50	29.3	3.4	10	7.1	0	0	16.7	.001
50-69	26.8	66.1	45	35.7	53.3	50	50	
>70	43.9	30.5	45	57.1	46.7	50	33.3	
Sexo								
Masculino	46.3	79.7	85	57.1	80	61.1	41.7	.002
Femenino	53.7	20.3	15	42.9	20	38.9	58.3	
Tabaquismo	56.1	91.4	80	57.1	80	66.7	66.7	.003
Alcoholismo	73.2	83.1	85	85.7	73.3	70.6	58.3	0.4
Tiempo al Dx	6.1±8.1	8.7±11	4.9±4.9	17.6±27.5	3.4±2.5	3.7±3.2	6.2±8.4	0.06**
Tiempo de seguimiento	21.7±14.8	20±12.8	10.3±9.9	19.9±13.4	23±14.7	19.7±14.7	20.9±15.9	0.06
Volumen Tumoral	3.3±1.4	2.7±2	4.3±3	3±1	4.4±2.7	3.8±2.3	5.2±3.8	0.03

*Trígono Retromalar

**Los valores de p fueron estimados con el estadístico de Kruskal-Wallis, nivel de significancia del 95%

Tabla 5. Características Clínicas de la población de estudio de acuerdo al sitio del tumor de C y C.

	Lengua	Laringe	Piso de boca/paladar	Labio	Orofaringe amigdal	Encía	Carrillos TR*	p
Etapa	n=41	n=59	n=20	n=14	n=15	n=18	n=12	
T1	9.8	10.2	10	14.3	20	5.6	0	0.016
T2	39	20.3	15	42.9	13.3	38.9	33.3	
T3	29.3	39	5	28.6	33.3	5.6	25	
T4	22	30.5	70	14.3	33.3	50	41.7	
N0	68.3	67.8	40	78.6	20	61.1	91.7	0.018
N1	9.8	8.5	30	21.4	20	22.2	8.3	
N2	17.1	18.6	20	0	40	11.1	0	
N3	4.9	5.1	10	0	20	5.6	0	
M0	100	100	100	100	100	100	100	
DX HP₁								
BD	34.1	11.9	20	21.4	13.3	27.8	16.7	0.37
MD	36.6	44.1	55	35.7	33.3	38.9	25	
PD	4.9	8.5	10	7.1	20	5.6	0	
NE	24.4	35.6	15	35.7	33.3	27.8	58.3	
ECOG								
0	9.8	8.5	5	21.4	13.3	5.6	0	0.2
1	53.7	54.2	50	71.4	40	77.8	66.7	
2	31.7	32.2	30	7.1	20	11.1	25	
3	4.9	5.1	15	0	26.7	5.6	8.3	
Tratamiento								
Cirugía	41.5	32.2	20	78.6	13.3	44.4	75	<0.001
Cirugía+QT+RT	17.1	61	25	14.3	26.7	33.3	0	
QT+RT	14.6	5.1	25	0	40	5.6	8.3	
QT/RT	19.5	1.7	10	7.1	13.3	5.6	0	
Sin tx	7.3	0	20	0	6.7	11.1	16.7	
Condición²								
VSAT	53.7	52.5	15	57.1	53.3	33.3	41.7	0.06
VCAT	2.4	13.6	5	7.1	0	5.6	8.3	
Defunción	43.9	33.9	80	35.7	46.7	61.1	50	
VPH								
n=28	n=32	n=12	n=11	n=10	n=15	n=9		
Negativo	75	50	50	63.6	40	53.3	66.7	0.5
VPH 16	17.9	34.4	41.7	36.4	30	33.3	11.1	
Otro VPH	7.1	15.6	8.3	0	30	13.3	22.2	

*Trígono Retromalar

¹Diagnóstico Histopatológico. Todos son carcinomas epidermoides: BD= bien diferenciado, MD= moderadamente diferenciado, PD= poco diferenciado, NE= No especificado

²Estado del pacientes al final del seguimiento VSAT= Vivo sin actividad tumoral, VCAT= Vivo con actividad tumoral

Tabla 6. Tiempo de sobrevida a factores socio-demográficos

Variable	n	Defunciones	Sobrevida (%)	Tiempo medio de sobrevida	Intervalo de confianza	p
Género						
Masculino	119	54	54.6	28	25-32	0.812
Femenino	60	29	28	28	23-33	
Tabaquismo						
Positivo	132	59	55.3	29	25-32	0.3
Negativo	46	24	47.8	26	20-32	
Ant. De cáncer familiar						
Positivo	66	30	54.6	30	25-34	0.4
Negativo	112	53	52.7	27	23-31	
Pérdida de peso						
Presente	130	66	48.5	26	22-29	0.0009
Ausente	48	16	66.7	34	29-38	
Edad						
<50	20	8	60	32	24-41	0.15
51-60	44	22	50	27	22-33	
61-70	53	20	62.3	32	27-37	
>70	62	33	46.8	23	18-28	
Alcoholismo						
Positivo	138	62	55	29	26-32	0.33
Negativo	40	21	47.5	25	19-31	
VPH						
Positivo 16	34	20	41.18	22	16-29	0.5
Positivo a otros	15	6	60	28	18-39	
Negativo	68	38	44.12	22	21-31	

Tabla 7. Tiempo de Sobrevida de acuerdo a localización del tumor y etapa

	N	Defunciones	Sobrevida (%)	Tiempo medio de sobrevida (m)	Intervalo de confianza
Lengua					
I	4	0	100	36	18-36
II	14	4	71.4	37	28-45
III	11	4	63.6	32	20-44
IV A	10	8	20	15	5-24
IV B	2	2	0	8	5-11
Laringe					
I	6	1	83.3	35	26-44
II	5	0	100	28	26-39
III	23	5	78.3	37	31-43
IV A	22	12	45.4	24	15-33
IV B	3	2	33.3	11	8-13
Piso boca / paladar					
I	2	2	0	16	4-28
II	1	0	100	25	-----
III	3	1	66.7	19	6-33
IV A	12	11	8.3	8	3-14
IV B	2	2	0	6	0-14
Labio					
I	2	0	100	25	19-31
II	5	1	80	33	24-42
III	5	2	60	29	14-44
IV A	2	2	0	4	2-6
Orofaringe /amigdala					
III	3	0	100	35	34-45
IV A	9	4	55.6	25	14-35
IVB	3	3	0	12	4-19
Encía					
I	1	0	100	38	-----
II	6	2	66.7	29	19-38
III	1	1	0	1	-----
IV A	9	7	22.2	18	8-28
IV B	1	1	0	4	-----
Trígono retromolar / carrillo					
II	4	1	75	40	29-51
III	3	1	66.7	27	7-47
IV A	5	4	20	10	1-20

Tabla 8. Factores pronósticos ajustados con el análisis de regresión de COX, en pacientes con tumores de C y C.

Variable	n	Defunciones	Riesgo relativo (RR)	Intervalo de confianza (IC)
ECOG				
0	16		1	-----
1	102		1.7	0.5-6.1
2	47		9.1	2.4-34.7
3	14		11.2	2.6-48
Sitio				
Lengua	41	18	1	-----
Laringe	59	20	0.54	0.22-1.3
Piso de boca/paladar	20	16	1.8	0.86-4
Labio	14	5	1.5	0.5-4.4
Orofaringe/amigdala	15	4	0.4	0.16-1.1
Encía	18	10	0.67	0.27-1.6
Trígono RM/carrillos	12	6	0.5	0.14-1.7
Edad				
<50	20	9	1	-----
50-69	97	34	1.5	0.6-3.7
>70	62	31	3.5	1.4-8.5
Tipo de tratamiento				
Cirugía	130	47	1	-----
FTO	12	12	4.9	1.9-12.6
Otros	37	24	0.8	0.4-1.6
Etapa clínica				
I	15	4	1	-----
II	35	13	1.5	0.3-6
III	49	16	1.6	0.4-6
IV A	69	51	5.6	1.5-20.5
IV B	11	10	7.8	1.7-34

Tabla 9. Sobrevida libre de enfermedad

Etapa clínica	n	Defunciones	Sobrevida (%)	Tiempo medio de sobrevida	Intervalo de confianza
I	15	4	73.3	32.72	26.5-38.94
II	35	13	62.9	35.34	29.7-41
III	49	16	66.45	34.2	28.8-39.6
IV A	68	51	25	17.6	13.5-21.7
IV B	11	10	9.1	9	6.2-11.9

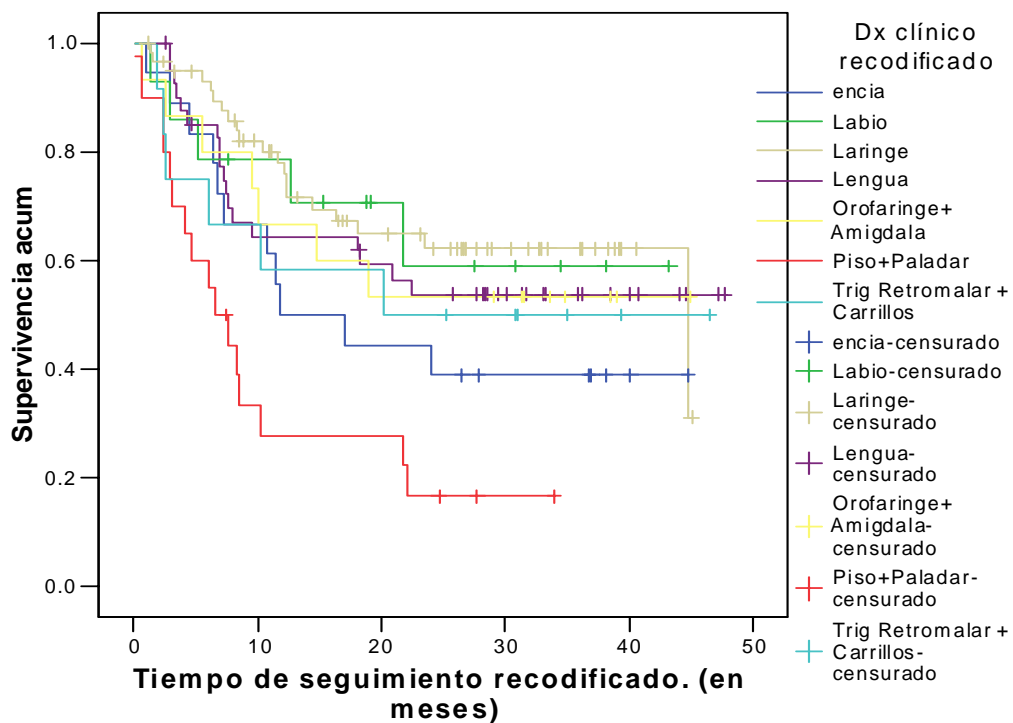
Tabla 10. Sobrevida global

Etapa clínica	n	Defunciones	Sobrevida (%)	Tiempo medio de sobrevida	Intervalo de confianza
I	15	3	80	34	28-40
II	35	8	77.1	39	34-44
III	49	14	71.4	36	30-41
IV A	69	48	30.45	18	14-23
IV B	11	10	9	9	6-12

Tabla 11. Frecuencia de segundos primarios y sitios más frecuentes

Primario	n	Total de casos
Lengua	2	40
Laringe	2	58
Piso + paladar	0	16
Labio	1	14
Orofaringe + amígdala	1	14
Encía	1	17
Trígono retromolar + carrillos	1	12
Sitio de 2do primario		
Pulmonar	3	
Prostata	2	
Tiroides	1	
Laringe	1	
Mama	1	

Funciones de supervivencia



Gráfica 1. Análisis de Sobrevida de acuerdo a la localización del tumor de C y C.

Funciones de supervivencia

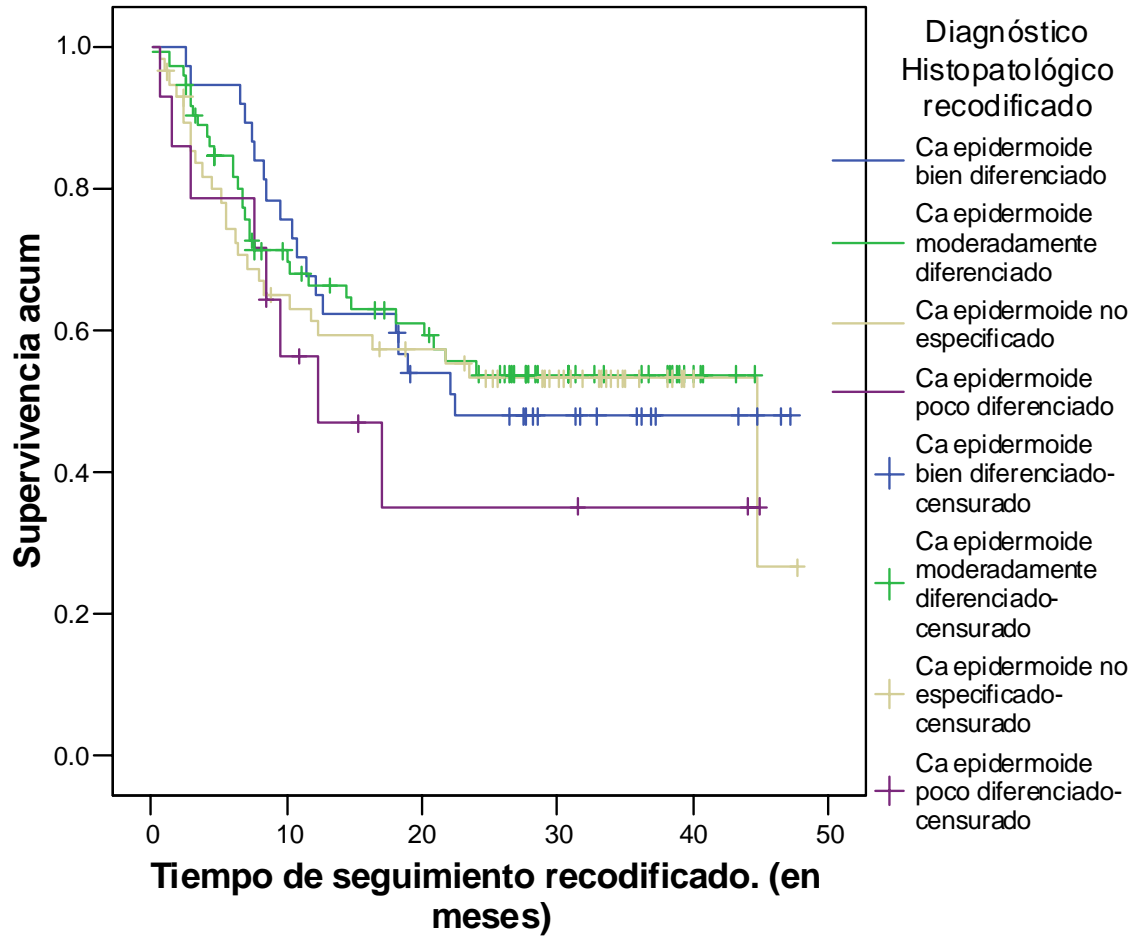
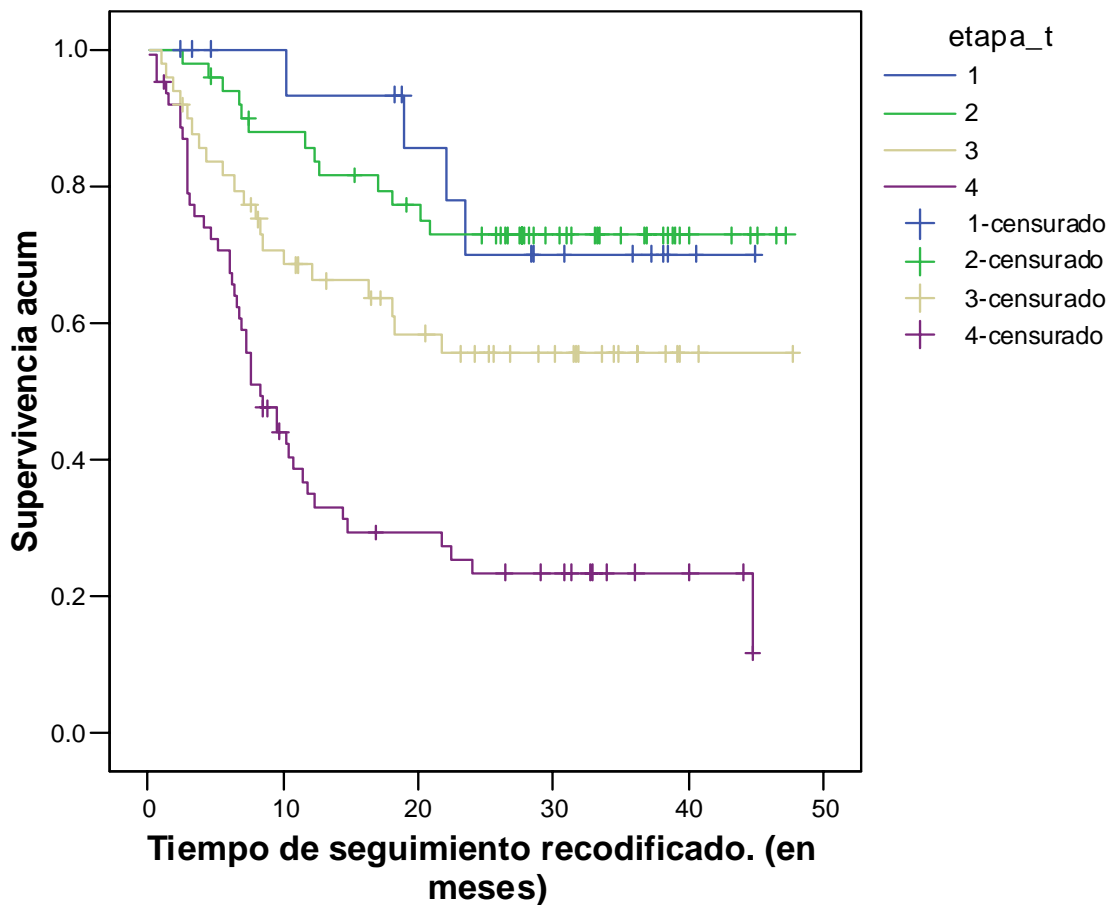


Gráfico 2. Análisis de sobrevida de acuerdo al grado histológico

Funciones de supervivencia



Gráfica 3. Análisis de Sobrevida de acuerdo al tamaño del tumor de VADS.

Funciones de supervivencia

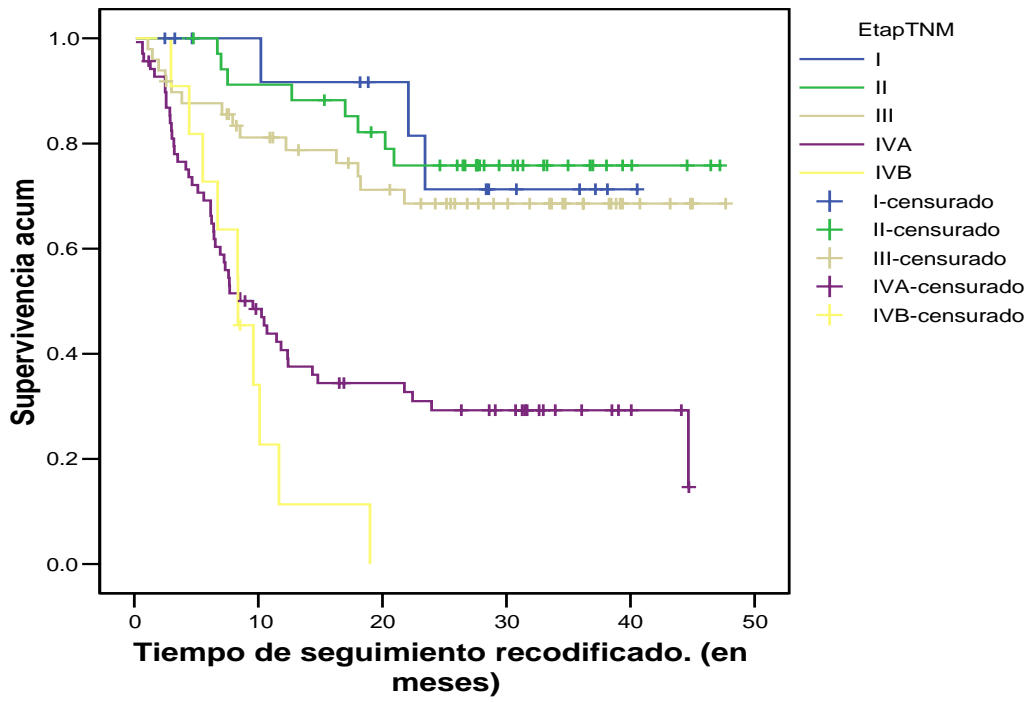


Gráfico 4 Análisis de sobrevida de acuerdo a etapa clínica

Funciones de supervivencia

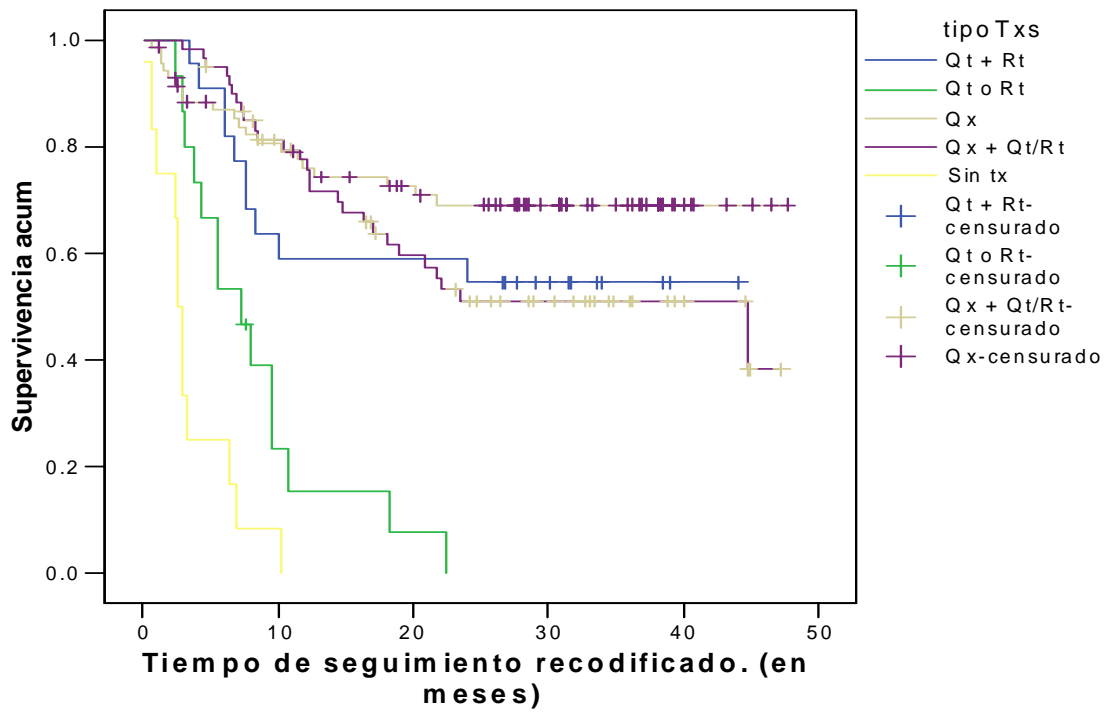


Gráfico 5. Análisis de sobrevida de acuerdo al tipo de tratamiento en tumores de C y C.

Funciones de supervivencia

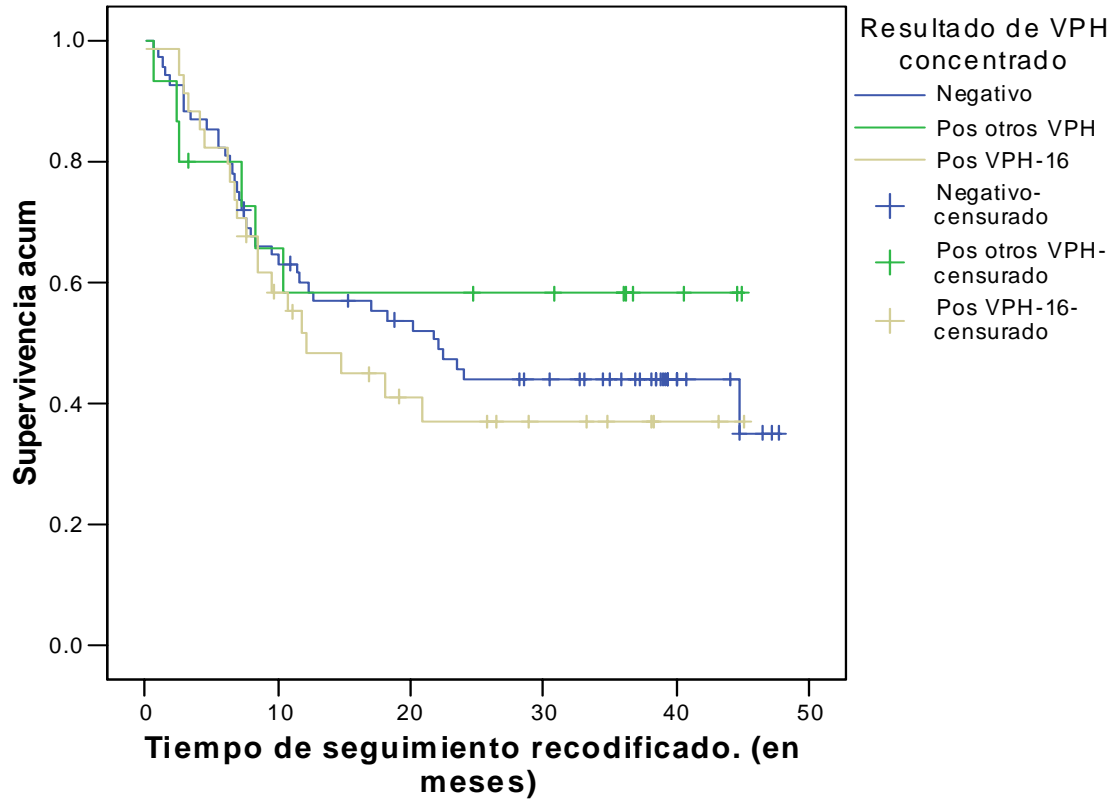


Gráfico 6. Análisis de sobrevida de acuerdo a la infección de VPH

Funciones de supervivencia

TNMRec = I/II

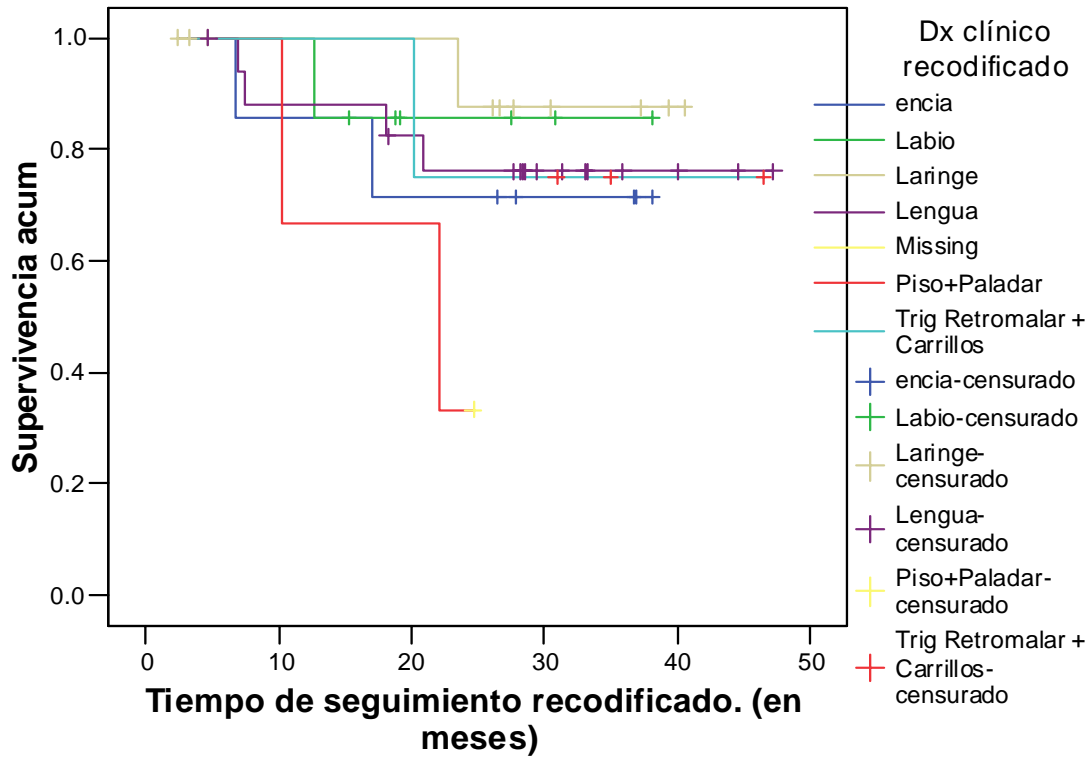


Gráfico 7. Análisis de supervivencia en etapas clínica I-II con Dx clínico

Funciones de supervivencia

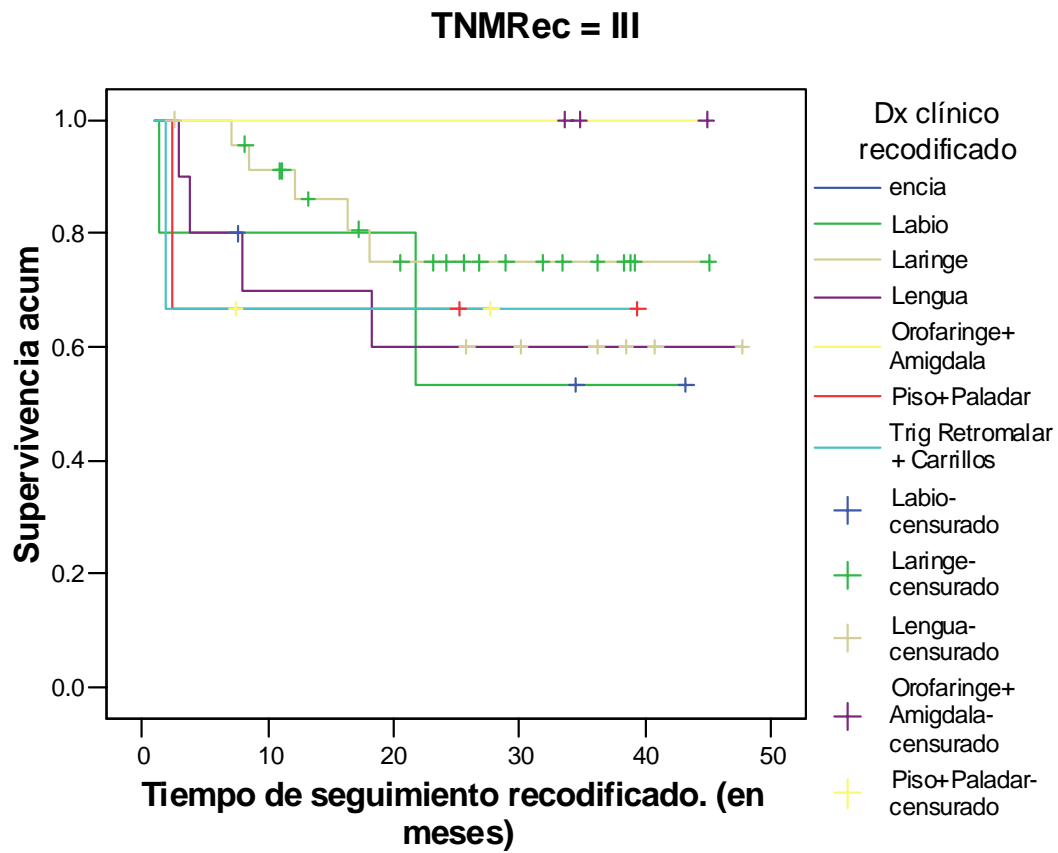


Gráfico 8. Análisis de sobrevida en EC III y Dx clínico

Funciones de supervivencia

TNMRec = IVA/IVB

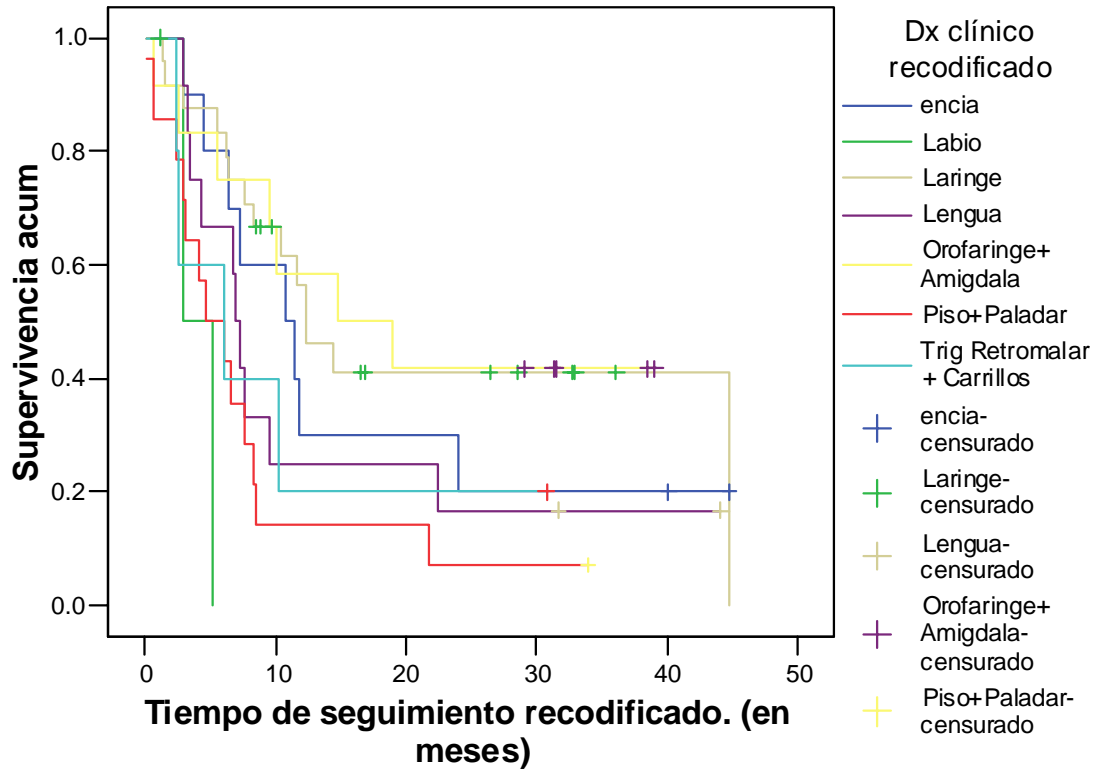
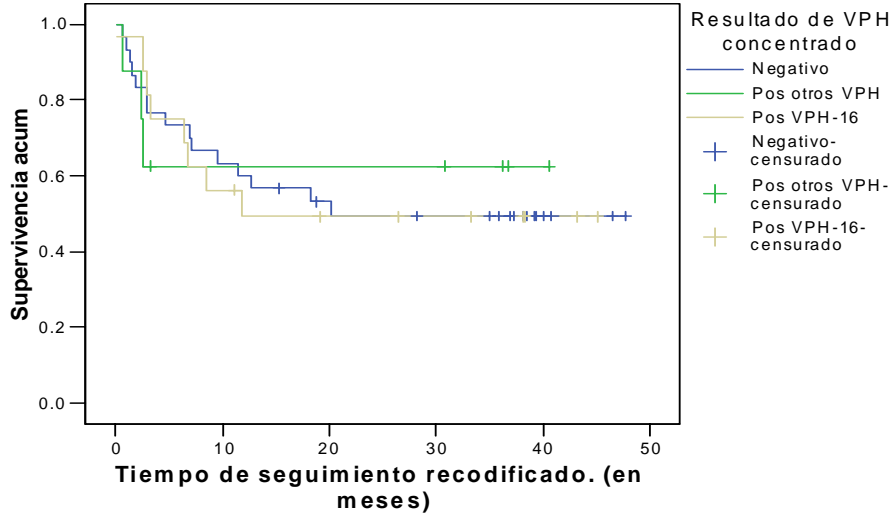


Gráfico 9. Análisis de sobrevida en EC IV a-B con el Dx. Clínico

Gráficos 10-11 Análisis de sobrevida en cuanto a la infección de VPH, con respecto a RT

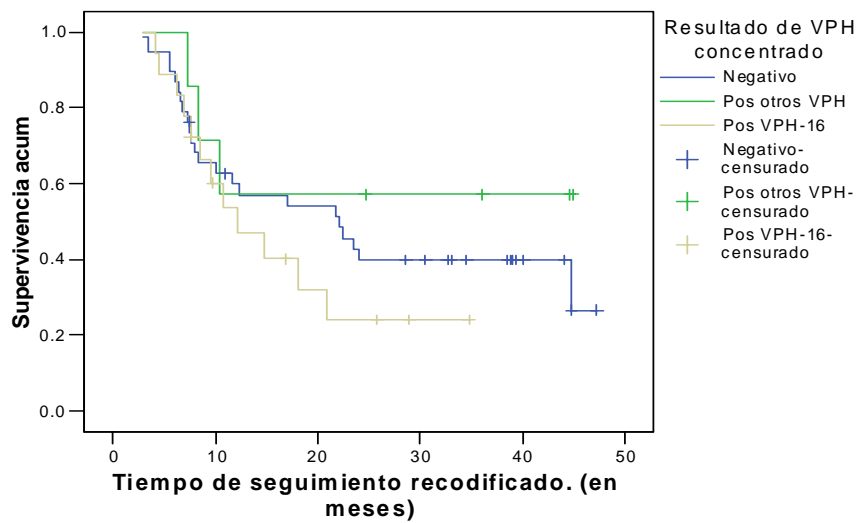
Funciones de supervivencia

rt = No



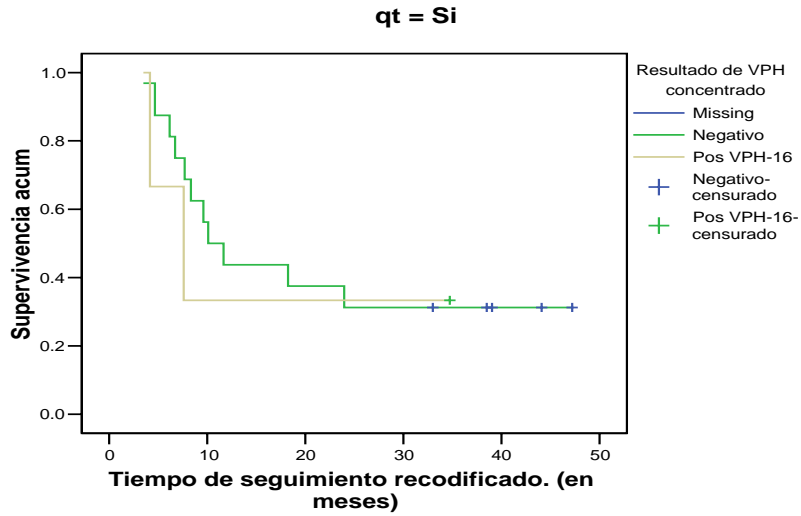
Funciones de supervivencia

rt = Si

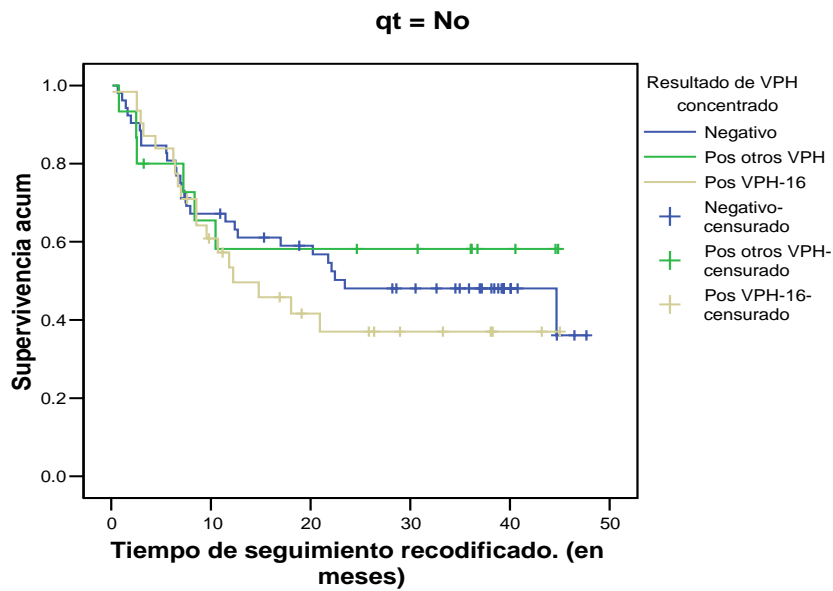


Gráficos 12-13 Análisis de supervivencia en cuanto a la infección de VPH, con respecto a QT

Funciones de supervivencia



Funciones de supervivencia



Funciones de supervivencia

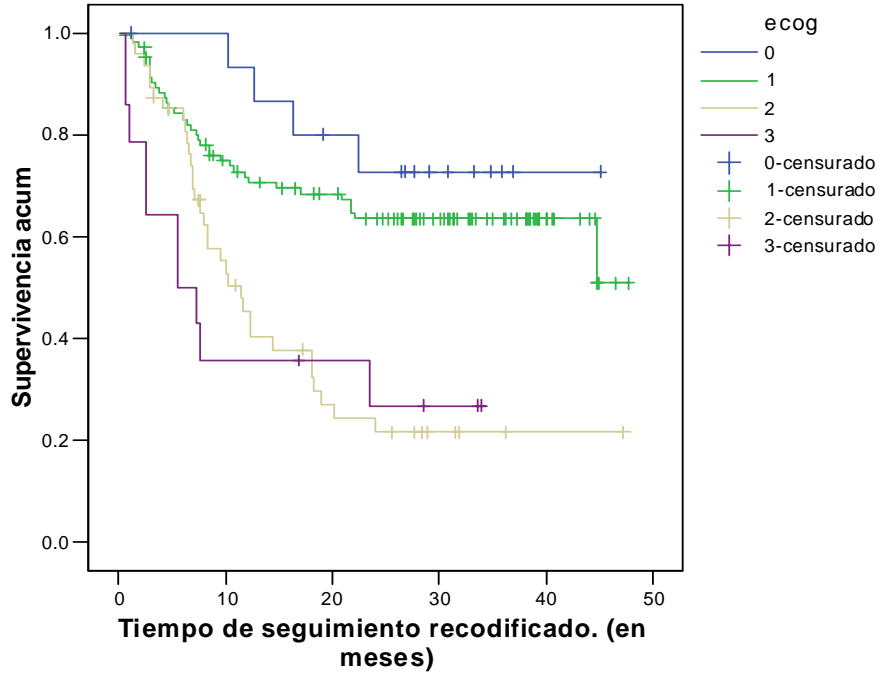


Gráfico 14. Análisis de sobrevida de acuerdo a ECOG

BIBLIOGRAFIA

1. Parkin DM, Bray FI, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94:153-156.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et.al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-130.
3. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Registro Histopatológico de Cáncer. Cáncer de Cuello Uterino. México 1998.
4. Compendio de Cáncer 2002. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud.
5. Schantz SP, Harrison LB, Hong WK. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity and oropharynx. In: Devita VT Jr, Helman S, Rosemberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1993: 574–630.
6. Abraham J. Allegra C. *Bethesda Handbook of Clinical Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins. 2001.
7. American Joint Committee on Cancer. 6th Edition, 2002.
8. Jarret WFH. Environmental carcinogens and papillomaviruses in the pathogenesis of cancer. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1987;231:1–11.
9. Mineta H, Ogino T, Amano HM, et al. Human papilloma virus (HPV) type 16 and 18 detected in head and neck squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 1998; 18: 4765–4768.
10. Gallegos-Hernández JF. El cancer de cabeza y cuello. Factores de riesgo y prevencion. *Cir Cir* 2006;74(4):287-293.
11. Gulley ML. Molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases. *J Mol Diagn* 2001; 3: 1–10.
12. de Villiers EM. Human pathogenic papillomavirus types: an update. *Curr Top Microbiol Immunol* 1994;186:1-12.
13. Brockstein B, Haraf DI, Rademaker AW, et.al. Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: a 9-year, 337-patient, multi-institutional experience. *A Oncol* 2004;15:1179-1186.

14. Clayman GL, Stewart MG, Weber RS, El-Naggar AK, Grimm EA. Human papillomavirus in laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994;120:743-748.
15. Gallegos-Hernández JF, Hernández-Hernández DM, Apresa T. et al. Human papilloma-virus in head and neck cancer patients. 1st. International Meeting. Academy of Oral Oncology. Amsterdam, the Netherlands. Abst.P138.Oral Oncol Head & Neck Oncol & Pathol. Suppl.2007 :173.
16. Snijders PJF, Van den Brule AJC, Meijer CJLM, Walboomers JMM. Papillomaviruses and cancer of the upper digestive and respiratory tracts. Curr Top Microbiol Immunol 1994;186:177-98.
17. Chen B, Yin H, Dhurandhar N. Detection of human papillomavirus DNA in esophageal squamous cell carcinomas by the polymerase chain reaction using general consensus primers. Hum Pathol 1994;25:920-3.
18. Chang F, Syrjänen S, Shen Q, Ji H, Syrjänen K. Human papillomavirus (HPV) DNA in esophageal precancer lesions and squamous cell carcinomas from China. Int J Cancer 1990;45:21-5.
19. Smit HL, Tjong-A-Hung SP, ter Shegget J, Nooter K, Kok T. Absence of human papillomavirus DNA from esophageal carcinoma as determined by multiple broad spectrum polymerase chain reactions. J Med Virol 1995;46:213-5.
20. Brandsma JL, Abramson AL. Association of papillomavirus with cancers of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1989;115:621-5.
21. Gallegos-Hernández JF, Hernández-Hernández DM, Flores-Díaz R. et al. Frequency and types of human papilloma-virus in head and neck squamous cell carcinoma. 2006 Annual Meeting & Research Workshop on the Biology, Prevention & Treatment of Head & Neck Cancer. American Head and Neck Society. Chicago, IL. 2006. Arch Otolaryngol Head & Neck Surg. 2006 Suppl. p160.
22. Van Houten VMM, Snijders PJF, van den Brekel MWM, Kummer JA, Meijer CJLM, van Leeuwen B, et al. Biological evidence that human papillomavirus are etiologically involved in a subgroup of head and neck squamous cell carcinomas. Int J Cancer 2001;93:232-35.
23. El-Mofty SK, Lu DW. Prevalence of human papillomavirus type 16 DNA in Squamous Cell Carcinoma of the palatine tonsil, and not the oral cavity, in young patients. A distinct clinicopathologic and molecular disease entity. AM J Surg Pathol 2003;27:1463-1470.
24. Mellin H, Friesland S, Lewensohn R, Dalianis T, Munck-Wikland E. Human papillomavirus (HPV) DNA in tonsillar cancer: clinical correlates, risk of relapse, and survival. Int J Cancer 2000;89:300-304.

25. Klussmann JP, Weissenborn SJ, Wieland U, Dries V, Kolligs J, Jungehuelsing M, et al. Prevalence, distribution, and viral load of human papillomavirus 16 DNA in tonsillar carcinomas. *Cancer* 2001;92:2875-84.
26. Paz IB, Cook N, Odom-Maryon T, et al. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. An association of HPV 16 with squamous cell carcinoma of Waldeyer's tonsillar ring. *Cancer* 1997;79:595-604.
27. Sisk EA, Bradford CR, Jacob A, Yian CH, Staton KM, Tang G, et al. Human papillomavirus infection in "young" versus "old" patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2000;22:649-657.
28. Kashima HK, Kutcher M, Kesis T, Levin LS, de Villers EM, Shah M, et al. Human papillomavirus in squamous cell carcinoma, leukoplakia, lichen planus, and clinically normal epithelium of the oral cavity. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99:55-61.
29. De Villers EM, Weidauer H, Otto H, zur Hausen, Papillomavirus DNA in human tongue carcinomas. *Int J Cancer* 1985;36:575-578.
30. Hording U, Nielsen HW, Daugaard S, Albeck H. Human papillomavirus types 11 and 16 detected in nasopharyngeal carcinomas by the polymerase chain reaction. *Laryngoscope* 1994;104:99-102.
31. Bradford CR, Zacks SE, Androphy EJ, Gregoire L, Lancaster WD, Carey TE. Human papillomavirus DNA sequences in cell lines derived from head and neck squamous cell carcinomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;104:303-310.
32. Beck JC, McClatchey KD, Lesperance MM, Esclamado RM, Carey TE, Bradford CR. Human papillomavirus types important in progression of inverted papilloma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:558-63.
33. Miller CS, White DK. Human papilloma virus expression in oral mucosa, premalignant conditions, and squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1996;82:58-68.
34. Piña-Sánchez P, Hernández-Hernández DM, López-Romero R. et al. Human papilloma virus specific viral types are common in Mexican women affected by cervical lesions. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 May-Jun;16(3):1041-7.
35. Gallegos-Hernández JF, Cortés-Arroyo HD, Resendiz-Colosia JA, Torres-Patiño F. et al. Factores pronostico en cancer de orofaringe. *Cir Cir* 2003;71:275-278.

36. Bustamante-Valles F de T, Calva-Espinosa AL, Gallegos-Hernández JF, Villalobos-Valencia R. y cols Tratamiento concomitante con Gemcitabina y Radioterapia en pacientes con carcinoma epidermoide locoregionalmente avanzado de cabeza y cuello. Estudio fase II. Gac Med Mex 2006;142:91-94.
37. Gallegos-Hernández JF, Paredes-Hernández E, Flores-Díaz R y cols Virus del papiloma humano (VPH) asociado a cancer de cabeza y cuello. Cir Cir 2007;75:3-6
38. Cognetti F, Pinnaro P, Ruggeri EM. Prognostic factors for chemotherapy response and survival usin combination chemotherapy as initial treatment of advanced head and neck squamous cell cancer. J Clin Oncology 1989;7:829-837.
39. Slaughter DL, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral satratified squamos epithelium clinical implications of multicentric origin. Cancer 1953;6:963-968.
40. Schwartz LH, Ozsahim M, Xhang GN, et.al. Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. Cancer 1994;74:1933-1938.