



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA



**EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER EPIDERMOIDE DE
CABEZA Y CUELLO.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:
DRA. WALESKA KARINA CABRERA SEDILES

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS:
DR. CARLOS ALBERTO LARA GUTIÉRREZ
CIRUJANO ONCÓLOGO

MÉXICO, CDMX A 22 DE NOVIEMBRE DEL 2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ÍNDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO	3
ANTECEDENTES	5
Epidemiología	5
Factores etiológicos	5
Presentación clínica	6
Diagnóstico	7
Etapificación	8
Tratamiento	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACIÓN	12
HIPÓTESIS	13
OBJETIVOS	14
Objetivos específicos	14
METODOLOGÍA	15
Tipo y diseño de estudio	15
Población	15
Tamaño de la muestra	15
Variables	16
Descripción de la obtención de la información y metodología realizada.....	18
Análisis estadístico.....	18
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIÓN	26

RESUMEN

Objetivo. Los tratamientos convencionales para la enfermedad localmente avanzada son multimodales y utilizan combinaciones de cirugía, radioterapia y quimioterapia, lo que conlleva una importante morbilidad a corto y largo plazo, y son curativos sólo en un 50% de los casos. En la unidad Oncológica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, se lleva el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes; sin embargo, hasta la fecha no existe ningún estudio descriptivo de los mismos. Este estudio permitirá identificar y describir las características epidemiológicas de dichos pacientes; lo cual será de suma importancia para diseñar las iniciativas de detección, intervención y planificación de la atención de este grupo de pacientes.

Material y métodos. Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal del total de expedientes registrados en el departamento de archivo clínico del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” de pacientes diagnosticados en el servicio de Oncología con cáncer epidermoide de Cabeza y Cuello, del período de 2017 al 2019.

Resultados. Se incluyeron 150 pacientes de los cuales, 64% eran hombres. La mediana de edad de 64 años; 48.7% reportaron alcoholismo. El reporte patológico final determinó que el tipo de cáncer más común de cabeza y cuello se localiza en laringe (20.7%). El 14.7% de los casos fueron llevados a cirugía, 33.3% no recibieron tratamiento, 5.3% recibieron solo quimioterapia y 6% con radioterapia sola. 13.3% cirugía y radioterapia, 19.3% quimio-radioterapia y 8% cirugía más quimio-radioterapia. De los pacientes intervenidos con cirugía, 77.4% fue R0 con una mediana de 3 cm de tamaño tumoral. Del total de los casos 27.3% en etapa clínica IVA. De la respuesta al tratamiento del total de pacientes; 50.7% presentó respuesta completa y el 11.3% presentó progresión de la enfermedad. El 53% presentó algún tipo de toxicidad al tratamiento administrado, siendo el G1 el más común (60.4%). En el seguimiento clínico, 58% siguen vivos, y 14.7% (22 pacientes) tienen pérdida de seguimiento; de los 100 pacientes que si recibieron algún tipo de tratamiento el 28% presentaron recurrencia de la enfermedad.

Conclusión. Se trata en su gran mayoría de pacientes hombres, en la 6ta década de vida, con comorbilidades asociada; se les aplicó tratamientos multimodales y en su mayoría con respuesta completa y con una sobrevivida adecuada hasta la fecha de corte del estudio. La mayoría fueron hombres con una mediana de 64 años, con antecedentes personales de ser consumidores de tabaco y alcohol, con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello en etapas locoregionalmente avanzadas (EC II, III y IVA), los sitios de cáncer más frecuentes fueron: laringe,

lengua, labio y faringe, tratados con QT / RT concomitante y en segundo lugar cirugía (resecciones R0) y posterior RT. El seguimiento fue hasta 15 meses y se observó una respuesta completa al tratamiento y sin recurrencias. La toxicidad se presentó en más de la mitad de los pacientes, pero fueron leves (grado 1).

Palabras clave: Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC), Hospital General de México (HGM), virus del papiloma humano (VPH).

ANTECEDENTES

Se conoce como cáncer de cabeza y cuello al carcinoma epidermoide que se origina en el epitelio que recubre las mucosas del área cervicofacial (cavidad oral, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, laringe, senos paranasales y cavidad nasal). El carcinoma epidermoide de cabeza y cuello comprende la mayoría de los cánceres de cabeza y cuello, y representa un grupo heterogéneo de tumores, muchos pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello presentan una enfermedad localmente avanzada, a menudo con una importante afectación de los ganglios linfáticos. Los tratamientos convencionales para la enfermedad localmente avanzada son multimodales y utilizan combinaciones de cirugía, radioterapia y quimioterapia, lo que conlleva una importante morbilidad a corto y largo plazo, y son curativos sólo en un 50% de los pacientes. [1]

Epidemiología

Los cánceres de cabeza y cuello son la octava neoplasia maligna más frecuente en todo el mundo, con unos 835000 casos nuevos al año y 431000 muertes al año.[2] México no se encuentra entre los primeros 20 lugares de mayor frecuencia en el mundo, pero sí entre los primeros 5 de América Latina, con una incidencia de 7.5/100,000 habitantes y prevalencia del 0.88%. La Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud reporta que la prevalencia de cáncer de cavidad oral y orofaringe registrada entre 2004 y 2006 permanece estable y representa entre el 1.29 y el 1.44% de todos los casos registrados de cáncer. Sin embargo, diversas instituciones en el país coinciden en que existe un incremento evidente en la prevalencia de esta enfermedad, principalmente en la cavidad oral y sobre todo en la lengua. [1,3]

Factores etiológicos

Esta neoplasia es de pronóstico y terapéutica variables que dependen del sitio de origen del tumor; sin embargo, las neoplasias de este tipo tienen 2 causas etiológicas en común: el consumo de alcohol-tabaco y/o la infección por el virus del papiloma humano (VPH). El carcinoma epidermoide de cabeza y cuello asociado a la presencia de VPH, predominantemente por el subtipo VPH-16. Surge en la orofaringe desde el interior del epitelio asociado a los linfoides de la amígdala o la base de la lengua, y suele darse en pacientes jóvenes que a menudo no son fumadores. Se asocia a un mejor pronóstico en comparación con el que no está asociado a la presencia de VPH. Se ha producido un notable aumento de la incidencia que ahora representa la forma más común de cáncer orofaríngeo en muchas poblaciones occidentales.

Aparte del estado del VPH, hasta la fecha hay una escasez de biomarcadores predictivos o pronósticos sólidos y clínicamente útiles en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. Recientes análisis genómicos exhaustivos

han proporcionado información sobre el panorama genómico, mostrando importantes diferencias, pero también características que se solapan entre el carcinoma de cabeza y cuello asociado o no a la presencia de VPH. [4,5] Se ha relacionado también la presencia del virus del Epstein Barr (VEB) a la patogénesis del carcinoma nasofaríngeo, se detectado su ADN hasta en el 96% con PCR en tiempo real con una tasa de falsos positivos de 7% en los tumores indiferenciados y no queratinizantes de tipo III de la OMS. [6]

Presentación clínica

El carcinoma epidermoide de cabeza y cuello es un cáncer de adultos con una media de edad en el momento del diagnóstico de 66 años para el no asociado a la presencia de VPH, 53 años el asociado a la presencia de VPH y 50 años para asociado a la presencia del VEB. Independientemente de la etiología ambiental o vírica, los varones tienen un riesgo sustancialmente mayor que las mujeres de padecer todas las formas. Los síntomas clásicos de presentación dependen tanto de la localización anatómica del tumor primario como de la etiología del mismo (carcinógenos ambientales, VPH o VEB).[6-13]

- Tumores de la cavidad oral: los cánceres de la cavidad oral, que incluyen la lengua móvil, el suelo de la boca, la mucosa bucal, las crestas alveolares, el trigono retromolar y el paladar duro, suelen presentarse con una afta o úlcera bucal que no cicatriza.

Los tumores de la cavidad oral suelen diagnosticarse en una fase temprana debido a la autoidentificación de la lesión y a los síntomas que interfieren con las funciones fundamentales de comer y hablar, como el dolor al masticar o la disartria. La sospecha clínica debe aumentar por la coexistencia de factores de riesgo de carcinogénesis ambiental, como el consumo de tabaco sin humo o combustible, nuez de areca y betel quid, y alcohol, y una mala inadecuada higiene dental.

- Tumores orofaríngeos e hipofaríngeos no asociados a la presencia de VPH: Los tumores primarios de la orofaringe, incluyendo la base de la lengua, las amígdalas palatinas, el paladar blando y la hipofaringe, suelen ser sintomáticos en una fase posterior debido a su localización anatómica oculta. Cuando están presentes síntomas como disfagia, odinofagia u otalgia suelen anunciar un tumor más avanzado. Los antecedentes personales de consumo de tabaco y alcohol deben aumentar el índice de sospecha cuando se presentan estos síntomas faríngeos inespecíficos.
- Tumores de laringe: los pacientes con cánceres de laringe suelen presentar cambios en la voz o ronquera florida, lo que hace que el diagnóstico se realice en una fase temprana. Si se retrasa el diagnóstico, los pacientes pueden presentar disnea y, en última instancia, obstrucción de las vías

respiratorias, lo que requiere una traqueostomía. Los factores de riesgo conductuales del consumo de tabaco y alcohol se multiplican en la laringe.

- Tumores orofaríngeos asociados a la presencia de VPH: suelen presentar adenopatías indoloras en nivel cervical II (ganglios linfáticos a nivel de la yugular superior) y un tumor primario asintomático. Los factores de riesgo dominantes para el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello asociado a la presencia de VPH incluyen el sexo masculino y el número de parejas sexuales a lo largo de la vida. Sin embargo, el período medio de latencia de 10-30 años desde la infección oral inicial hasta el diagnóstico final de cáncer orofaríngeo asociado a la presencia de VPH significa que los factores de riesgo podrían ser remotos. Así pues, en todos los adultos, un nuevo tumor en el cuello se considera maligno hasta que se demuestre lo contrario. En una revisión sistemática de la cirugía transoral mínimamente invasiva para evaluar el diagnóstico de un tumor primario de origen desconocido de carcinoma epidermoide que se presenta como un tumor cervical, la mayoría estuvieron asociados a la presencia de VPH.
- Tumores nasofaríngeos positivos para el VEB: Los síntomas de presentación más comunes del carcinoma nasofaríngeo incluyen una masa cervical en el cuello, epistaxis y obstrucción nasal unilateral. Debido a la proximidad de la nasofaringe a la base del cráneo, los tumores más avanzados pueden presentarse con pérdida de audición conductiva o parálisis de los nervios craneales..

Diagnóstico

El diagnóstico de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello debe establecerse mediante una biopsia del tumor primario y/o tumor cervical. El método de biopsia depende de la localización de la lesión. Los tumores primarios suelen abordarse con pinzas sacabocados, biopsia incisional o biopsia excisional, mientras que los tumores cervicales sospechosos deben someterse a una biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF). La biopsia por escisión de un tumor cervical no se recomienda a menos que la muestra de la biopsia por aspiración con aguja fina haya sido persistentemente no diagnóstica, no se haya identificado un sitio primario en las imágenes transversales o en la panendoscopia y/o se sospeche un linfoma debido a una linfadenopatía no cervical concurrente.

El diagnóstico puede hacerse normalmente sobre la base de una histopatología de rutina con tinción de hematoxilina y eosina. La prueba del VPH es obligatoria para todos los tumores orofaríngeos o primarios desconocidos, ya que es un factor determinante para la estadificación y el pronóstico. Existen múltiples técnicas para determinar el estado del VPH, incluida la detección del ARNm de E6 y E7 (mediante PCR de transcripción

inversa), del ADN del VPH (mediante PCR o hibridación in situ) o de la proteína del ciclo celular p16 (mediante inmunohistoquímica). [6,14]

Etapificación

Hasta 2017, la etapificación del cáncer epidermoide de cabeza y cuello implicaba la clasificación de la enfermedad dentro de cada subsitio anatómico clásico (cavidad oral, cavidad nasal, senos paranasales, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe o laringe) según el sistema de ganglios tumorales y metástasis (TNM), independientemente del estado del VPH. En 2017, la Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC) y la Comisión Conjunta Americana del Cáncer (AJCC) publicaron la 8ª edición del Manual de Estadificación del Cáncer. Esta versión contenía tres cambios importantes para mejorar la discriminación de riesgos y la predicción de resultados en todo el cáncer epidermoide de cabeza y cuello, incluyendo la adición de la profundidad de la invasión a la estadificación del tumor en los cánceres de la cavidad oral, la adición de la extensión nodal extracapsular a la estadificación nodal en el cáncer epidermoide de cabeza y cuello no viral y la codificación de un nuevo sistema de estadificación para el cáncer epidermoide de cabeza y cuello asociado a la presencia de VPH. El nuevo sistema de estadificación para el cáncer de orofaringe asociado a la presencia de VPH mejoró la discriminación pronóstica en comparación con la versión 7 de la UICC/AJCC cuando se aplicó a cohortes retrospectivas. La revisión de la estadificación ganglionar, en particular la clasificación de cualquier número de ganglios ipsilaterales <6 cm (UICC/AJCC versión 7 N1-N2b) en enfermedad N1, y la influencia del estadio ganglionar en el grupo de estadios general, dió lugar a una gran migración de estadios, de los estadios III-IVa en la versión 7 a los estadios I-II en la versión 8. Aunque es probable que la discriminación del riesgo haya mejorado en el caso del cáncer epidermoide de cabeza y cuello asociado a la presencia de VPH, se necesitan datos de resultados prospectivos para validar el sistema de estadificación de la versión 8. Cabe destacar que la versión 8 no tiene en cuenta el consumo de tabaco, que puede ser un importante modificador del pronóstico en el cáncer de orofaringe asociado a la presencia de VPH. La estadificación actual del carcinoma nasofaríngeo en la 8ª edición de la UICC/AJCC se basa estrictamente en la anatomía, sin incorporar la etiología viral o ambiental. [6,15,16]

Tratamiento

Alrededor del 40% de los pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello se presentan inicialmente con enfermedad localizada en estadio temprano. Estos pacientes pueden ser tratados eficazmente con una sola modalidad terapéutica, ya sea cirugía con intención curativa o radioterapia, dependiendo de la localización del tumor y de la experiencia de la institución. Si bien la cirugía ha sido el tratamiento tradicional de estos cánceres,

la radioterapia puede sustituir a la cirugía con resultados oncológicos comparables y lograr mejores resultados funcionales en laringe, hipofaringe u orofaringe.

Para los pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado, la terapia multimodal de al menos dos modalidades diferentes es necesaria. Si se ofrece una intervención quirúrgica inicial, la radioterapia postoperatoria (adyuvante) debe considerarse con o sin quimioterapia concomitante. La radioterapia con quimioterapia concomitante se utiliza mucho, pero no es el método preferido para el cáncer de la cavidad oral por sus resultados oncológicos inferiores y mayor tasa de complicaciones. [14]

Varios ensayos clínicos han confirmado que la administración concomitante de quimiorradiación prolonga significativamente la supervivencia en cáncer epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado, en comparación con la radiación sola, o la administración secuencial de quimioterapia y radiación. La quimiorradiación concurrente fue superior a la radiación sola en el postoperatorio también para pacientes con características patológicas de alto riesgo, como márgenes positivos y/o extensión extraganglionar. Basándose en estos resultados, la quimiorradiación concurrente se ha adoptado ampliamente para el tratamiento del cáncer epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado. [17,18]

La quimioterapia de inducción antes de la radioterapia o quimiorradiación se ha contemplado durante mucho tiempo para conseguir una respuesta inmediata y disminuir el riesgo de metástasis a distancia. Sin embargo, una serie de ensayos clínicos de quimioterapia de inducción comparada con la quimiorradiación concurrente no demostraron una supervivencia superior, incluso en los pacientes de alto riesgo con tumor voluminoso o ganglios linfáticos voluminosos. Además, las toxicidades de la quimioterapia de inducción pueden retrasar o interrumpir la quimiorradiación. La quimioterapia neoadyuvante se ha evaluado en un gran ensayo aleatorio de fase 3 en cánceres de la cavidad oral, pero no ha demostrado ningún beneficio en cuanto a la supervivencia global o libre de enfermedad. Por lo tanto, la quimioterapia de inducción o neoadyuvante no se considera un tratamiento estándar para el cáncer epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado. No obstante, para los pacientes con enfermedad primaria o ganglionar voluminosa sintomática, la quimioterapia de inducción puede iniciarse si se retrasa el inicio de la quimiorradiación. [18,19]

El cetuximab, un anticuerpo anti-EGFR, se ha utilizado como terapia concurrente con la radiación. Cetuximab más radiación demostró beneficios en la SG y la SLP en comparación con la radiación sola en pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado, y el cetuximab, se consideró una forma de reducir

la toxicidad relacionada con el tratamiento en la quimiorradiación concomitante, especialmente para los pacientes cáncer epidermoide de cabeza y cuello asociados con la presencia de VPH que tienen un pronóstico excelente. Dos grandes ensayos clínicos aleatorios de la quimioterapia con el cisplatino vs cetuximab con radioterapia en el cáncer epidermoide de cabeza y cuello locorregionalmente avanzado con la intención de demostrar la no inferioridad de los resultados. Sin embargo, al contrario de lo esperado, el cetuximab + radioterapia mostró una peor SG y SLP en ambos estudios.

En el caso del cáncer epidermoide no asociado a la presencia de VPH no está claro si el cisplatino seguiría siendo superior al cetuximab como tratamiento concomitante, pero el cisplatino sigue siendo el agente sistémico concomitante estándar. [20,21]

La enfermedad metastásica y/o recurrente no susceptible de rescate quirúrgico puede tratarse con terapia sistémica que incluye quimioterapia citotóxica, terapia dirigida e inhibidores de puntos de control inmunitarios. La primera línea en el tratamiento de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello recurrente/metastásico está conformado por el uso de platino-fluoracilo con la adición el anticuerpo monoclonal IgG1 cetuximab que inhibe la unión del ligando al EGFR, lo que aumenta en un 36% la mediana de supervivencia, prolonga de 2,3 meses la supervivencia libre de progresión aumenta un 83% la tasa de respuesta y un 41% reduce el riesgo de fracaso del tratamiento. [24]

Los anticuerpos anti-PD1 han sido evaluados en pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello recurrente/metastásico en el entorno de segunda línea después de la progresión de la quimioterapia con platino. Pembrolizumab demostró una tasa de respuesta global del 16% en un estudio de un sólo brazo. Este ensayo incluyó incluso a pacientes con y sin expresión del ligando de muerte programada 1 (PD-L1), y el 12% de estos pacientes demostraron respuestas objetivas. Las tasas de respuesta fueron comparables entre los grupos asociados o no a la presencia de VPH. Nivolumab fue evaluado en un ensayo clínico aleatorio de fase 3, comparado con un tratamiento de agente único a elección de los investigadores, este estudio demostró un beneficio significativo para la SG, con una tasa de supervivencia a un año del 36% frente al 16,6%. Cabe destacar que los pacientes que recibieron nivolumab tuvieron mejores resultados de calidad de vida en términos de función social, fatiga, disnea, dolor y el apetito. La mediana del tiempo hasta el deterioro en varios aspectos de la calidad de vida fue significativamente mayor con nivolumab que con la quimioterapia estándar. [22,23]

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Por el sitio de origen, esta enfermedad, tiene enormes repercusiones no solo en la pérdida de personas en edad productiva, sino en la calidad de vida de los supervivientes. Por tal motivo, la búsqueda de terapéuticas que ofrezcan un control oncológico adecuado y calidad de vida satisfactoria ha sido constante. Históricamente, esta neoplasia se ha tratado, ya sea con una sola modalidad terapéutica (cirugía o radiación) en etapas iniciales, o en forma combinada (generalmente cirugía seguida por radiación) en etapas avanzadas.

Sin embargo, la incorporación de tratamientos sistémicos (quimioterapia y terapias dirigidas) ha ofrecido una nueva perspectiva en cuanto al tratamiento de esta enfermedad. Dichos tratamientos y el conocimiento de factores pronósticos han permitido que en la actualidad puedan seleccionarse pacientes en quienes es factible la preservación orgánica con un control oncológico similar al que se obtenía anteriormente con tratamientos radicales. Actualmente se desconocen las características epidemiológicas de pacientes con cáncer epidermoide de Cabeza y Cuello en el Servicio de Oncología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" global del período 2017 al 2019.

JUSTIFICACIÓN

En la unidad de Oncológica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, se lleva el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con diagnóstico de cáncer epidermoide de Cabeza y Cuello; hasta la fecha existen estudios con datos parciales sobre la experiencia en el manejo, diagnóstico y tratamiento en este tipo de pacientes. La identificación precisa de las características clínicas de pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello y el desenlace clínico de los pacientes de manera retrospectiva debe de ser considerado como una prioridad en la investigación para tener un mejor manejo en el diagnóstico oportuno y respuesta al tratamiento de las pacientes.

Este estudio permitirá conocer mejor las características epidemiológicas de los pacientes, así como el curso de la enfermedad de pacientes con cáncer epidermoide las cuales serán de suma importancia para diseñar las iniciativas de detección, intervención y planificación de la atención a este grupo creciente de pacientes.

HIPÓTESIS

La evaluación de las características clínicas de pacientes con cáncer epidermoide de Cabeza y Cuello de manera retrospectiva se espera que entre 60 y 70% de los pacientes fueron diagnosticados en etapas avanzadas, la incidencia de estos tumores es tres veces mayor en hombres que en mujeres y que la supervivencia difícilmente supera 50% a cinco años.

OBJETIVOS

Identificar y describir las características epidemiológicas de pacientes con cáncer epidermoide de Cabeza y Cuello en el Servicio de Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” del período 2017 al 2019.

Objetivos específicos

- Describir las características clínico-patológicas de los pacientes con el diagnóstico de cáncer epidermoide de Cabeza y Cuello.
- Describir el esquema de tratamiento de los pacientes con el diagnóstico de cáncer epidermoide de Cabeza y Cuello.
- Determinar la sobrevida libre de progresión de los pacientes
- Determinar la sobrevida global de los pacientes.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de corte transversal del total de expedientes de pacientes con cáncer epidermoide de Cabeza y Cuello de la Unidad de Oncología del Hospital General de México en el período comprendido del 01 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2019.

Población

Pacientes con un expediente clínico en la Unidad de Oncología del Hospital General de México en el período comprendido del 01 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2019 con diagnóstico de cáncer epidermoide de Cabeza y Cuello en seguimiento por el servicio de tumores de cabeza y cuello.

Tamaño de la muestra

Debido a que es un estudio retrospectivo exploratorio descriptivo y dentro del servicio de la Unidad de Cirugía Oncológica registrados en el departamento de archivo clínico del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” no se tiene ningún registro (base de datos) del número de casos de pacientes con cáncer epidermoide de Cabeza y Cuello al año; por lo tanto, no se requirió un cálculo de tamaño de muestra y se solicitaron el total de los expedientes de pacientes en el departamento de archivo clínico del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Esto con el fin de incluir el total de casos de esta patología y nos permitiera observar todas las características clínicas del diagnóstico, manejo y seguimiento de los pacientes. La población estudiada es no probabilística a conveniencia.

Criterios de inclusión:

Expedientes de pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer epidermoide de Cabeza y Cuello en el período de 1 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2019, mayores de 18 años.

Expedientes clínicos completos de pacientes que consten de historia clínica, nota del servicio y notas de seguimiento, así como reportes quirúrgicos y reportes histopatológicos.

Criterios de exclusión:

Expedientes de pacientes con información o historia clínica incompleta y sin seguimiento durante el período comprendido.

VARIABLES

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición	Unidades de medición
Sexo	Clasificación de los hombres o mujeres teniendo en cuenta las características fenotípicas, anatómicas y cromosómicas.	Cualitativa nominal	NA	Femenino =1 Masculino= 2
Edad al diagnóstico	Se obtendrá mediante la revisión de la hoja de primera vez en el expediente	Cuantitativa discreta	Número ordinales	Años
Estatus del paciente	Fallecimiento del paciente secundario a progresión de la enfermedad	Cualitativa nominal	NA	0.- Vivo 1.- Muerto
Alcoholismo	Conjunto de enfermedades caracterizadas por trastornos metabólicos cuya característica principal es deteriorar curso de la enfermedad, así como aumentar el riesgo cardiovascular	Cualitativa nominal	NA	Negativo (0) Positivo (1)
Tabaquismo		Cualitativa nominal	NA	Negativo (0) Positivo (1)
Hipertensión Arterial Sistémica		Cualitativa nominal	NA	Negativo (0) Positivo (1)
Diabetes Mellitus		Cualitativa nominal	NA	Negativo (0) Positivo (1)
Etapas Clínicas	Estadificación de la enfermedad por estudios de imagen	Cualitativa ordinal	NA	1.- I 2.-II 3.- III 4.-IVA 5.-IVB 6.-IVC
ECOG	El estado de desempeño del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	Cuantitativa ordinal	Número ordinales	0-5
Esquema tratamiento	Se obtendrá mediante la revisión de la hoja de primera vez en el expediente	Cualitativa nominal	NA	0= Sin tratamiento 1=CX 2=QT 3=RT 4=CX+QT 5=CX+RT

				6=QT+RT 7=CX+QT+RT
Cirugía	Si el paciente fue intervenido con tratamiento quirúrgico	Cualitativa nominal	NA	Negativo (0) Positivo (1)
Tipo de resección	Se define como enfermedad residual al realizar el procedimiento	Cualitativa nominal	NA	0= R0 (Sin residual) 1= R1 (Residual microscópico) 2= R2 (Residual Macroscópico) 3= Irreseccable
Tamaño tumoral	Tamaño de referencia de la masa tumoral	Cuantitativa continua	Número ordinales	cm
Tratamiento dirigido	Si el paciente recibió tratamiento molecular	Cualitativa nominal	NA	Negativo (0) Positivo (1)
Quimioterapia	Si el paciente recibió tratamiento sistémico	Cualitativa nominal	NA	Negativo (0) Positivo (1)
Radioterapia	Si el paciente recibió radioterapia	Cualitativa nominal	NA	Negativo (0) Positivo (1)
Respuesta al tratamiento	Evaluación de la tasa de respuesta al tratamiento	Cualitativa nominal	NA	0= No valorable (NV) 1= Respuesta completa (RC) 2= Respuesta parcial (RP) 3= Enfermedad estable (EE) 4= Progresión de enfermedad (PE)
SLP	Supervivencia libre de progresión	Cuantitativa continua	Número ordinales	Meses
SG	Supervivencia Global	Cuantitativa continua	Número ordinales	Meses
Recurrencia	Recurrencia o progresión de la enfermedad	Cualitativa nominal	NA	0= Negativo 1= Positivo
Toxicidad	Presencia de algún efecto secundario al tratamiento con quimioterapia o radioterapia	Cualitativa nominal	NA	0= Negativo 1= Positivo

Grados de toxicidad	Recurrencia o progresión de la enfermedad	Cualitativa ordinal	NA	0= G1 1= G2 2= G3 3= G4
----------------------------	---	---------------------	----	----------------------------------

Descripción de la obtención de la información y metodología realizada

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con cáncer epidermoide de Cabeza y Cuello del servicio de Oncología del “Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga” del 1 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2019. Sólo los pacientes que cumplan con los criterios de selección, pacientes adultos con diagnóstico confirmado serán ingresados al estudio y los datos, así como los registros de seguimiento se capturarán en una base de datos para la documentación de los resultados.

Las diferentes unidades de observación serán evaluadas tomando en cuenta la definición de cada una de las variables mencionadas en el cuadro de recolección de variables; todos los datos obtenidos serán recolectados de la revisión de los expedientes clínicos de pacientes con cáncer de en la Unidad de Oncología del Hospital General de México en el período comprendido del 01 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2019.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante estadística descriptiva según el nivel de medición de variables, las variables categóricas se expresarán como frecuencias y proporciones, las variables cuantitativas se mostrarán como media con desviación estándar o medianas con rangos intercuantiles de acuerdo con la distribución. Se consideran significativos los valores de $p < 0.05$. Todas las pruebas estadísticas se realizaron mediante SPSS v. 26.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 150 pacientes de los cuales, el 36% de los casos fueron mujeres y el 64% hombres. La mediana de edad de los pacientes fue de 64 años al momento del diagnóstico; El 48.7% de los pacientes reportaron alcoholismo y el 46.7% tabaquismo positivo. El 26.7% de las pacientes tenían diagnóstico de HAS y el 16.7% eran diabéticos (Tabla 1).

En el reporte de final de patología se determinó que el tipo de cáncer más común de cabeza y cuello fue el de laringe en 20.7% de los casos, el de lengua con el 18% y el de labio con el 15.3% (Tabla 1).

El total de pacientes el 14.7% de los casos solo fueron llevados a cirugía, 33.3% de los casos no recibieron tratamiento, 5.3% solo recibieron quimioterapia y 6% solo tratamiento con radioterapia. El 13.3% fue llevado a cirugía y recibió radioterapia, 19.3% fueron tratados con quimio-radioterapia y el 8% fue tratado con cirugía más quimio-radioterapia.

De los pacientes intervenidos con cirugía en el 77.4% de los casos el tipo de resección de la cirugía fue de R0 en el 22.6% fue R1 con una mediana de 3 cm de tamaño tumoral. Del total de los casos el 27.3% fue diagnosticados en etapa clínica de IVA y el 20.7% en etapa II. En la nota del expediente clínico se reportó que el estado funcional (ECOG) de los pacientes al diagnóstico fue 0-1 en el 77.3% de los casos (Tabla 1).

En el análisis de la respuesta al tratamiento del total de pacientes; el 33.3% de los casos no se pudo valorar, el 50.7% presentó respuesta completa, 2% respuesta parcial, 2.7% enfermedad estable y el 11.3% presentó progresión de la enfermedad. El 53% de los pacientes presentó algún tipo de toxicidad al tratamiento administrado, siendo el G1 el más común en el 60.4%. En el seguimiento clínico de los pacientes el 58% siguen vivos, y el 14.7% (22 pacientes) tienen pérdida de seguimiento; de los 100 pacientes que si recibieron algún tipo de tratamiento el 28% presentaron recurrencia de la enfermedad (Tabla 1).

No se pudo obtener la mediana de supervivencia global de las pacientes debido a que solo el 27.3% de los pacientes han muerto al momento del análisis con una media de seguimiento de 13.07 meses y una supervivencia global del 63% a 5 años (Figura 1).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

	VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SEXO	FEMENINO	54	36
	MASCULINO	96	64
EDAD	MEDIA ± DE	62.33 ± 15.74	
	MEDIANA (RANGO)	64 (17 - 96)	
ESTATUS	VIVO	87	58
	MUERTO	41	27.3
	PERDIDA DE SEGUIMIENTO	22	14.7
ALCOHOLISMO	NEGATIVO	77	51.3
	POSITIVO	73	48.7
TABAQUISMO	NEGATIVO	80	53.3
	POSITIVO	70	46.7
HAS	NEGATIVO	110	73.3
	POSITIVO	40	26.7
DM	NEGATIVO	125	83.3
	POSITIVO	25	16.7
ETAPA CLÍNICA	I	20	13.3
	II	31	20.7
	III	30	20.0
	IVA	41	27.3
	IVB	26	17.3
	IVC	2	1.3
ECOG	0	84	56
	1	32	21.3
	2	28	18.7
	3	6	4
CIRUGÍA	NEGATIVO	97	64.7
	POSITIVO	53	35.3
ESQUEMA DE TRATAMIENTO	SIN TRATAMIENTO	50	33.3
	CX	22	14.7
	QT	8	5.3
	RT	9	6
	CX+RT	20	13.3
	QT+RT	29	19.3

	CX+QT+RT	12	8
TIPO DE RESECCIÓN	R0	41	77.4
	R1	12	22.6
TAMAÑO TUMORAL	MEDIA ± DE	3.72 ± 3.08	
	MEDIANA (RANGO)	3 (0.5 - 20)	
RESPUESTA AL TRATAMIENTO	NO VALORABLE	50	33.3
	RESPUESTA COMPLETA	76	50.7
	RESPUESTA PARCIAL	3	2
	ENFERMEDAD ESTABLE	4	2.7
	PROGRESION DE LA ENFERMEDAD	17	11.3
RECURRENCIA	NEGATIVO	72	72
	POSITIVO	28	28
TOXICIDAD	NEGATIVO	47	47
	POSITIVO	53	53
GRADOS TOXICIDAD	G1	32	60.4
	G2	18	34
	G3	2	3.8
	G4	1	1.9
TIPO DE CÁNCER	PARÓTIDA	1	0.7
	LABIO	23	15.3
	INFERIOR	18	78.3
	SUPERIOR	5	21.7
	LARINGE	31	20.7
	FARINGE	20	13.3
	OROFARINGE	13	65
	NASOFARINGE	4	20
	HIPOFARINGE	3	15
	PISO DE BOCA	9	6
	ENCÍA	20	13.3
	INFERIOR	12	60
	SUPERIOR	8	40
	PARPADO	1	0.7
	LENGUA	27	18
	MUCOSA	1	0.7
	FOSA NASAL	3	2
	SENOS PARANASALES	3	2
	FRONTAL	1	0.7
	TRIGONO RETROMOLAR	4	2.7
	ANTRO MAXILAR	3	2

	PARADAR DURO	2	1.3
	BORDE LATERAL	1	0.7
SEGUIMIENTO	MEDIA ± DE	13.07 ± 15.58	
	MEDIANA (RANGO)	7.11 (0 - 63.57)	

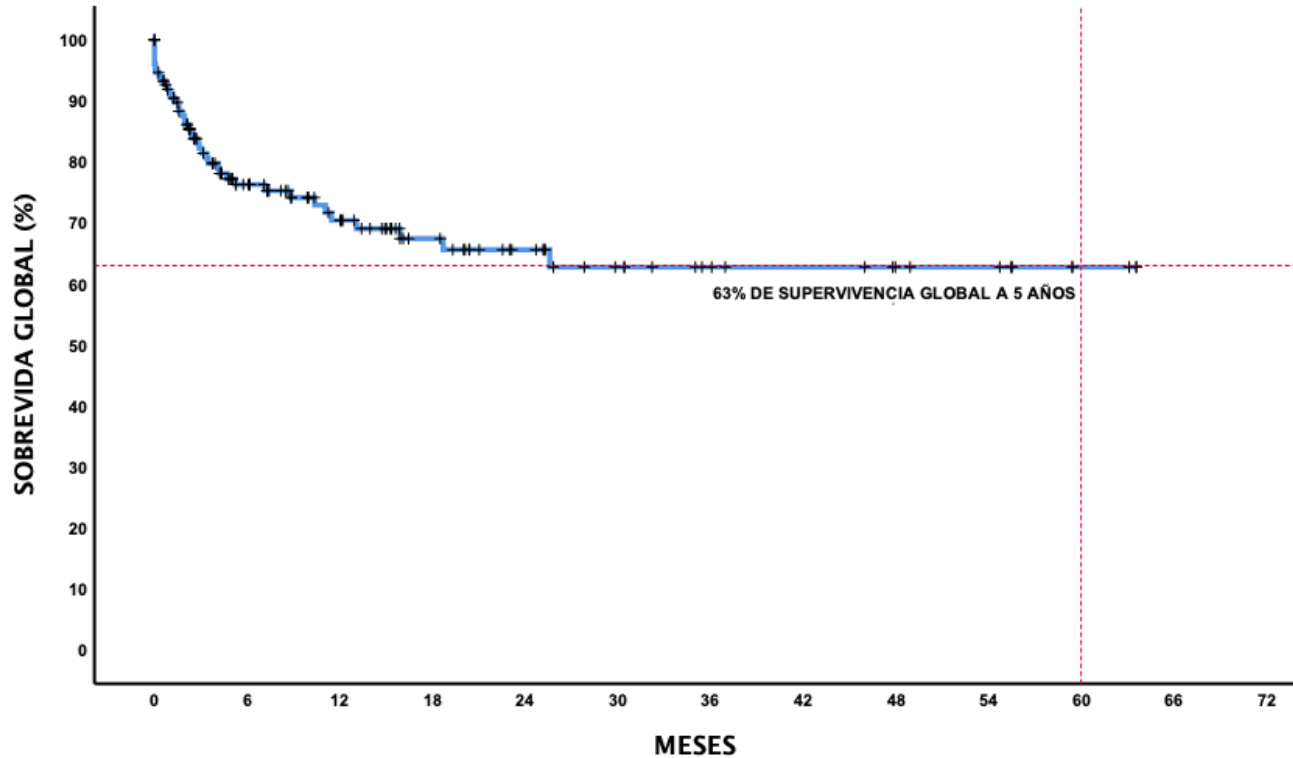


Figura 1. Gráfica de Kaplan Meier de supervivencia global de los pacientes.

DISCUSIÓN

En este estudio, los datos se obtuvieron del análisis retrospectivo de los expedientes de un total de 150 pacientes. Se ha reportado que los carcinomas de células escamosas de cabeza y se desarrollan a partir del epitelio de la mucosa en la cavidad oral, la faringe y la laringe, y son las neoplasias malignas más comunes que surgen en la cabeza y el cuello. Se pudo observar que la patología es más frecuente en hombres (64%), lo que concuerda con los rangos estudiados a nivel mundial que excede 20 por 100,000 habitantes varones en Hong Kong, el subcontinente Indio, Europa Central, España, Italia y Brasil y en personas afroamericanas en lo Estados Unidos. [2]. A pesar que los pacientes están en una mediana de edad de 64 (17 - 96), no se ha podido comparar con estudios internacionales.

La incidencia de este tipo de cáncer varía entre países/regiones y, en general, se ha correlacionado con la exposición a carcinógenos derivados del tabaco, el consumo excesivo de alcohol o ambos. En los fumadores empedernidos de cigarrillos, existe un riesgo de cáncer de 5 a 25 veces mayor en comparación con los no fumadores y el consumo de alcohol aumenta de forma independiente el riesgo de cáncer en el tracto aerodigestivo superior. [25]. En este estudio la frecuencia del alcoholismo y el tabaquismo en los pacientes (48.7% y 46.7% respectivamente) fue menor a lo esperado por un pequeño rango. Se encontró entre otras comorbilidades que la HAS y DM estaban en menor frecuencia en la mayoría de los pacientes con 40% y 25% respectivamente.

El sistema Tumor, Nodo, Metástasis (TNM) del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC) y la Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC) se utiliza para estadificar los cánceres de cabeza y cuello. En este estudio se encontró que la mayor frecuencia fue de 27.3% en etapa IVA, lo que concuerda con las etapas más avanzadas que se encuentran a nivel mundial al momento de diagnosticar esta patología. [26].

La escala ECOG valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria manteniendo al máximo su autonomía. Este dato es muy importante cuando se plantea un tratamiento, ya que de esta escala dependerá el protocolo terapéutico y el pronóstico de la enfermedad. La principal función de esta escala es la de objetivar la calidad de vida del paciente o "performance status". Se observó que el 56% de los pacientes estaban en ECOG 0, lo que determino la posterior terapia de los mismos. [27].

La RT y la cirugía dan como resultado tasas similares de control local y supervivencia para muchos sitios; la elección de la terapia generalmente se basa en el sitio específico y sus requisitos, la accesibilidad quirúrgica del

tumor y los resultados funcionales y la morbilidad asociada con cada modalidad. El sitio con más frecuencia encontrado en este estudio fue la laringe (20.7%), seguido por la lengua (18%). La mayoría de los pacientes no recibieron tratamiento (33.3%) por abandono del programa, seguido por un 19.3% que recibieron QT + RT, siendo seleccionados para ese tratamiento por el sitio y etapa clínica en la que se presentaron.

La escisión completa del tumor es el objetivo en la mayoría de los casos de cáncer de cabeza y cuello invasivo que se manejan quirúrgicamente y requiere que los márgenes quirúrgicos estén libres de tumor invasivo. La evaluación del compromiso tumoral en los márgenes de la resección quirúrgica es un componente importante del examen patológico. [28]. En un 77.4% de los pacientes a los que se le realizó procedimiento quirúrgico se encontraron márgenes R0. Con un tamaño de tumor con una media de 3.72 ± 3.08 cm.

El seguimiento regular posterior al tratamiento es una parte esencial de la atención de los pacientes después de un tratamiento potencialmente curativo del cáncer de cabeza y cuello. Se debe informar a los pacientes acerca de los posibles signos y síntomas de la recurrencia del tumor, que incluyen ronquera, dolor, disfagia, sangrado y adenopatías.

En general, la intensidad del seguimiento es mayor en los primeros dos a cuatro años, ya que aproximadamente del 80 al 90 % de todas las recurrencias ocurrirán dentro de este período de tiempo. En general, se sugiere un seguimiento continuo más allá de los cinco años, ya que el riesgo de recurrencia sigue siendo elevado más allá de los primeros cinco años, especialmente para los cánceres de hipofaringe, laringe, nasofaringe y glándulas salivales, y existe una alta tasa de desarrollo de segundas neoplasias malignas primarias, particularmente con cánceres relacionados con carcinógenos. Debido al mayor riesgo de recurrencia y segunda neoplasia maligna primaria en aquellos que continúan con el consumo de tabaco, muchos programan visitas de vigilancia más frecuentes para estos pacientes y continúan durante más tiempo (es decir, más de cinco años). [29]. En este estudio, el seguimiento tuvo una media de 13.07 ± 15.58 meses (figura 1); con una respuesta al tratamiento en la mayoría de los pacientes, completa (50.7%). No fue posible la valoración de ciertos pacientes (33.3%) que abandonaron el seguimiento. No hubo recurrencia en la mayoría de ellos (72%).

La toxicidad de la terapia del cáncer se clasifica como aguda o tardía según su relación temporal con el tratamiento. La toxicidad aguda se desarrolla durante o poco después de la finalización del tratamiento y suele ser temporal. La toxicidad tardía se presenta meses o años después de la finalización del tratamiento y, a menudo, es permanente.

Los cánceres del tracto aerodigestivo superior se encuentran muy cerca de órganos vitales para la calidad de vida del paciente (p. ej., lengua, laringe, mandíbula) y, a menudo, provienen de tales órganos. La participación y cercanía de estas estructuras pueden causar un amplio espectro de toxicidades.

Las toxicidades más básicas son deficiencias en la capacidad para mantener una ingesta oral adecuada. La ingesta oral se ve comprometida por problemas de deglución (p. ej., disfagia, odinofagia y posible estenosis esofágica tardía), mal gusto (es decir, disgeusia), trismo, xerostomía y mucositis. Además, los pacientes pueden experimentar toxicidad cutánea aguda por la radioterapia (RT) y la terapia dirigida (cetuximab), así como toxicidad subaguda o crónica, como necrosis de tejidos blandos, cicatrización y fibrosis. En este estudio la toxicidad encontrada fue en la mayoría de los pacientes sometidos a las terapias ofrecidas, encontrándose 53% de los casos con grado 1 de toxicidad en un 60.4%.

CONCLUSIÓN

La mayoría fueron hombres con una mediana de 64 años, con antecedentes personales de ser consumidores de tabaco y alcohol, con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello en etapas locorregionalmente avanzadas (EC II, III y IVA), en orden de frecuencia los sitios de cáncer fueron: laringe, lengua, labio y faringe, tratados con mayor frecuencia con QT / RT concomitante y en segundo lugar cirugía de las cuales la mayoría fueron resecciones R0 y posterior RT adyuvante. El seguimiento fue hasta 15 meses y se observó una respuesta completa al tratamiento y sin recurrencias en la mayor parte de los pacientes. La toxicidad se presentó en más de la mitad de los pacientes, pero fueron leves (grado 1).

REFERENCIAS

1. Nuyts S, Bollen H, Eisbruch A, Corry J, Strojan P, Mäkitie AA, Langendijk JA, Mendenhall WM, Smee R, DeBree R, Lee AWM, Rinaldo A, Ferlito A. Unilateral versus bilateral nodal irradiation: Current evidence in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2021 Sep;43(9):2807-2821.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
3. J.F. Gallegos-Hernández. Cáncer de cabeza y cuello. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2015;14(1):1-2
4. A.K. Chaturvedi, G. D'Souza, M.L. Gillison, H.A. Katki, Burden of HPV-positive oropharynx cancers among ever and never smokers in the U.S. population, *Oral Oncol*. 60 (2016) 61-67.
5. Solomon B, Young RJ, Rischin D. Head and neck squamous cell carcinoma: Genomics and emerging biomarkers for immunomodulatory cancer treatments. *Semin Cancer Biol*. 2018 Oct;52(Pt 2):228-240.
6. Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Nov 26;6(1):92.
7. Windon MJ et al. Increasing prevalence of human papillomavirus-positive oropharyngeal cancers among older adults. *Cancer* 124, 2993-2999, (2018).
8. Fung SY, Lam JW & Chan KC Clinical utility of circulating Epstein-Barr virus DNA analysis for the management of nasopharyngeal carcinoma
9. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF & Fakhry C Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 33, 3235-3242.
10. Taberna M et al. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol* 28, 2386-2398, (2017).
11. Fu TS, Foreman A, Goldstein DP & de Almeida JR The role of transoral robotic surgery, transoral laser microsurgery, and lingual tonsillectomy in the identification of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary origin: a systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 45, 28, 6 (2016).
12. Meccariello G et al. The emerging role of trans-oral robotic surgery for the detection of the primary tumour site in patients with head-neck unknown primary cancers: A meta-analysis. *Auris Nasus Larynx* 46, 663-671, (2019).
13. Chen YP et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 394, 64-80, (2019).
14. Jung K, Narwal M, Min SY, Keam B, Kang H. Squamous cell carcinoma of head and neck: what internists should know. *Korean J Intern Med*. 2020 Sep;35(5):1031-1044.
15. Edge SB, B. D, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. . *AJCC cancer staging manual* (7th ed). . (New York, NY: Springer).
16. 152. Amin MB, et al. (eds). *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edn (American Joint Committee on Cancer and Springer International Publishing, 2017).
17. Zhang H, Dziegielewski PT, Biron VL, et al. Survival outcomes of patients with advanced oral cavity squamous cell carcinoma treated with multimodal therapy: a multi-institutional analysis. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;42:30.
18. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:257-264.

19. Cohen EE, Karrison TG, Kocherginsky M, et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2735-2743.
20. Geoffrois L, Martin L, De Raucourt D, et al. Induction chemotherapy followed by cetuximab radiotherapy is not superior to concurrent chemoradiotherapy for head and neck carcinomas: results of the GORTEC 2007-02 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2018;36:3077-3083.
21. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 2019;393:40-50.
22. Yokota T, Homma A, Kiyota N, Tahara M, Hanai N, Asakage T, Matsuura K, Ogawa T, Saito Y, Sano D, Kodaira T, Motegi A, Yasuda K, Takahashi S, Tanaka K, Onoe T, Okano S, Imamura Y, Ariizumi Y, Hayashi R; Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Head and Neck Cancer Study Group. Immunotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Jpn J Clin Oncol*. 2020 Sep 28;50(10):1089-1096.
23. Moskovitz J, Moy J, Ferris RL. Immunotherapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Curr Oncol Rep*. 2018 Mar 3;20(2):22.
24. Vermorken, J. B., Mesia, R., Rivera, F., Remenar, E., Kawecki, A., Rottey, S., ... Hitt, R. (2008). Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine*, 359(11), 1116–1127. doi:10.1056/nejmoa0802656
25. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, Bernstein L, Schoenberg JB, Stemhagen A, Fraumeni JF Jr. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res*. 1988;48(11):3282.
26. Part II Head and Neck. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amid MB (Ed), Springer, New York 2017. p.53, corrected at 4th printing, 2018
27. Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982
28. Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, Kjaerheim A. Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value. *J Pathol*. 1992 Apr;166(4):375-8
29. de Visscher AV, Manni JJ. Routine long-term follow-up in patients treated with curative intent for squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx, and oral cavity. Does it make sense. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;120(9):934.