

Carcinoma Escamoso de Orofaringe. Nuestra experiencia y revisión de la literatura

Oropharyngeal Cancer Squamous Cell Carcinoma. Our experience and review of the literature

Iván Doménech Máñez • María Antón Almero • María José Ferrer Ramírez • Esteban Reig Montaner • Natalia Gordillo Gayo • Marta Faubel Serra

RESUMO

Objetivo: evaluar las características epidemiológicas y clínicas de pacientes con carcinoma escamoso de orofaringe (CEO) en nuestra serie y compararlas con la literatura.

Pacientes Y Método: Presentamos un estudio observacional, prospectivo y no aleatorizado en el que incluimos 38 pacientes diagnosticados de CEO en nuestro centro a lo largo de 5 años (2016-2020).

Resultados: De un total de 168 pacientes con carcinoma de cabeza y cuello en este periodo de tiempo, el 22.6% fueron CEO y de ellos, el 31.6% positivos para VPH. Este subgrupo se caracteriza por ser pacientes más jóvenes (59.1 años), consumir menos alcohol y/o tabaco y presentar el CEO más frecuentemente en la amígdala palatina.

Conclusiones: El CEO está aumentando en los últimos años, observándose un incremento en aquellos asociados a VPH. Nuestros pacientes VPH positivos se diagnosticaron en estadios más precoces, eran más jóvenes y sanos, además de tener una mejor expectativa de vida.

Palabras-chave: Carcinoma escamoso de orofaringe; Epidemiología; Edad; Hábitos tóxicos; Virus del papiloma humano

ABSTRACT

Objectives: to evaluate the epidemiological and clinical characteristics of patients with oropharyngeal cancer squamous cell carcinoma (OPSCC) in our series and to compare them with the literature.

Patients And Methods: We present an observational, prospective and non-randomized study, in which we include 38 patients diagnosed with OPSCC in our center over 5 years (2016-2020).

Results: Out of 168 patients with head and neck carcinoma, the 22.6% were diagnosed with OPSCC and the 31.6% with HPV. This subgroup is characterized for being patients younger than 59.1 years old, consuming less alcohol and/or tobacco and presenting carcinoma more frequently in the tonsil.

Conclusions: The OPSCC has increased in the past years, showing an increment in those associated with HPV. Our HPV positive patients have been diagnosed at an early stage, they were younger, healthier and additionally, had a better life expectancy.

Keywords: Oropharyngeal squamous cell carcinoma; Epidemiology; Age; Toxic habits; Human papillomavirus.

INTRODUCCIÓN

Según los últimos datos publicados por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer¹, organismo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) especializado en cáncer, en el año 2020 la incidencia del carcinoma escamoso de orofaringe (CEO) fue de un 1,1/100000/año en la población mundial, afectando a un total de 98.412 pacientes y causando un total de 48.143 muertes. El CEO representa actualmente el 3,3% de todos los cánceres.

La mayor parte de estos tumores son atribuidos al abuso del alcohol y/o tabaco, si bien se han descrito otros factores como: mascar hojas de betel, empleo oral del rapé o lesiones previas en la cavidad oral². Sin embargo, a pesar de la disminución de las tasas de tabaquismo³, en los últimos años ha habido un aumento en la incidencia de este tipo de tumor^{4,5}.

Una parte creciente de estos cánceres se relaciona con el virus del papiloma humano (VPH) y constituyen una entidad diferenciada como así lo apoyan su perfil epidemiológico, clinicopatológico y de laboratorio^{6,7}.

Iván Doménech Máñez

Servicio de Otorrinolaringología H. General Universitario de Castellón, España

María Antón Almero

Servicio de Otorrinolaringología H. General Universitario de Castellón, España

María José Ferrer Ramírez

Servicio de Otorrinolaringología H. General Universitario de Castellón, España

Esteban Reig Montaner

Servicio de Otorrinolaringología H. General Universitario de Castellón, España

Natalia Gordillo Gayo

Servicio de Otorrinolaringología H. General Universitario de Castellón, España

Marta Faubel Serra

Servicio de Otorrinolaringología H. General Universitario de Castellón, España

Correspondência:

Iván Doménech Máñez
ivandoma91@gmail.com

Artigo recebido a 10 de Março de 2021. Aceite para publicação a 5 de Junho de 2021.

El objetivo de este artículo es evaluar las características epidemiológicas y clínicas de pacientes con CEO en nuestra serie y compararlas con la literatura.

PACIENTES Y MÉTODO

Realizamos un estudio observacional, prospectivo, no aleatorizado sobre 38 pacientes diagnosticados de carcinoma de orofaringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General Universitario de Castellón entre los años 2016 y 2020.

Se analizaron características epidemiológicas como la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico, el sexo y los antecedentes de consumo de tabaco y de alcohol. Dada la interacción entre los consumos de tabaco y de alcohol, se creó una categoría combinada de consumo de tóxicos: no consumo; consumo moderado (menos de 20 cigarrillos/día y/o menos de 80 g de alcohol/día); consumo severo (más de 20 cigarrillos/día o más de 80 g de alcohol/día).

Estudiamos la localización, estadio TNM, grado histológico y positividad para el VPH, en el momento del diagnóstico. A todos los pacientes se les realizó una anamnesis, exploración otorrinolaringológica completa y exploraciones complementarias (TC, RM, estudio analítico oncológico completo).

El diagnóstico histológico se determinó mediante una biopsia de la lesión tomada en consulta. Recurrimos a la biopsia por aspiración con aguja gruesa (BAG), en los casos de metástasis ganglionar cervical de origen desconocido. Aquellos casos de metástasis cervical con positividad para VPH y p16 positivos se han considerado CEO y, por lo tanto, se han incluido en el estudio.

Para determinar la positividad de p16 se requirió una expresión nuclear de intensidad mayor o igual

a +2/+3 por técnica de inmunohistoquímica y con una distribución de al menos el 75% (KIT CINTEC P 16 HISTOLOGY 05695248001 ROCHE). Para el estadiaje tumoral se ha empleado la 8ª edición de la clasificación AJCC-TNM⁸. Los pacientes diagnosticados durante 2016 han sido reestadiados según la misma.

La recogida de datos se realizó a través de r Commander y el análisis estadístico mediante el paquete estadístico RStudio[®].

Por último, analizamos la presencia o no de segundos tumores primarios siguiendo los criterios de Warren y Gates⁹.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica y se realizó de acuerdo con los principios señalados en la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

En cuanto a nuestros resultados, de un total de 168 pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello diagnosticados entre los años 2016 y 2020 (Gráfica 1), el 22.6% (38) se localizaron en la orofaringe. De éstos, el 31.6% (12) de los pacientes fueron VPH positivos (Gráfica 2).

La edad media de los pacientes VPH negativos fue del 63.1 años (rango 47-94), mientras que en los VPH positivos fue de 59.1 años (rango 45-72), sin ser esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.44$). Por otro lado, los varones representan la gran parte de la muestra (89.47%), tanto en VPH positivos (11 varones; 1 mujer) como en VPH negativos (23 varones; 3 mujeres), sin encontrarse evidencia estadística ($p = 0,76$).

En lo correspondiente al consumo de alcohol/tabaco, observamos como en los pacientes VPH negativos, la mayoría (89%) presentan consumo severo o moderado.

Gráfico 1

Cronología de diagnósticos de carcinomas de cabeza y cuello en nuestro servicio.

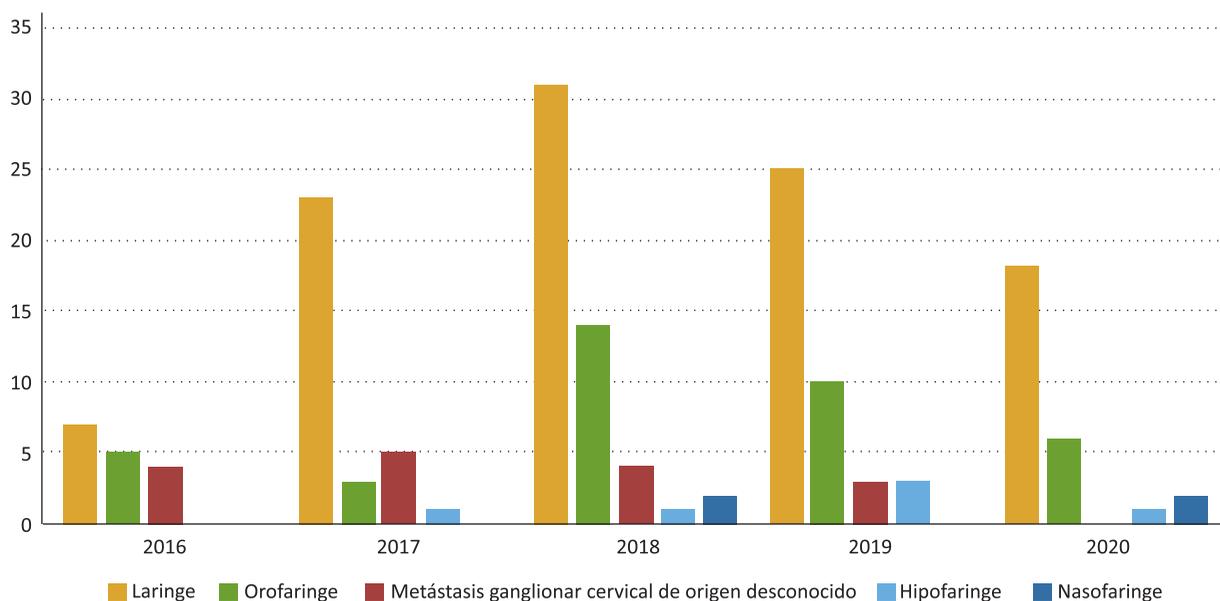
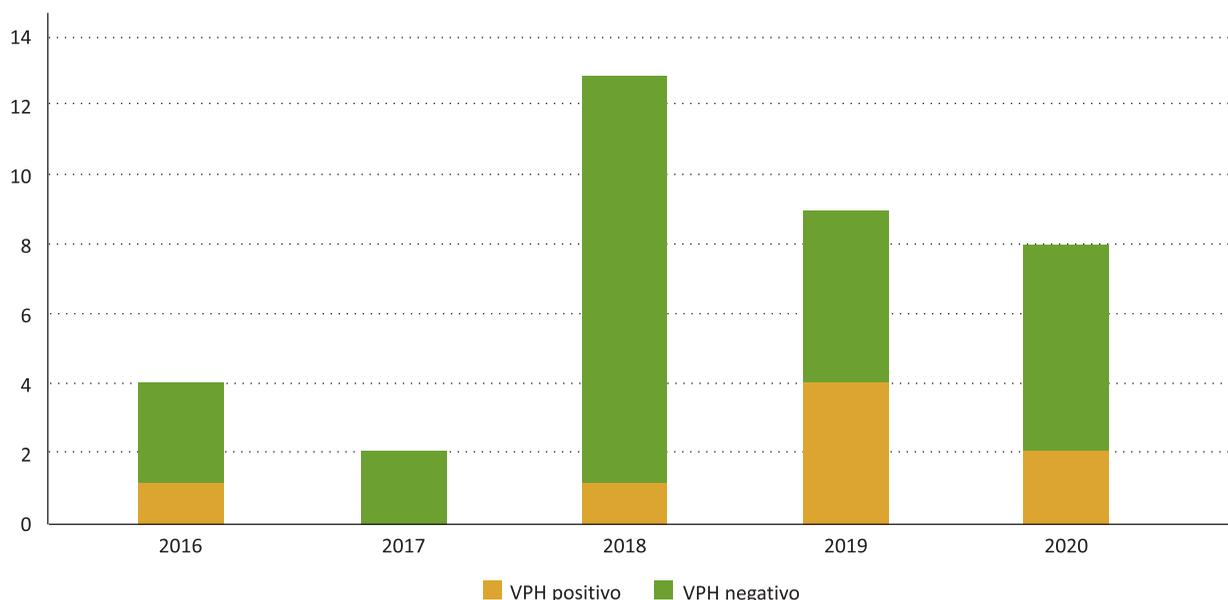


Gráfico 2

Cronología de diagnósticos de CEO en nuestro servicio. VPH = Virus del Papiloma Humano.



Por el contrario, en los VPH positivos la mayor parte tiene un consumo moderado (58%) o no consumen nada (25%), reduciéndose a solo 2 casos los pacientes que presentan un consumo severo (Gráfica 3). De forma aislada, el 52.6% de la muestra eran bebedores y el 81.6% fumadores, representando el 65% y 74.2% de los VPH negativos, respectivamente. No se encontró evidencia estadística ($p = 0.09$).

Dentro del territorio orofaríngeo, la sublocalización más frecuente fue la amígdala palatina (44.7%; 6 VPH positivos y 11 VPH negativos), seguida de la base de lengua (29.0%; 4 VPH positivos y 7 VPH negativos), paladar blando (15.8%; 1 VPH positivos y 5 VPH negativos), pared posterior faríngea (7.9%; 3 VPH negativos) y metástasis ganglionar cervical de primario desconocido VPH positivo (2.6%; 1 VPH positivo).

Gráfico 3

Hábitos de consumo de alcohol y tabaco en ambos grupos. Categoría combinada de consumo de tóxicos: no consumo; consumo moderado (menos de 20 cigarrillos/día y/o menos de 80 g de alcohol/día); consumo severo (más de 20 cigarrillos/día o más de 80 g de alcohol/día). VPH = Virus del Papiloma Humano.

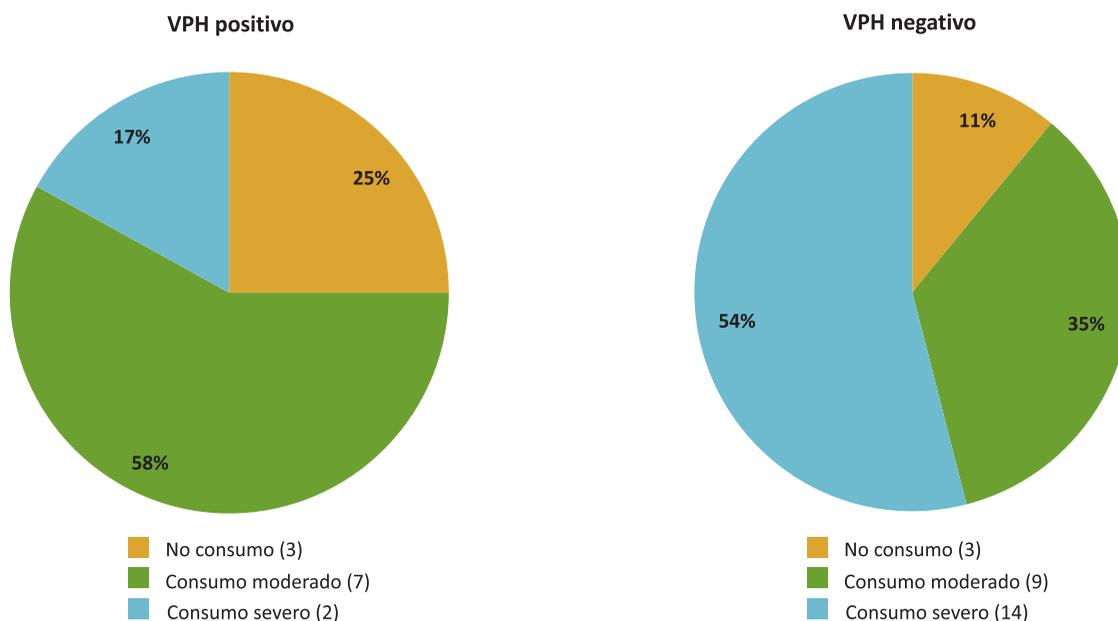


Tabla 1

Categorías de extensión local (cT), regional (cN) y a distancia (cM) en el momento del diagnóstico. Clasificación AJCC-TNM8. VPH = Virus del Papiloma Humano.

VPH positivo						VPH negativo					
T		N		M		T		N		M	
0	8,33%	0	16.67%	0	100%	0	0%	0	15.35%	0	96.15%
1	16.67%	1	33.33%	1	0%	1	19.23%	1	11.54%	1	3.85%
2	41.67%	2	41.67%			2	15.35%	2a	0%		
3	0%	3	8.33%			3	3.85%	2b	46.15%		
4	33.33%					4a	42.31%	2c	15.35%		
						4b	23.06%	3a	7.69%		
								3b	3.85%		

Tabla 2

Estadificación en el momento del diagnóstico. Clasificación AJCC-TNM8. VPH = Virus del Papiloma Humano.

VPH positivo		VPH negativo	
I	41.67%	I	7.69%
II	16.67%	II	0%
III	16.67%	III	7.69%
IV	25%	IVA	46.15%
		IVB	26.92%
		IVC	3.85%

En cuanto a la clasificación TNM y sus diferencias entre VPH negativo y positivo quedan reflejadas en la Tabla 1. Respecto a la clasificación pronóstica, en los pacientes VPH negativo lo más frecuente fue el estadio IVA y en los VPH positivo el estadio I (Tabla 2).

El 13.16% de los tumores eran bien diferenciados (G1), el 15.8% moderadamente diferenciados (G2) y el 71.1% pobremente diferenciados (G3). Además, en más del 16.7% de las muestras de pacientes VPH positivos aparecieron patrones basaloides y el 25.0% eran no

queratinizantes. Otro parámetro que observamos es la presencia de segundos tumores primarios siguiendo los criterios de Warren y Gates⁹ obteniendo un 23.7% (9) de pacientes con segundos tumores. El 40% fueron sincrónicos y el 60% metacrónicos. La localización fue: laringe (3), lengua móvil (2), hipofaringe (2), esófago (1) y amígdala contralateral (1).

En cuanto al tratamiento de nuestros pacientes, hemos dividido la actitud terapéutica en 4 grupos: tratamiento quimiorradioterápico 63.1% (24), tratamiento quirúrgico con/sin adyuvancia 29.0% (11), radioterapia (RT) exclusiva 2.6% (1), y, por último, pacientes sin tratamiento 5.3% (2), pudiendo observarse el esquema de tratamiento en la Tabla 3.

El tratamiento quimiorradioterápico fue de dos tipos: inducción o concomitancia. La inducción se llevó a cabo con carboplatino-paclitaxel, seguida a la tercera dosis de esquemas de IMRT (Radioterapia de Intensidad Modulada) asociada a cetuximab o cisplatino, en un total de 20 pacientes. En cuanto al resto, se ofreció una concomitancia de RT junto a cetuximab (2) o RT asociado a cisplatino (2).

Tabla 3

Esquema de tratamientos. (*)3 dosis de carboplatino-paclitaxel y posteriormente RT + cetuximab o cisplatino. QT = Quimioterapia; RT = Radioterapia.

Tratamiento QT + RT 63.16% (24)	Inducción (20) (*)	
	Concomitancia (4)	RT + cetuximab (2)
		RT + cisplatino (2)
Tratamiento quirúrgico 28.95% (11) - Cirugía transoral (9) - Abordaje faríngeo lateral (2) - Vaciamiento ganglionar cervical (7) · Bilateral (3) · Unilateral (5)	Exclusivo (4)	
	Adyuvancia (7)	RT (3)
Tratamiento radioterápico exclusivo 2.63% (1)		
Sin tratamiento 5.26% (2)	Tratamiento paliativo (1)	
	Exitus por otra etiología antes de iniciar tratamiento (1)	

El tratamiento quirúrgico se llevó a cabo en 11 pacientes, de los cuales en 9 se optó por la vía transoral mediante el uso de bisturí eléctrico con electrodo quirúrgico monopolar de precisión de tungsteno (punta de colorado) y en 2 de ellos se eligió un abordaje faríngeo lateral. Nuestra indicación para este tipo de tratamiento fue la de tumores con estadios precoces suficientemente localizados para un control de todos los márgenes. Además, el 18.4% (7) de los pacientes asoció un vaciamiento cervical ganglionar (37.5% unilaterales; 62.5% bilaterales), todos funcionales, excepto un caso en el que se realizó un vaciamiento cervical ganglionar radical unilateral. Hubo 4 pacientes quirúrgicos en los que no se llevó a cabo vaciamiento cervical ganglionar, el motivo fue que dos casos se trataban de tumores T1N0 y los otros dos casos eran pacientes mayores de 85 años. El tratamiento quirúrgico en el 10.5% (4) de los casos fue exclusivo y en el 18.4% (7) presento adyuvancia con RT junto a cisplatino (3) o RT solo (3). La RT exclusiva se reservó únicamente en un paciente. Y, por último, tuvimos dos casos en los que no se aplicó tratamiento con intención curativa, con el primero se decidió tratamiento paliativo y el segundo falleció por un evento cardiovascular antes de empezar la inducción prevista.

Por lo que respecta al seguimiento de nuestros pacientes, la tasa de supervivencia relativa a 2 años se sitúa en el 50.0% y si tenemos en cuenta su condición VPH, esta asciende al 75.0% de los pacientes VPH positivos. En cambio, en los pacientes VPH negativos se mantiene en el 52.9%. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.27$). En cuanto a la presencia de recidivas en nuestra muestra, el 21.1% (8) de los pacientes presentó una recidiva tumoral con una supervivencia libre de enfermedad de 1.3 años de media. Si subdividimos el total de recidivas, el 75.0% (6) se dio en pacientes VPH negativos y el 25.0% (2) se dio en VPH positivos. Por otro lado, el porcentaje de persistencias fue del 24.0% (9), de los cuales el 77.8% (7) se dio en VPH negativos y el 22.2% (2) en VPH positivos. No se obtuvo evidencia estadística en cuanto a recidiva o persistencia según estatus VPH positivo o negativo ($p = 0.89$).

DISCUSIÓN

Los cánceres de cabeza y cuello representan el 5-10% de los tumores malignos diagnosticados anualmente en España, y originan aproximadamente el 5% de las muertes por cáncer. El CEO es una de las localizaciones más frecuentes entre los tumores de cabeza y cuello y en su etiología juega un papel muy importante el consumo de tabaco y alcohol. La presencia de VPH, en especial el tipo 16, ha emergido como un factor de riesgo, fundamentalmente en los tumores de amígdala y de la base de la lengua¹⁰.

En España, aunque hay varios trabajos publicados, aún no se tiene una respuesta clara de si los casos de cáncer

de orofaringe están aumentando debido a la infección por VPH. Si bien, esto parece cierto en la mayoría de los países¹¹, como sostiene Cerezo y cols.¹² en una serie de 102 pacientes con carcinoma de orofaringe donde sólo el 26% eran p16 positivos. Estos casos VPH positivos eran más jóvenes y presentaban un mejor pronóstico (67% de supervivencia frente a 49% en VPH negativos). En nuestro estudio la incidencia del CEO representa alrededor del 23% de los tumores de cabeza y cuello, siendo el 32% positivos para VPH, datos comparables a lo publicado en la literatura^{4,7,13,14}. Este grupo de pacientes se caracteriza por ser más jóvenes y en ellos el consumo de alcohol o tabaco fue menor. Nuestros resultados coinciden con estos cambios en los patrones epidemiológicos, donde los pacientes con CEO VPH positivos son más jóvenes¹⁵ y sin hábitos tóxicos^{4,5}. Se ha visto que los carcinomas de orofaringe VPH positivos, representan una entidad clínica con un comportamiento biológico menos agresivo, independientemente del estadio y de la estrategia de tratamiento empleada¹⁶.

En cuanto a la forma de presentación, estos tumores pueden crecer hasta alcanzar un gran tamaño antes de ser sintomáticos y causar dolor, disfagia u otalgia refleja. La amígdala palatina representa el lugar anatómico de localización por excelencia y en nuestra serie se evidencia esta predilección (45%) tanto en VPH positivos (6) como negativos (11), siendo la asimetría amigdalar el único signo presente en muchas ocasiones. Es curioso que todos los casos de CEO ubicado en pared posterior faríngea resultaron VPH negativo, aunque la serie es muy pequeña como para extraer conclusiones. Aproximadamente el 60% de los pacientes con CEO VPH negativo en el momento de la presentación se encuentran en estadios III o IV. Al menos el 70% tienen adenopatías ipsilaterales y cerca del 30% bilaterales. Por tanto, son pacientes que se diagnostican en estadios avanzados. En nuestra serie, el 85% de los pacientes VPH negativos se diagnosticaron en estadio III o IV. Sin embargo, los tumores asociados a VPH generalmente presentan lesiones primarias más pequeñas y grandes metástasis ganglionares cervicales de forma precoz¹⁷ y en general se diagnostican en estadios más precoces, como es el caso de nuestra serie en la que el 42% de los pacientes eran estadio I y más del 50% presentaron una estadificación N2 o N3 al diagnóstico. Si bien es cierto que el estadiaje específico para los pacientes VPH positivos de la 8ª edición de la clasificación AJCC-TNM hace que, en general, estos pacientes se clasifiquen en estadios precoces. Además, muestran un comportamiento biológico menos agresivo, independiente del estadio, mejor respuesta al tratamiento y mejor pronóstico que los pacientes VPH negativos (tasa de supervivencia relativa a dos años del 75% en pacientes VPH positivos y del 53% en pacientes VPH negativos).

La localización del lugar específico de origen de un tumor primario es especialmente relevante en los casos en que

el diagnóstico de carcinoma epidermoide se obtiene tras el estudio histológico de un ganglio sin primario conocido. Si la biopsia ganglionar confirma carcinoma epidermoide asociado a VPH muy probablemente el lugar de origen sea las amígdalas palatinas o la amígdala lingual, aunque no se evidencie tumor macroscópico. Hemos de considerar que el signo de presentación más frecuente, y a veces único, de los carcinomas de orofaringe VPH positivos es una adenopatía quística cervical de comienzo brusco¹⁵. En nuestra serie, fue esta la forma de presentación que observamos en este subgrupo de pacientes. Para el diagnóstico histológico elegimos la biopsia con aguja gruesa (BAG) frente a la punción aspiración con aguja fina (PAAF) debido a que el cilindro obtenido mejora los resultados del estudio de determinación de p16.

En cuanto a la histología tumoral, al igual que en la literatura¹⁸, nuestros CEO VPH positivos fueron en su mayoría pobremente diferenciados.

Con respecto al tratamiento, podemos decir en términos generales que se asocia al estadio tumoral, localización anatómica, estado general del paciente y medios disponibles.

La enfermedad en estadios precoces (I/II) puede ser tratada con cirugía funcional o radioterapia. En estadios avanzados (III/IV) son varias las alternativas posibles: cirugía seguida de quimio y/o radioterapia, quimiorradioterapia e incluso quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia en pacientes con respuesta.

En los últimos años, se está estudiando, desde un abordaje terapéutico multidisciplinar, cuál es el manejo óptimo del subgrupo de pacientes VPH positivos para intentar reducir efectos secundarios a largo plazo sin comprometer la supervivencia¹⁵. Hasta el momento, se ha visto que son pacientes con mejor respuesta a la RT y quimioterapia (QT), demostrando mejor supervivencia¹⁶. Así, mientras que un meta-análisis de los años 70 reportaban tasas de supervivencia libre de enfermedad del 10-40%^{17,19}, en recientes series de CEO primario tratado con quimiorradioterapia, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 3 años alcanza hasta el 80%^{14,20}. Si bien es cierto que el desarrollo de nuevas tecnologías para el abordaje transoral de estos tumores (TOUS, TORS) ha planteado un cambio en el planteamiento terapéutico ofreciendo cirugía primaria y radioterapia adyuvante, siempre que sea posible en los tumores T1 y T2, acompañada de una disección cervical en los casos N1 y N2^{21,22}.

En nuestra muestra, el tratamiento se decide siempre dentro de un comité multidisciplinar, valorando las características tumorales y del paciente. En el 63% se basó en esquemas de platino asociando radioterapia IMRT, tal y como se establece en los protocolos actuales. Si bien, en un porcentaje más bajo de pacientes T1/T2 (29%), optamos por un abordaje quirúrgico, en la gran mayoría de ocasiones mediante un abordaje transoral.

Por todo ello, cada vez son más frecuentes en las publicaciones las referencias a si deberían cambiarse los protocolos de tratamiento de los pacientes con tumores relacionados con VPH y emplear pautas menos agresivas, aunque de momento tan sólo se recomienda realizarlo en el marco de ensayos clínicos²³.

En cuanto a la presencia de segundos tumores primarios, la incidencia publicada en la literatura es muy variable pudiendo llegar al 27%²⁴. En nuestra serie hemos observado una incidencia similar (24%) a lo reportado. No obstante, mientras que en la literatura la localización más frecuente es el pulmón, seguido del esófago²⁵, en nuestra serie, el 33% correspondió a carcinomas de laringe, seguido por lengua móvil (22%) e hipofaringe (22%). Esto quizás tenga su explicación dado el pequeño tamaño de nuestra muestra.

Basándonos en la tasa de supervivencia relativa a dos años obtenida (75% de los pacientes VPH positivos y 53% en VPH negativos), podemos remarcar un notable incremento en la supervivencia de los pacientes con positividad para el VPH, además de un menor porcentaje de recidivas/persistencias para este subgrupo. Sin embargo, no podemos atribuir de momento este incremento al mejor estado basal de los pacientes VPH positivos, puesto que son más jóvenes y con menos carga atribuida a los hábitos tóxicos.

La principal limitación de este estudio es el tamaño de la muestra y la falta de un seguimiento más prolongado de nuestros pacientes, a pesar de ello los cambios epidemiológicos observados son una realidad presente a nivel global.

CONCLUSIÓN

En las últimas décadas se han venido produciendo cambios en las características epidemiológicas y clínicas en los pacientes con CEO y en nuestra serie de casos entre 2016 y 2020 se reafirma este hecho. De acuerdo con nuestros resultados, ha disminuido la edad media de los pacientes, siendo menor su exposición a tóxicos como el alcohol o el tabaco. Además, ha decrecido la proporción de pacientes con tumores localizados en la laringe, incrementándose paulatinamente el número y la proporción de pacientes con CEO asociados a la infección por VPH. El estatus VPH implica un factor pronóstico de supervivencia global y un marcador predictivo de respuesta al tratamiento. Son necesarios ensayos clínicos para asegurar esta tendencia epidemiológica y, en cuanto al tratamiento, comprobar si tratamientos con menos morbilidad obtienen iguales resultados que el estándar hasta la fecha.

Conflicto de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Política de privacidade, consentimento informado e Autorização do Comité de Ética

Os autores declaram que têm o consentimento por escrito para o uso de fotografias dos pacientes neste artigo.

Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

Referências bibliográficas

- International Agency for Research on Cancer, WHO. [cited 2020 Dec 7] Available from: <http://globocon.iarc.fr>.
- De San José Llongueras S, García García AM. Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención. Madrid: EMISA; 2006.
- Encuesta Nacional de Salud de España 2011/12, [cited 2020 Dec 7] available from: mcsbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm.
- León X, López M, García J, Montserrat JR, Gras JR, Kolanczak KA. et al. Características epidemiológicas de los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello. Resultados de un registro hospitalario. *Acta Otorrinolaringol Esp*. Sep-Oct 2019;70(5):272-278. doi: 10.1016/j.otorri.2018.05.006.
- Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E. et al. Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 10;29(32):4294-301. doi: 10.1200/JCO.2011.36.4596.
- Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S. et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Jan 28;108(6):djv403. doi: 10.1093/jnci/djv403.
- de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020 Feb;8(2):e180-e190. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7.
- Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, Sullivan DC, Jessup JM, Brierley JD, Gaspar LE, Schilsky RL, Balch CM, Winchester DP, Asare EA, Madera M, Gress DM, Meyer LR. editors. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer; 2017. XVII, 1032 p.
- Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors, a survey of the literature and statistical study. *Am J Cancer*. 1932;16:1358-1414.
- Adelstein DJ, Rodriguez CP. Human Papillomavirus: Changing Paradigms in Oropharyngeal Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2010 Mar;12(2):115-20. doi: 10.1007/s11912-010-0084-5.
- De Souza DL, Curado MP, Bernal MM, Jerez Roig J. What is the future burden of HPV-related cancers in Spain? *Clin Transl Oncol*. 2014 Feb;16(2):213-9. doi: 10.1007/s12094-013-1064-7.
- Cerezo L, de la Torre A, Hervás A, Ruiz A, Liñán O, López M. et al. Oropharyngeal cancer related to Human Papilloma Virus: incidence and prognosis in Madrid, Spain. *Clin Transl Oncol*. 2014 Mar;16(3):301-6. doi: 10.1007/s12094-013-1074-5.
- Mifsud M, Eskander A, Irish J, Gullane P, Gilbert R, Brown D. et al. Evolving trends in head and neck cancer epidemiology: Ontario, Canada 1993-2010. *Head Neck*. 2017 Sep;39(9):1770-1778. doi: 10.1002/hed.24829.
- Braakhuis BJM, Leemans CR, Visser O. Incidence and survival trends of head and neck squamous cell carcinoma in the Netherlands between 1989 and 2011. *Oral Oncol*. 2014 Jul;50(7):670-5. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.03.008.
- Pytynia KB, Dahlstrom KR, Sturgis EM. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2014 May;50(5):380-6. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.12.019.
- Zafereo ME, Beadle BM, Weber RS. Carcinoma of the oropharynx. In: Mehanna HM, Ang KK. *Head and Neck Cancer Recurrence: Evidence-based, Multidisciplinary Management*. New York: Georg Thieme Verlag KG; 2012. p. 145-61.
- Goodwin WJ. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope*. 2000 Mar;110(3 Pt 2 Suppl 93):1-18. doi: 10.1097/00005537-200003001-00001.
- Licitra L, Zigon G, Gatta G, Sánchez MJ, Berrino F, EURO CARE Working Group. Human papillomavirus in HNSCC: a European epidemiologic perspective. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008 Dec;22(6):1143-53, vii-viii. doi: 10.1016/j.hoc.2008.10.002.
- Griminger CM, Danenberg PV. Update of prognostic and predictive biomarkers in oropharyngeal squamous cell carcinoma: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011 Jan;268(1):5-16. doi: 10.1007/s00405-010-1369-x.
- Zafereo ME, Hanasono MM, Rosenthal DI, Sturgis EM, Lewin JS, Roberts DB. et al. The role of salvage surgery in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer*. 2009 Dec 15;115(24):5723-33. doi: 10.1002/cncr.24595.
- Ghazal Asswad R, Alvi S, Davies K, Jones TM, Hamilton DW, Brammer C. et al. The role of multidisciplinary decision making in oropharyngeal cancer: do we follow guidelines and are treatment decisions being implemented? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Mar;277(3):947-952. doi: 10.1007/s00405-019-05781-2.
- Yoshida EJ, Luu M, Mallen-St Clair J, Mita AC, Scher KS, Lu DJ, Nguyen AT. et al. Stage I HPV-positive oropharyngeal cancer: Should all patients receive similar treatments? *Cancer*. 2020 Jan 1;126(1):58-66. doi: 10.1002/cncr.32501.
- Wirth LJ, Burtness B, Nathan CO, Grégoire V, Richmon J. Point/Counterpoint: Do We De-escalate Treatment of HPV-Associated Oropharynx Cancer Now? And How? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019 Jan;39:364-372. doi: 10.1200/EDBK_238315.
- Priante AV, Castilho EC, Kowalski LP. Second Primary Tumors in Patients with Head and Neck Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2011 Apr;13(2):132-7. doi: 10.1007/s11912-010-0147-7.
- Herranz González-Botas J, Varela Vázquez P, Vázquez Barro C. Segundos tumores primarios en cáncer de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp*. May-Jun 2016;67(3):123-9. doi: 10.1016/j.otorri.2015.04.001.