

Carcinoma escamoso de cabeza y cuello: prevalencia, incidencia y trascendencia

Sebastián Castro M.^{1,2}, Felipe Cardemil M.³

Squamous cell carcinoma of the head and neck: prevalence, incidence, and implications

Squamous cell carcinoma of the head and neck (SCC) is the most common malignant neoplasm derived from the mucosa of the upper aerodigestive tract, accounting for 90% of head and neck carcinomas. The importance of this type of carcinoma is given not only by its location, with high risk of compromise of critical neurovascular structures, but also by increase in its incidence, especially in relation to oropharyngeal carcinoma since the 1990s, attributed to increased prevalence of human papillomavirus (HPV). This disease has a high associated morbidity and mortality both in its natural history and in relation to definitive treatment, so prevention is important. Therefore, this article presents the current prevalence and incidence of CECyC, in addition to discussing its significance and importance in prevention of disease. A review of databases in PubMed, Scielo and Scopus was carried out, using as inclusion criteria those articles in English and Spanish that evaluated epidemiology and prevention in head and neck cancer.

Key words: squamous cell carcinoma of head and neck; human papillomavirus viruses; mortality; epidemiology; primary prevention.

Resumen

El carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECyC) corresponde a la neoplasia maligna más frecuente derivada de la mucosa de la vía aero-digestiva superior, dando cuenta del 90% de los carcinomas en cabeza y cuello. La importancia de este tipo de carcinoma se da no solo por su localización, con alto riesgo de compromiso de estructuras neurovasculares críticas, sino también por el aumento de su incidencia, especialmente en relación al carcinoma de orofaringe desde la década de los noventa, atribuido al aumento de la prevalencia de portación de virus papiloma humano (VPH). Esta enfermedad presenta una gran morbimortalidad asociada tanto en su historia natural como en relación al tratamiento definitivo, por lo que es importante su prevención. Por lo anterior, este artículo tiene por objetivo presentar la prevalencia e incidencia actual del CECyC, además de discutir su trascendencia e importancia de la prevención de esta enfermedad. Se realizó revisión de bases de datos en PubMed, Scielo y Scopus, teniendo como criterios de inclusión aquellos artículos en inglés y español que evaluaran epidemiología y prevención en cáncer de cabeza y cuello.

Palabras clave: carcinoma escamoso de cabeza y cuello; virus papiloma humano; mortalidad; epidemiología; prevención primaria.

¹Hospital San José.

²Clínica Las Condes.

³Universidad de Chile.

Recibido el 2024-04-05 y
aceptado para publicación el
2024-06-03

Correspondencia a:

Dr. Felipe Cardemil
felipecardemil@med.uchile.cl

E-ISSN 2452-4549



Introducción

El carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECyC) corresponde a la neoplasia maligna más frecuente derivada de la mucosa de la vía aero-digestiva superior, dando cuenta del 90% de los carcinomas en cabeza y cuello^{1,2}. Este se divide de acuerdo al subsitio afectado en carcinoma de

cavidad oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe y laringe³. El 75% de los casos de CECyC se encuentran concentrados a nivel de cavidad oral y faringe³.

La importancia de este tipo de carcinoma se da no solo por su localización, con alto riesgo de compromiso de estructuras neurovasculares críticas, sino también por el aumento de su incidencia, especialmente en relación al carcinoma de orofa-

ringe desde la década de los noventa, atribuido al aumento de la prevalencia de portación de virus papiloma humano (VPH) en orofaringe⁴. Es por ello que este artículo se propone presentar la prevalencia e incidencia actual del CECyC, además de discutir su trascendencia e importancia de la prevención de esta enfermedad.

Material y Método

Se realizó revisión narrativa de la literatura consultando bases de datos PubMed, Scielo y Scopus, teniendo como criterios de inclusión aquellos artículos en inglés y español que evaluaran epidemiología y prevención en cáncer de cabeza y cuello.

Prevalencia, incidencia y factores de riesgo

Mundialmente, según GLOBOCAN 2020, se estiman aproximadamente 876.000 nuevos casos de CECyC diagnosticados cada año, y 440.000 muertes por CECyC, con dos tercios de estos casos originados en países en vías de desarrollo, teniendo los hombres, en general, tres veces mayor incidencia que las mujeres⁵. En Estados Unidos, el CECyC representa el 3% de la incidencia de todos los cánceres, con 13.000 muertes por año⁶.

En el mundo, se observa una mayor incidencia de CECyC en países como India, Australia, Francia, Brasil, y Sudáfrica. Específicamente, para cáncer de cavidad oral, dentro de las regiones más afectadas se encuentran la zona sur y central de Asia, Melanesia, Europa del sur y occidental, junto con la zona sur de África. Para el cáncer de nasofaringe la región más afectada se encuentra en el sur de China^{5,7}. Por otro lado, regiones de mayor riesgo de cáncer laríngeo son el sur y el oriente de Europa, Sudamérica, y Asia occidental^{5,7}. Ahora bien, mientras que la incidencia de cáncer de cavidad oral, laringe, y otros relacionados con el tabaquismo, ha ido disminuyendo en países desarrollados debido a políticas enfocadas en la disminución de su consumo⁸, en el caso del cáncer de orofaringe, este presenta una incidencia en aumento, explicado por su relación con el VPH, con un aumento promedio de 2,9% por año⁹.

En particular, con respecto a Latinoamérica, se observa que la incidencia para cáncer de cavidad oral y faringe varía dependiendo de la región evaluada, donde Brasil es el país con mayores tasas de incidencia para ambos sexos con 19,7 y 5,0 por 100.000 habitantes para hombres y mujeres, respectivamente. En el caso de Chile, este presenta una tasa de incidencia de 3,4 y 1,6 por 100.000 habitantes para hombres y mujeres, respectivamente⁸.

En el caso del cáncer de laringe, Cuba tiene la mayor tasa de incidencia en la región tanto para hombres y mujeres, con una tasa de 13 y 1,4 por cada 100.000 habitantes por año. En el caso de Chile, se observa una tasa de incidencia de 2,6 y 0,7 por cada 100.000 habitantes en hombres y mujeres, respectivamente. Es interesante observar que las tasas de incidencia de Argentina entre los años 1998–2007 y Chile entre 1997–2008 presentan una disminución progresiva desde el 2002, con un porcentaje de cambio anual de -6,0% en Argentina y -4,1% para Chile, respectivamente⁸.

Dentro de los factores de riesgos para el CECyC se encuentran el tabaquismo y el consumo de alcohol, los cuales son los principales factores de riesgo, atribuyéndose un efecto en 75% de los casos, con un efecto sinérgico cuando son combinados⁷. El consumo de tabaco (incluido cigarrillos, cigarrillos o pipas) incrementa 5 a 25 veces el riesgo de CECyC con una clara relación dosis dependiente entre la duración y cantidad de consumo de cigarrillos con la incidencia del cáncer⁶. Mientras que el consumo de alcohol incrementa 2 veces el riesgo de CECyC⁶. Clásicamente, el consumo de tabaco se asocia más con cáncer de laringe, mientras que el consumo de alcohol con cáncer de cavidad oral y faringe.

Por otro lado, se ha visto una asociación entre el virus papiloma humano (VPH) y el virus Epstein-Barr (VEB) con el CECyC. Actualmente el VPH se considera uno de los agentes etiológicos más importantes de CECyC, especialmente en orofaringe, donde la infección por VPH de alto riesgo incluyendo el VPH-16, 18, 31 y 33- da cuenta de más del 70% de los nuevos casos de carcinoma escamoso de orofaringe en Norteamérica y Europa¹⁰. Esto tiene un correlato poblacional, donde se ha observado un aumento en la incidencia del CECyC relacionado con el VPH, especialmente orofaríngeo en las últimas décadas. Esto se ha visto en países como el Reino Unido, Suecia¹¹ y Estados Unidos, país en el cual se ha observado que la prevalencia de VPH en muestras de carcinoma orofaríngeo aumentó de 16,3% en el período 1984–1989 a 71,7% en el período 2000–2004¹². Ahora bien, a pesar de lo mencionado, la distribución del carcinoma escamoso de orofaringe relacionado con VPH es heterogénea a nivel mundial, donde actualmente da cuenta del 30% de los casos globalmente, presentando mayores tasas en países desarrollados que en países en vías de desarrollo¹³.

Es importante señalar que de acuerdo a la NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) de Estados Unidos la prevalencia de VPH

en cavidad oral es de 11,5% (95% IC, 9,8% a 13,1%) en hombres y 3,2% (IC, 2,7% a 3,8%) en mujeres. Mientras que la infección por VPH de alto riesgo es de 7,3% [IC, 6,0% a 8,6%] en hombres y 1,4% [IC, 1% a 1,8%] en mujeres^{14,15}. Sin embargo, la oncogénesis solo comienza cuando el ADN del VPH se integra al genoma celular, con la consecuente expresión de los oncogenes E6 y E7¹⁴. Lo interesante de este tipo de CECyC, relacionado con el VPH, es que se presenta en pacientes más jóvenes, con menor proporción de consumo de tabaco y alcohol, además de tener un mayor estrato socioeconómico en comparación con su contraparte no relacionada con el virus¹⁶. Lo que es relevante por el índice de sospecha frente a este tipo de enfermedad.

Con respecto al VEB, este se asocia etiológicamente con el carcinoma nasofaríngeo, específicamente con el tipo II (no queratinizante) y III (indiferenciado), los cuales son más incidentes en el norte de África y Asia¹⁷.

Otros factores de riesgo asociados al CECyC se encuentran la práctica de mascar betel, la cual es usual en ciertas partes de Asia, y ha sido asociada con leucoplaquia oral, con fibrosis submucosa oral y cáncer de cavidad oral¹⁸. Por otro lado, la predisposición genética puede adoptar un rol, estimándose que una historia familiar de primer grado de CECyC se asocia a 1,7 veces más de posibilidad de desarrollar la enfermedad¹⁹. Además, el CECyC se asocia a otros factores, tales como: sexo masculino; exposición ocupacional a cromo, níquel, radio, gas mostaza, y productos intermedios de la producción de cuero y madera; comportamiento sexual de riesgo; pobre higiene dental e ingesta baja de frutas y vegetales¹⁹.

Trascendencia

La trascendencia de el CECyC es su elevada morbimortalidad asociada tanto a la enfermedad per sé como a su tratamiento. En cuanto a su mortalidad, esta varía de acuerdo al sitio afectado. En cavidad oral y faringe, según datos de la base de datos SEER en Estados Unidos, se estima una tasa de mortalidad de 2,5 por 100.000 habitantes a nivel general, siendo mayor en hombres que en mujeres con una tasa de 2,8 y 1,3 por 100.000 respectivamente, presentando una supervivencia general a 5 años de 64,7%⁹.

En el caso del cáncer de laringe, se estima que la supervivencia general es de 60,7% a 5 años. Interesantemente, en las últimas décadas se ha observado una peor supervivencia en Estados Unidos, situación que podría ser explicada por una mayor utilización

de protocolos de órgano-preservación (radioterapia o radioquimioterapia), junto con un menor utilización de manejo quirúrgico²⁰. Esto se demuestra con datos de la base de datos SEER, donde se observa una disminución de la proporción de pacientes tratados con laringectomía total desde un 74% a 26% entre 1999 a 2007, donde los pacientes tratados con cirugía presentaron un 18% menos de riesgo de fallecer²¹.

En cuanto a la morbilidad asociada al CECyC está relacionada con la localización del tumor primario, pudiendo generar tanto un compromiso estético como funcional, donde lo más frecuentemente reportado es el compromiso de vía aérea con la consecuente necesidad de traqueostomía y la disfagia secundaria con la necesidad de gastrostomía permanente. Ahora bien, esto también puede estar asociado con el tratamiento ya sea quirúrgico como médico, especialmente con el uso de radioterapia²². En cuanto a toxicidad asociada a radioterapia, encontramos la toxicidad aguda, definida como aquella que ocurre durante o en un periodo menor a 3 meses después del tratamiento, donde destacamos el desarrollo de mucositis, la cual puede generar alteraciones en la alimentación que varían desde leves a severas, que pueden requerir manejo con modificaciones dietarias, sonda nasogástrica o gastrostomía²³. Mientras que en el caso de la toxicidad tardía, la que puede desarrollarse posterior a 3 meses del tratamiento, se describen: xerostomía; hipotiroidismo subclínico; estenosis faringoesofágica; trismus; osteoradionecrosis; segundos primarios inducidos por radioterapia (incidencia de un 0,1% a 0,5%, siendo el carcinoma de piel y sarcomas de alto grado los más frecuentes)²³. Adicionalmente, en un análisis retrospectivo de tres ensayos clínicos de RTOG, se observó que la quimioradioterapia en CECyC presenta una mortalidad, tanto aguda como tardía, cercana a un 5%²⁴.

Prevención

Todo lo anterior hace relevante la creación y desarrollo de políticas públicas enfocadas a la prevención de esta enfermedad. En relación a la prevención primaria, adquieren gran relevancia los programas de educación en salud y de promoción de la salud enfocados en la disminución del consumo de tabaco y alcohol, con esto se estima que se podría evitar un 75% de los casos de cáncer de cavidad oral²⁵. Por otro lado, existen estrategias para disminuir la práctica de masticar betel¹¹, especialmente en países asiáticos, describiéndose una disminución en la incidencia de cáncer de cavidad oral asociado a una disminución del consumo de betel²⁶.

Sin embargo, una de las medidas de prevención primaria que toman mayor fuerza es la vacunación contra el VPH con el objetivo de disminuir la incidencia del CECyC relacionado con el virus, especialmente de orofaríngeo, teniendo en cuenta que el VPH subtipo 16 da cuenta de cerca del 90% de los casos de este tipo de cáncer, seguido por el subtipo 33 y 18¹³. Actualmente existen 3 tipos de vacunas disponibles, las cuales son inactivadas, actuando a través de la inoculación de un antígeno de la cápside viral (L1) del VPH²⁷. La primera vacuna es bivalente contra VPH 16-18; la segunda es tetravalente contra VPH 6-11-16-18; mientras que la última vacuna cubre 9 subtipos de VPH (6-11-16-18-31-33-45-52-58). Las 2 últimas vacunas están aprobadas tanto para mujeres como para hombres entre los 9 y 26 años de edad que no hayan contraído la enfermedad, sin embargo, la cobertura real depende del programa de inmunización de cada país^{27,28}. Entre los 27 a 45 años la vacuna no está recomendada para todos, debido a que la probabilidad de estar expuesto de VPH es mayor, sin embargo, algunos modelos predictivos indicarían un beneficio real en la vacunación de este grupo de individuos²⁹.

Estas tres vacunas están enfocadas en la prevención del cáncer cervicouterino; sin embargo, se cree que también tendrían efecto contra el carcinoma orofaríngeo. En este sentido, existen estudios que demuestran una reducción en la prevalencia de infección oral con el uso de estas vacunas³⁰. Esto se refleja en la última revisión sistemática y meta-análisis al respecto, con 15.240 participantes, demostró que aquellos personas vacunadas contra el VPH presentaron un 46% de reducción en el riesgo de presentar una infección oral por VPH comparados contra aquellos no vacunados (RR, 0,54; 95% IC, 0,32-0,91), lo que refuerza la utilidad de la vacuna contra VPH para la prevención de infección oral y, por consiguiente, a nivel orofaríngeo³¹. En teoría, la utilización de esta vacuna conlleva una inmunización y posible protección contra la infección y a la oncogénesis por parte del VPH-16 a nivel orofaríngeo^{28,32}. Esto ha sido estudiado en estudios de corte transversal, por ejemplo, el estudio publicado por Katz, observó que aquellos pacientes no vacunados presentaron 19 veces mayor riesgo de desarrollar carcinoma de orofaríngeo que aquellos vacunados (RR 19,4, 95% IC 7,3-51,6, $p = 0,0001$)³³. Sin embargo, se necesitan estudios de mayor calidad para reafirmar este tipo de observaciones³⁴.

A pesar de lo anterior, la vacunación contra VPH puede ser una conducta costo-efectiva a nivel poblacional, esto se observó en un estudio mediante

un modelo de decisión analítico, donde si se incrementase la cobertura de vacunación contra VPH a 80%, se esperaría una prevención de 5.339 casos de carcinoma orofaríngeo con un reducción del costo asociado en \$0,57 billones de dólares estadounidenses. Esto traería consigo un incremento de 7.430 de años de vida ajustados por calidad (QALY, por sus siglas en inglés) en la población general. Por lo que se estima ser una medida costo-efectiva para hombres con una tasa de costo-efectividad incremental de 86.940 dolares por QALY bajo ciertas condiciones³⁵.

Respecto a las estrategias de prevención secundaria (estrategias de tamizaje), sólo existen datos sobre el cáncer de cavidad oral. Actualmente, no existe evidencia que sustente la utilidad del examen físico de rutina para la determinación de lesiones orales precursoras de cáncer en población asintomática sin factores de riesgo^{36,37}. No obstante, sí se encuentra justificada la aplicación rutinaria de examen físico de cavidad oral en pacientes con factores de riesgo, lo cual podría disminuir el tiempo de diagnóstico de enfermedad con la detección precoz tanto de lesiones premalignas y malignas³⁷. Esto está respaldado por el único ensayo clínico de tamizaje de cáncer de cavidad oral, realizado en India, el cual sugiere que el tamizaje oral visual puede reducir la mortalidad por cáncer y tiene el potencial de prevenir 37.000 muertes por cáncer anualmente³⁸. En otras regiones de cabeza y cuello no existen estudios que evalúen estrategias de tamizaje.

Conclusiones

El CECyC es una enfermedad infrecuente, pero con una incidencia creciente debido a la infección por VPH, especialmente a nivel orofaríngeo. Esta enfermedad presenta una gran morbilidad asociada tanto en su historia natural como en relación al tratamiento definitivo, por lo que es importante su prevención con el fin de evitar las consecuencias asociadas. Es por ello que creemos necesario elevar la importancia de la prevención de esta enfermedad para así disminuir consecuencias tanto físicas como psicológicas asociadas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores

declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación: Ninguna.

Conflictos de interés: Ninguno.

Rol

Sebastián Castro: a) Búsqueda de la literatura, b) Extracción de Datos, c) Redacción del artículo, d) Lectura y aprobación final del escrito.

Felipe Cardemil: c) Redacción del artículo, d) Lectura y aprobación final del escrito.

Bibliografía

- Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2008 [cited 2024 Mar 17];83(4):489-501. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18380996/>
- Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(3):386-96.
- Pefié S, Meyers M, Mazzaschi O, De Chanel OC, Baujat B, Lacau St Guily J. [Epidemiology and anatomy of head and neck cancers]. *Bull Cancer* [Internet]. 2014 [cited 2024 Mar 17];101(5):404-10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24886890/>
- Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RCK. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages 20-44 years. *Cancer* [Internet]. 2005 [cited 2024 Mar 17];103(9):1843-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15772957/>
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 17];71(3):209-49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>
- McDermott JD, Bowles DW. Epidemiology of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: Impact on Staging and Prevention Strategies. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2019 [cited 2024 Mar 17];20(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31011837/>
- Cardemil MF. Epidemiología del carcinoma escamoso de cabeza y cuello. *Rev Chil Cir.* [Internet]. 2014 [cited 2024 Mar 18];66(6):614-20. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262014000600017&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Perdomo S, Martin Roa G, Brennan P, Forman D, Sierra MS. Head and neck cancer burden and preventive measures in Central and South America. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2016 [cited 2024 Mar 17];44 Suppl 1:S43-52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27678322/>
- Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* [Internet]. 2018 [cited 2024 Mar 17];30(4):381-95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30078696/>
- O'Sullivan B, Huang SH, Su J, Garden AS, Sturgis EM, Dahlstrom K, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 [cited 2024 Mar 18];17(4):440-51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26936027/>
- Mehanna H, Paleri V, West CML, Nutting C. Head and neck cancer--Part 1: Epidemiology, presentation, and prevention. *BMJ* [Internet]. 2010 [cited 2024 Mar 18];341(7774):663-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20855405/>
- 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* [Internet]. 2011 [cited 2024 Mar 18];29(32):4294-301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21969503/>
- de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* [Internet]. 2017 [cited 2024 Mar 18];141(4):664. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29049523/>
- Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol* [Internet]. 2004 [cited 2024 Mar 18];31(6):744-54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15599852/>
- Sonawane K, Suk R, Chiao EY, Chhatwal J, Qiu P, Wilkin T, et al. Oral Human Papillomavirus Infection: Differences in Prevalence Between Sexes and Concordance With Genital Human Papillomavirus Infection, NHANES 2011 to 2014. *Ann Intern Med* [Internet]. 2017 [cited 2024 Mar 18];167(10):714-24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29049523/>
- Liederbach E, Kyrillos A, Wang CH, Liu JC, Sturgis EM, Bhayani MK. The national landscape of human papillomavirus-associated oropharynx squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* [Internet]. 2017 [cited 2024 Mar 18];140(3):504-12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27667729/>
- Chang ET, Ye W, Zeng YX, Adami HO. The Evolving Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 18];30(6):1035-47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33849968/>
- Argiris A, Karamouzis M V., Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet* [Internet]. 2008 [cited 2024 Mar 18];371(9625):1695-709. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18486742/>
- Winn DM, Lee YC, Hashibe M, Boffetta P, Agudo A, Ahrens W, et al. The INHANCE consortium: toward a better understanding of the causes and mechanisms of head and neck cancer.

- Oral Dis [Internet]. 2015 [cited 2024 Mar 18];21(6):685-93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25809224/>
20. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, Cooper JS, Weber RS, Langer CJ, et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope* [Internet]. 2006 [cited 2024 Mar 29];116(9 Pt 2 Suppl 111):1-13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16946667/>
 21. O'Neill CB, O'Neill JP, Atoria CL, Baxi SS, Henman MC, Ganly I, et al. Treatment Complications and Survival in Advanced Laryngeal Cancer: A Population Based Analysis. *Laryngoscope* [Internet]. 2014 [cited 2024 Mar 29];124(12):2707. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24461628/>
 22. Cox JD, Stetz JA, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1995 [cited 2024 Mar 29];31(5):1341-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7713792/>
 23. Siddiqui F, Movsas B. Management of Radiation Toxicity in Head and Neck Cancers. *Semin Radiat Oncol* [Internet]. 2017 [cited 2024 Mar 29];27(4):340-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28865517/>
 24. Machtay M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 [cited 2024 Mar 29];26(21):3582-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18559875/>
 25. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* [Internet]. 2009 [cited 2024 Mar 23];45(4-5):309-16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18804401/>
 26. Mehrtash H, Duncan K, Parascandola M, David A, Gritz ER, Gupta PC, et al. Defining a global research and policy agenda for betel quid and areca nut. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017 [cited 2024 Mar 23];18(12):e767-75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29208442/>
 27. Pytynia KB, Dahlstrom KR, Sturgis EM. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Mar 23];50(5):380-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24461628/>
 28. Guo T, Eisele DW, Fakhry C. The Potential Impact of Prophylactic HPV Vaccination on Oropharynx Cancer. *Cancer* [Internet]. 2016 [cited 2024 Mar 23];122(15):2313. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26956510/>
 29. Landy R, Haber G, Graubard BI, Campos NG, Sy S, Kim JJ, et al. Upper age limits for US male human papillomavirus vaccination for oropharyngeal cancer prevention: a microsimulation-based modeling study. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 29];115(4):429-36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36655795/>
 30. Herrero R, Wacholder S, Rodríguez AC, Solomon D, González P, Kreimer AR, et al. Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV16/18 vaccine: a community-based randomized clinical trial in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer Discov* [Internet]. 2011 [cited 2024 Mar 23];1(5):408-19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22586631/>
 31. Tsentemidou A, Fyrmpas G, Stavrakas M, Vlachtsis K, Sotiriou E, Poutoglidis A, et al. Human Papillomavirus Vaccine to End Oropharyngeal Cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 29];48(9):700-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34110733/>
 32. Castro S, Segui G, Contreras JM, Cardemil F. Actualización en carcinoma escamoso orofaríngeo. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello* [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 23];81(2):291-305. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162021000200291&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 33. Katz J. The impact of HPV vaccination on the prevalence of oropharyngeal cancer (OPC) in a hospital-based population: A cross-sectional study of patient's registry. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 29];50(1):47-51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32745295/>
 34. Macilwraith P, Malsem E, Dushyanthen S. The effectiveness of HPV vaccination on the incidence of oropharyngeal cancers in men: a review. *Infect Agent Cancer* [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 29];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32745295/>
 35. Choi SE, Choudhary A, Huang J, Sonis S, Giuliano AR, Villa A. Increasing HPV vaccination coverage to prevent oropharyngeal cancer: A cost-effectiveness analysis. *Tumour Virus Res* [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 29];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34974194/>
 36. Brocklehurst P, Kujan O, O'Malley LA, Ogden G, Shepherd S, Glenny AM. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. Brocklehurst P, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 [cited 2024 Mar 29];2013(11):CD004150. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24254989>
 37. Gormley M, Gray E, Richards C, Gormley A, Richmond RC, Vincent EE, et al. An update on oral cavity cancer: epidemiological trends, prevention strategies and novel approaches in diagnosis and prognosis. *Community Dent Health* [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 29];39(3):197-205. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35852216/>
 38. Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thomas G, Muwonge R, Thara S, Mathew B, et al. Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2005 [cited 2024 Mar 29];365(9475):1927-33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15936419/>