

Carcinomas de cabeza y cuello, experiencia de un Centro Oncológico del Estado de Durango, México.

Head and neck carcinomas, experience of a cancer center in the State of Durango, Mexico.

Omar Vargas-Soto,* Nelly Molina-Frechero,** Enrique Castañeda-Castaneira,***
Ronell Bologna-Molina,+ Ramón Gil Carreón-Burciaga,++ Rogelio González-González++

RESUMEN

Antecedentes: Los carcinomas de cabeza y cuello son relativamente frecuentes, presentan diversos tipos histológicos y características clínicas, mismas que se asocian con una variedad de riesgos de mortalidad. **Objetivo:** El propósito de este trabajo fue examinar en un periodo de cinco años carcinomas de cabeza y cuello tratados en el Centro Estatal de Cancerología. **Material y métodos:** Este estudio se realizó de manera retrospectiva, se revisaron factores de riesgo y tratamientos, se hicieron análisis univariados y multivariados para evaluar factores pronóstico y supervivencia. **Resultados:** Se obtuvieron un total de 32 expedientes que cumplían con las características del estudio, el periodo de seguimiento fue de 2 a 32 meses. La variante histológica predominante fue carcinoma epidermoide, el tratamiento primario más común fue cirugía. **Conclusiones:** La supervivencia en los carcinomas de cabeza y cuello disminuye en pacientes en etapas clínicas avanzadas, edad e historia de tabaquismo y/o alcoholismo, la mayoría de ellos muere por progresión de enfermedad y metástasis.

Palabras clave: Carcinoma de cabeza y cuello, factores pronóstico, factores de riesgo, tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: Carcinomas of the head and neck are relatively common. They include different histological types and present a range of clinical characteristics, and are associated with diverse risks of mortality. **Objective:** To perform a casuistic review of cases of head and neck carcinomas over a period of five years at a State Cancer Center. **Material and method:** A retrospective study was conducted, in which risk factors and treatments were analyzed. Univariate and multivariate statistical analyses were performed for the purpose of evaluating prognostic and survival factors. **Results:** A total of 32 files were found to meet the criteria required by the study. Patient follow-up ranged from 2 to 32 months. The predominant histological variant identified was the squamous cell carcinoma, while the most common primary treatment was surgery. **Conclusions:** This study shows that survival from head and neck carcinomas decreases in patients who are in advanced clinical stages, particularly those of a certain age with a history of smoking and/or alcohol use, most of whom die from the progression and metastasis of the disease.

Key words: Head and neck carcinoma, prognosis factors, risk factors, treatment.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma se define como el tumor maligno que se forma a partir del tejido epitelial y pertenece a un grupo de neoplasias que comparten características histológicas.¹ Cuando se presenta en cabeza y cuello afecta diferentes regiones anatómicas, como: labio, cavidad bucal, faringe, laringe y senos paranasales.^{2,3} El tipo histológico más frecuente es el carcinoma de células escamosas (CCE), el cual puede ser muy agresivo debido a la capacidad de invasión, extensión a tejidos adyacentes, metástasis linfática y a órganos distantes.^{4,5} En general el factor pronóstico del carcinoma de región de cabeza

* Estudiante de Licenciatura. Facultad de Odontología. Universidad Juárez del Estado de Durango. Durango, México.

** Doctora en Ciencias. Adscrita al Departamento de Atención a la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco. Ciudad de México, México.

*** Médico Cirujano. Adscrito al Departamento de Atención a la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco. Ciudad de México, México.

+ Doctor en Ciencias. Adscrito al Laboratorio de Patología Molecular. Facultad de Odontología. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

++ Doctor en Ciencias. Adscrito al Departamento de Investigación. Facultad de Odontología. Universidad Juárez del Estado de Durango. Durango, México.

Recibido: Enero 2016. Aceptado para publicación: Abril 2016.

y cuello (CCC) se realiza con base en las características clínicas e histopatológicas, las cuales son evaluadas por sistemas de estadificación.

La estadificación de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) es la más ampliamente utilizada, se basa en el sistema TNM el cual se divide en: tumor primario (T), diseminación linfática (N) y metástasis a distancia (M).⁶

A nivel mundial se registran aproximadamente 550,000 nuevos casos de CCE de cabeza y cuello, siendo el más común de los carcinomas, representando hasta el 90% de las neoplasias de cabeza y cuello.⁷

En México las neoplasias malignas de cabeza y cuello representan el 17.6% de la totalidad de las neoplasias malignas según reportes del Registro Histopatológico de Neoplasias en México del año 2002.⁸ Tirado L y Granados M,⁸ indican que la mayoría de los CCE de cabeza y cuello son diagnosticados en etapas clínicas (EC) tardías.

El tratamiento en adultos de este tipo de tumores es quirúrgico y se requiere de un equipo multidisciplinario debido a que con frecuencia invaden o están en proximidad con estructuras vitales, lo que conlleva a resecciones quirúrgicas incompletas para poder preservar estas estructuras, por lo tanto en estos casos son necesarias terapias adyuvantes como: radioterapia (RT) y quimioterapia (QT).⁹

El propósito de este estudio fue revisar de manera retrospectiva CCC tratados en el Centro Estatal de Cancerología del Estado de Durango (CECAN) durante los años 2005-2010 con el propósito de identificar factores de riesgo y tratamientos realizados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo donde 3,221 casos de neoplasia maligna fueron registrados en el CECAN en el periodo comprendido del 1 enero del 2005 hasta el 31 de diciembre del 2010. Del total de los casos únicamente 54 (1.7%) correspondieron a la región de cabeza y cuello, de los cuales 32 (61.1%) fueron atendidos en el CECAN. Se analizaron posibles factores pronóstico como: género, edad, tamaño tumoral, historia de tabaquismo y/o alcoholismo, metástasis y grado histológico.

Los casos fueron evaluados de acuerdo con la EC y al sistema AJCC/TNM,⁶ el periodo de seguimiento promedio fue de siete meses (mínimo 2 meses y máximo 32 meses).

El tratamiento fue dicotomizado en cirugía (Cx), RT y QT. Los 32 carcinomas fueron histológicamente re-

luados por dos patólogos con experiencia, tomando en cuenta la clasificación de Broders.¹⁰

Para determinar la esperanza de vida de los pacientes se evaluó la supervivencia tomando en cuenta lo siguiente: vivos quienes concluyeron su tratamiento y muertos aquellos que murieron durante el tratamiento, abandonaron su tratamiento o no existió registro de alta en su expediente clínico. La supervivencia se evaluó tomando en cuenta la fecha desde el primer tratamiento realizado hasta la última nota del expediente clínico.

Estadística

Los estudios descriptivos se utilizaron para determinar la frecuencia de las diferentes variables, factores pronóstico, la media en meses del seguimiento y desarrollo de metástasis, así como establecer la frecuencia de los diagnósticos histopatológicos.

Se realizaron análisis univariados para evaluar los factores pronóstico de acuerdo con la supervivencia y a la evaluación de vida usando el método de Log-Rank. Para evaluar factores pronóstico asociados a consumo de alcohol y/o tabaco se utilizó el método de Kruskal-Wallis. Para el análisis multivariado de la distribución de supervivencia estimada fue utilizado el método Kaplan-Meier. Los resultados se consideraron significantes cuando presentaban una p menor o igual a 0.05 y fueron analizados con el paquete estadístico SPSS 20.0 (Profesional Statistics, SPSS Inc.; Chicago, IL USA).

RESULTADOS

Treinta y dos pacientes (100%) con CCC fueron admitidos en el CECAN. La relación hombre:mujer fue de 2.5:1 con 23 hombres (71.9%) y 9 mujeres (28.1%), el promedio de edad fue de 65 años (rango 21-92). La localización más común fue vías aéreas superiores (VAS) con 24 casos (75%) seguido de cara y cabeza (CC) con seis casos (18.8%) y glándula salival con dos. En el *cuadro 1* se muestran los porcentajes y localizaciones anatómicas agrupadas en VAS, CC y glándula salival.

La media de seguimiento fue de 2 a 32 meses y el promedio de desarrollo de metástasis fue semejante a la media de seguimiento debido a que algunos pacientes ingresaron al hospital con enfermedad metastásica.

El diagnóstico histopatológico predominante fue el CCE con un total de 28 casos (87.5%), de acuerdo con los criterios histológicos de Broders.¹⁰ Los CCE más frecuentes fueron los bien diferenciados, el carcinoma basocelular

Cuadro I. Distribución de carcinoma de la región de cabeza y cuello por sitio anatómico.

Vías aéreas superiores	*NC (%)	Glándula salival	N (%)	Cara y cabeza	N (%)
Laringe	8 (25)	Parótida	1 (3.13)	Maxilar	1 (3.13)
Lengua	9 (28.13)	Submandibular	1 (3.13)	Piso de boca	3 (9.38)
Nariz	7 (21.88)			Labio inferior	1 (3.13)
				Carrillo	1 (3.13)

* Número de casos.

Cuadro II. Distribución de carcinoma de acuerdo al diagnóstico histopatológico.

Carcinoma	n	%
Carcinoma epidermoide bien diferenciado	12	37.50
Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado	10	31.20
Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado	4	12.50
Carcinoma basocelular sólido pigmentado	3	9.30
Carcinoma epidermoide desdiferenciado	2	6.20
Carcinoma mucoepidermoide de alto grado	1	3.10

se presentó (CBC) con tres (9.30%) casos y solamente se presentó un caso de carcinoma mucoepidermoide (3.1%). En el *cuadro II* se muestra el diagnóstico histopatológico, el grado de diferenciación histológica y el número y porcentaje de casos.

En 17 expedientes clínicos (53.1%) se registraron como factor de riesgo alcoholismo y tabaquismo, de los cuales el 47% fueron pacientes menores a 65 años de edad. En 15 expedientes clínicos (46.8%) no se registraron alcoholismo y/o tabaquismo.

De acuerdo al tamaño tumoral la mayoría (81.2%) fueron de 5 cm o menos en su diámetro mayor.

Análisis univariado

En el análisis univariado la esperanza de vida se comparó con todos los factores de riesgo y los estudios de esperanza de vida fueron significativos en: localización, TNM, EC y metástasis ($p < 0.05$). En el *cuadro III* se muestra el análisis univariado de acuerdo a los diferentes factores pronóstico.

FACTOR PRONÓSTICO ALCOHOLISMO Y/O TABAQUISMO

La mayoría de los hombres menores a 65 años de edad con tumores localizados en VAS y EC tardías presentaron historial de consumo de alcohol y/o tabaco, a diferencia de los no consumidores, donde predominaron los pacientes mayores a 65 años de edad. En el *cuadro IV* se muestra la relación de los factores pronóstico de acuerdo al consumo de alcohol y/o tabaco.

Sistemas de estadificación

De acuerdo con la AJCC,⁶ nueve tumores (28.1%) fueron clasificados como EC I, siete (21.8%) como EC II, seis (18.7%) como EC III y 10 (31.2%) como EC IV (*Cuadro III*). De acuerdo con la clasificación TNM, 10 (31.2%) fueron clasificados como T1, ocho (25%) como T2, seis (18.7%) como T3 y ocho (25%) como T4. Con respecto a la N y M, 22 (68.7%) casos fueron clasificados como N0, M0, cuatro (12.5%) como N1 y seis (18.7%) como N1, M1.

Factor pronóstico análisis multivariado

El porcentaje de supervivencia acumulada de acuerdo con la EC fue mejor en EC I y II; sin embargo, la mayor supervivencia se observó en EC III y IV; no se encontró significancia estadística (*Figura 1 y Cuadro III*).

El análisis estadístico multivariado del tiempo de supervivencia (vivos y muertos versus tiempo de evolución) en N0/M0 versus N1/M1, los pacientes mostraron resultados significativos ($p = 0.023$), (*Figura 2 y Cuadro III*).

Características del tratamiento

Dieciocho pacientes (56.2%) fueron tratados con Cx primaria, de los cuales seis casos (33.3%) se realizó úni-

camente Cx, en cuatro (22.2%) Cx + RT, en dos (11.1%) Cx + QT y en seis (33.3%) Cx + RT + QT. En 14 casos no se realizó Cx como tratamiento primario, de éstos, seis (42.8%) recibieron RT + QT y ocho (57.1%) RT como tratamiento único.

Con respecto a la metástasis ocho casos (25%) presentaron metástasis ganglionar o a distancia, siendo la metástasis en ganglios la que se presentó con mayor frecuencia. La mayoría de estas metástasis correspondieron a tumores de alto grado (*Cuadro III*).

Cuadro III. Análisis univariado del impacto de factores pronóstico de acuerdo con la supervivencia y evaluación de vida (media evaluada en meses). Valores en negritas son significantes.

Factor pronóstico	n=32 (100%)	Supervivencia	Evaluación de vida		p Long Rank
			*V(%)	**M(%)	
Género					
M	23 (71.9)	6.5	10 (43.4)	13 (56.5)	p = 0.945
F	9 (28.1)	7.6	5 (55.5)	4 (44.4)	
Edad					
≤ 65	16 (50)	6.6	7 (43.7)	9 (56.2)	p = 0.390
> 65	16 (50)	7.2	8 (50)	8 (50)	
Sitio					
VAS	24 (75)	7.7	12 (50)	12 (50)	p = 0.047
Glándula	2 (6.2)	3	1 (50)	1 (50)	
CC	6 (18.8)	4	2 (33.3)	4 (66.6)	
Tamaño(cm)					
≤ 5	26 (81.3)	5.7	10 (41.6)	14 (58.3)	p = 0.885
> 5	6 (18.8)	11.6	5 (62.5)	3 (37.5)	
Metástasis					
N1 o M1	11 (34.4)	6.5	5 (45.4)	6 (54.5)	p = 0.023
No	21 (65.6)	7	10 (47.6)	11 (52.3)	
Radioterapia					
Sí	24 (75)	8	9 (37.5)	15 (62.5)	p = 0.880
No	8 (25)	3.5	6 (75)	2 (25)	
Quimioterapia					
Sí	13 (40.6)	10	4 (30.7)	9 (69.2)	p = 0.711
No	19 (59.3)	4.7	11 (84.6)	8 (61.5)	
*** Grado histológico					
1	15 (40.6)	9	8 (61.5)	5 (38.4)	p = 0.058
2	10 (31.2)	5.5	4 (33.3)	8 (66.6)	
3	5 (15.6)	2.8	3 (60)	2 (40)	
4	2 (6.2)	8	0 (0)	2 (100)	
Etapa clínica					
I	9 (28.1)	4.8	9 (100)	0 (0)	p = 0.123
II	7 (21.8)	3.4	7 (100)	0 (0)	
III	6 (18.7)	10.8	2 (33.3)	4 (66.6)	
IV	10 (31.2)	8.7	0 (0)	10 (100)	

* Media de pacientes vivos después del tratamiento, (%) porcentaje de pacientes vivos, ** Media de pacientes muertos después del tratamiento, (%) porcentaje de pacientes muertos. *** Grado histológico, 1. Bien diferenciado, 2. Moderadamente diferenciado, 3. Pobremente diferenciado, 4. Desdiferenciado.

Análisis de supervivencia

En el análisis de supervivencia se encontró que los pacientes sin enfermedad metastásica tuvieron una esperanza de vida de siete meses, comparado con los

que presentaron enfermedad metastásica, cuya esperanza de vida fue de 6.5 meses ($p < 0.05$, enfermedad metastásica, versus no metastásica). De acuerdo con la EC, en las EC I y II la supervivencia fue de 4.2 meses, en comparación con EC III y IV cuya supervivencia fue

Cuadro IV. Distribución de factores pronóstico de acuerdo al consumo de alcohol, tabaco, alcohol y tabaco.					
	N (100%)	Sin consumo	Alcohol n = (%)	Tabaco n = (%)	Alcohol y tabaco n = (%)
Género					
M	23 (71.8)	9 (39.1)	1 (4.3)	5 (21.7)	8 (34.7)
F	9 (28.1)	7 (77.7)	0	1 (11.1)	1 (11.1)
Edad					
≤ 65	16 (50)	6 (37.5)	0	4 (25)	6 (37.5)
> 65	16 (50)	9 (56.2)	1 (6.2)	2 (12.5)	4 (25)
Localización					
Vías aéreas superiores	24 (75)	7 (29.1)	1 (4.17)	7 (29.1)	9 (37.5)
Glándula salival	2 (6.2)	2 (100)	0	0	0
Cara y cabeza	6 (18.75)	6 (100)	0	0	0
Etapa clínica					
I	9 (28.1)	4 (44.4)	0	3 (33.3)	2 (22.2)
II	7 (21.8)	4 (57.1)	1 (14.2)	0	2 (28.5)
III	6 (18.7)	1 (16.67)	0	2 (33.3)	3 (50)
IV	10 (31.2)	6 (60)	0	2 (20)	2 (20)

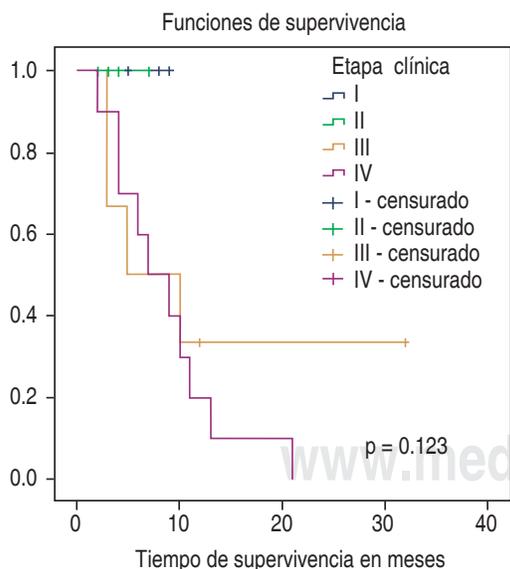


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier que estima las funciones y el tiempo de supervivencia en meses de acuerdo a la etapa clínica. (Log rank, $p = 0.122$).

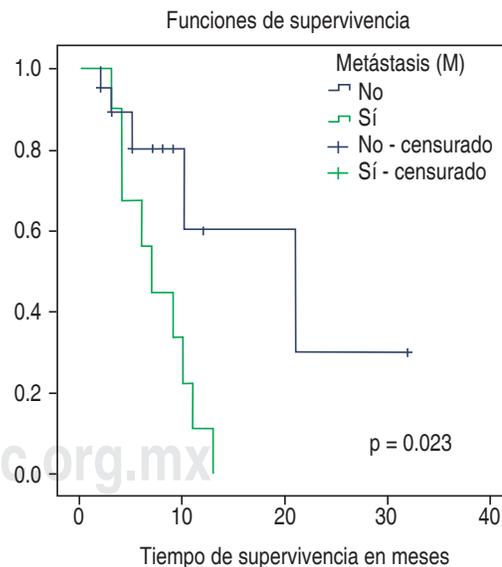


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier que estima las funciones y el tiempo de supervivencia en meses de acuerdo con la metástasis (N1, M1). (Log rank, $p = 0.122$).

de 9.5 meses ($p > 0.05$, EC I y II versus, III y IV) (Figura 2 y Cuadro III).

DISCUSIÓN

En la actualidad el CCC, es el sexto cáncer más común a nivel mundial. El periodo de supervivencia global depende de diversos factores,¹¹⁻¹³ entre ellos la edad y el género que son considerados factores clínicos de importancia para el desarrollo de CCC. Estudios reportados indican que pacientes menores o iguales a 60 años de edad tienen una menor esperanza de vida en comparación con pacientes mayores a 60 años de edad,¹¹ datos que coinciden con nuestros resultados, aunque no se observó significancia estadística. Es posible, que nuestros resultados se deban a que la mayoría de la población menor a 65 años de edad con CCC evidenciaron historial de alcoholismo y/o tabaquismo y de forma similar a lo reportado por otros autores, es posible que la mayor frecuencia de CCC sea en hombres.^{11,12,14,15} Por tanto es viable que dicha frecuencia se relacione a que el género masculino presente una mayor predisposición a factores de riesgo asociados al consumo de alcohol y/o tabaco y posiblemente infección por VPH.^{16,17}

Estudios han reportado que la esperanza de vida en CCC se asocia principalmente a la EC que evalúa tamaño tumoral y metástasis,⁶ de acuerdo con esto el periodo de supervivencia a cinco años es mejor en EC I y II en comparación con EC III y IV,^{11,14} esto debido principalmente al tamaño tumoral y la metástasis a distancia.⁶ En este estudio se encontró que pacientes en EC III y IV presentaron un mayor periodo de supervivencia en comparación con pacientes en EC I y II, aunque el resultado no fue estadísticamente significativo, esta tendencia difiere de otros estudios,^{11,14} por lo que es posible que nuestros resultados se asocien a que pacientes en EC I y II abandonaran prematuramente el tratamiento, fueran remitidos a otros centros oncológicos o no existiera seguimiento apropiado en el expediente clínico; debido a esto es posible que el tiempo promedio de evaluación del presente estudio haya sido de 7.2 meses (2-32 meses) en comparación con otros estudios que tuvieron un tiempo promedio de evaluación mayor.^{11,12,14} Por lo anteriormente dicho es importante indicar al igual que Sharma A et al.,¹⁸ que el éxito del tratamiento depende del correcto seguimiento del paciente, por tanto el resultado de este estudio puede estar relacionado a falla intencional de los pacientes para el seguimiento de la enfermedad. Esta falla se debe principalmente a que los pacientes no entienden la magnitud de la enfermedad y abandonan de manera temprana el

tratamiento, ocasionando fallas en el seguimiento de la supervivencia con respecto a las EC tempranas y posibles muertes prematuras.

El éxito del tratamiento se basa en un adecuado seguimiento y a las características clínicas e histopatológicas de cada tumor, siendo el tratamiento principal la Cx que puede ser combinada con RT y/o QT.¹¹ El tratamiento del CCC en EC tempranas es esencialmente quirúrgico,¹⁸ mientras que el uso de RT + QT es realizado en los cuales la Cx no es indicada y es considerado un estándar para el tratamiento de la enfermedad avanzada con el propósito de obtener una mejor preservación de los órganos.¹⁹ Los principales tratamientos realizados en este estudio fueron: Cx, RT, Cx + RT, Cx + RT + QT, relacionados a la EC y al grado histológico. En pacientes con enfermedad metastásica avanzada el tratamiento de elección fue de Cx + QT + RT y en tumores irresecables la elección fue QT + RT.

Colevas AD⁹ indica que pacientes con enfermedad metastásica (M1) son generalmente incurables y el tratamiento principal es la paliación, con lo que se logra prolongar la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes. En este estudio pacientes con enfermedad metastásica avanzada (cualquier T, cualquier N, M1), fueron tratados con Cx + QT + RT o RT + QT, aunque todos ellos murieron, el periodo de supervivencia fue de 8.3 meses, nuestros datos coinciden con otros publicados,^{12,14} lo que indica que pacientes con enfermedad metastásica tienen una menor esperanza de vida.

Es importante indicar que a los pacientes con tratamientos oncológicos se les debe dar un adecuado seguimiento, se les explique la importancia de la enfermedad con el propósito de evitar abandono en el tratamiento y por ende posible muerte prematura debido a enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kadri S, Uddin S, Ahmed N, Mahmood T. Malignant head and neck tumours in radiology department JPMC Karachi-a tertiary care experience. *J Pak Med Assoc.* 2015; 65 (8): 862-824.
2. Curado MP, Hashibe M. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol.* 2009; 21: 194-200.
3. Patel AN, Mehnert JM, Kim S. Treatment of recurrent metastatic head and neck cancer: Focus on cetuximab. *Clin Med Insights Ear Nose Throat.* 2012; 5: 1-16.
4. Koontongkaew S. The tumor microenvironment contribution to development, growth, invasion and metastasis of head and neck squamous cell carcinomas. *J Cancer.* 2013; 4: 66-83.
5. Pulte D, Brenner H. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis. *Oncologist.* 2010; 15: 994-1001.
6. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual 7^a ed.* New York, NY: Springer-Verlag, 2010.

7. Safdari Y, Khalili M, Farajnia S, Asgharzadeh M, Yazdani Y, Sadeghi M. Recent advances in head and neck squamous cell carcinoma-a review. *Clin Biochem*. 2014; 47 (13-14): 1195-1202.
8. Tirado L, Granados M. Epidemiología y etiología del cáncer de la cabeza y el cuello. *Cancerología 2*. 2007; 2: 9-17.
9. Colevas AD. Chemotherapy options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 2644-2652.
10. Akhter M, Hossain S, Rahman QB, Molla MR. A study on histological grading of oral squamous cell carcinoma and its co-relationship with regional metastasis. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2011; 15 (2): 166-176.
11. Franceschini D, Paia F, Saieva C, Bonomo P, Agresti B, Meattini I et al. Prognostic factors in patients with locally advanced head and neck cancer treated with concurrent radiochemotherapy. *Radiol Med*. 2016; 121 (3): 229-237.
12. Honorato J, Rebelo MS, Dias FL, Camisasca DR, Faria PA, Azevedo E Silva G et al. Gender differences in prognostic factors for oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015; 44 (10): 1205-1211.
13. Schwam ZG, Burtneß B, Yarbrough WG, Mehra S, Husain Z, Judson BL. National treatment patterns in patients presenting with Stage IVC head and neck cancer: analysis of the National Cancer Database. *Cancer Med*. 2015; 4 (12): 1828-1835.
14. Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, Anderson LA, Pierannunzio D, Licitra L et al. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer*. 2015; 51: 2130-2143.
15. Koirala K. Epidemiological study of laryngeal carcinoma in Western Nepal. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16 (15): 6541-6544.
16. Kumar R, Rai AK, Das D, Das R, Kumar RS, Sarma A et al. Alcohol and tobacco increases risk of high risk HPV infection in head and neck cancer patients: Study from North-East Region of India. *PLoS One*. 2015; 10 (10): e0140700.
17. Radoi L, Menvielle G, Cyr D, Lapôte-Ledoux B, Stücker I, Luce D et al. Population attributable risks of oral cavity cancer to behavioral and medical risk factors in France: results of a large population-based case-control study, the ICARE study. *BMC Cancer*. 2015; 15 (1): 827.
18. Sharma A, Jagadesan P, Chaudhari P, Das S, Bhaskar S, Thakar A et al. Six years analysis of compliance to weekly Concurrent chemo-radiotherapy in head and neck carcinomas. *Clin Otolaryngol*. 2015; Epub ahead of print.
19. Pignon JP, Maître A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomized trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009; 92: 4-14.

Correspondencia:

Dr. en C. Rogelio González- González

Departamento de Investigación,
Facultad de Odontología,
Universidad Juárez del Estado de Durango,
Durango, Dgo. México.
E-mail: rogegg@hotmail.com