

Supervivencia de los pacientes con tumores malignos avanzados de cavidad oral y laringe

Survival of patients with advanced malignant tumors of the oral cavity and larynx

Diana Rosa Sánchez Villalón^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-8639-0294>

Lucien Bory Porras¹ <https://orcid.org/0000-0001-6469-031X>

Ronaldo Valdés Villafranca¹ <https://orcid.org/0000-0002-9599-2772>

Carmen Lucía Cabrera Villar¹ <https://orcid.org/0000-0001-5168-7621>

Rubén Valdés Villafranca¹ <https://orcid.org/0000-0001-6591-4602>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río, Hospital General “Abel Santamaría Cuadrado”. Pinar del Río, Cuba.

*Autora para la correspondencia: dianarsv87@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Los tumores de cabeza y cuello representan del 4 % al 5 % de los tumores malignos del adulto, más del 90 % son carcinomas epidermoides.

Objetivo: Estimar la supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes con diagnóstico de carcinoma de cavidad oral y laringe tratados con RTP concomitante con cisplatino desde enero de 2014 a diciembre de 2018.

Métodos: Se realizó un estudio longitudinal descriptivo retrospectivo en pacientes con diagnóstico de carcinoma de cavidad oral y laringe que recibieron quimioterapia y radioterapia en el Centro de Atención al Paciente Oncológico III Congreso, desde enero de 2014 hasta diciembre de 2018. Se seleccionó un universo de 56 pacientes en estadios avanzados.

Resultados: Los individuos masculinos blancos mayores de 50 años, fumadores y alcohólicos fueron los predominantes. La laringe fue el sitio anatómico más afectado y el subsitio anatómico de mayor incidencia fue supraglotis y la etapa clínica IV. Al 25,8 % de los pacientes se les asoció el anticuerpo monoclonal

nimotuzumab al tratamiento recibido. Se observó una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 15 meses y supervivencia global de 14 meses.

Conclusiones: El intervalo libre de enfermedad estuvo asociado con la etapa clínica III y IV de la enfermedad. La supervivencia global se asoció significativamente a la edad avanzada y la etapa clínica IV.

Palabras clave: cáncer de cabeza y cuello; cisplatino; nimotuzumab; supervivencia libre de enfermedad; supervivencia global.

ABSTRACT

Introduction: Head and neck tumors represent 4% to 5% of malignant tumors in adults, more than 90% are squamous cell carcinomas.

Objective: To estimate the overall and disease-free survival of patients diagnosed with carcinoma of the oral cavity and larynx treated with RTP concomitant with cisplatin from January 2014 to December 2018.

Methods: A retrospective descriptive longitudinal study was carried out in patients diagnosed with carcinoma of the oral cavity and larynx who received chemotherapy and radiotherapy at the III Congreso Cancer Patient Care Center, from January 2014 to December 2018. A universe of patients was selected. 56 patients in advanced stages.

Results: White male individuals over 50 years of age, smokers and alcoholics were predominant. The larynx was the most affected anatomical site and the anatomical subsite with the highest incidence was supraglottis and clinical stage IV. The monoclonal antibody nimotuzumab was associated with the treatment received in 25.8% of the patients. A median disease-free survival of 15 months and overall survival of 14 months was observed.

Conclusions: The disease-free interval was associated with clinical stage III and IV disease. Overall survival was significantly associated with advanced age and clinical stage IV.

Keywords: head and neck cancer; cisplatin; nimotuzumab; disease free survival; overall survival.

Recibido: 13/12/2021

Aceptado: 15/02/2022

Introducción

Los tumores de cabeza y cuello son un conjunto de neoplasias malignas que afectan principalmente al tracto aerodigestivo superior y se subdividen según la región anatómica comprometida clasificándose en cáncer de: cavidad oral (dos tercios de la lengua revestimiento interior de mejillas y labios, suelo de boca y paladar duro), faringe (nasofaringe, orofaringe e hipofaringe), laringe (glótica, supraglótica e infraglótica), glándulas salivales, fosas nasales y senos paranasales. Ellos representan del 4 % al 5 % de los tumores malignos en el adulto y más del 90 % presentan histologías escamosas teniendo comportamientos agresivos que generalmente afectan órganos y tejidos en etapas posteriores a su evolución. En relación con el resto de las histologías, 2 % son sarcomas, 7 % son adenoescamosos, melanoma y no especificados.^(1,2,3)

De acuerdo con la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC, según sus siglas en inglés), más de 550 000 personas son diagnosticadas anualmente con estas enfermedades y mueren a causa de ello 380 000 personas. En más del 80 % de los casos los pacientes se presentan en enfermedad localmente avanzada al diagnóstico. Según los datos del IARC la incidencia de tumores de cabeza y cuello en cada continente se ha comportado en los últimos años de la siguiente manera: África (13 %), Asia (15 %), América del Sur (19 %) y Europa (4,1 %); estos representan la séptima localización anatómica de mayor incidencia a nivel mundial. Acorde con un estudio realizado por la Carga mundial de morbilidad (GBD, según sus siglas en inglés), en el año 2018 se concluyó que según sitio anatómico los tumores de cavidad oral se encuentran en el decimoquinto lugar y los de laringe se encuentran en el lugar veinte.^(4,5) En Estados Unidos fueron diagnosticados un total de 64 690 casos nuevos lo que representa un 3,7 % del

total de casos de cáncer, con una mortalidad de 13 740 casos en igual período de tiempo.⁽⁶⁾

En Cuba durante el año 2019 el cáncer de labio, cavidad bucal y faringe provocó 893 defunciones, lo que significó el séptimo lugar en mortalidad y en el caso de la laringe 891 defunciones, lo que representó el octavo lugar en mortalidad. Existió una razón de tasas en sexos masculino y femenino de 7,7 x 100 000 habitantes en laringe y 4,3 x 100 000 habitantes en labio, cavidad bucal y faringe. En la provincia de Pinar del Río en el año 2013 se registró una incidencia de 2121 tumores malignos, y de ellos 235 pertenecían a tumores de cavidad oral y laringe, lo cual demuestra que esta enfermedad se ha convertido en un problema de salud que frecuentemente afecta a los distintos grupos poblacionales y personal de riesgo.^(7,8,9)

La mayoría de los pacientes con tumores de cavidad oral y laringe que se diagnostican con enfermedad avanzada suelen presentar recaídas a nivel locorregional y/o presentar metástasis a distancia. La mediana de supervivencia de los pacientes que recaen o que presentan metástasis es de seis a nueve meses.^(4,10) El tratamiento clásico de estos tumores se basa en el control loco-regional de la enfermedad con cirugía siempre que sea posible, la radioterapia o la combinación de quimioterapia/radioterapia (QTP/RTP).⁽¹¹⁾

El 70 % de los pacientes que se presentan con enfermedad en estadios I y II, se consideran potencialmente curables o con mejores tasas de supervivencia a los 5 años mientras que los resultados son mucho menos alentadores en aquellos que se presentan con enfermedad localmente avanzada. La supervivencia a los 5 años en estos pacientes es inferior al 30 %, sobre todo cuando se diagnostica la enfermedad en estadio IV.⁽¹²⁾ Estos tumores se presentan con mayor frecuencia en el sexo masculino; aunque en los últimos años debido al aumento del hábito tabáquico en la mujer esta relación se ha modificado. La edad media de aparición es por encima de los 50 años.^(13,3)

La mayoría de los tumores de cabeza y cuello se desarrollan en la laringe (40 %) y la cavidad oral. En el 90 % de estos tumores se observa una sobreexpresión de Receptor de Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR, según sus siglas en inglés), receptores específicos que están en la superficie de las células tumorales, una

diana molecular de gran relevancia para el tratamiento de esta enfermedad.^(14,15,5)

Ante el desconocimiento de los factores de riesgo, así como elementos clínicos y biológicos relacionados con el paciente y con el tumor se realizó este estudio con el objetivo de estimar la supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes con diagnóstico de carcinoma de cavidad oral y laringe tratados con RTP concomitante con cisplatino desde enero de 2014 a diciembre de 2018.

Métodos

Se realizó un estudio longitudinal, descriptivo, retrospectivo, con el objetivo de estimar la supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes con diagnóstico de carcinoma de cavidad oral y laringe tratados con radioterapia concomitante con cisplatino en régimen semanal y cada 21 días durante el período mencionado.

Se trabajó con un universo de 56 pacientes con diagnóstico confirmado por histología de carcinoma de cavidad oral y laringe clasificados en etapas clínicas III y IV atendidos en el Centro Oncológico.

Los criterios de selección para realizar el estudio fueron: pacientes con tumores de cavidad oral o laringe en etapa clínica III o IV, sin tratamiento previo; con puntaje de Grupo Cooperativo Oriental de Oncología (ECOG, por sus siglas en inglés) ≤ 2 , leucocitos $> 4 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ y aclaramiento de creatinina ≥ 60 ml/min.

Tratamiento

Se seleccionaron todos los pacientes que cumplieron con el tratamiento propuesto: radioterapia/quimioterapia concurrente asociada o no a nimotuzumab. La decisión terapéutica fue tomada teniendo en cuenta la edad del paciente, estado general, comorbilidades asociadas, estado nutricional del paciente y filtrado glomerular; teniendo este último un valor decisivo para la selección del tratamiento con cisplatino por su efecto nefrotóxico. Los pacientes con buen estado general fueron tributarios de cisplatino a altas dosis y aquellos con más deterioro de su estado recibieron igual terapia pero a bajas dosis. La

adición del nimotuzumab se realizó teniendo en cuenta los ensayos clínicos efectuados tanto en Cuba como en Canadá e India en tumores avanzados de cabeza y cuello irresecables. Dichos ensayos demostraron que la combinación de este fármaco con la RTP incrementaba la respuesta objetiva al tratamiento entre un 70 y 100 % en comparación con la respuesta al régimen de RTP sola que es de un 30 a 40 %.⁽¹⁶⁾

QTP

Se planificó el uso de cisplatino (CDDP) a razón de 40 mg/m² en régimen semanal, y el CDDP a 100 mg/m² en régimen convencional (día 1, 22 y 43) con el cumplimiento de la metodología para su administración.

RTP

Se planificó una dosis total (DT) de 70 Gray; los pacientes recibieron 40 Gray/20 fracciones en 4 semanas sobre sitio primario y áreas ganglionares con 2 campos laterales contrapuestos. Una dosis adicional entre 20 y 30 Gray se administró en campos reducidos (dosis de refuerzo) en 15 fracciones diarias de lunes a viernes en 3 semanas.

Nimotuzumab

Se seleccionaron aquellos pacientes que se le asoció al tratamiento de QTP+RTP el Nimotuzumab (hr3), 200 mg en régimen de inducción semanal por seis semanas durante el tratamiento con radioterapia, el cual se administró el mismo día del cisplatino.

Métodos estadísticos

Se recogieron los datos provenientes de fuentes de información como las historias clínicas de los pacientes incluidos, las hojas de planificación de radioterapia y quimioterapia. Se precisó información sobre sitio y subsitio anatómico, estadificación, etapa clínica, dosis de RTP y régimen de QTP recibida. A partir de la recolección de los datos, se confeccionó una base de datos para lo cual se empleó el paquete estadístico SPSS versión 25.0, en la cual se agrupó la muestra según las variables de interés: edad, sexo, raza, hábitos tóxicos, localización de la enfermedad por sitio y subsitio anatómico, tratamiento recibido, uso o no de nimotuzumab, estado al año de haber recibido el tratamiento, fecha de última noticia del paciente y la eficacia del tratamiento. Se estimó la supervivencia

mediante el método de Kaplan-Meier. La realización de la investigación se realizó según los principios éticos para la investigación médica establecidos a nivel internacional y se tuvo especial cuidado de proteger la confidencialidad de cada paciente.

Resultados

En la tabla 1 se aprecia que el grupo de edad con mayor número de pacientes fue el de mayores de 50 años con un 92,86 % del total. Según el color de la piel se observó que predominó la raza blanca con 33 pacientes para un 58,93 %. El sexo masculino de mayores de 50 años fue el predominante para un 82,14 %. Predominó una proporción de 4,6 hombres por cada mujer (4.6:1). Respecto a los hábitos tóxicos el 51,8 % de los pacientes fumaban y un 25 % de pacientes fumaban y bebían.

Tabla 1- Distribución según características clínicas

Grupos de edades N (%)	Color de la piel N (%)			Sexo N (%)		Total N (%)
	Blanca	Negra	Mestiza	Masculino	Femenino	
Menores de 50 años	3 (5,36)	1 (1,79)	0	4 (7,14)	0	4 (7,14)
Mayores de 50 años	30 (53,57)	12 (21,42)	10 (17,86)	42 (75)	10 (17,86)	52 (92,86)
Total	33 (58,93)	13 (23,21)	10 (17,86)	46 (82,14)	10 (17,86)	56 (100)
Hábitos tóxicos	Número				%	
Fumador	29				51,8	
Bebedor	3				5,4	
Fumador y bebedor	14				25	
Ex fumador	7				12,5	
No hábitos tóxicos	3				5,3	
Total	56				100	

En la tabla 2 se aprecia que la laringe es la localización más frecuente con 31 pacientes (55,4 %) en la que según el subsitio anatómico se observó una mayor incidencia en supraglotis con 25 pacientes, lo que representa un 26,8 % del total de pacientes de esta localización. En cuanto a las etapas clínicas predominó la IV con 30 pacientes para un 53,6 %.

Tabla 2- Distribución por localización por región anatómica, subsitio y etapa clínica

Localización por región anatómica	Subsitio anatómico	Etapa clínica N		Total N (%)
		III	IV	
Cavidad Oral	Lengua móvil	3	5	8 (14,3)
	Paladar duro	0	0	0 (0)
	Carrillo	1	3	4 (7,1)
	Encía	1	0	1 (1,8)
	Suelo de boca	7	5	12 (21,4)
	Total	12	13	25 (44,6)
Laringe	Supraglótica	8	7	15 (26,8)
	Glótica	5	9	14 (25)
	Subglótica	1	1	2 (3,6)
	Total	14	17	31 (55,4)
Total		26	30	56 (100)

En la tabla 3 se muestra que el tratamiento oncológico más empleado fue RTP/QTP semanal en 38 pacientes: 22 con tumores de cavidad oral (88 %) y 16 con cáncer de laringe (51,6 %).

Tabla 3- Distribución según tratamiento oncológico recibido

Tratamiento	Cavidad oral N (%)	Laringe N (%)
RTP/QTP semanal	22 (88)	16 (51,6)
RTP/QTP cada 21 días	1 (4)	7 (22,6)
QTP/RTP/Nimotuzumab	2 (8)	8 (25,8)
Total	25 (100)	31 (100)

En las figuras 1 y 2 se encuentra representada la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de los pacientes incluidos en el estudio. La supervivencia global mostró una mediana de 14 meses con un intervalo de confianza del 95 %. Con respecto a la supervivencia libre de enfermedad se determinó una mediana de 15 meses con un intervalo de confianza del 95 %.

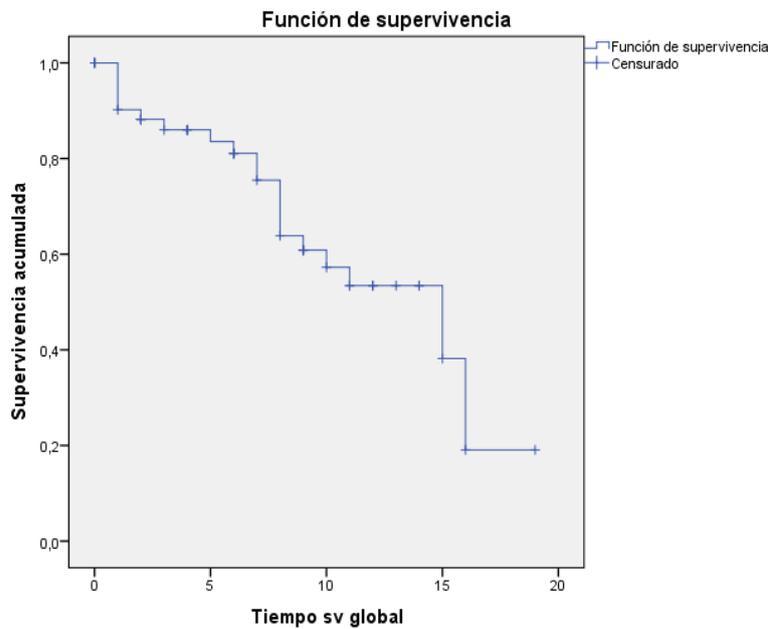


Fig. 1- Supervivencia global según pacientes estudiados.

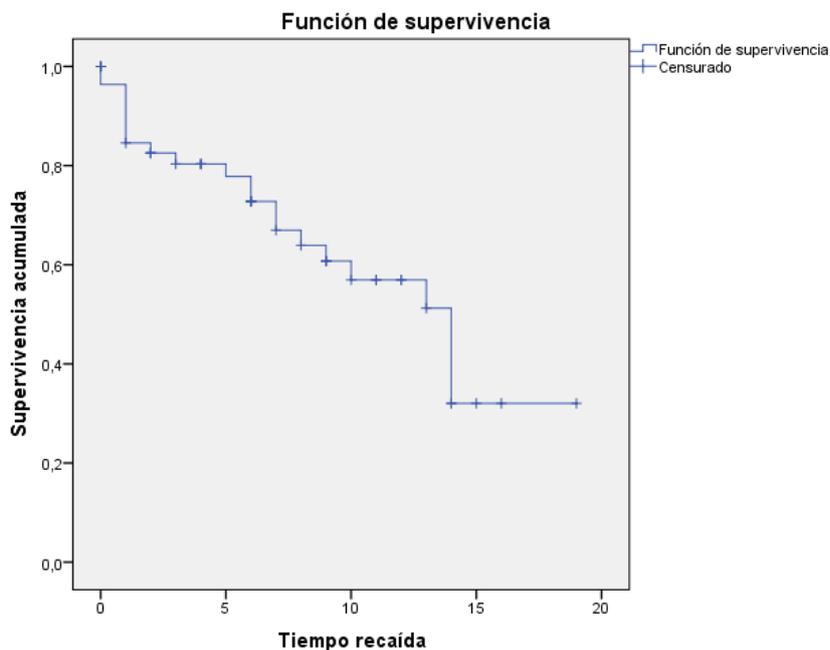


Fig. 2- Supervivencia libre de enfermedad según pacientes estudiados.

En la figura 3 se muestra supervivencia según sitio anatómico afectado. La mediana de supervivencia determinada para cavidad oral fue de 13 meses, lo cual no fue significativo. La mediana determinada para laringe fue de 1,3 meses lo cual tampoco fue significativo. (IC 95 %), (Chi cuadrado = 1,95) ($p = 0,16$).

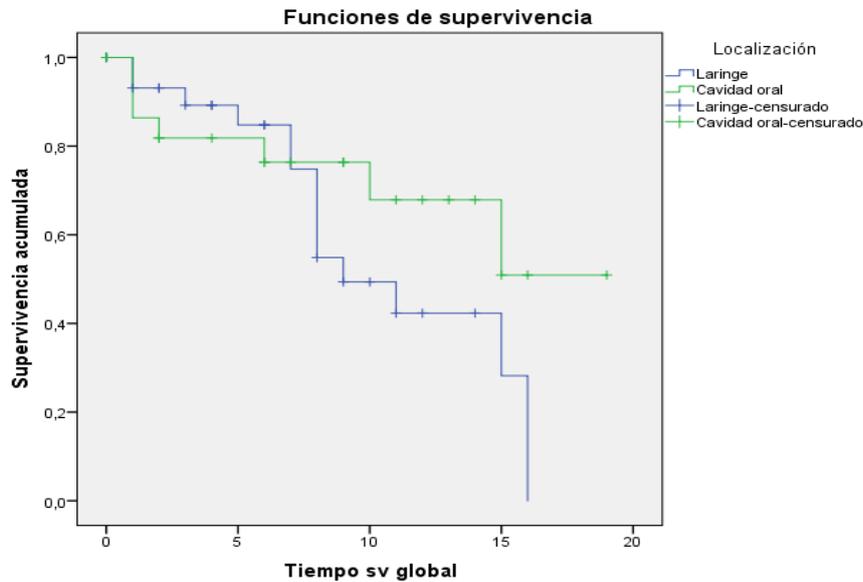


Fig. 3- Supervivencia global según región anatómica afectada.

Discusión

En el año 2018 el investigador *Bray* y otros⁽⁶⁾ publicaron un estudio basado en las estadísticas de los factores socio-demográficos, donde el sexo masculino prevaleció sobre el femenino y con relación a la edad se observó que el mayor grupo con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello fue el de más de 50 años, similar a los resultados obtenidos. Este resultado coincide con lo descrito en la literatura^(1,2) acerca de esta localización: que se presenta en la tercera edad y la mayor exposición del sexo masculino a hábitos tóxicos como el tabaquismo y el alcoholismo.

Según un estudio realizado en el año 2017 por *McDermott*,⁽¹⁷⁾ se comprobó que del 80 al 90 % de los pacientes que fueron diagnosticados con estos tumores en Estados Unidos y Europa, fumaban, lo que demuestra la relación directa de este hábito tóxico con la aparición de lesiones malignas además, se evidenció un mayor riesgo de padecer estas enfermedades cuando asocia el tabaquismo al alcoholismo. La literatura científica revisada^(3,4) refiere los componentes cancerígenos que tiene el tabaco y su asociación con enfermedades malignas de los aparatos respiratorio y digestivo principalmente. La actividad carcinogénica

reside en las múltiples y diversas partículas que contiene el humo del tabaco que actúan como iniciadores, promotores o como cocarcinógenos. Este riesgo en el fumador se incrementa entre 3-12 veces, lo que está en relación con la duración del hábito y la dosis de tabaco, aunque en la actualidad parece que el efecto carcinogénico guarda más relación con la edad de inicio del consumo de tabaco y la duración que con la intensidad de la exposición.

La forma de consumo del tabaco influye en la aparición de este tumor; así, fumar puros o pipa aumenta menos el riesgo que fumar cigarrillos, si bien los fumadores de pipa desarrollan displasias y cáncer en el sitio donde suelen mantener dicho dispositivo, por lo que se sugiere que el trauma físico y térmico podrían ser factores que contribuyeran a su aparición. Las partículas depositadas en la saliva hacen que en los tumores de la cavidad oral la afectación del suelo de la boca y la superficie ventral y lateral de la lengua sean los más frecuentes. La exposición prolongada al humo del tabaco en no fumadores se ha reconocido también como factor de riesgo en relación con la dosis de exposición.

La mayor incidencia de casos del estudio, como se reflejó anteriormente, fue en laringe, específicamente en supraglotis, estos resultados son similares a otros estudios como el de *Chatenoud* y otros.⁽¹²⁾ Su investigación en el año 2017 fue desarrollada en Europa en pacientes con cáncer de laringe en etapas avanzadas y observaron que de los casos estudiados el 45,7 % presentó lesión en supraglotis y en la región subglótica un 16,4 %. Esto muestra además un predominio de pacientes con etapa clínica IV, lo que coincide con los resultados obtenidos. El estudio de *Herrera-Gómez*⁽¹⁸⁾ reportó que el 40,2 % de los casos estudiados correspondió a laringe, seguido de un 31,5 % de casos de orofaringe. El mayor número de pacientes (71 para un 48,3 %) se encontró en etapa clínica IV y 43 pacientes en estadio III para un 29,2 %. La localización laríngea de un tumor de cabeza y cuello representa, incluso desde etapas tempranas, una preocupación frecuente del paciente para buscar ayuda médica lo que permite la detección precoz de lesiones malignas a este nivel.

Respecto al tratamiento recibido por los pacientes de la investigación, *Thamlikitkul* y otros⁽⁵⁾ en un estudio realizado desde el 2006 hasta el 2015 y publicado en el año 2018 incluyeron a una muestra de 2800 pacientes con tumores

de cabeza y cuello localmente avanzados sin enfermedad metastásica a distancia, donde los pacientes con localizaciones de cavidad oral y laringe representaban el 64,5 % del total. A estos se les aplicó RTP/QTP cada 21 días y posteriormente fueron colocados en seguimiento oncológico, a los 58.8 meses, 35 % de los pacientes presentaron recurrencia local o muerte; la proporción estimada entre supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en el resto del grupo a los 5 años fue de 58,6 y 68,2 % respectivamente, sin mostrar diferencias notables entre estas variables. Por su parte *Helpfenstein*⁽¹⁹⁾ y otros realizaron un estudio para demostrar la eficacia y seguridad del tratamiento con RTP/QTP concurrente en régimen semanal versus RTP/QTP concurrente cada 21 días y que incluyó a 314 pacientes con tumores de cabeza y cuello en estadios avanzados. Los resultados del estudio mostraron que el 42,04 % presentó progresión o recaída de la enfermedad, y 61 pacientes aún se mantenían vivos, la mediana de supervivencia global fue de 83,8 meses (IC 95 % 76,6-91,1) no existiendo diferencias entre los regímenes de tratamiento administrados, además se evidenció que los pacientes con historial previo de tabaquismo o que aún mantenían el hábito presentaban peor respuesta al tratamiento. La comparación de ambos regímenes de cisplatino reveló que el programa de 3 semanas de cisplatino estaba asociado con una tasa significativamente mayor de toxicidad renal. *Ghosh* y otros⁽²⁰⁾ desarrollaron un estudio prospectivo donde compararon la radioterapia convencional, quimio - radioterapia concurrente y la radioterapia acelerada en carcinomas de cabeza y cuello locorregionalmente avanzado. En el estudio se demostró que la quimio-radioterapia se asocia a un control significativamente mejor en comparación con la radioterapia y la radioterapia acelerada con toxicidades agudas y tardías más altas pero aceptables.

Consideraciones finales

El intervalo libre de enfermedad estuvo asociado con la etapa clínica III y IV de la enfermedad y la supervivencia global se asoció significativamente a la edad avanzada y la etapa clínica IV.

Referencias bibliográficas

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018 [acceso 09/10/2019];103:356-87. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0959804918309559.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
2. de la Paz-Suárez TR, Mendoza-Font Y, Duran-Téllez L, García-Alguacil C. Cáncer bucal en pacientes de la provincia Las Tunas, estudio de siete años. *Rev Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*. 2018 [acceso 09/10/2019];43(4). Disponible en: http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/download/1375/pdf_497
3. Merlano MC, Denaro N, Galizia D, Garrone O. How I treat squamous ENT cáncer. *BMJ Journals*. 2019 [acceso 09/10/2019];4(2). Disponible en: https://esmoopen.bmj.com/content/esmoopen/4/Suppl_2/e000542.full.pdf
4. Anderson CM, Sonis ST, Lee CM, Adkins D, Allen BG, Sun W, *et al.* Phase 1b/2a Trial of the Superoxide Dismutase Mimetic GC4419 to Reduce Chemoradiotherapy-Induced Oral Mucositis in Patients With Oral Cavity or Oropharyngeal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 [acceso 09/10/2019];100(2):427-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6430109/pdf/nihms-1009898.pdf>
5. Thamlikitkul L, Petsuksiri J, Ithimakin S. Post-Operative Concurrent Chemoradiation for Patients with Non-Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck: A Retrospective Cohort of the Uncommon Cancers. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019 [acceso 09/10/2019];20(6):1727-34. Disponible en: http://journal.waocp.org/article_88617_f8f77e00481174a51d69700a6e761a5d.pdf
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 [acceso 09/10/2019];68(6):394-424. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.3322/caac.21492>
7. Chung CH, Parker JS, Karaca G, Wu J, Funkhouser WK, Moore D, *et al.* Molecular classification of head and neck squamous cell carcinomas using patterns of gene expression. *Cancer Cell*. 2004 [acceso 09/10/2019];5(5):489-500. Disponible en: <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S1535-6108%2804%2900112-6>

8. Cepeda-Uceta M, Añel-Uria AK, González-Hechavarría Y, Mustelier-Cardona L. Comportamiento clínico epidemiológico del cáncer de cabeza y cuello. *Rev Cubana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*. 2021 [acceso 30/01/2022];5(3). Disponible en: <http://www.revotorrino.sld.cu/index.php/otl/article/view/275>
9. LoConte NK, Brewster AM, Kaur JS, Merrill JK, Alberg AJ. Alcohol and Cancer: A Statement of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2018 [acceso 09/10/2019];36(1):83-93. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.2017.76.1155>
10. Adilbay D, Adilbayev G, Kidirbayeva G, Shipilova V, Sadyk Z, Koyanbekova G, *et al*. HPV infection and P16 expression in oral and oropharyngeal cancer in Kazakhstan. *Infect Agent Cancer*. 2018 [acceso 09/10/2019];13:2. Disponible en: <https://infectagentscancer.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13027-018-0175-8>
11. Hayes RB, Ahn J, Fan X, Peters BA, Ma Y, Yang L, *et al*. Association of Oral Microbiome With Risk for Incident Head and Neck Squamous Cell Cancer. *JAMA Oncol*. 2018 [acceso 09/10/2019];4(3):358-65. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2668530>
12. Chatenoud L, Garavello W, Pagan E, Bertuccio P, Gallus S, La Vecchia C, *et al*. Laryngeal cancer mortality trends in European countries. *Int J Cancer*. 2016 [acceso 09/10/2019];138(4):833-42. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ijc.29833>
13. Instituto Nacional de Cáncer José Alencar Gomes da Silva. Estimación 2018: Incidencia de Cáncer en Brasil. Río de Janeiro: INCA. 2017 [acceso 09/10/2019];128. Disponible en: http://www1.inca.gov.br/rbc/n_64/v01/pdf/15-review-estimate-2018-cancer-incidence-in-brazil.pdf
14. Bossi P, Alfieri S, Strojjan P, Takes RP, López F, Mäkitie A, *et al*. Prognostic and predictive factors in recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 [acceso 09/10/2019];137:84-91. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1040842818303184.pdf?locale=es_ES&searchIndex=

15. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 [acceso 09/10/2019];69(1):7-34. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.3322/caac.21551>
16. Viada C, Robaina M, Frías A, Osorio M, Mestre B. Evaluación del Nimotuzumab para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello: meta-análisis de ensayos controlados. *Rev Bionatura.* 2020 [acceso 09/10/2019];05(1):1056-62. Disponible en: www.revistabionatura.com/files/2020.05.01.8.pdf
17. McDermott JD, Bowles DW. Epidemiology of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: Impact on Staging and Prevention Strategies. *Curr Treat Options Oncol.* 2019 [acceso 09/10/2019];20(5):43. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11864-019-0650-5>
18. Szturz P, Cristina V, Herrera Gómez RG, Bourhis J, Simon C, Vermorken JB, *et al.* Cisplatin Eligibility Issues and Alternative Regimens in Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer: Recommendations for Clinical Practice. *Front Oncol.* 2018 [acceso 09/10/2019];9:464. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2019.00464/full>
19. Helfenstein S, Riesterer O, Meier UR, Papachristofilou A, Kasenda B, Pless M, *et al.* 3-weekly or weekly cisplatin concurrently with radiotherapy for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck - a multicentre, retrospective analysis. *Radiat Oncol.* 2019 [acceso 09/10/2019];14(1):32. Disponible en: <https://ro-journal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13014-019-1235-y>
20. Ghosh-Laskar S, Kalyani N, Gupta T, Budrukkar A, Murthy V, Sengar M, *et al.* Conventional radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy versus accelerated radiotherapy in locoregionally advanced carcinoma of head and neck: Results of a prospective randomized trial. *Head Neck.* 2016 [acceso 18/03/2022];38(2):202-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25224814/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Diana Rosa Sánchez Villalón, Lucien Bory Porras, Ronaldo Valdés Villafranca.

Curación de datos: Diana Rosa Sánchez Villalón, Lucien Bory Porras, Carmen Lucía Cabrera Villar.

Análisis formal: Diana Rosa Sánchez Villalón, Lucien Bory Porras, Carmen Lucía Cabrera Villar.

Adquisición de fondos: Ronaldo Valdés Villafranca, Carmen Lucía Cabrera Villar.

Investigación: Ronaldo Valdés Villafranca, Carmen Lucía Cabrera Villar.

Metodología: Ronaldo Valdés Villafranca, Rubén Valdés Villafranca.

Administración de proyecto: Diana Rosa Sánchez Villalón, Ronaldo Valdés Villafranca, Carmen Lucía Cabrera Villar.

Recursos: Rubén Valdés Villafranca, Carmen Lucía Cabrera Villar.

Software: Rubén Valdés Villafranca, Rubén Valdés Villafranca.

Supervisión: Diana Rosa Sánchez Villalón, Lucien Bory Porras.

Validación: Lucien Bory Porras, Rubén Valdés Villafranca.

Visualización: Ronaldo Valdés Villafranca, Carmen Lucía Cabrera Villar.

Redacción - borrador original: Diana Rosa Sánchez Villalón, Lucien Bory Porras, Ronaldo Valdés Villafranca, Carmen Lucía Cabrera Villar, Rubén Valdés Villafranca

Redacción - revisión y edición: Diana Rosa Sánchez Villalón, Lucien Bory Porras, Ronaldo Valdés Villafranca, Carmen Lucía Cabrera Villar, Rubén Valdés Villafranca.