

EPIDEMIOLOGÍA DEL CARCINOMA ESCAMOSO DE CABEZA Y CUELLO*

Dr. Felipe Cardemil M.^{1,2,3,4}

¹ Departamento de Otorrinolaringología, Clínica Las Condes.

² Servicio de Otorrinolaringología, Hospital San Juan de Dios - Universidad de Chile.

³ Unidad de Epidemiología, Instituto Nacional del Cáncer.

⁴ Programa de Doctorado en Salud Pública, Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Abstract

Epidemiology of head and neck squamous cell carcinoma

Worldwide is estimated in approximately 650,000 new cases diagnosed of squamous cell carcinoma of the head and neck, and 300,000 deaths from this condition each year, with a high incidence in India, Australia, France, Brazil, and South Africa. Today, it is accepted that the best way to assess the incidence and mortality of cancer is made with population-based cancer registries. In this article, the relevance of squamous carcinoma of the head and neck as a public health problem is mentioned, and how focusing its analysis in order to provide a better care.

Keywords: Epidemiology, cancer, head and neck.

Resumen

Mundialmente se estima en aproximadamente 650.000 nuevos casos de cáncer escamoso de cabeza y cuello diagnosticados, y 300.000 muertes por esta condición cada año, observándose una incidencia elevada en la India, Australia, Francia, Brasil y Sudáfrica. En la actualidad, se acepta que la mejor forma de evaluar la incidencia y mortalidad del cáncer es con registros poblacionales de cáncer. En el presente artículo se menciona la relevancia del carcinoma escamoso de cabeza y cuello como problema de Salud Pública y cómo se está enfocando su análisis para poder proporcionar un mejor manejo.

Palabras clave: Epidemiología, cáncer, cabeza y cuello.

Introducción

Mundialmente se estiman en aproximadamente 650.000 nuevos casos de cáncer escamoso de cabeza y cuello (CECyC) diagnosticados cada año, y 300.000 muertes por CECyC, con dos tercios de es-

tos casos originados en países en vías de desarrollo¹. La incidencia de CECyC es, en general, tres veces mayor en hombres que en mujeres, y en particular, varía de 2:1 hasta 15:1 dependiendo del sitio del cáncer². En los Estados Unidos de Norteamérica, el CECyC representa el 3,2% de la incidencia de

*Recibido el 25 de junio de 2014 y aceptado para publicación el 28 de julio de 2014.

El autor no refiere conflictos de interés.

Correspondencia: Dr. Felipe Cardemil M.
felipecardemil@med.uchile.cl

todos los cánceres, y el 2,2% de la mortalidad por cáncer^{3,4}. En Europa, se estima en aproximadamente 130.000 nuevos casos cada año⁵. A nivel mundial, el cáncer de cavidad oral y orofaringe corresponde al décimo cáncer más incidente, pero es la séptima causa de mortalidad producida por cáncer². La incidencia de CECyC en general ha disminuido desde 1980 en hombres, pero ha aumentado en mujeres⁶. Respecto a la histología, más del 90% de los CECyC son de tipo escamoso¹.

El CECyC se divide de acuerdo al subsitio afectado en carcinoma de cavidad oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe y laringe¹. La cavidad oral incluye mucosa bucal, encía superior e inferior, trigono retromolar, piso de la boca, paladar duro, 2/3 anteriores de lengua y labios; la orofaringe incluye base de lengua, amígdalas palatinas, paladar blando, úvula, pared faríngea posterior y pared faríngea lateral; la nasofaringe considera la coana, pared posterior y la pared lateral que incluye la fosita de Rosenmüller y el torus tubario; la hipofaringe incluye la pared posterior y lateral de la faringe, los senos piriformes y la zona retrocricóidea; y la laringe considera la supraglotis, glotis y subglotis⁶. A nivel mundial, los carcinomas de cavidad oral y faringe dan cuenta del 75% de los cánceres de cabeza y cuello⁶. Durante la década de los noventa, la incidencia de cáncer de amígdala y de base de lengua aumentó en el mundo, sobretodo en personas menores de 45 años, cambio epidemiológico atribuido al aumento de la prevalencia de portación de virus papiloma humano en orofaringe⁷.

Factores de riesgo

El tabaquismo y el consumo de alcohol son los principales factores de riesgo reconocidos, atribuyéndose un efecto en 75% de los casos, con un efecto sinérgico cuando son combinados. El tabaco se asocia más con cáncer de laringe, mientras que el consumo de alcohol con cáncer de cavidad oral y faringe^{8,9}. Los grandes consumidores de tabaco tienen entre 5 a 25 veces más riesgo de desarrollar CECyC comparados con los no fumadores, siendo la estimación clásica 10 veces más⁴. El alcohol puede incluso aumentar este riesgo, estimándose que una persona que tiene una historia de consumo de 40 paquetes/año o más y que consume 5 bebidas alcohólicas por día, tiene 40 veces más riesgo de contraer CECyC¹⁰. El efecto directo de la nicotina y los hidrocarburos aromáticos policíclicos contenidos en el tabaco está considerado carcinogénico¹⁰. Sin embargo, la mayoría de los estudios que han determinado el rol del tabaco y el alcohol como factores de riesgo de CECyC son estudios de casos-controles, susceptibles

de presentar sesgo y no estimar adecuadamente la magnitud de la asociación⁵. Existen reportes poblacionales que han evaluado la magnitud del riesgo del consumo de alcohol y tabaco en CECyC, pero se les ha criticado el pequeño tamaño muestral de estos estudios, mezclar subsitios con otros cánceres de vía aérea digestiva superior, o no estimar el riesgo de acuerdo a la duración del consumo. Un reciente reporte prospectivo confirmó el rol del alcohol y tabaco como factores de riesgo, estimando el riesgo relativo (RR) en 2,74 para los consumidores de más de 30 gr de alcohol por día comparados con abstemios, siendo este RR de 6,39 para carcinoma de cavidad oral, 3,52 para carcinoma orofaríngeo o hipofaríngeo, y 1,54 para carcinoma escamoso laringeo, y un RR global de 4,49 para fumadores actuales, siendo el RR 2,11 para carcinoma oral, 8,53 para carcinoma orofaríngeo o hipofaríngeo, y 8,07 para carcinoma laríngeo, confirmado además el rol sinérgico de estos factores de riesgo⁵. Además, se ha establecido que la tendencia de incidencia de CECyC sigue a la tendencia de consumo de tabaco⁴.

La práctica de mascar betel es usual en ciertas partes de Asia, y ha sido asociada con leucoplaquia oral, con fibrosis submucosa oral y con cáncer de cavidad oral^{1,9}.

La mutación de la proteína que codifica el gen p53, un gen supresor de tumores, se ha asociado con exposición a tabaco y alcohol¹. También existe una relación del cáncer oral y faríngeo con hábitos alimentarios, especialmente deficiencia de vitamina A. El Consorcio Internacional de Epidemiología del Cáncer de Cabeza y Cuello (INHANCE por sus siglas en inglés) ha llevado a cabo estudios que confirman el rol de la predisposición genética, estimándose que una historia familiar de primer grado de CECyC se asocia a 1,7 veces más de posibilidad de desarrollar la enfermedad¹¹. Por otro lado se ha demostrado que un polimorfismo del gen GSTM1, que codifica la glutatión S transferasa, involucrada en el metabolismo de los xenobióticos, se asocia con un riesgo de 1,23 veces de desarrollar CECyC⁸.

Con respecto a los virus, se ha descrito un vínculo entre el virus papiloma humano (VPH) y el virus Epstein-Barr (VEB) con el CECyC. Se estima que el VPH se encuentra presente en la cavidad oral hasta en un 60% de personas asintomáticas y en un 36% de lesiones benignas y precancerosas¹². Es posible detectar VPH en tumores de cavidad oral, orofaringe y laringe¹². Se ha demostrado que el VPH está asociado con aproximadamente 25% de los CECyC, sobre todo a nivel de amígdalas palatinas y base de lengua, donde la asociación llega a un 60%¹³, aumentando en 63 veces la posibilidad de presentar CECyC. Se menciona incluso que la infección persistente por VPH está asociada en un

95% al CECyC, aunque no todos los casos expresan las proteínas E6 y E7, lo que sugiere que el VPH actuaría como carcinogénico en una proporción menor de casos¹⁴. Esto tiene un correlato poblacional, observándose en el Reino Unido que durante la última década la incidencia de cáncer orofaríngeo se ha duplicado (de 1 a 2,3 casos por cada 100.000 habitantes), lo que es concordante con reportes de otros países desarrollados, como en Suecia donde se demostró un aumento en la detección de VPH en el mismo cáncer: de 23% en la década de 1970 a 68% en la década del 2000⁸. En Estados Unidos de Norteamérica la prevalencia de VPH en muestras de carcinoma orofaríngeo aumentó de 16,3% en el período 1984-1989 a 71,7% en el período 2000-2004¹⁵. Actualmente se sugiere que la infección por VPH, especialmente el subtipo 16, podría actuar como factor etiológico¹⁴. El VEB se asocia con carcinoma nasofaríngeo, específicamente el tipo II (no queratinizante) y el tipo III (indiferenciado), los que son más incidentes en áreas endémicas del norte de África y Asia¹⁶.

Además, el CECyC se asocia al sexo masculino, a la exposición ocupacional a cromo, níquel, radio, gas mostaza, y productos intermedios de la producción de cuero y de proceso de madera, índice de masa corporal bajo, comportamiento sexual, mala higiene dental y factores dietarios como ingesta baja de frutas y vegetales¹¹.

Registros

Desde el punto de vista de cómo registrar los casos de pacientes con cáncer, y cómo evaluar desenlaces relacionados, existen 2 grandes grupos de registros: registros poblacionales de cáncer (RPC) y registros hospitalarios de cáncer (RHC)¹⁷. A esos se podrían sumar los registros especiales de ciertos tipos de cáncer, como el Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry¹⁸, o incluso el Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA)¹⁹, que aunque en teoría no está definido formalmente como un registro de cáncer ya que tiene otros fines, lleva una bitácora de los casos de cáncer hematológico infantil del sistema de salud público de Chile. El concepto de registro de cáncer se refiere a un esfuerzo continuo y sistemático de recolección de datos respecto al cáncer, lo que excluye en esta definición a cohortes clínicas de grupos médicos que registran solamente casos que reciben tratamiento, o que evalúan los desenlaces de los casos actualizándolo cuando el paciente consulta; en los registros de cáncer, se realizan esfuerzos activos por registrar los casos diagnosticados, realizar seguimiento, y evaluar el desenlace.

Los RPC se refieren a registros a nivel nacional o regional, cuyos objetivos son estimar la incidencia y mortalidad por cáncer y sus tendencias; evaluar estrategias de prevención de cáncer, de detección temprana de ciertos tipo de cáncer, o de esfuerzos de control; y estimar y modelar la supervivencia por cáncer, entre otros²⁰. A su vez, los RHC tienen por función proveer información de gestión administrativa de ciertos tipo de cáncer; estimar la distribución y frecuencia de distintos tipos de cáncer en una institución, de manera tal de poder mejorar la asignación de recursos; monitorear los patrones de tratamiento y de cuidado de distintos tipos de cáncer; y estimar y modelar supervivencia por cáncer, ya sea con tratamientos convencionales de cada centro, o dentro de un protocolo de investigación clínico. De esta forma, se desprende que los RHC no tienen por función estimar incidencia ni mortalidad poblacional por cáncer, debido a que no se tiene certeza de cuantos casos no alcanzan a ser referidos para tratamiento en el hospital por distintos motivos (oportunidad de acceso, diagnóstico en fase avanzada, u otros), aun cuando se ha descrito que en países en vías de desarrollo, la implementación de RHC podría ser de utilidad para monitorear variables del cáncer en ausencia de RPC, debido a que estos últimos son más costosos y más difíciles de implementar¹⁷. Ejemplos de RPC son *el Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER)* de Estados Unidos de Norteamérica²¹, *el UK Cancer Survival Group* en Reino Unido²², o *el Finnish Cancer Registry* en Finlandia²³. En Chile, existen actualmente 5 RPC: regiones de Antofagasta, Los Ríos, y Arica y Parinacota, y provincias de Bío Bío y Concepción. Existe consenso en la literatura internacional que los estudios de supervivencia de base poblacional son indispensables para fortalecer la calidad y efectividad de las intervenciones preventivas y terapéuticas²⁴. En Chile se dispone de RPC acreditados por la *International Agency for Research on Cancer (IARC)* de la Organización Mundial de la Salud (los primeros en crearse: Valdivia, Antofagasta y Biobío). Existe un informe publicado de los RPC de Antofagasta, Los Ríos (Valdivia) y Biobío, que corresponde a la primera estimación con datos poblacionales de registros de cáncer de incidencia y mortalidad por cáncer en Chile²⁵.

Incidencia y Mortalidad

En el mundo, se observa una incidencia elevada de CECyC en la India, Australia, Francia, Brasil, y Sudáfrica. En específico, regiones de alto riesgo de cáncer de cavidad oral se encuentran en la zona sur y central de Asia, Melanesia (una subregión de

Oceanía, en la zona noreste de Australia), Europa del sur y occidental, y la zona sur de África. El cáncer de nasofaringe se concentra fuertemente en el sur de China. Por último, regiones de mayor riesgo de cáncer laríngeo son el sur y el oriente de Europa, Sudamérica, y Asia occidental. La incidencia de cáncer de cavidad oral, laringe, y otros relacionados con el tabaquismo, está disminuyendo en Norteamérica y Europa occidental. Por el contrario, debido a una diferencia de 40 años en el patrón epidemiológico de consumo de tabaco y sus efectos, el mayor efecto aún no se visualiza en los países en vías de desarrollo, como Chile. De esta forma, la proyección actual de 300.000 mil muertes por año se estima que aumente a 600.000 en el año 2030, principalmente a expensas de un incremento en Asia suroriental. Se esperan incrementos más moderados en África, América y el Oriente Medio, mientras que la mortalidad se mantendría estable en Europa^{8,9}.

Se estima que la incidencia general de CECyC es 8,8 y 5,1 casos por cada 100.000 habitantes en hombres y mujeres, respectivamente, y una mortalidad general de 7,3 y 3,2 casos por cada 100.000 en hombres y mujeres, respectivamente¹⁴. Hace una década se describía que la mayor incidencia para hombres se observaba en Somme, Francia (43,1 casos por cada 100.000 habitantes), la mayor incidencia para mujeres en Bangalore, India (11,2 casos por cada 100.000 habitantes), y la menor incidencia promedio en Quito, Ecuador (2,4 casos por cada 100.000 habitantes)²⁶, siendo el CECyC más común el de cavidad oral²⁷. En este sentido, la supervivencia global de CECyC es alrededor de 50% a 5 años, y en el caso particular del cáncer laríngeo, 60% a 70% a 5 años, con una supervivencia mayor en mujeres que en hombres²⁷.

Se menciona que la mortalidad de cáncer laríngeo es peor cuando la prevalencia de factores de riesgo es mayor y existe más afectación supraglótica. En las últimas décadas se ha observado una peor supervivencia por cáncer laríngeo en Estados Unidos de Norteamérica, situación que podría ser explicada por una mayor utilización de protocolos de radioterapia o radioquimioterapia exclusivos y un menor uso de estrategias quirúrgicas²⁸. Otro estudio realizado con datos del SEER, menciona que la proporción de pacientes tratados con laringectomía total disminuyó de 74% a 26% desde 1999 a 2007, presentado los pacientes tratados con cirugía un 18% menos de probabilidades de fallecer²⁹. En Chile existe un reporte de Bogado y cols. que menciona que la mortalidad ajustada por sexo y edad por cáncer laríngeo en Chile fue 0,82 casos por cada 100.000 habitantes, con una tendencia constante a la disminución durante los 3 quinquenios evaluados³⁰. Respecto al cáncer de cavidad oral y de faringe, corresponde al

sexto cáncer más frecuente en el mundo³¹. La incidencia anual estimada es de 275.000 casos nuevos de cáncer de cavidad oral y 130.300 de cáncer de orofaringe e hipofaringe, con dos tercios de estos casos en países en vías de desarrollo³¹. Las zonas que presentan una mayor incidencia de cáncer de cavidad oral se encuentran en Asia (Sri Lanka, India, Pakistán, y Taiwán), Melanesia, algunos países de Latinoamérica (Brasil, Uruguay y Puerto Rico), y algunos países de Europa (Francia, Hungría, Eslovaquia, Eslovenia), describiéndose que en algunos de los países asiáticos, el cáncer de cavidad oral es el cáncer más frecuente en hombres, correspondiendo hasta un 25% del total de cánceres³¹. La mortalidad por cáncer de cavidad oral ha aumentado de manera sostenida en la mayoría de Europa desde 1950 a 1980³². La incidencia poblacional de carcinoma orofaríngeo ha aumentado en el período 1973-2004 en Estados Unidos de Norteamérica, especialmente en individuos menores de 60 años, hombres, y de raza blanca³³, lo que ha sido concomitante con un incremento en la supervivencia de pacientes con cáncer VPH positivo comparado con la de pacientes no portadores de VPH, con una mediana de supervivencia de 131 meses en los primeros comparado con 20 meses en los no portadores³⁴. Se ha observado que el aumento de esta incidencia ha sido a expensas de un aumento de la incidencia de cáncer VPH positivo (incremento de 225%), mientras que el cáncer VPH negativo ha presentado una disminución de 50%¹⁵, por lo que se plantea que el aumento en la incidencia y en la supervivencia de carcinoma orofaríngeo en Estados Unidos de Norteamérica se debe al aumento de la infección por VPH¹⁵.

Al evaluar la incidencia y mortalidad mediante la iniciativa GLOBOCAN³⁵, se aprecia que la mayor incidencia de CECyC (considerando cáncer de labio y cavidad oral, orofaringe e hipofaringe, y laringe) se observa en Papúa Nueva Guinea con 29,1 casos por cada 100.000 habitantes, Hungría con 23 casos por cada 100.000 habitantes, y Melanesia con 22,3 casos por cada 100.000 habitantes. La mayor incidencia de América del Sur se aprecia en Brasil, con 10,9 casos por cada 100.000 habitantes³⁵. En la Tabla 1 se detalla la incidencia y mortalidad en regiones del mundo estandarizada por edad, de cáncer de labio y cavidad oral, orofaringe e hipofaringe, y laringe. En Chile, la incidencia poblacional de cáncer de laringe es 1,2 casos por cada 100.000 habitantes, de labio y cavidad oral es 1,3 casos por cada 100.000 habitantes, y de orofaringe e hipofaringe es 0,5 casos por cada 100.000 habitantes³⁵. De la misma forma, la mayor mortalidad ajustada por edad de CECyC se observa en Papúa Nueva Guinea y Bangladesh, con 19 y 15 casos por cada 100.000 habitantes respectivamente, siendo Brasil el país con

Tabla 1. Incidencia y mortalidad estandarizada por edad, por sexo, en regiones del mundo de cáncer de labio y cavidad oral, orofaringe e hipofaringe, y laringe

Región	Incidencia en hombres	Incidencia en mujeres	Mortalidad en hombres	Mortalidad en mujeres
América Central	7,6	2,5	3	0,9
América del Norte	15,4	5,1	3,6	1
América del Sur	13,4	3,6	7,7	1,5
África	7,1	2,9	4,5	1,9
Asia	11,5	3,6	7,3	2,2
Europa	19	3,9	8,7	1,2
Oceanía	15,6	6,3	5	2,3
Mundo	12,7	3,7	6,9	1,9

Tasas estandarizadas por edad por cada 100.000 habitantes. Fuente: Globocan 2012. *International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization (WHO)*, <http://globocan.iarc.fr>

Tabla 2. Incidencia y mortalidad estandarizada por edad, por sexo, de carcinoma escamoso de cabeza y cuello, en Chile

Subsitio	Incidencia en hombres	Incidencia en mujeres	Mortalidad en hombres	Mortalidad en mujeres
Labio y cavidad oral	1,6	0,8	0,8	0,3
Nasofaringe	0,1	0	0,1	0
Faringe (oro e hipofaringe)	1	0,1	0,7	0,1
Laringe	1,8	0,2	1,4	0,2

Tasas estandarizadas por edad por cada 100.000 habitantes. Fuente: Globocan 2012. *International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization (WHO)*, <http://globocan.iarc.fr>

mayor mortalidad por CECyC de América del Sur (6,1 casos por cada 100.000 habitantes). En Chile, la mortalidad ajustada por edad para cáncer laríngeo fue 0,7 casos por cada 100.000 habitantes (prácticamente igual a la estimación previa)³⁰, para cáncer de labio y cavidad oral fue 0,6 casos por cada 100.000 habitantes, y orofaringe e hipofaringe 0,4 casos por cada 100.000 habitantes³⁵. En la Tabla 2 se detalla la incidencia y mortalidad estandarizada por edad, en Chile, de cáncer de labio y cavidad oral, nasofaringe, orofaringe e hipofaringe, y laringe.

Prevenición del cáncer de cabeza y cuello

En relación a la prevención primaria, adquieren gran relevancia los programas de educación en salud y de promoción de la salud para disminuir el consumo de tabaco y alcohol, sobretudo en países en vías de desarrollo. Sin embargo, no existen experiencias que evalúen el impacto de una estrategia de este tipo

en la disminución de la incidencia de CECyC, aún cuando existe un sustento teórico fuerte que justifica la aplicación de estos programas²⁷. Se estima que se podría evitar un 75% de los casos de cáncer de cavidad oral eliminando el consumo de tabaco y disminuyendo el consumo de alcohol³¹. En algunos países asiáticos se están realizando esfuerzos para disminuir la práctica de masticar betel, describiéndose una disminución en la incidencia por cáncer de cavidad oral en Tailandia en paralelo con una disminución de la popularidad del betel³⁶.

Respecto a la prevención secundaria (estrategias de tamizaje), sólo existen datos sobre el cáncer de cavidad oral. Sin embargo, no existe evidencia clara que respalde la utilidad del examen físico de rutina como tamizaje para lesiones orales precursoras de cáncer en población asintomática^{37,38}. En cualquier caso, se encuentra justificada la aplicación rutinaria de examen físico de cavidad oral en pacientes con factores de riesgo, debido a la historia natural de la enfermedad que incluye en una gran proporción de

casos presencia de lesiones premalignas²⁷. Un ensayo clínico de tamizaje de cáncer de cavidad oral realizado en India sugiere que el tamizaje oral visual reduce la mortalidad por cáncer y tiene el potencial de prevenir 37.000 muertes por cáncer en el mundo anualmente³⁹. La utilidad del tamizaje en población general asintomática en CECyC de otra localización, a nivel de la atención primaria, no ha sido evaluada.

La prevención del CECyC está ligada, en primer lugar a la existencia de programas efectivos de disminución o cese de tabaquismo, y de control de consumo de alcohol. INHANCE estima que la suspensión del tabaquismo entre 1 a 4 años reduce el riesgo de presentar CECyC en 30%, con una reducción de riesgo a 20 años de la suspensión de un 77%, momento en el cual el riesgo es similar al de los que nunca han fumado⁴⁰. Se menciona que el riesgo atribuible poblacional del consumo de tabaco es de un 24%, lo que significa que se podría prevenir un 24% de los casos si no existiera la exposición a este, existiendo reportes que sugieren una asociación dosis-respuesta para la frecuencia, duración y cantidad de paquetes/año del hábito tabáquico⁴¹. En este sentido, los esfuerzos para prevenir el consumo de tabaco deben considerar los distintos patrones de consumo en jóvenes, y en ciertos grupos étnicos y socioeconómicos⁴. Para el consumo de alcohol, el efecto benéfico se ha visto sólo a 20 años del cese, con una reducción de un 40%⁴⁰.

Por otro lado, existe una posibilidad teórica de prevenir cáncer orofaríngeo por la vacunación contra el VPH. Sin embargo, esta medida aún no forma parte del programa de vacunación universal en Chile, y en la mayoría de los lugares donde se aplica masivamente está orientado sólo a mujeres, por lo que el efecto en la incidencia y eventualmente en la mortalidad de CECyC está aún por demostrarse. De hecho, se menciona que la implementación de estrategias de vacunación contra el VPH enfocados en mujeres limitará el posible rol protector de esta medida en la incidencia de carcinoma orofaríngeo, los que ocurren con mayor frecuencia en hombres, por lo que se está impulsando la investigación y aplicación de estas vacunas en poblaciones de ambos sexos, donde sea posible⁴.

Referencias

1. Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:489-501.
2. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. 2008. (Disponible en http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/)
3. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30.
4. Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? *Cancer* 2007;110:1429-35.
5. Maasland DH, van den Brandt PA, Kremer B, Goldbohm RA, Schouten LJ. Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of subtypes of head-neck cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *BMC Cancer* 2014;14:187.
6. Perie S, Meyers M, Mazzaschi O, De Crouy Chanel O, Baujat B, Lacau St Guily J. Epidemiology and anatomy of head and neck cancers. *Bull Cancer* 2014;101:404-10.
7. Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RC. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages 20-44 years. *Cancer* 2005;103:1843-9.
8. Mehanna H, Paleri V, West CM, Nutting C. Head and neck cancer-Part 1: Epidemiology, presentation, and prevention. *BMJ* 2010;341:c4684.
9. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet* 2008;371:1695-709.
10. Goldenberg D, Lee J, Koch WM, Kim MM, Trink B, Sidransky D, et al. Habitual risk factors for head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131:986-93.
11. Conway DI, Hashibe M, Boffetta P, INHANCE consortium, Wunsch-Filho V, Muscat J, et al. Enhancing epidemiologic research on head and neck cancer: INHANCE-The international head and neck cancer epidemiology consortium. *Oral Oncol* 2009;45:743-6.
12. McKaig RG, Baric RS, Olshan AF. Human papillomavirus and head and neck cancer: epidemiology and molecular biology. *Head Neck* 1998;20:250-65.
13. Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol.* 2004;31:744-54.
14. Ragin CC, Modugno F, Gollin SM. The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus. *J Dent Res.* 2007;86:104-14.
15. 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;29:4294-301.
16. Shi W, Pataki I, MacMillan C, Pintilie M, Payne D, O'Sullivan B, et al. Molecular pathology parameters in human nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2002;94:1997-2006.
17. Jedy-Agba EE, Curado MP, Oga E, Samaila MO, Ezeome ER, Obiorah C, et al. The role of hospital-based cancer registries in low and middle income countries-The Nigerian Case Study. *Cancer Epidemiol.* 2012;36:430-5.
18. Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. (Disponible en <http://ovariancancer.com>.)
19. Campbell M. Desarrollo de la Oncología Pediátrica en Chile. *Rev Ped Elec.* [en línea] 2005;2:2 - 4.

20. Coleman MP, Forman D, Bryant H, Butler J, Rachet B, Maringe C, et al. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995-2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet* 2011;377:127-38.
21. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. (Disponible en <http://seer.cancer.gov/>)
22. Cancer Research UK. Cancer Survival Group. (Disponible en <http://www.lshtm.ac.uk/eph/ncde/cancersurvival/index.html>.)
23. Institute for Statistical and Epidemiological Cancer Research. Finnish Cancer Registry. (Disponible en <http://www.cancer.fi/syoparekisteri/en/>.)
24. Dickman PW HT. Population-based cancer survival analysis. Draft.; 2003.
25. MINSAL. Primer informe de registros poblacionales de cáncer de Chile. Quinquenio 2003-2007. In; 2012.
26. Parkin DM WS, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer Incidence in Five Continents Volume VIII; 2002.
27. Dobrossy L. Epidemiology of head and neck cancer: magnitude of the problem. *Cancer Metastasis Rev.* 2005;24:9-17.
28. 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* 2006;116:1-13.
29. 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* 2014 Feb 27 [Epub ahead of print].
30. Bogado ME, Araya FS, Alonso FT. Analysis of mortality due to laryngeal cancer in Chile (1994-2004). *Acta Otorrinolaringol Esp* 2007;58:336-40.
31. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2009;45:309-16.
32. La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Levi F. Trends in oral cancer mortality in Europe. *Oral Oncol.* 2004;40:433-9.
33. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol.* 2008;26:612-9.
34. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:24-35.
35. World Health Organization (WHO). GLOBOCAN, International Agency for Research on Cancer (IARC). 2014. (Disponible en <http://globocan.iarc.fr>.)
36. Reichart PA. Oral cancer and precancer related to betel and miang chewing in Thailand: a review. *J Oral Pathol Med.* 1995;24:241-3.
37. Brocklehurst P, Kujan O, Glenny AM, Oliver R, Sloan P, Ogden G, et al. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 11: CD004150.
38. Downer MC, Speight PM. Cost and value considerations in screening for oral cancer and precancer. *Community Dent Health* 1993;10 Suppl 1:71-8.
39. 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* 2005;365:1927-33.
40. Marron M, Boffetta P, Zhang ZF, Zaridze D, Wunsch-Filho V, Winn DM, et al. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *Int J Epidemiol.* 2010;39:182-96.
41. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:777-89.