

ASPECTOS GERAIS DO CÂNCER DE OROFARINGE

OVERVIEW OF OROPHARYNGEAL CANCER

Gustavo Nader Marta*

RESUMO

O câncer de cabeça e pescoço é constituído por uma variedade de tumores que se originam em diferentes regiões, como orofaringe, cavidade nasal, cavidade oral, faringe, entre outros. A incidência mundial do câncer de cabeça e pescoço ultrapassa meio milhão de indivíduos por ano, o que o coloca como o quinto tumor mais comum. O objetivo deste artigo é descrever os principais conceitos de anatomia, patologia, fatores de risco, quadro clínico e diagnóstico do câncer de orofaringe.

Descritores: neoplasias orofaríngeas; neoplasias de cabeça e pescoço; fatores de risco.

ABSTRACT

Head and neck cancer designates a variety of neoplasms that are originated in the head and neck region, which involves the oropharynx, nasal cavity, oral cavity, pharynx, among other organs and tissues. The worldwide incidence of head and neck cancer exceeds half a million cases per year, being it ranked as the fifth most common tumor worldwide. This article's purpose is to describe the main concepts of anatomy, pathology, risk factors, clinical features and diagnosis of oropharyngeal cancer.

Key-words: oropharyngeal neoplasms; head and neck neoplasms; risk factors.

INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço é a quinta neoplasia mais comum no mundo¹ e apresenta taxa de incidência em homens que ultrapassa 20 por 100.000 habitantes em países como Brasil, Itália, França, Espanha e Estados Unidos.² Estima-se, que em todo o mundo, ocorram 123.000 casos novos por ano de câncer de orofaringe e hipofaringe, sendo que o número de mortes estimadas é de 79.000/ano.³ Isso representa 1% dos tumores com cerca de 5.000 novos casos/ano nos Estados Unidos.⁴ Com frequência, o diagnóstico destes tumores é realizado em estádios clínicos avançados da doença, o que normalmente determina um maior número de casos com prognóstico reservado e aumento da taxa de sequelas e deformidades com consequente redução da qualidade de vida dos pacientes.^{5,6}

A prevalência e o prognóstico dos tumores de cabeça e pescoço são dependentes de múltiplas variáveis, como exposição aos fatores de risco, características moleculares do tumor, estadiamento clínico, comorbidades, tratamento realizado, entre outros.⁷

O objetivo deste artigo é descrever os principais conceitos de anatomia, patologia, fatores de risco, quadro clínico e diagnóstico do câncer de orofaringe.

ANATOMIA

A faringe se estende da base do crânio à cartilagem cricoide e é dividida anatomicamente em oro, naso e hipofaringe. A orofaringe está localizada entre o palato duro e o osso

hioide, posteriormente à cavidade oral, compreendendo a base de língua, as tonsilas palatinas, o palato mole, a mucosa e o músculo constritor da faringe (parede faríngea).

A base da língua é definida como a porção que se estende inferiormente da base da epiglote à valécula e abrange as dobras glossoepiglótica e faringoepiglótica, estendendo-se lateralmente ao sulco glossopalatino.

As tonsilas palatinas são estruturas de tecido linfóide e estão localizadas em ambos os lados da parede lateral da orofaringe, entre os pilares amigdalianos anterior e posterior, compostos pelos músculos palatoglosso e palatofaríngeo, respectivamente.

O palato mole é formado por tecido fibromuscular. Está envolto lateralmente pelos pilares tonsilares e pelo palato duro na porção anterior.

A parede posterior da faringe é composta pelos músculos constritores e se localiza inferiormente à nasofaringe, na região do palato mole, estende-se ao nível da epiglote (constitui a superfície posterolateral da orofaringe). Portanto, esquematicamente de maneira clássica, podemos dividir a orofaringe da seguinte maneira:⁸

Parede superior

- Palato mole (superfície inferior)
- Úvula

Parede anterior

- Base de língua
- Valécula

Parede lateral

- Amígdalas
- Fossa amigdaliana
- Pilares (anterior e posterior)
- Sulco glossoamigdaliano

Parede posterior

A drenagem linfática dessa região é rica e a disseminação se faz por continuidade, contiguidade, por via linfática e, menos frequentemente, à distância por via hematogênica. Essa drenagem ocorre de maneira ordenada, dos linfonodos da primeira estação (linfonodos júbulo-digástricos – nível II, e retrofaríngeos) para os níveis mais secundários. Podem ser bilaterais especialmente em lesões de base de língua e linha média do palato mole. Na base de língua, devido à sua rica drenagem linfática, o acometimento linfonodal cervical varia de 40% a 70% ao diagnóstico, sendo que 30% terão envolvimento bilateral. Frequentemente, neoplasias desse sítio acometem linfonodos do nível V e submandibulares.⁹

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 15, n. 3, p. 49 - 52, 2013

* Médico assistente e preceptor dos residentes em Radioterapia do Centro de Oncologia - Hospital Sírio-Libanês. Doutorando em Oncologia - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Recebido em 21/11/2012. Aceito para publicação em 15/4/2013.

Contato: gnmarta@uol.com.br

No caso de lesão de pilar amigdaliano anterior e fossa tonsilar, existem coletores linfáticos que desembocam nos linfonodos júbulo-carotídeos, espinhais, retro e parafaríngeos altos.¹⁰

No palato mole, a drenagem ocorre para os linfonodos subdigástricos, júbulo-carotídea, espinhal alta. O acometimento bilateral é comum. Na parede posterior da faringe, os linfáticos drenam para os níveis II, III e retrofaríngeo sendo que a bilateralidade também é frequente.¹¹

PATOLOGIA

Diversas alterações celulares pré-malignas podem ocorrer antes de se instalar o câncer propriamente dito. A leucoplasia caracterizada por hiperparaqueratose está geralmente associada à hiperplasia epitelial subjacente. Na ausência de alterações displásicas, a probabilidade de transformação maligna é bastante baixa. A eritroplasia caracterizada por manchas superficiais avermelhadas próximas à mucosa normal está associada com displasia epitelial e com carcinoma *in situ* ou invasivo em até 40% dos casos.

As displasias que são caracterizadas pela presença de mitoses e nucléolos proeminentes estão associadas com a progressão para câncer invasivo em aproximadamente 25% dos casos.¹²

A maioria dos tumores de orofaringe (95%) é constituída pelo carcinoma de células escamosas. Outras histologias como adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide, adenoide cístico, melanoma, carcinoma de células pequenas, plasmocitomas, sarcomas e linfoma são entidades infrequentes.

Os subtipos benignos que podem ser encontrados são papiloma, cisto de retenção, fibroma, lipoma, hemangioma, linfangioma e neuroma.¹³ Os linfoepiteliomas são mais comuns na região tonsilar e base da língua. Linfomas não Hodgkin compreendem 5% das neoplasias malignas de tonsila e raramente são encontrados na base de língua.¹⁴

FATORES DE RISCO

Os fatores de risco relacionados com os cânceres de cabeça e pescoço são múltiplos, incluindo fatores genéticos e aqueles ligados ao meio ambiente, ao trabalho e aos hábitos de vida, como o etilismo, tabagismo e a dieta.

Aproximadamente 80% dos pacientes com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço têm histórico de exposição crônica ao tabaco e álcool. Acredita-se que esses agentes podem provocar alterações genéticas, contribuindo com a patogenia por induzir mutações em genes supressores de tumor.²

Os fumantes têm um risco de 5 a 25 vezes maior de desenvolver câncer quando comparados aos não fumantes,^{15,16} existindo relação dose-resposta. O risco relativo aumenta durante o tabagismo e diminui gradualmente após a interrupção do vício, não guardando tal relação após 20 anos de cessação do fumo.¹⁷ A exposição passiva ao fumo também pode ser um fator contribuinte para instalação da neoplasia.¹⁸

O consumo de álcool aumenta o risco de câncer do trato aerodigestivo superior.¹⁹ O risco relativo também parece ser dose-dependente.²⁰ Existem evidências de uma possível interação de risco entre a susceptibilidade genética e o etilismo principalmente em pessoas com polimorfismo das enzimas aldeído desidrogenase e álcool desidrogenase.²¹

Outros fatores de risco relacionados à patogenia da doença são infecção viral²²⁻²⁴ (papiloma vírus humano – HPV)

e exposição ocupacional^{25,26} (percloroetileno, formaldeído, amianto, pesticidas, fibras sintéticas, cimento, hidrocarbonetos aromáticos, produtos utilizados nas indústrias têxteis para fabricação de gás mostarda, produtos plásticos).^{27,28}

Em relação à dieta, os estudos sugerem maior risco ao consumo frequente de carnes em conserva,²⁹ ovos, carne vermelha e baixa ingestão de carotenoides.^{30,31} Alguns alimentos são tidos como protetores, como frutas, verduras e leite.^{32,33}

A susceptibilidade genética também desempenha um papel importante na carcinogênese, uma vez que apenas uma parcela de pessoas expostas aos fatores de risco desenvolvem câncer, e indivíduos com histórico familiar têm maior risco de neoplasia.^{34,35} Pessoas expostas à radiação prévia também têm um risco aumentado de desenvolver câncer de cabeça e pescoço.³⁶

QUADRO CLÍNICO

Os pacientes com câncer de orofaringe podem ser assintomáticos até que o tumor atinja volume suficiente para causar algum tipo de sintomatologia. As lesões de localização mais anterior tem maior probabilidade de serem diagnosticadas numa fase mais inicial.³⁷

O tumor pode expandir-se acima da superfície da mucosa adjacente normal (forma exofítica), infiltrar profundamente com projeção acima da superfície da mucosa adjacente (forma endofítica) ou, ainda, formar uma combinação dessas, justificando as distintas apresentações clínicas, como vegetantes, úlcero-vegetantes, infiltrantes, úlcero-infiltrantes e nodulares.

As manifestações clínicas estão relacionadas com a localização do tumor primário e a presença ou não de envolvimento metastático linfonodal. Queixas como dor, disfagia, sangramento, mobilização ou incômodo das próteses dentárias e massa palpável no pescoço são as mais frequentes.

Em lesões mais extensas pode ocorrer otalgia devido a estímulo doloroso despertado no sítio do tumor, dirigindo-se para o glânglio petroso através do nervo glossofaríngeo e, assim, através do nervo timpânico (nervo de Jacobson), acomete a cavidade timpânica justificando o quadro algíco.

Trismo é verificado quando há envolvimento dos músculos mastigatórios. Em tumores avançados de língua, pode ocorrer fixação da raiz com consequente perda da mobilização do órgão.³⁸

Ademais, é importante avaliar as condições sistêmicas do paciente uma vez que a perda ponderal é um sintoma frequente nos doentes com câncer de orofaringe. Metástases à distância (pulmão, fígado e ossos, principalmente) no momento do diagnóstico são raras e a única apresentação clínica inicial pode ser linfadenopatia cervical.

DIAGNÓSTICO

O exame clínico do tumor primário é baseado em inspeção e palpação. O exame físico deve incluir a avaliação das cavidades nasal e oral com exame visual e palpação de todas as estruturas que compõem a orofaringe. A visualização de lesões pode ser realizada através da utilização de espelho ou, preferencialmente, do uso de um endoscópio flexível de fibra óptica.

Todas as anormalidades devem ser reportadas, tais como irregularidades na mucosa e presença de secreções e sangramento. A palpação do pescoço (níveis I a V) deve ser

realizada como parte integrante do exame clínico.

Alguns exames complementares podem ser solicitados para auxiliar a avaliação do grau de invasão local e a presença de acometimento linfonodal regional e/ou metástases, embora não sejam obrigatórios como parte do estadiamento, eles são, em geral, adicionados para fins de planejamento de tratamento.^{39,40}

A ultrassonografia em pouca utilidade na avaliação do tumor primário, porém pode ser usada na pesquisa de linfonodos cervicais.⁴¹

A tomografia computadorizada permite a avaliação de linfonodos do pescoço e também investiga o grau de invasão óssea nos tumores avançados.⁴²

A ressonância nuclear magnética tem o objetivo de avaliar as partes moles e também detectar a presença de invasão intracraniana e em base do crânio.⁴³

A tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-TC) pode ser útil aos pacientes com doença locoregional avançada, especialmente para aqueles com extenso comprometimento linfonodal e/ou invasão extracapsular,^{44,45} pois pode mudar o manejo terapêutico em quase 14% dos doentes que apenas fizeram exames de imagem convencionais.⁴⁶

A rinoscopia posterior e a laringoscopia são importantes para avaliar a extensão do tumor para a laringe e nasofaringe enquanto que a faringoscopia tem papel na avaliação do grau de acometimento do tumor para a laringe e nasofaringe.

Toda lesão suspeita deve se biopsiada para definição diagnóstica e nenhum tratamento oncológico deve ser prescrito antes da confirmação histológica de malignidade.

Os diagnósticos diferenciais de carcinoma epidermoide⁴⁷ incluem gengivite e estomatite necrozante aguda, candidíase oral crônica, doenças granulomatosas (tuberculose, histoplasmoze, blastomicose, leishmaniose, histiocitose, sarcoidose), tumores benignos, vasculites (granulomatose) e neoplasias malignas do tecido linfoide (doença de Hodgkin, linfoma histiocítico, linfoma burkitt, micose fungoide).

PERSPECTIVAS FUTURAS

Papilomavírus humano e câncer de orofaringe

Grande parte dos ensaios clínicos de câncer de cabeça e pescoço inclui pacientes com carcinoma de células escamosas da orofaringe, sendo que um subgrupo desses é infectado pelo papiloma vírus humano (HPV) de alto risco (HPV-16).⁴⁸

A expressão viral das oncoproteínas E6 e E7 inativa a proteína de supressão tumoral p53 e a proteína retinoblastoma (pRb) e, conseqüentemente, são responsáveis pelo comportamento maligno tumoral.⁴⁹

Diversas séries retrospectivas demonstraram que os pacientes com carcinoma de células escamosas da orofaringe HPV-positivos têm prognóstico mais favorável que aqueles com HPV negativo.⁵⁰

Achados semelhantes foram relatados em um ensaio clínico prospectivo, porém, devido ao número pequeno de pacientes, outras variáveis associadas ao prognóstico favorável estavam presentes (como estágio clínico inicial), o que dificultou a avaliação sobre o real impacto do HPV nas taxas de sobrevida.⁵¹

Ang *et al.*,⁵² em análise retrospectiva, avaliaram a associação entre o status HPV do tumor e sobrevida em pacientes com carcinoma de células escamosas da orofaringe estágio III ou IV. A casuística estudada compreendeu os pacientes inscritos em um ensaio clínico randomizado que comparou radioterapia com

fracionamento acelerado (RTfa) versus radioterapia com fracionamento padrão (RTfp) - ambos os grupos receberam quimioterapia com cisplatina. O período de acompanhamento médio foi de 4,8 anos. A taxa em três anos de sobrevida global foi semelhante nos dois grupos (70,3% RTfa versus 64,3% RTfp, $p = 0,18$), assim como os índices de toxicidade aguda e tardia. Um total de 63,8% dos pacientes com câncer de orofaringe (206 de 323) tinha tumor HPV positivos; estes apresentaram maiores taxas de sobrevida global em três, quando comparados com doentes HPV negativo (82,4% versus 57,1%; $p < 0,001$). Após ajuste pela idade, estadiamento (T e N), raça e exposição ao tabaco, os pacientes HPV-positivos tiveram uma redução de 58% no risco de morte (hazard ratio, 0,42; 95% CI, 0,27 para 0,66).

Os doentes foram classificados como sendo de baixo risco, risco intermediário e alto risco de morte com base em quatro fatores: status HPV, anos-maço de tabaco e estadiamento (T e N). Os autores concluem que o HPV é um fator prognóstico independente para a sobrevida dos pacientes com câncer de orofaringe.

Esta foi a primeira tentativa de estratificação dos pacientes para classificá-los em diferentes grupos de risco. No futuro, possivelmente poderemos utilizar esses conceitos para avaliar e selecionar quais os doentes que necessitam de maior intensificação de tratamento por apresentarem fatores de pior prognóstico.

REFERÊNCIAS

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 1999;49:33-64.
2. Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R, Ferlay J, Whelan S. Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res.* 1998;18:4779-86.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;127(12):2893-917.
4. Parker SL, Tong T, Bolden S, et al: Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 1996;46(1):5-27.
5. Bergamasco VD, Marta GN, Kowalski LP, Carvalho AL. Perfil epidemiológico do câncer de cabeça e pescoço no Estado de São Paulo. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço.* 2008;37(1):15-9.
6. Marta GN, Hanna SA, Silva JLF, Carvalho HA. Câncer de cabeça e pescoço e radioterapia: breve contextualização. *Diagn Tratamento.* 2011;16(3):134-6.
7. Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. *Int J Cancer.* 2005;114:806-16.
8. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, editores. American Joint Committee on Cancer, and American Cancer Society. *AJCC cancer staging manual.* 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002. xiv, 421.
9. Hu KS, Harrison LB, Culliney B. Cancer of the oropharynx. In: Harrison LB, Sessions RB, Hong WK, editores. *Head and neck cancer: a multidisciplinary approach.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2004. p. 306-51.
10. Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Head Neck.* 1990;12(3):197-203.
11. Wong YK, Novotny GM. Retropharyngeal space: a review of anatomy, pathology, and clinical presentation. *J Otolaryngol.* 1978;7(6):528-536.
12. Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation: a follow-up study of 257 patients. *Cancer.* 1984;53:563.
13. Crawford BE, Callihan MD, Corio RL, Hyams VJ, Karnei RF.

- Oral pathology. *Otolaryngol Clin North Am.* 1979;12(1):29-43.
14. Gluckman JL, Gullane PJ, Johnson JT. Practical approach to head and neck tumors. New York: Raven; 1994.
 15. Spitz MR. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol.* 1994; 21:281-8.
 16. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res.* 1988;48:3282-7.
 17. Lewin F, Norell SE, Johansson H, Gustavsson P, Wennerberg J, Bjorklund A, et al. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. *Cancer.* 1998;82:1367-75.
 18. Tan EH, Adelstein DJ, Droughton ML, Van Kirk MA, Lavertu P. Squamous cell head and neck cancer in nonsmokers. *Am J Clin Oncol.* 1997;20:146-50.
 19. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsaque 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.
 20. De Stefani E, Boffetta P, Oreggia F, Fierro L, Mendilaharsu M. Hard liquor drinking is associated with higher risk of cancer of the oral cavity and pharynx than wine drinking. A case-control study in Uruguay. *Oral Oncol.* 1998;34:99-104.
 21. Druesne-Pecollo N, Tehard B, Mallet Y, Gerber M, Norat T, Hercberg S, et al. Alcohol and genetic polymorphisms: effect on risk of alcohol-related cancer. *Lancet Oncol.* 2009;10:173-80.
 22. Flaitz CM, Hicks MJ. Molecular piracy: the viral link to carcinogenesis. *Oral Oncol.* 1998;34:448-53.
 23. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:407-20.
 24. Gillison ML, Lowy DR. A causal role for human papillomavirus in head and neck cancer. *Lancet.* 2004;363:1488-9.
 25. Gordon I, Boffetta P, Demers PA. A case study comparing a meta-analysis and a pooled analysis of studies of sinonasal cancer among wood workers. *Epidemiology.* 1998;9:518-24.
 26. Becher H, Ramroth H, Ahrens W, Risch A, Schmezer P, Dietz A. Occupation, exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and laryngeal cancer risk. *Int J Cancer.* 2005;116:451-7.
 27. Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A. Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *Am J Epidemiol.* 2004;159:1117-30.
 28. Dietz A, Ramroth H, Urban T, Ahrens W, Becher H. Exposure to cement dust, related occupational groups and laryngeal cancer risk: results of a population based case-control study. *Int J Cancer* 2004; 108:907-11.
 29. Farrow DC, Vaughan TL, Berwick M, Lynch CF, Swanson GM, Lyon JL. Diet and nasopharyngeal cancer in a low-risk population. *Int J Cancer.* 1998;78:675-9.
 30. Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer.* 1992;18:1-29.
 31. Kang HK. Feasibility of an epidemiologic study of submariners who received radium irradiation treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;115:433-7.
 32. Levi F, Pasche C, La Vecchia C, Lucchini F, Franceschi S, Monnier P. Food groups and risk of oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer.* 1998;77:705-9.
 33. Freedman ND, Park Y, Subar AF, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, Schatzkin A et al. Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study. *Int J Cancer.* 2008;122:2330-6.
 34. Foulkes WD, Brunet JS, Kowalski LP, Narod SA, Franco EL. Family history of cancer is a risk factor for squamous cell carcinoma of the head and neck in Brazil: a case-control study. *Int J Cancer.* 1995;63(6):769-73.
 35. Foulkes WD, Brunet JS, Sieh W, Black MJ, Shenouda G, Narod SA. Familial risks of squamous cell carcinoma of the head and neck: retrospective case-control study. *BMJ.* 1996;313(7059):716-21.
 36. Sale KA, Wallace DI, Girod DA, Tsue TT. Radiation-induced malignancy of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131:643-5.
 37. van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med.* 2003;32(9):507-12.
 38. Allison P, Franco E, Black M, Feine J. The role of professional diagnostic delays in the prognosis of upper aerodigestive tract carcinoma. *Oral Oncol.* 1998; 34:147-53.
 39. Stevens MH, Harnsberger HR, Mancuso AA, Davis RK, Johnson LP, Parkin JL. Computed tomography of cervical lymph nodes. Staging and management of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol.* 1985;111(11):735-9.
 40. Prehn RB, Pasic TR, Harari PM, Brown WD, Ford CN. Influence of computed tomography on pretherapeutic tumor staging in head and neck cancer patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;119(6):628-33.
 41. Takes RP, Righi P, Meeuwis CA, Manni JJ, Knecht P, Marres HA, et al. The value of ultrasound with ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy compared to computed tomography in the detection of regional metastases in the clinically negative neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 40:1027-32.
 42. Merritt RM, Williams MF, James TH, Porubsky ES. Detection of cervical metastasis. A meta-analysis comparing computed tomography with physical examination. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997; 123:149-52.
 43. Rasch C, Keus R, Pameijer FA, Koops W, Ru W, Muller S, et al. The potential impact of CT-MRI matching on tumor volume delineation in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39:841-8.
 44. Schmid DT, Stoeckli SJ, Bandhauer F, Huquenin P, Schmid S, von Schulthess GK, et al. Impact of positron emission tomography on the initial staging and therapy in locoregional advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope.* 2003;113(5):888-91.
 45. Teknos TN, Rosenthal EL, Lee D, Taylor R, Mam CS. Positron emission tomography in the evaluation of stage III and IV head and neck cancer. *Head Neck.* 2001;23(12):1056-60.
 46. Lonnet M, Hamoir M, Reyckel H, Maigon P, Duvillard C, Callais G, et al. Positron emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter prospective study. 2010;28(7):1190-5.
 47. Pindborg JJ. Atlas of diseases of the oral mucosa. 5th ed. London: Wiley-Blackwell; 1993.
 48. Gillison M, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:407-20.
 49. Rampias T, Sasaki C, Weinberger P, Psyrrri A. E6 and E7 gene silencing and transformed phenotype of human papillomavirus 16-positive oropharyngeal cancer cells. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:412-23.
 50. Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2007;121:1813-20.
 51. Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:261-9.
 52. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(1):24-35.