

ETIOLOGIA DO CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE HIPOFARINGE

Etiology of the Hypopharynx Squamous Cell Carcinoma

Rogério A. Dedivitis¹

Resumo

A carcinogênese é uma alteração do controle do crescimento celular devido a uma exposição prolongada a algum agente com potencial mutagênico. O tabagismo é um importante determinante do risco de câncer de faringe, e a associação com o etilismo aumenta ainda mais este risco. Fatores nutricionais, como na síndrome de Plummer-Vinson, em que há uma anemia ferropriva, parecem ter também importância. Como apenas uma fração dos indivíduos expostos a tabagismo e etilismo desenvolvem câncer, sugere-se que fatores específicos do hospedeiro estabeleçam suscetibilidade diferente. Assim, o sexo masculino é o mais acometido, bem como a sexta e sétima décadas. Encontrou-se um risco relativo maior com a exposição a certas substâncias. Portadores de um primeiro tumor, exposição a radioterapia prévia e aos vírus da papilomatose humana (HPV) e, menos freqüentemente, EBV, apresentam maior risco de desenvolvimento de um câncer faríngeo. Parece ainda haver uma predisposição familiar, bem como uma correlação com a ativação de oncogenes e a inativação de gens supressores de tumores, como o p53.

Palavras chaves: neoplasias hipofaríngeas – etiologia; prognóstico; carcinogênese

Abstract

Carcinogenesis is the change on the cell growth control due to a prolonged exposition to any agent with mutagenic potential. Smoking is an important factor for pharyngeal cancer, specially when associated to alcohol use. Some nutritional factors are also related, such as in Plummer-Vinson syndrome, in which there is iron deficiency. Nevertheless, there are people with no exposition to these factors who develop cancer. So it means that individual host factors must be considered. Males and people in the sixth and seventh decades present a higher incidence of pharyngeal cancer. Exposure to some inhalant substances is considered an element of risk. Previous tumor, radiation therapy exposure, contact with human Papilomavirus, and less frequently Epstein-Barr virus are also mentioned. The occurrence of family cases is an indicator of the role of genetics. The oncogenes activation and supressor genes inactivation are strongly suggested as important components. Both have been associated to a worse prognosis of the tumor and have been considered as efficient tumor markers. Nowadays, the genetic component and the cell nuclear changes induced by external factors are being strongly correlated to carcinogenesis in carcinoma of hypopharynx.

Key words: hypopharyngeal neoplasms – etiology; prognosis; carcinogenesis

¹ Titular da Disciplina de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Metropolitana de Santos, Santos; Mestre pelo Curso de Pós-Graduação em Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Complexo Hospitalar Heliópolis, São Paulo; aluno (Doutorado) da Disciplina de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo.

Trabalho realizado no Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Metropolitana de Santos, Santos.

Endereço para correspondência:

Rua Olinto Rodrigues Dantas, 343 conjunto 92 - 11050-220 SANTOS, SP.

Fone fax (013): 221-1514 / 222-6770. E-mail: r.dedivitis@bsnet.com.br

I - Introdução

A carcinogênese é uma alteração fundamental do controle do crescimento celular devido a uma exposição prolongada a algum agente físico ou químico com potencial mutagênico. O acúmulo de mutações em série em genes celulares interrompe o crescimento e a diferenciação normais e dá às células mutagênicas uma vantagem no crescimento em relação às células hospedeiras¹.

Tabagismo excessivo, abuso de álcool e deficiências nutricionais parecem estar presentes em todos os casos de câncer de hipofaringe. Existe ainda uma incidência elevada de carcinoma em área pós-cricóidea nos pacientes com síndrome de Plummer-Vinson, em que há uma anemia ferropriva, mas outras deficiências metabólicas, como mal-absorção de vitamina B12 podem também ter um papel na origem desses tumores².

Entretanto, o fato de uma fração dos indivíduos não expostos a tabagismo e etilismo desenvolverem também câncer sugere que fatores específicos do hospedeiro estabeleçam suscetibilidade diferente³.

II - Epidemiologia

Sexo e Idade

Os homens são mais acometidos, com incidência anual de 1 para 100.000 habitantes nos Estados Unidos. A ocorrência é maior na sexta e sétima décadas². Em estudo epidemiológico realizado no Egito⁴, 69,7% dos 317 pacientes estudados eram do sexo masculino. A incidência por faixas etárias teve dois picos: dos 31 aos 35 anos e dos 56 aos 60 anos. O primeiro pico constituía-se de pacientes do sexo feminino em sua maioria, ao contrário do segundo pico. Os autores atribuíram o primeiro pico a deficiências nutricionais.

Tabagismo e Etilismo

O tabagismo é um importante determinante do risco de câncer de faringe e a associação com o etilismo aumenta ainda mais este risco. Isoladamente, o tabagismo é a mais importante causa de câncer no homem⁵. Dados similares são relatados para tumores localizados especificamente em hipofaringe^{6, 7, 8}.

Os derivados do tabaco agem como fortes carcinogênicos, exibindo um efeito tumorigênico linear dose-resposta⁹. É difícil estabelecer a ação do álcool, ou melhor, do etanol como um agente carcinogênico independente, pois são incomuns os indivíduos não-fumantes etilistas. O que está bem estabelecido é que, para um determinado nível de exposição ao tabagismo, níveis elevados de exposição simultânea ao álcool aumentam o risco de câncer. Está bem estabelecido também o sinergismo dos dois agentes. Além do efeito local do álcool e como substância solvente, devem ser considerados seus efeitos sistêmicos, como aqueles associados a deficiências nutricionais, hepatotoxicidade e imunodeficiência⁹.

Para hipofaringe, sugere-se um efeito carcinogênico maior para os pacientes que consomem bebidas alcoólicas pesadas (uísque, rum, "brandy") do que para os que consomem as mais leves (vodca, gin, "bacardi")¹⁰.

Foi demonstrado que cigarros sem filtro aumentam o risco. Cachimbos e charutos levam a um risco elevado de câncer de faringe, porém, menor que cigarros, como reflexo do menor nível relativo de carboxiemoglobina.

Existe uma progressiva diminuição do risco de câncer em pacientes que cessam o uso de cigarros com o passar do tempo, a ponto de não haver risco detectado após 10 anos³.

Cannabis

Casos isolados de câncer de hipofaringe têm sido relatados em indivíduos jovens com uso sabido de marijuana¹¹. A maioria dos usuários de marijuana são também tabagistas e etilistas, o que dificulta analisar seu efeito isoladamente³.

Risco Ocupacional

Foram estudados 105 pacientes portadores de câncer de oro- e hipofaringe, de diversas profissões, comparados a um grupo controle constituído por 420 indivíduos selecionados conforme idade, sexo e área residencial¹². O estudo encontrou um risco relativo de 2,5, já ajustado para etilismo e tabagismo, entre os trabalhadores da construção. Foram ainda encontrados um risco relativo de 3,7 para trabalhadores expostos a petróleo, 2,7 a poeira de ferro, 2,5 a asbestos, 2,2 a cimento e 3,6 a produtos do carvão de pedra e alcatrão.

Fatores Nutricionais

O baixo consumo de certos componentes dietéticos, principalmente frutas e vegetais, parece ter uma associação com aumento do risco de câncer de laringe e hipofaringe^{6, 8}. Em um estudo de caso-controle entre 1.147 casos de câncer de laringe e hipofaringe⁶ e 3.057 controles da mesma população, investigaram-se a dieta habitual, a exposição a tabagismo e etilismo e a história ocupacional. Os principais resultados relativos à dieta indicam que uma alta ingestão de frutas, vegetais, óleo vegetal, peixe e um baixo consumo de manteiga e alimentos em conserva estão associados com um risco reduzido de câncer na topografia estudada. Entre os nutrientes, um risco reduzido foi encontrado para a ingestão elevada de vitamina C e E e para uma relação elevada de consumo de ácidos graxos poli-insaturados/saturados. Não está claro se as propriedades biológicas desses nutrientes apresentam um efeito protetor⁴. Já os b-carotenos parecem desempenhar este papel para a laringe⁸.

Resultados de experimentos de quimioprevenção para tumores de cabeça e pescoço demonstraram um efeito inibidor no desenvolvimento de segundo tumor primário com uso de ácido 13-*cis*-retinóico³.

Doença de Plummer-Vinson

Mulheres do norte da Suécia com câncer da parte inferior da hipofaringe freqüentemente têm síndrome de Plummer-Vinson (denominada síndrome de Patterson-Kelly, na Escócia) e apresentam longa história de disfagia, anemia ferropriva, mucosa atrófica e baqueteamento ungueal. Muitas se mantêm com dietas deficientes em carne vermelha, peixe, vegetais verdes e frutas frescas. Tal dieta é pobre em vitamina C e ferro¹³. A síndrome de Plummer-Vinson está associada a um aumento de incidência da carcinoma em região pós-cricóidea. A disfagia deve-se à formação de membranas mucosas na junção entre a hipofaringe e o esôfago¹⁴.

Existe controvérsia na literatura quanto à associação entre a síndrome de Plummer-Vinson e o carcinoma de área pós-cricóidea. A má nutrição é um achado comum entre pacientes com membranas esofágicas e pode estar implicada no desenvolvimento de câncer nesta área¹⁵. Uma série egípcia mostrou um pico de elevada incidência de câncer de hipofaringe em mulheres dos 31 aos 35 anos, podendo atribuir-se à deficiência nutricional, principalmente de vitamina C na região estudada e à alta prevalência de anemia sideropênica⁴.

Carcinoma Epidermóide Prévio

A incidência de tumores múltiplos nos portadores de carcinomas das vias aerodigestivas superiores é de 4,3%¹⁶. Em séries que empregam endoscopia tríplice (laringoscopia direta, esofagoscopia e broncoscopia), as taxas de diagnóstico de segunda lesão costumam ser maiores, chegando a 8,4% para mulheres e 9,8% para homens com até 5 anos de seguimento para tumores metacrônicos¹⁷. Pacientes portadores de um primeiro tumor experimentam dez vezes maior risco de um câncer adicional nas vias aerodigestivas superiores, esôfago ou pulmão. Considerando somente tumores não simultâneos, a elevação do risco é de oito vezes. De 85 casos de segunda lesão neoplásica, 60 estavam localizados em região de cabeça e pescoço, sendo que 10 em hipofaringe. Destes 10 casos, 2 eram simultâneos (identificados dentro de um período máximo de um mês após a identificação do tumor primário), 2 eram sincrônicos (identificados entre um e seis meses após o primeiro tumor) e 6, metacrônicos (intervalo superior a seis meses)¹⁶. Foram encontrados como fatores de risco para o surgimento de segundo primário a persistência em tabagismo e etilismo^{8, 18}. Tumores em estadiamentos mais avançados tiveram menor incidência de segundo primário, em virtude da maior exposição destes pacientes aos carcinógenos¹⁶. Sugere-se que um defeito nos genes de reparação do DNA possa ter um papel importante no desenvolvimento de segundo primário¹⁹.

Radioterapia Prévia

Um total de 1640 pacientes portadores de carcinoma de esôfago e área pós-cricóidea foram revisados. Deste grupo 5 pacientes apresentaram neoplasia em área pós-cricóidea, entre 7 a 39 anos, pós radioterapia para condições diversas tais como hipertireoidismo, espondilite anquilosante, tuberculose ganglionar e patologias malignas²⁰.

III - Vírus

Papilomavírus e Vírus de Epstein-Barr

O vírus de Epstein-Barr (EBV) é um herpesvírus humano. O papilomavírus humano (HPV) é da família *Papovaviridae*, tendo sido identificados mais de 60 tipos. Ambos infectam epitélio escamoso de pele e mucosa²¹.

A relação entre o HPV e o câncer do trato aerodigestivo superior é controversa. Não há dúvidas de que pelo menos alguns tumores de faringe contêm ácido desoxirribonucleico (ADN) de HPV. A frequência de envolvimento dessas lesões de cabeça e pescoço pelo HPV apresenta variações de 5% a 90% nos diversos relatos²². HPV tipos 6, 11, 16 e 18 foram detectados em câncer de cabeça e pescoço tendo os tipos 16 e 18 maior frequência³.

O HPV-16 e HPV-18 têm dois genes produtores de oncoproteínas, denominados E6 e E7, que agem diretamente aumentando o tempo de vida proliferativa das células epiteliais queratinizadas²³. Indiretamente, a proteína E6 estimula a proliferação das proteínas do gene supressor p53. Entretanto, não se sabe se a mutação no locus p53 em indivíduos com papiloma causaria progressão para câncer²⁴.

Em uma série, foi analisado o ADN de 31 espécimes tumorais de pacientes portadores de carcinoma de cabeça e pescoço por citometria de fluxo. O ADN do HPV esteve presente em 22,5%, ou seja, 7 casos, sendo 5 deles do tipo HPV-6b e 2 o HPV-16²⁵. Dezoito casos (58%) apresentaram aneuploidia, que foi relacionada com os tumores pouco diferenciados. O HPV não foi relacionado à ploidia nem ao grau de diferenciação.

Avaliando a presença de vírus de EBV e HPV, TYAN e cols. estudaram 12 casos de carcinoma de hipofaringe pelos métodos de reação de cadeia de polimerase (PCR) e de análise da seqüência do ADN. Em 7, foi encontrada associação com o HPV-16. Dentre estes 7, em 3 foi também encontrado o EBV²¹. Apesar de a associação do EBV não ser tão forte nos casos de câncer de hipofaringe como é com os de nasofaringe, estes 3 casos indicam que isto pode ser possível. O método de identificação deve incluir a hibridização "in situ", já que a reação da cadeia da polimerase isoladamente pode proporcionar resultados falso-positivos²⁶.

IV - Genética

A predisposição genética parece desempenhar um papel como fator de risco para o câncer da hipofaringe. A análise de 500 pacientes portadores de carcinoma de laringe e hipofaringe quanto ao grupo sanguíneo ABO, por exemplo, revelou que o tipo A1B é o mais freqüente no grupo com câncer de hipofaringe²⁷. O crescimento e a proliferação celulares são estimulados tanto pela produção de oncogenes quanto inibidos por genes supressores de tumor, que previnem um crescimento

anormal. A malignização pode, então, resultar tanto da ativação de um oncogene quanto da perda de um gene supressor. A ação do oncogene é dominante e requer apenas uma simples mutação para o crescimento celular incontrolado. Já a ação de genes supressores requer a deleção ou mutação de ambos os alelos²⁸.

Predisposição Familiar

FRANK e cols. analisaram 617 familiares de primeiro grau de 105 pacientes portadores de carcinoma de cabeça e pescoço, encontrando-se 31 casos de câncer de trato aerodigestivo superior, que foi significativamente maior que para o grupo controle, demonstrando um risco relativo de 14,6²⁹. Em outra série, publicada por MORITA e cols., foram analisados 167 pacientes portadores de carcinoma de hipofaringe e esôfago cervical quanto à história familiar de câncer do trato aero-digestivo superior, encontrando-se um risco relativo de 2,6³⁰.

Ativação de Oncogenes

Estudou-se a amplificação do cromossomo 11q13 em 85 pacientes com tumores de cabeça e pescoço, dos quais 19 eram de hipofaringe. Demonstrou-se a amplificação em 68% dos espécimes de tumores de hipofaringe. A amplificação foi também associada ao grau histológico do tumor³¹.

Nove desses 19 pacientes com tumor primário em hipofaringe foram estudados, dois anos após, para determinação do valor prognóstico da amplificação desse cromossomo. Foi verificado que existe uma associação com a piora do prognóstico em pacientes com carcinoma epidermóide de hipofaringe, podendo ser considerado um bom marcador biológico¹⁸.

A amplificação do ADN do locus 13 do braço longo do cromossomo 11 presumivelmente contribui para a transformação celular por aumentar o número de cópias de um ou mais oncogenes, e a subsequente superexpressão confere uma vantagem seletiva para a célula, que escapa do controle sobre o crescimento normal, resultando em malignidade¹⁸.

É descrita a amplificação do locus c-erbB1 em 6 de 31 pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço (6,9%). A amplificação foi relacionada com tamanho do tumor, metástases linfonodais, baixo grau de diferenciação e localização em hipofaringe, parecendo ter um valor prognóstico³².

A alta frequência da matrix metaloproteinase MMP2 positiva e dos marcadores de invasão NM23 baixo e CD44v3 positivo, estudados por imunohistoquímica, foram relacionados à alta capacidade invasiva do carcinoma de hipofaringe, quando comparado com o perfil do carcinoma de laringe³³.

Inativação de Gene Supressor de Tumor

Durante a divisão celular, diversas alterações ocorrem no ADN e mecanismos celulares intrínsecos existem para reparar prováveis danos. Se este é muito severo, inicia-se a apoptose ou morte celular. Esta função é realizada por genes supressores de tumor e a perda desta regulação preserva a célula com ADN danificado, que inicia o ciclo de divisão celular²⁸.

A mutação do gene p53, que é um gene supressor de tumor, é o evento genético mais comumente relacionado ao câncer humano. Localizado no locus 13 do braço curto do cromossomo 17 (17p13), codifica uma proteína nuclear que induz a interrupção do ciclo celular em G1 quando diante de um dano irreparável de DNA, levando ao seu reparo ou a apoptose. Mais de 50% dos tumores de cabeça e pescoço mostram mutações do p53. Estas mutações são encontradas mais frequentemente em tabagistas e mais ainda em indivíduos que são tanto tabagistas quanto etilistas²⁸. Foram avaliados 43 espécimes de carcinoma epidermóide de hipofaringe e a expressão do p53 foi significativamente maior nos portadores mais jovens, em estadiamento clínico mais avançado e com maior expressão de receptores para fator de crescimento epitelial. Apesar de seu achado ser comum no câncer de hipofaringe, apresenta pouco significado clínico, já que sua expressão não pode ser relacionada ao prognóstico³⁴. Já em outra série, o p53 aparece em 66% dos tumores de hipofaringe e associa-se com um aumento significativo da sobrevida³⁵.

Alguns braços de cromossomo frequentemente demonstram alto nível de perda de heterozigose em câncer de cabeça e pescoço²⁸.

V – Conclusões

O tabagismo, especialmente quando em associação com o etilismo; fatores nutricionais, como na anemia ferropriva da síndrome de Plummer-Vinson; e a exposição a certas substâncias e aos vírus HPV e, menos frequentemente, EBV são fatores de risco para o carci-

noma espinocelular de hipofaringe. Indivíduos do sexo masculino; na sexta e sétima décadas; portadores de um primeiro tumor; e sob exposição prévia a radioterapia apresentam também maior risco. Parece ainda haver uma predisposição familiar e uma correlação com a ativação de oncogenes e a inativação de genes supressores de tumores, como o p53. A tendência atual é o estudo do componente genético e das mutações celulares provocadas por agentes externos como fator causal do câncer de hipofaringe.

VI - Referências Bibliográficas

1. PILLSBURY III, H. C. & CLARK, M.: A rationale for therapy of the N0 neck. *Laryngoscope*, 107: 1294-315, 1997.
2. CASSISI, N. J.: Clinical evaluation of pharyngeal tumors. In Thawley, S. E. & Panje, W. R.: *Comprehensive Management of Head and Neck Tumors*, volume 1, Saunders, Philadelphia, 1989, pp. 614-29.
3. SPITZ, M. R.: Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Sem Oncol*, 21: 281-8, 1994.
4. SALEH, E. M.; ABDULLWAHAB, A. A.; KAMMAL, M. M.: Age and sex incidence of hypopharyngeal tumours in Upper Egypt: Assuit University experience. *J Laryngol Otol*, 109: 737-40, 1995.
5. LA VECCHIA, C.; BOYLE, P.; FRANCESCHI, S.; LEVI, F.; MAISONNEUVE, P.; NEGRI, E.; LUCCHINI, F.; SMANS, M.: Smoking and cancer with emphasis on Europe. *Eur J Cancer*, 27: 94-104, 1991.
6. ESTEVE, J.; RIBOLI, E.; PEQUIGNOT, G.; TERRACINI, B.; MERLETTI, F.; CROSIGNANI, P.; ASCUNCE, N.; ZUBIRI, L.; BLANCHET, F.; RAYMOND, L.; REPETTO, F.; TUYNS, A. J.: Diet and cancers of the larynx and hypopharynx: the IARC multi-center study in Southwestern Europe. *Cancer Causes Control*, 7: 240-52, 1996.
7. MacFARLANE, G. J.; EVSTIFEEVA, T. V.; SCULLY, C.; BOYLE, P.: The descriptive epidemiology of pharyngeal cancer in Scotland. *Eur J Epidemiol*, 9: 587-90, 1993.

8. RIBOLI, E.; KAAKS, R.; ESTEVE, J.: Nutrition and laryngeal cancer. *Cancer Causes Control*, 7: 147-56, 1996.
9. DECKER, J. & GOLDSTEIN, J. C.: Risk factors in head and neck cancer. *N Eng J Med*, 306: 1151-5, 1982.
10. ROTHMAN, K. J.; CANN, C. I.; FRIED, M. P.: Carcinogenicity of dark liquor. *Am J Public Health*, 79: 1516-20, 1989.
11. RICHTER, B.; MARANGOS, N.; JERON, A.; IRSCHIED, S.: Drei unterschiedliche malignome des aerodigestivtraktes nach chronischem abusus von cannabisprodukten. *HNO*, 43: 728-31, 1995.
12. MAIER, H.; FISCHER, G.; SENNEWALD, E.; HELLER, W.-D.: Berufliche risikofaktoren für rachenkrebs. *HNO*, 42: 530-40, 1994.
13. MARKS, J. E.: Treatment of tumors of the hypopharynx - Radiation therapy In Thawley, S. E. & Panje, W. R.: Comprehensive management of Head and Neck Tumors, volume 1, Saunders, Philadelphia, 1989, pp. 756-74.
14. HOFFMAN, R. M. & JAFFE, P. E.: Plummer-Vinson syndrome. A case report and literature review. *Arch Intern Med*, 155: 2008-11, 1995.
15. MOHANDAS, K. M.; SWAROOP, V. S.; DESAI, D. C.; DHIR, V.; NAGRAL, A.; IVER, G.: Upper esophageal webs, iron deficiency anemia, and esophageal cancer. *Am J Gastroenterol*, 86: 117-18, 1991.
16. KANDA, J. L.: Tumores múltiplos das vias aerodigestivas superiores, análise dos fatores de risco no aparecimento da segunda lesão. Tese de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Escola Paulista de Medicina. São Paulo, 1992, 213p.
17. ROBINSON, E.: Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*, 76: 1684-5, 1995.
18. MEREDITH, S. D.; LEVINE, P. A.; BURNS, J. A.; GAFFEY, M. J.; BOYD, J. C.; WEISS, L. M.; ERICKSON, N. L.; WILLIAMS, M. E.: Chromosome 11q13 amplification in head and neck squamous cell carcinoma. Association with poor prognosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 121: 790-4, 1995.
19. SHIMADA, M.; HORII, A.; SASAKI, S.; YANAGISAWA, A.; KATO, Y.; YAMASHITA, K.; OKAGAWA, K.; YAMASAKI, K.; ISHIGURO, S.; INOUE, M.; SHIOZAKI, H.; NAKAMURA, Y.: Infrequent replication errors at microsatellite loci in tumors of patients with multiple primary cancers of the esophagus and various other tissues. *Jpn J Cancer Res*, 86: 511-5, 1995.
20. PEARSON, J. G.: The radiotherapy of carcinoma of the oesophagus and postcricoid region in South-east Scotland. *Clin Radiol*, 17: 242-6, 1966.
21. TYAN, Y.-S.; LIU, S.-T.; ONG, W.-R.; CHEN, M.-L.; SHU, C.-H.; CHANG, Y.-S.: Detection of Epstein-Barr virus and Human Papillomavirus in head and neck tumors. *J Clin Microbiol*, 31: 53-6, 1993.
22. LINDBERG, H. & KROGDAHL, A.: Laryngeal dysplasia and the human papillomavirus. *Clin Otolaryngol*, 22: 382-6, 1997.
23. HOWLEY, P. M.: Role of the human papillomavirus in human cancer. *Cancer Res Suppl*, 51: 5019-22, 1991.
24. KNUDSON, JR, A.: Genetics of tumors of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 119: 735-7, 1993.
25. RODRIGO TAPIA, J. P.; ALVAREZ ALVAREZ, I.; MARTINEZ SANCHEZ, J. A.; LAZO, P. S.; RAMOS, S.; SAMPEDRO NUNO, A.; SUAREZ NIETO, C.: Relación entre el virus del papiloma humano y el contenido celular de ADN en los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 47: 343-7, 1996.
26. ZHOU, L.; MIYAGI, Y.; HIROSHI, E.; TANAKA, Y.; AOKI, I.; TSUKUDA, M.: Evaluation of Epstein-Barr Virus infection in hypopharyngeal carcinomas from 37 Japanese patients. *Mod Pathol*, 11: 509-12, 1998.
27. PYD, M.; RZEWNICKI, I.; SUWAYACH, U.: ABO blood groups in patients with laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Otolaryngol Pol*, 49 Suppl 20: 396-8, 1995.
28. SAUNDERS, J. R.: The genetic basis of head and neck carcinoma. *Am J Surg*, 174: 459-61, 1997.
29. FRANK, J. L.; BUR, M. E.; GARB, J. L.; DAY, S.; WARE, J. L.; SISMANIS, A.; NEIFELD, J. P.: p53 tumor suppressor oncogene expression in squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Cancer*, 73: 181-6, 1994.

30. MORITA, M.; KUWANO, H.; NAKASHIMA, T.; TAKETOMI, A.; BABA, H.; SAITO, T.; TOMODA, H.; EGASHIRA, A.; KAWAGUSHI, H.; KITAMURA, K.; SUGIMACHI, K.: Family aggregation of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus: special reference to multiplicity of cancer in upper aerodigestive tract. *Int J Cancer*, 76: 468-81, 1998.
31. WILLIAMS, M. E.; GAFFEY, M. J.; WEISS, L. M.; WILCZYNSKI, S. P.; SCHUURING, E.; LEVINE, P. A.: Chromosome 11q13 amplification in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 119: 1238-43, 1993.
32. RODRIGO TAPIA, J. P.; MARTINEZ SANCHEZ, J. A.; SANCHEZ LAZO, P.; RAMOS, S.; SAMPEDRO NUNO, A.; SUZREZ NIETO, C.: Amplificación del oncogen c-erbB α y contenido celular de ADN en los carcinomas epidermoides de cabeza y cuell. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 47: 97-103, 1996.
33. RÉPASSY, G.; FORSTER-HORVATH, C.; JUHASZ, A.; ADANY, R.; TAMASSY, A.; TIMAR, J.: Expression of invasion markers CD44v6/v3, NM23 and MMP2 in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. *Pathol Oncol Res*, 4: 14-21, 1998.
34. COPPER, M. P.; JOVANOVIĆ, A.; NAUTA, J. J. P.; BRAAKHUIS, B. J. M.; DE VRIES, N.; VAN DER WAAL, I.; SNOW, G. B.: Role of genetic factors in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 121: 157-60, 1995.
35. ROWLEY, H.; ROLAND, N. J.; HELLIWELL, T. R.; CASLIN, A.; KINSELLA, A. R.; JONES, A. S.: p53 protein expression in tumours from head and neck subsites, larynx and hypopharynx, and differences in relationship to survival. *Clin Otolaryngol*, 23: 57-62, 1998.