

Universitat Autònoma de Barcelona
Facultat de Medicina
Departament de Cirurgia

***RIESGO DE APARICIÓN DE TERCERAS Y CUARTAS NEOPLASIAS EN
PACIENTES CON CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO.
¿EXISTE UN PROCESO DE ACELERACIÓN DE LA CARCINOGENESIS?***

VICENÇ MARTÍNEZ VECINA
BARCELONA, ENERO 2009

**Tesis presentada para optar al grado de Doctor en Medicina y
Cirugía bajo la dirección de los Doctores Miquel Quer i Agustí y
Xavier León i Vintró.**

INDICE

INDICE	Pág. 2
ABREVIATURAS	Pág. 4
INTRODUCCIÓN	Pág. 5
1.- Definición de segunda neoplasia	Pág. 9
2.- Frecuencia de aparición de las segundas neoplasias	Pág. 11
2.1 Segundos tumores primarios sincrónicos	Pág. 14
2.2 Segundos tumores primarios metacrónicos	Pág. 16
3.- Epidemiología de las segundas neoplasias	Pág. 20
3.1 Localización del segundo tumor primario	Pág. 20
4.- Factores de riesgo relacionados con la aparición de segundas neoplasias primarias	Pág. 22
4.1 Localización del tumor índice	Pág. 22
4.2 Extensión del tumor índice	Pág. 24
4.3 Edad y sexo de los pacientes	Pág. 25
4.4 Tratamiento del tumor índice	Pág. 26
4.5 Importancia del consumo de tabaco y alcohol	Pág. 27
4.6 Susceptibilidad individual	Pág. 30
4.6.1. Sensibilidad mutagénica	Pág. 32
4.6.2. Alteraciones bioquímicas	Pág. 35
4.6.3. Alteraciones genéticas	Pág. 36
4.7 Otros factores	Pág. 39
5.- Etiopatogénesis	Pág. 41
6.- Modelos animal y celular	Pág. 49
7.- Significación pronóstica	Pág. 50
8.- Diagnóstico de las segundas neoplasias primarias	Pág. 57
9.- Quimioprevención	Pág. 64

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	Pág. 68
1.- Justificación	Pág. 69
2.- Objetivos	Pág. 70
MATERIAL Y MÉTODOS	Pág. 72
RESULTADOS	Pág. 82
1. Prevalencia de segundas neoplasias y tumores sucesivos	Pág. 83
2. Incidencia de aparición de las segundas neoplasias y tumores sucesivos.	Pág. 86
3. Factores relacionados con la aparición de segundas neoplasias y tumores sucesivos.	Pág. 89
4. Localización de las segundas neoplasias y de los tumores sucesivos en VADS en función de la localización del tumor índice	Pág. 96
5. Supervivencia actuarial en relación a la aparición de segundas neoplasias y tumores sucesivos.	Pág. 101
DISCUSIÓN	Pág. 107
CONCLUSIONES	Pág. 120
BIBLIOGRAFIA	Pág. 124

ABREVIATURAS

Cav:	Cavidad
Col:	Colaboradores
COX:	Ciclooxigenasa
CyC:	Cabeza y cuello
Esof:	Esófago
Fig:	Figura
IC:	Intervalo de confianza
LOH:	Pérdida de heterocigocidad
OR:	Odds ratio
Pac/s:	Paciente/s
Pulm:	Pulmón
RT:	Radioterapia
STP:	Segundo(s) Tumor(es) Primario(s)
Trat:	Tratamiento
VADS:	Vías aerodigestivas superiores

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello en los últimos años (nuevas técnicas quirúrgicas, mejoras técnicas en la aplicación de la radioterapia y progresos en la poliquimioterapia), uno de los elementos que limita la supervivencia final de los pacientes con un carcinoma de cabeza y cuello tras el control de su enfermedad es la aparición de segundas neoplasias. De ello se desprende que el control del tumor primario no es el único determinante en los datos de supervivencia. Mientras las muertes debidas a persistencia tumoral o recurrencia parecen haber disminuido, la mortalidad por enfermedad intercurrente, debida a la elevada comorbilidad en este grupo de pacientes y a las metástasis a distancia y/o aparición de segundas neoplasias, parece haberse incrementado²³.

En la mayoría de estudios la definición de segunda neoplasia está basada en los criterios de Warren y Gates¹⁷⁹, publicados en 1932. Estos autores establecieron que cada tumor debe ser confirmado histológicamente como maligno, debe descartarse que uno de los tumores sea metástasis del otro, y no debe haber una conexión submucosa entre los dos tumores. Se considera tumor "índice" el diagnosticado en primer lugar, siendo la segunda neoplasia cualquier tumor maligno diagnosticado posteriormente.

Existen numerosos trabajos que demuestran que los pacientes con un carcinoma de cabeza y cuello cuentan con un riesgo elevado de aparición de segundas neoplasias, y que en la mayoría de ocasiones estas segundas neoplasias se localizan a nivel del tracto aerodigestivo^{37,76,103}.

El pronóstico de las segundas neoplasias suele ser en general malo, probablemente por afectar a localizaciones con supervivencia limitada (segundas neoplasias localizadas en pulmón o esófago), o bien a regiones anatómicas ya tratadas previamente mediante radioterapia y/o cirugía (segundas neoplasias localizadas en cabeza y cuello)¹⁰³.

Una de las conclusiones más interesantes de los estudios longitudinales en pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello es que el riesgo de aparición de segundas neoplasias se mantiene elevado de forma constante a lo largo del periodo de seguimiento, con una incidencia anual que varía entre el 2% y el 4%^{37,100,106,167}.

Sin embargo, no existen estudios que de forma explícita aborden la aparición de nuevos tumores malignos tras la aparición de una segunda neoplasia en los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello.

Definimos como tercer tumor la aparición de una tercera neoplasia maligna en pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello que han sufrido la aparición de una segunda neoplasia, como cuarto tumor la aparición de una cuarta neoplasia maligna en pacientes que han sufrido la aparición de una tercera neoplasia, y así sucesivamente.

Nuestro objetivo es evaluar los tumores malignos sucesivos en pacientes tras un tumor índice de cabeza y cuello, estudiando de forma específica la incidencia de aparición de terceros y cuartos tumores, su localización, y la

repercusión que tiene su aparición en cuanto a la supervivencia en este grupo de pacientes.

1.- DEFINICIÓN DE SEGUNDA NEOPLASIA

La observación de múltiples neoplasias malignas se consideraba excepcional en el siglo XIX. Billroth¹² fue el primero en describirlas en 1889.

Los criterios para definir un segundo tumor primario fueron establecidos por Warren y Gates¹⁷⁹ en 1932:

- Los dos tumores deben ser confirmados histológicamente como malignos.
- Deben estar separados por áreas de mucosa normal (no debe existir conexión a nivel submucoso).
- Se debe excluir la posibilidad de que uno sea metástasis del otro.

El tumor índice es el diagnosticado en primer lugar, considerando segundo tumor el descubierto posteriormente.

Moertel¹²⁴ clasificó en 1964 las segundas neoplasias en función de la secuencia temporal de aparición como: *simultaneas* (cuando los dos tumores son diagnosticados a la vez o durante el estudio de extensión de uno de los tumores), *sincrónicas* (diagnosticadas durante los seis meses siguientes al diagnóstico del tumor índice), y *metacrónicas* (si el segundo tumor se diagnostica después de un periodo de seguimiento superior a los 6 meses).

Asimismo, Epstein⁵² en 1958, describió los tumores múltiples primarios como *multicéntricos*, *sistémicos* o *coincidentes* en función de la localización de los mismos. Si los tumores afectan la misma área, tejidos u órganos se consideran multicéntricos; si los tumores se localizan en órganos de la misma vía (o del

mismo tracto) se consideran sistémicos, y si se localizan en áreas no relacionadas se definen como coincidentes. Hay que referir que, actualmente, esta clasificación está prácticamente en desuso.

La mayoría de autores se han basado en estos criterios para publicar sus series y sus resultados epidemiológicos sobre las segundas neoplasias en pacientes afectos de carcinoma escamoso de cabeza y cuello, aunque se observa una elevada variabilidad a la hora de incluir algunos tumores, lo que explicaría algunos sesgos. Por ejemplo, puede ser tremendamente difícil clasificar un carcinoma escamoso pulmonar solitario como metástasis o segundo tumor primario.

Otros autores^{21,86} han definido de forma más detallada los criterios enunciados por Warren y Gates, añadiendo una distancia mínima de mucosa sana (habitualmente 2 cms) entre los dos tumores, aceptando o no la displasia como mucosa “normal” interpuesta, o estableciendo que un segundo tumor desarrollado en el mismo sitio que el tumor índice puede ser considerado segundo tumor primario si el diagnóstico ocurre después de 5 años del primero, y no antes de este tiempo.

Esta variabilidad en la definición de una segunda neoplasia dificulta no sólo la inclusión de ciertos tumores en un grupo o en otro en los diferentes estudios, sino que puede llegar a influir en la decisión terapéutica a adoptar.

2.- FRECUENCIA DE APARICIÓN DE LAS SEGUNDAS NEOPLASIAS

Las neoplasias de cabeza y cuello constituyen globalmente el 5% de las neoplasias del organismo. El carcinoma escamoso constituye el tipo histológico en el 95% de las neoplasias localizadas a este nivel.

En la literatura se han descrito diferencias epidemiológicas en la incidencia de aparición de estos tumores entre distintas áreas geográficas, Estas diferencias se pueden observar entre países y entre diferentes áreas de un mismo país. Uno de los factores que justificaría estas diferencias sería el desigual consumo de tabaco y alcohol existente entre países y/o distintas áreas de un mismo país¹³⁵. España presenta una incidencia elevada de neoplasias de cabeza y cuello, tal y como corresponde a los países del sur de Europa.

Por otra parte, la marcada diferencia en la incidencia en función del sexo⁵¹ estaría justificada por los niveles diferenciados en el uso de los tóxicos entre hombres y mujeres hasta hace no muchos años¹³⁵, donde se detecta un incremento importante de carcinomas de cabeza y cuello en el sexo femenino.

A pesar de la existencia de avances significativos en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, la supervivencia a largo plazo de los pacientes afectados por estas neoplasias tan sólo ha mejorado moderadamente en los últimos 20 años⁶¹. Uno de los motivos que justificaría esta falta de paralelismo entre la mejora en el control loco-regional de los carcinomas de cabeza y cuello y la supervivencia final de los pacientes durante las últimas décadas sería la

aparición de segundas neoplasias en los pacientes que han conseguido la curación del tumor índice de cabeza y cuello.

Diferentes estudios señalan que los pacientes afectos de un carcinoma de cabeza y cuello cuentan con un riesgo significativamente superior al de la población general a desarrollar una neoplasia adicional a nivel de las vías aerodigestivas superiores (VADS), un concepto que incluye los carcinomas que aparecen a nivel de las mucosas de cabeza y cuello, pulmón y esófago^{33,63,162,167}.

La frecuencia de aparición de segundas neoplasias en pacientes afectos de un cáncer de cabeza y cuello oscila entre el 5,5%⁵⁷ y el 19.9%¹⁰⁸, siendo mas frecuente en pacientes diagnosticados del tumor índice en estadios precoces.

La siguiente tabla enumera las frecuencias de aparición de segundas neoplasias en los estudios recientes más significativos.

AUTOR	AÑO	Nº PACIENTES	2ª NEOPLASIA
Cooper et al. ^{37 a}	1989	928	110 (12.6%)
Jones et al. ⁸⁶	1995	3436	274 (8%)
León et al. ¹⁰⁶	1999	1845	302 (16.3%)
Esposito et al. ^{57 b}	2000	877	48 (5,5%)
Herranz et al. ⁷⁷	2000	1493	96 (6,3%)
Erkal et al. ^{55 a}	2001	1112	180 (16,1%)
Spector et al. ^{158 c}	2001	2550	228 (8,9%)
León et al. ^{108 d}	2005	949	189 (19.9%)
Álvarez Marcos et al. ⁴	2006	633	70 (11%)
Rennemo et al. ^{138 e}	2008	2063	351 (17%)

^apacientes tratados del tumor índice únicamente con radioterapia.

^bpacientes afectados de tumores índice de localización laríngea, tratados con cirugía o cirugía mas radioterapia.

^csolo tumores de laringe e hipofaringe

^dpacientes diagnosticados de tumores de cabeza y cuello en estadios precoces.

^econsideran segundo tumor primario a partir de los 4 años del diagnóstico.

Tabla 1. Frecuencia de aparición de segundas neoplasias descrita por diferentes autores.

De todas formas, este tipo de cuantificación de las segundas neoplasias se presta a equívoco, en cuanto depende en gran medida del tiempo de seguimiento de las diferentes series. Así, consideramos que el estudio de la prevalencia de las segundas neoplasias sincrónicas y de la incidencia de las segundas neoplasias metacrónicas es una medida mucho más adecuada de la importancia del problema inherente a la aparición de las segundas neoplasias.

2.1 Segundos tumores primarios sincrónicos

El metaanálisis realizado por Haughey y cols⁷⁶ sobre 24 series publicadas entre 1979 y 1991, revelaba prevalencias para segundos tumores primarios sincrónicos que oscilaba entre el 0.8 y el 18%. Esta variabilidad probablemente resultaba de los diferentes métodos de estudio, especialmente de que se trate de estudios retrospectivos o de estudios prospectivos en los que se analiza de forma específica la prevalencia de tumores sincrónicos. Si nos limitamos a evaluar los estudios prospectivos, la prevalencia media de aparición de segundas neoplasias sincrónicas estaría alrededor del 9%. Otro elemento que influye sin duda al evaluar los diferentes estudios es la consideración que cada uno de los autores hace de un tumor sincrónico. Algunos autores incluyen como sincrónicos sólo los tumores simultáneos, en tanto que otros¹⁴² alargan el periodo para considerar una segunda neoplasia como sincrónica a incluso 40 meses desde el diagnóstico del tumor índice.

La tabla de la siguiente página muestra la prevalencia de segundos tumores primarios sincrónicos en algunos de los estudios más recientes.

AUTOR	AÑO	Nº de pacientes	Nº de STP sincrónicos (%)
Jones et al. ⁸⁶	1995	3436	37 (1,1%)
Barbone et al. ⁶	1996	380	28 (7,4%)
León et al. ¹⁰⁶	1999	1845	86 (4,7%)
Cianfriglia et al. ³³	1999	200	13 (6,5%)
Esposito et al. ^{57 a}	2000	877	10 (1,1%)
Erkal et al. ^{55 b}	2001	1112	77 (7,0%)
León et al. ¹⁰³	2002	2307	127 (5,5%)

^a solo carcinomas de laringe como tumor índice

^b pacientes tratados del tumor índice únicamente con radioterapia.

Tabla 2. Prevalencia de segundas neoplasias sincrónicas descrita por diferentes autores.

Como se puede comprobar, persiste una marcada variabilidad en los diferentes estudios, oscilando la prevalencia de presentación entre un 1,1% y un 7,4%.

2.2 Segundos tumores primarios metacrónicos

La frecuencia de segundos tumores primarios metacrónicos es muy variable analizando las diferentes series, ya que depende directamente de la duración del periodo de seguimiento¹⁶². Diferentes estudios longitudinales con periodos de seguimiento prolongados coinciden en señalar que la incidencia anual de segundas neoplasias tras el diagnóstico de un tumor índice de cabeza y cuello se mantiene constante durante el seguimiento, oscilando entre el 1,5%³³ y el 6%¹¹¹. En la serie del Hospital de Sant Pau, el riesgo de aparición de una segunda neoplasia metacrónica fue del 3,7% anual, manteniéndose constante a lo largo de un periodo de seguimiento superior a los 15 años¹⁰³. Algunas series refieren una incidencia mas elevada de aparición de segundas neoplasias durante los primeros 3 años desde el diagnóstico del tumor índice^{4,77,138}. Por este motivo, algunos autores consideran como tumores metacrónicos sólo los diagnosticados a partir de los 2 e incluso 4 años^{86,132,138}.

En la tabla de la siguiente página, se muestran las incidencias de segundos tumores metacrónicos en diferentes estudios.

AUTOR	AÑO	Nº de pacientes	Localización tumor índice	Nº de STP metacrónicos (%)
Jovanovic y cols ⁸⁷	1994	740	Cabeza y cuello	2.8%
Day y cols ³⁹	1994	1090	Cavidad oral y orofaringe	4.0%
Barbone y cols ⁶	1996	380	Cavidad oral, faringe y laringe	3.3%
León y cols ¹⁰⁶	1999	2128	Cabeza y cuello	3.8%
Cianfriglia y cols ³³	1999	200	Cavidad oral	1.5%
Yamamoto y cols ¹⁸²	2001	1639	Cabeza y cuello	3.2%
Laccourreya y cols ¹⁰⁰	2002	410	Glottis	2.0%
Lin y cols ¹¹¹	2005	662	Laringe	2.0%
Lin y cols ¹¹¹	2005	595	Cavidad oral	6.0%
Dikshit y cols ⁴⁷	2005	876	Laringe e hipofaringe	2.1%
Sjögren y cols ¹⁵⁶	2006	359	Glottis	3.0%
Rennemo y cols ¹³⁸	2008	2063	VADS	4.0%

Tabla 3. Incidencia de segundas neoplasias metacrónicas según diferentes autores.

3.- EPIDEMIOLOGIA DE LAS SEGUNDAS NEOPLASIAS

Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que tras el diagnóstico de un tumor índice en cabeza y cuello existe un mayor riesgo de desarrollar una segunda neoplasia que en la población general. Franco y cols⁶³ describieron un riesgo de desarrollar una segunda neoplasia 10,7 veces superior en los pacientes afectos de un cáncer en el eje aerodigestivo respecto a la población general.

El riesgo anual de desarrollar una segunda neoplasia en pacientes afectos de carcinoma de cabeza y cuello varía entre el 1.5%³³ y el 5.1%⁹⁰, con una media ponderada del 4%. Cabe destacar que este riesgo permanece constante en el tiempo, como se muestra en los estudios con seguimiento a largo plazo de los pacientes^{16,33,37,55,86,87,100,101,103,106,167,178}.

Epstein y cols⁵⁴ ya definieron en 1960 un riesgo de desarrollar una segunda neoplasia 6 veces superior en 800 pacientes afectos de tumores de cabeza y cuello respecto a controles apareados no afectos por este tipo de tumor.

3.1 Localización del segundo tumor primario

Después del diagnóstico de un carcinoma escamoso de cabeza y cuello como tumor índice, la mayoría de segundos tumores primarios se localizan en las VADS^{6,16,37,55,76,86,87,90,101,106,129,178}. Esta asociación puede indicar unos factores patogenéticos comunes en este tracto.

La siguiente tabla, tomada de León y cols¹⁰³, analiza la distribución de segundos tumores primarios en pacientes con carcinoma escamoso en VADS como tumor índice, hallada en diversos estudios.

Autor	Nº pac.	Nº STP	Pulmón	C y C	Esófago	Otros^d
Vrabec y cols ¹⁷⁷	1518	175	49 (28%)	49 (28%)	25 (14%)	52 (30%)
Wagenfeld y cols ¹⁷⁸	740	48	25 (52%)	20 (42%)	3 (6%)	0 (0%)
Tepperman y cols ^{167 a}	377	101	24 (24%)	48 (47%)	10 (10%)	19 (19%)
McDonald y cols ^{118 b}	235	47	22 (47%)	9 (19%)	0 (0%)	16 (34%)
Panosetti y cols ¹³²	9089	672	89 (13%)	398 (59%)	103 (16%)	82 (12%)
Larson y cols ¹⁰¹	875	254	54 (21%)	129 (51%)	13 (5%)	58 (23%)
Haughey y cols ⁷⁶	3706	528	106 (20%)	246 (47%)	17 (3%)	159 (30%)
Boysen y cols ¹⁶	714	84	19 (23%)	29 (34%)	10 (12%)	26 (31%)
Jovanovic y cols ^{87 c}	740	114	22 (19%)	58 (51%)	11 (10%)	23 (20%)
Dhooge y cols ⁴⁵	127	15	6 (40%)	5 (33%)	4 (27%)	0 (0%)
Fujita y cols ^{65 b}	158	36	14 (39%)	8 (22%)	2 (6%)	12 (33%)
León y cols ¹⁰⁶	2009	315	100 (32%)	122 (39%)	27 (8%)	66 (21%)
Nikolaou y cols ^{129 b}	514	42	13 (31%)	5 (12%)	12 (28%)	12 (29%)
Rafferty y cols ¹³⁶	425	36	6 (17%)	27 (75%)	3 (8%)	0 (0%)
Khuri y cols ⁹⁰	1127	172	57 (33%)	50 (29%)	6 (4%)	59 (34%)
TOTAL	22354	2639	606 (23%)	1203 (46%)	246 (9%)	584 (22%)

^a Sólo tumores índice de cavidad oral

^b Sólo tumores índice de laringe

^c Sólo tumores de cavidad oral y labio

^d Excepto cáncer de piel

STP= segundos tumores primarios; CyC= cabeza y cuello.

Tabla 4. Distribución de las segundas neoplasias según su localización.

Considerando el total de los pacientes, la mayoría de los segundos tumores primarios se localizan en cabeza y cuello (46%), seguidos por pulmón (23%), localizaciones fuera de VADS (22%) y esófago (9%). En total, el 78% de los segundos tumores primarios fueron carcinomas de VADS (incluyendo pulmón y esófago). El carcinoma vesical es el más frecuente fuera de VADS, pudiéndose relacionar este hallazgo con su asociación epidemiológica con el consumo de tabaco^{51,90,129,168}. En algunas series, entre el 5%⁹⁰ y el 13%¹⁶⁸ de todos los segundos tumores primarios son carcinomas vesicales.

Panosetti y cols¹³² hallaron que la mayoría de segundos tumores primarios sincrónicos ocurrían en sitios adyacentes anatómicamente al tumor índice, mientras que los metacrónicos tendían a seguir el eje respiratorio (laringe-pulmón) o el eje digestivo (faringe-esófago). Esta tendencia sugiere una relación con factores etiológicos comunes: los tumores del eje respiratorio suelen estar asociados con la exposición al tabaco únicamente, mientras que los tumores del eje digestivo, incluyendo la supraglotis, suelen estar más asociados a la exposición a tabaco y alcohol.

Jones y cols⁸⁶ encontraron que el pulmón es la localización más frecuente para las segundas neoplasias en pacientes con tumores índice de hipofaringe, orofaringe y laringe, mientras que para los pacientes con tumores índice de la cavidad oral, la localización más frecuente de las segundas neoplasias vuelve a ser de nuevo la cavidad oral.

Por su parte, Haughey y cols⁷⁶ hallaron que los pacientes con tumores índice localizados en cavidad oral u orofaringe tienden a desarrollar segundos tumores primarios en cabeza y cuello, mientras que los pacientes con tumores índice en laringe o hipofaringe tienden a desarrollarlos en pulmón.

León y cols¹⁰⁶ también hallaron diferencias significativas en la localización de los segundos tumores primarios en relación con la localización del tumor índice. Si el tumor índice se localizaba en cavidad oral y/o orofaringe, los segundos tumores primarios también suelen aparecer en estas localizaciones. En cambio si el tumor índice se localizaba en hipofaringe, los segundos tumores primarios predominan en el eje digestivo (hipofaringe y esófago). Finalmente, si el tumor índice se localizaba en laringe, el eje respiratorio (laringe y pulmón) suele ser la zona mas frecuente de aparición de segundos tumores primarios.

4.- FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA APARICION DE SEGUNDAS NEOPLASIAS PRIMARIAS.

Desde un punto de vista epidemiológico, se ha descrito como el riesgo de aparición de segundas neoplasias varía en función de la localización y el tipo histológico del tumor índice, y de la exposición a hábitos tóxicos (tabaco y alcohol). Así en el grupo de tumores de cabeza y cuello situados en zonas no relacionadas con el consumo de tóxicos (rinofaringe, glándulas salivales) el riesgo de aparición de segundas neoplasias se ha mostrado significativamente inferior al existente si los tumores índice se localizan en cavidad oral, orohipofaringe o laringe, relacionados epidemiológicamente con el consumo de tabaco y alcohol.

4.1. Localización del tumor índice

Existen datos contradictorios en la literatura respecto a la relación o no entre la localización del tumor índice y el mayor riesgo de desarrollar una segunda neoplasia.

Cooper³⁷ y León¹⁰⁶, no reportan incidencias significativas en la incidencia de segundas neoplasias en función de la localización del tumor índice. Otros autores^{16,86,90} encontraron que los pacientes afectados de carcinoma escamoso de cavidad oral y orofaringe tienen una incidencia significativamente mas elevada de sufrir segundas neoplasias que los pacientes diagnosticados de tumores índice de laringe o hipofaringe.

Erkal y cols⁵⁵ refieren que la presencia de segundos tumores primarios metacrónicos son más frecuentes en pacientes diagnosticados de tumores índice localizados en orofaringe o hipofaringe que en los diagnosticados de supraglotis.

Franco y cols⁶³ refieren una incidencia mas elevada de segundas neoplasias metacrónicas en pacientes con tumores índice faríngeos.

El metaanálisis de Haughey y cols⁷⁶ presenta una tendencia mas elevada en presentar segundos tumores primarios en pacientes diagnosticados de tumores índice de cavidad oral.

Schwartz y cols¹⁴⁸, presentaron en 1994 su análisis multivariante, donde detectaron mayor incidencia de segundos tumores primarios en pacientes con tumores índice de base lingual y seno piriforme, aunque con significación estadística al límite.

Si se analizan los pacientes con carcinoma de laringe, se observan diferencias en la incidencia de segundos tumores primarios en función de la localización estudiada. Silvestri y cols¹⁵⁵ encontraron que el riesgo de desarrollar un segundo tumor primario pulmonar, especialmente en el caso de carcinomas indiferenciados, era más elevado para pacientes con carcinomas de supraglotis respecto a los afectos de un tumor localizado en la glotis. Además en el caso de pacientes con tumores supraglóticos multicéntricos, el riesgo de segunda neoplasia pulmonar fue mas importante que en tumores supraglóticos únicos.

Nikolaou y cols¹²⁹ y León y cols¹⁰⁶ también hallaron una mayor incidencia en segundos tumores primarios en pacientes diagnosticados previamente de un tumor de localización supraglótica. McDonald y cols¹¹⁸ en cambio, no encontraron ninguna correlación entre la localización laringea y el desarrollo de segundos tumores primarios.

4.2 Extensión del tumor índice

Se ha descrito en la literatura que la extensión del tumor índice, tanto local como regional, mostraría una relación indirecta con la frecuencia de aparición de segundas neoplasias^{37,62,86,101,118}.

Este hecho se explicaría porque pacientes con enfermedad localizada y poco extendida (estadijes precoces) experimentarían una larga supervivencia y, por lo tanto serían pacientes con mayor riesgo de desarrollar una segunda neoplasia a largo plazo. Por el contrario, pacientes con enfermedad avanzada y, por tanto, con peor pronóstico, tienen menos posibilidades de desarrollar segundas neoplasias a lo largo del tiempo.

En un análisis multivariante realizado por Jones y cols⁸⁶ se evidenció un menor número de segundas neoplasias en aquellos pacientes que presentaron tumores localmente avanzados (T3-T4) y con adenopatías metastásicas (N+). Otros autores^{33,55,106,108,158,159}, sin embargo, no hallaron asociación entre el estadiaje del tumor índice y el desarrollo de una segunda neoplasia.

4.3 Edad y sexo de los pacientes

No existe acuerdo en la literatura en relación a la posible influencia que podría representar la edad y el sexo de los pacientes en la aparición de segundos tumores primarios. Es lógico pensar que los pacientes jóvenes tienen más expectativas de vida y por tanto, más posibilidades de desarrollar un segundo tumor durante el tiempo de seguimiento. Por otra parte, a medida que discurren los años aumenta el riesgo acumulado de aparición de tumores.

Algunos autores han hallado una mayor frecuencia de segundas neoplasias en pacientes de edad avanzada^{3,129}, al contrario de otros autores que han descrito una mayor incidencia en pacientes jóvenes^{33,86}. En diferentes estudios multivariantes, la edad perdió su influencia como factor de riesgo asociado al desarrollo de segundas neoplasias^{106,108,167}, exceptuando el trabajo de Schwartz¹⁴⁸ que sí que halló relación entre edad y aparición de segundas neoplasias en una serie de 172 pacientes afectados de estos tumores.

Respecto al sexo, se ha descrito en la literatura que las mujeres se verían afectadas por segundas neoplasias con una frecuencia inferior a la de los hombres. En el estudio realizado por Franco y cols⁶³, las mujeres se veían afectadas de una segunda neoplasia en un porcentaje de 70-80% menor que en los hombres. Una posible explicación a este hallazgo podría ser la incorporación tardía de la mujer al consumo de tóxicos, especialmente al tabaco.

4.4 Tratamiento del tumor índice

Para determinados autores el tipo de tratamiento realizado en el tumor índice no influyó de forma significativa en el desarrollo de segundas neoplasias^{77,106,112}. Existe controversia en la literatura al establecer si el tratamiento con radioterapia del tumor índice predispondría o no al desarrollo de segundas neoplasias.

Cuando el tumor índice se localizó en la laringe, Nikolaou y cols¹²⁹ describieron que en los pacientes tratados con radioterapia el intervalo de tiempo transcurrido hasta el desarrollo de una segunda neoplasia en el campo irradiado resultó significativamente superior al de los pacientes en los que el tumor de laringe se trató con cirugía, sugiriendo que la radioterapia podría retrasar el desarrollo de segundas neoplasias. En pacientes con carcinoma de laringe tratados con radioterapia, McGuirt y Ray¹¹⁹ aportan que la incidencia de segundos tumores primarios de laringe fue menor (4,3%) que en los pacientes tratados únicamente con cirugía (9,2%). También para Storm y cols¹⁶¹, el tratamiento con radioterapia del tumor índice disminuyó la incidencia de aparición de segundas neoplasias.

Cooper y cols³⁷ y Erkal⁵⁵, en cambio, presentan series con pacientes tratados únicamente con radioterapia, con una incidencia de segundos tumores primarios similar y no en discordancia con otras series de pacientes tratados con tratamientos combinados.

Sin embargo, otros autores^{29,181}, hallaron un incremento en el desarrollo de segundas neoplasias en los pacientes en los que el tumor índice se trató con radioterapia. Kong y cols⁹⁵, en un estudio con 326 pacientes tratados con radioterapia por un carcinoma indiferenciado de nasofaringe encontraron que los pacientes que presentan segundas neoplasias tienden a hacerlo en zonas irradiadas previamente.

Tepperman y cols¹⁶⁷ intentaron interpretar esta disparidad de hallazgos argumentado como la radioterapia reduciría inicialmente el riesgo de segundas neoplasias eliminando lesiones subclínicas sincrónicas, pero a largo plazo los supervivientes podrían experimentar un aumento del riesgo de desarrollar segundas neoplasias metacrónicas.

4.5 Importancia del consumo de tabaco y alcohol

El riesgo de desarrollar segundos tumores primarios, está claramente correlacionado con el abuso previo de tabaco y alcohol^{125,181}.

León y cols¹⁰⁶ encontraron que el riesgo de desarrollar segundos tumores primarios es más del doble en pacientes con hábitos tóxicos que en los que no fumaban ni bebían alcohol. Además, en los pacientes con tumores índices relacionados con el uso de tabaco y alcohol (cavidad oral, orofaringe, laringe), el 80% de los segundos tumores primarios se desarrollaron en las VADS. Al analizar la frecuencia de segundos tumores primarios en pacientes sin abuso de tóxicos, menos de la mitad de estos segundos tumores ocurrieron en cavidad oral, orofaringe o laringe.

De igual manera, Berg y cols⁹ hallaron que sólo los pacientes con tumores índice localizados en fosa nasal, senos paranasales y nasofaringe, localizaciones que no tienen una relación epidemiológica con el uso del tabaco y el alcohol, no tuvieron un riesgo incrementado de padecer segundos tumores primarios.

En un grupo de pacientes tratados con laringectomía parcial, Laccourreye y cols¹⁰⁰ hallaron que la única variable con correlación estadística demostrada con la aparición de segundos tumores primarios fue el consumo de tabaco.

Existe, además, una clara relación dosis dependiente entre la intensidad del abuso de tabaco y alcohol, y el riesgo de desarrollar segundos tumores primarios^{9,33,39,44,45,103,106,143,154,181}. Hiyama y cols⁷⁸ encontraron que el riesgo de desarrollar un segundo tumor primario después de ser diagnosticado de un carcinoma escamoso de laringe se incrementaba proporcionalmente al número de cigarrillos por día. Day y cols³⁹ hallaron que el riesgo de desarrollar segundos tumores primarios en la VADS en pacientes con tumores índice en cavidad oral depende del volumen de cigarrillos consumidos y del tiempo de exposición.

En un estudio multivariante de León y cols¹⁰⁶, entre el 36% y el 39% de segundos tumores primarios fueron atribuibles al abuso previo de tabaco. Los únicos pacientes con el riesgo disminuido de desarrollar segundos tumores

primarios fueron aquellos que no habían fumado ni bebido alcohol previamente al diagnóstico del primer tumor primario^{39,45,106}.

Existe controversia en relación a la influencia en el cese del consumo del tabaco y alcohol tras el diagnóstico de un carcinoma de cabeza y cuello en la aparición de las segundas neoplasias. Tras el diagnóstico de un tumor índice de cabeza y cuello se aconseja a todos los pacientes que se abstengan en el uso de tabaco y alcohol. A pesar de ello, una proporción variable de pacientes persisten en su consumo. León y cols¹⁰⁷ llevaron a cabo un estudio prospectivo en 582 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello, evidenciándose que un 13% de los pacientes siguieron fumando y un 21% consumiendo alcohol después de completado el tratamiento del tumor índice de cabeza y cuello.

En dos estudios caso-control^{39,69} y en diversos estudios prospectivos^{48,90,125,154}, algunos autores han demostrado un menor riesgo de desarrollar segundos tumores primarios en los pacientes que dejaron de fumar después del diagnóstico de su tumor índice, aunque no todos los autores comparten este hallazgo^{29,146,169}.

Los trabajos más recientes apoyan que la abstinencia en el consumo de tabaco y alcohol disminuye el riesgo de padecer segundas neoplasias. Do y cols⁴⁹, en un estudio prospectivo randomizado con 1190 pacientes hallaron que los pacientes que continuaron fumando después del tratamiento del tumor índice tenían 3 veces más riesgo que los nunca fumadores de desarrollar una segunda neoplasia. En cambio los pacientes que mantuvieron la abstinencia

tabáquica después del tratamiento del tumor índice sólo tenían 1,5 veces más riesgo de desarrollar segundas neoplasias respecto a los pacientes que nunca habían fumado.

En un estudio caso-control reciente del Hospital de Sant Pau con 514 pacientes, la persistencia en el consumo de tabaco tras el diagnóstico y tratamiento del tumor índice en cabeza y cuello aumentó 2.9 veces el riesgo de aparición de una segunda neoplasia en las VADS en relación a los pacientes de características similares que abandonaron su consumo, (IC 95% OR: 1.8-4.1), y para los pacientes con persistencia en el consumo elevado de alcohol el riesgo fue 5,2 veces superior (IC 95% OR: 3.3-7.9). De acuerdo con la estimación del riesgo atribuible a expuestos realizado en este estudio, un tercio de las segundas neoplasias en las VADS serían atribuibles a la persistencia en los consumos de alcohol y tabaco una vez completado el tratamiento del tumor índice de cabeza y cuello¹⁰⁹.

4.6 Susceptibilidad individual

La predisposición genética parece jugar un papel importante en el desarrollo del cáncer de cabeza y cuello. Moertel y cols¹²³ demostraron ya en 1961 que las familias de pacientes que padecían una neoplasia en cualquier localización del organismo antes de los 50 años tenían un riesgo superior al de la población normal de padecer un tumor maligno, y que los familiares de pacientes afectados de tumores múltiples tenían una incidencia de aparición de tumores malignos superior a la de los familiares de pacientes con una única neoplasia.

Las evidencias más recientes sugieren que ciertos individuos podrían tener una susceptibilidad genética que favorecería el desarrollo de neoplasias de cabeza y cuello. En un estudio caso-control, Bongers y cols¹⁴ hallaron que la frecuencia relativa de carcinomas en VADS en familias de pacientes diagnosticados de segunda neoplasia en cabeza y cuello era del 8,9%, respecto al 2,5% en familiares de pacientes que han sido tratados de un único tumor. No se hallaron diferencias significativas sobre el abuso de tabaco entre los dos grupos. Estos autores concluyen que además de los carcinógenos externos, la susceptibilidad intrínseca puede influir en el riesgo de desarrollar segundas neoplasias en pacientes afectados de carcinoma escamoso de cabeza y cuello.

Durante la vida normal de un individuo las células somáticas se encuentran en constante división y replicación. El ADN es reproducido con un sorprendente grado de exactitud. El genoma humano está compuesto, aproximadamente de 3×10^9 pares de bases³¹. Recientemente se ha elaborado³² un censo de “genes de cáncer” que muestra mutaciones en el menos 291 genes humanos. Si asumimos que existen aproximadamente 25000 genes codificantes en el genoma humano, mutaciones en más del 1% de los genes están involucradas en la patogénesis del cáncer.

En situación normal, existirían enzimas y genes reguladores que detectarían las células con un contenido de ADN anormal, pudiendo reparar el daño, o bien, promover la apoptosis (muerte celular programada). Todo ello con el fin de lograr una estabilidad genómica del organismo.

Existen variaciones individuales en la eficiencia de los sistemas de reparación del ADN⁸². Individuos aparentemente “normales” serían mas susceptibles al daño celular provocado por carcinógenos ambientales, presentando una propensión especial a desarrollar neoplasias. Este hecho crea una nueva línea de investigación, basada en el estudio de los factores genéticos individuales determinantes de la susceptibilidad a presentar tumores múltiples⁵⁹.

La identificación de pacientes con alto riesgo de desarrollar una segunda neoplasia permitiría desarrollar programas específicos de prevención y seguimiento con el fin último de mejorar la supervivencia de este grupo de pacientes. Además, los avances en el diagnóstico basado en la biología molecular permitirían no tan sólo facilitar la detección precoz del cáncer, sino también analizar los bordes quirúrgicos, disminuyendo así la posibilidad de sufrir una recidiva local y detectar células tumorales diseminadas.

El estudio de esta susceptibilidad individual se basa en 3 factores: sensibilidad mutagénica, alteraciones bioquímicas y alteraciones genéticas.

4.6.1. Sensibilidad mutagénica (pérdida de heterocigocidad, LOH)

Hsu y cols⁸², desarrollaron en 1989, un método para evaluar la susceptibilidad individual a la acción mutagénica de ciertos carcinógenos valorando el número de cromátides dañadas por células obtenidas de cultivos linfocitarios tratados con bleomicina. El número de rupturas cromosómicas se interpreta como una medición indirecta de la capacidad de reparación del ADN dañado. En función

del número de rupturas cromosómicas existentes los individuos se clasificaban como sensibles (> 1.0 rupturas cromosómicas por célula) o resistentes a la acción de los mutágenos (< 1.0), y en consecuencia contaban con un mayor o menor riesgo de aparición de tumores.

El papel de la sensibilidad mutagénica como un factor de riesgo independiente en el desarrollo de neoplasias de cabeza y cuello ha sido descrito por Spitz y cols¹⁵⁹. Este autor realizó un estudio comparando 75 pacientes afectados de un carcinoma de cabeza y cuello con 60 individuos sanos, determinando mediante un análisis de regresión logística que la sensibilidad mutagénica se comportaba como un factor de riesgo independiente cuando se controlaban variables como el sexo, la edad y el consumo de tabaco y alcohol.

En un estudio caso-control, Cloos y cols³⁵ encontraron que la susceptibilidad a la acción de la bleomicina fue significativamente mas alta ($p < 0.001$) en el grupo de pacientes con carcinoma de cabeza y cuello (313 pacientes) respecto al grupo control (334 individuos sanos). Además, dichos autores describieron que el número de rupturas cromosómicas en el test de la bleomicina fue significativamente superior para los pacientes con tumores múltiples sincrónicos (media 1,20) que para los pacientes con un tumor índice único (media 0,96). Esta susceptibilidad intrínseca junto a la exposición a carcinógenos pueden actuar conjuntamente para modular el riesgo de cáncer. Estos mismos autores³⁴ demostraron en 1999, que la influencia genética en esta susceptibilidad intrínseca (sensitividad mutagénica) es considerable, con una heredabilidad estimada del 75%. Esta sensibilidad incrementada ha sido

encontrada en pacientes afectos de cáncer de cabeza y cuello, pulmón y colon, y en combinación con la exposición a carcinogénicos puede ser una gran influencia en el riesgo de padecer cáncer.

En un estudio longitudinal con 84 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello, Schantz y cols¹⁴⁵ observaron que el riesgo relativo de desarrollar segundas neoplasias para pacientes con una elevada sensibilidad a la bleomicina fue 4.4 veces superior (IC 95%, 1.2-15,8) en relación a los pacientes con una sensibilidad normal (< 1.0 rupturas por célula).

Por su parte, Spitz y cols¹⁵⁹ realizaron un seguimiento a 278 pacientes afectos de carcinoma de cabeza y cuello, y observaron que el incremento en la susceptibilidad mutagénica se asociaba de forma significativa a un incremento en el riesgo de desarrollo de segundas neoplasias.

La utilidad clínica de los ensayos y estudios de susceptibilidad mutagénica se limitan a la identificación de individuos de alto riesgo en el desarrollo de tumores primarios únicos o múltiples de cabeza y cuello. Estos tests presentan actualmente un valor terapéutico limitado, pero podrían desempeñar un papel importante en el desarrollo de futuros tratamientos de quimioprevención o pruebas de cribaje.

4.6.2 Alteraciones bioquímicas

Desde un punto de vista bioquímico, se ha estudiado también la posible relación entre la susceptibilidad a desarrollar carcinomas del eje aerodigestivo y la variabilidad en el metabolismo de sustancias carcinógenas y procarcinógenas (como por ejemplo la glutatión-S-transferasa, glutatión-peroxidasa I y el citocromo p-450).

A nivel de las segundas neoplasias en pacientes afectados de carcinomas de cabeza y cuello destaca el papel de la glutatión-S-transferasa, que es una isoenzima que cataliza la conjugación de grupos electrofílicos con tóxicos y sustancias mutágenas, y que protege por tanto contra el daño sobre el ADN celular. Se ha asociado un incremento en la expresión de diferentes isoenzimas de la glutatión-S-transferasa en la mucosa próxima al tumor índice y el desarrollo de segundas neoplasias¹⁵.

En un estudio caso control, Bongers y cols¹⁵ reportaron una expresión de la glutatión-S-transferasa significativamente mayor ($p < 0.001$) en las capas superficial y suprabasal de las mucosas de riesgo, concluyendo que el estudio de la expresión de esta isoenzima en el tejido sano circundante al tumor índice pudiera tener un valor predictivo para desarrollar una segunda neoplasia.

Existen evidencias que relacionan determinados polimorfismos de los genes que codifican la glutatión S-transferasa y la glutatión peroxidasa con la mayor susceptibilidad a sufrir la aparición de una segunda neoplasia en pacientes con un tumor índice en cabeza y cuello^{85,121}.

Minard y cols¹²¹ publicaron en 2006 en un estudio con 303 pacientes que la alteración genética responsable de la sobreexpresión de la glutatión-S-transferasa M podría favorecer la aparición de segundas neoplasias en pacientes con carcinomas escamoso de cabeza y cuello en estadios precoces.

4.6.3 Alteraciones genéticas y moleculares

Existen tres tipos de genes responsables de la carcinogénesis: oncogenes o genes promotores, genes supresores tumorales y genes implicados en los procesos de reparación del ADN.

En carcinomas de cabeza y cuello destacan los siguientes:

- *Oncogenes o genes promotores*: ciclina D1, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT3), Ras. Ki-67).
- *Genes supresores tumorales* (p53, retinoblastoma, p16/p21/p27).
- *Genes implicados en la reparación del DNA* (MutL, ATM, XRCC3 y BRCA 1 y 2).

Por otra parte ciertos estudios han demostrado como defectos específicos a nivel molecular disminuirían la capacidad de reparación del ADN, y se asociarían con una predisposición a la carcinogénesis. Estos defectos interesan al gen p53 y las telomerasas.

El gen de la ciclina D1 permite la progresión del ciclo celular. Esta actividad puede ser inhibida por genes supresores tumorales como p16, p21 y p27. Diversos estudios detectan la amplificación de la ciclina D1 en un porcentaje significativo de tumores de cabeza y cuello^{26,96,122,126,134}, aunque no hay estudios en pacientes afectados de segundas neoplasias.

El gen p53 juega un papel importante como regulador de la reparación del ADN y de la apoptosis. Las mutaciones en la línea germinal del gen p53 no son frecuentes, siendo más común observar mutaciones somáticas por deleciones del mismo gen. Estas mutaciones de p53 son importantes porque se han aislado en pacientes afectados de un carcinoma escamoso de cabeza y cuello.

La mutación de la p53 es la clave en la carcinogénesis en la mitad de los carcinomas de cabeza y cuello en pacientes fumadores⁹³, apareciendo esta mutación entre el 37%¹⁵³ y el 76%⁹⁸ de los pacientes según las series. La mutación de este gen se ha asociado al consumo de tabaco.

Brennan y cols²² demostraron la correlación existente entre el consumo de tabaco y la mutación de la p53, hallando una mutación de dicho gen en el 58% de los tumores en pacientes fumadores pero solo en el 17% de los no fumadores.

Shin y cols¹⁵³ y Gallo y cols⁶⁷ no hallaron diferencias significativas en la frecuencia de desarrollo de segundas neoplasias en pacientes con una alteración de la p53. Por el contrario, Kohmura y cols⁹⁴ describieron que una

gran expresión de la ciclina D1 y la p53 podría relacionarse con el desarrollo de tumores múltiples primarios en la hipofaringe y esófago.

Homann y cols⁷⁹ describieron como la sobreexpresión de la p53 en la mucosa normal del eje aerodigestivo de pacientes afectados de un carcinoma de cabeza y cuello podría relacionarse con un aumento en el riesgo de desarrollar segundas neoplasias. En cambio, no hallaron esta sobreexpresión en el propio tumor primario. Estos autores concluyeron que el estudio de la expresión de la p53 en el epitelio distante al tumor podría identificar los grupos de pacientes que presentarían un alto riesgo de desarrollar segundas neoplasias.

En cambio, Escher y cols⁵⁶ ponen en duda la utilidad sistemática del análisis de mutaciones de la p53 en pacientes con un tumor primario en cabeza y cuello.

En un estudio efectuado en pacientes con carcinoma de células escamosas de cavidad oral, Gal y cols⁶⁶ encontraron una relación significativa entre los polimorfismos de algunos genes involucrados en la reparación del ADN (XRCC3) y el incremento del riesgo de aparición de segundas neoplasias.

De Vries⁴² refiere que ciertos alotipos de inmunoglobulinas se relacionaban con la aparición de segundas neoplasias. Este autor contabilizó los antígenos leucocitarios humanos (HLA) y los alotipos de inmunoglobulinas en 98 pacientes con un tumor único de cabeza y cuello, y en 51 pacientes afectados de tumores múltiples en la misma localización. El alotipo de la inmunoglobulina Km-1 fue hallado en el 4% de los pacientes afectados de múltiples tumores y en

el 21% de los pacientes con un único tumor. La frecuencia de HLA-B8, HLA-DR3 y HLA-DQW2 en pacientes con tumores múltiples y de HLA-B8 y HLA-B45 en pacientes con un único tumor mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a la existente en controles en la población sana.

4.7 Otros factores

Han sido descritos otros factores de riesgo asociados con la aparición de los carcinomas de cabeza y cuello, pero que jugarían un papel secundario respecto a la influencia del tabaco y el alcohol. Entre los factores de riesgo citados se incluyen exposiciones ambientales de carácter profesional, como la exposición a níquel, determinados factores dietéticos, o la acción de determinados virus^{43,54,73,99,116,120,131}.

Un ejemplo sería la asociación entre la infección por el virus del papiloma humano (HPV) y el carcinoma de cabeza y cuello en no fumadores. En un estudio realizado por Koch y cols⁹³, la proporción de pacientes con carcinomas de cabeza y cuello con infección por HPV fue significativamente más alta en pacientes no fumadores que en los pacientes con antecedentes de tabaquismo.

Gillison y Lowy⁷² hallan asociación entre HPV (en particular los tipos 16 y 18) en aproximadamente el 25% de los tumores de orofaringe.

Braakhuis y cols¹⁷ también describen relación entre carcinomas de cabeza y cuello y el hallazgo de ADN activo de HPV.

Ragin y Taioli¹³⁷ encuentran que la posibilidad de sufrir segundas neoplasias en cabeza y cuello es más frecuente en mujeres afectas de carcinomas ginecológicos relacionados con el HPV (cérvix uterino, vagina, vulva) que en otros grupos de mujeres (afectas de tumores de mama o vejiga urinaria).

5.- ETIOPATOGENESIS

Es bien conocido que la mayoría de pacientes (85%) afectados por carcinomas escamosos de vías aerodigestivas superiores refieren fumar activamente o haber fumado, y también frecuentemente reconocen con frecuencia el uso o abuso de alcohol. Este dato llevó a Slaughter y cols¹⁵⁷ a proponer en 1953 la teoría del “síndrome de la mucosa condenada”. De acuerdo con esta teoría, la acción carcinogénica de ciertas sustancias contenidas en el tabaco y el alcohol que habrían promovido la aparición del primer carcinoma a nivel de las mucosas expuestas a la acción de los tóxicos, actuarían sobre el resto de la mucosa que recubre la vía aerodigestiva promoviendo la aparición de nuevos carcinomas a este nivel.

A favor de esta teoría destacaríamos la preferencia de los segundos tumores primarios por asentar en localizaciones más expuestas al tabaco y al alcohol (cavidad oral, orofaringe, laringe), así como la elevada incidencia de segundos tumores primarios cuando el tumor índice se asoció con abuso de tabaco y alcohol.

No es infrecuente que alteraciones histológicas premalignas (displasia) sean adyacentes al tumor índice, lo cual llevó a Slaughter y cols¹⁵⁷ a introducir el concepto de “campo de cancerización”:

1. Los tumores de cavidad oral y orofaringe se desarrollan de forma multifocal a partir de áreas afectadas por cambios precancerosos.
2. El tejido adyacente al tumor suele contar con fenómenos de displasia con características pre-tumorales.

3. Los carcinomas de cavidad oral y orofaringe con frecuencia se localizan en áreas independientes múltiples que, en algunas ocasiones, pueden coalescer.
4. La persistencia de tejido anormal displásico después del tratamiento del tumor inicial puede explicar la aparición de recurrencias locales y de segundas neoplasias.

A partir de los años 90, y coincidiendo con los avances en el estudio de la biología molecular del cáncer y en las alteraciones genéticas, aparecen nuevas hipótesis respecto a la carcinogénesis en los tumores de cabeza y cuello.

Califano y cols²⁵ propusieron en 1996 un modelo de progresión genética que ayudaría a comprender mejor el concepto de campo de cancerización. En un estudio de 87 lesiones de cabeza y cuello (incluyendo lesiones premalignas y lesiones benignas relacionadas con exposición a carcinógenos) y utilizando el análisis por microsatélites de las pérdidas alélicas, demostraron que el espectro de alteraciones cromosómicas se incrementan progresivamente en cada etapa histopatológica desde la hiperplasia benigna a displasia, posteriormente a carcinoma in situ y finalmente a carcinoma infiltrante o invasivo (figura 1). Las áreas adyacentes al tumor con diferente apariencia histopatológica presentan cambios genéticos comunes, mientras que áreas más avanzadas histopatológicamente presentan alteraciones genéticas adicionales.

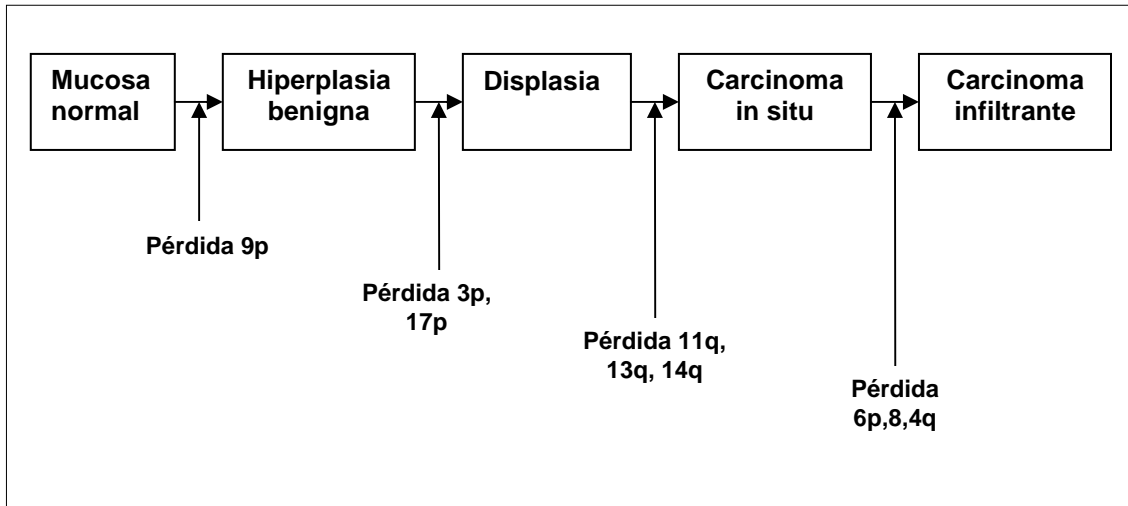


Fig. 1. Modelo de Califano de progresión genética en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello. Los cambios genéticos asociados con la progresión histopatológica del carcinoma escamoso de cabeza y cuello están basados en los hallazgos de pérdida de material cromosómico (pérdida de alelos). La progresión histopatológica viene determinada por la acumulación de alteraciones genéticas (y no necesariamente por el orden en que aparecen en el tiempo).

En función de estos hallazgos, el concepto de campo de cancerización se basaría en la expansión y migración de células preneoplásicas relacionadas genéticamente.

Una hipótesis alternativa fue propuesta en 1996. Bedi⁷ y Carey²⁸ sugirieron que los segundos tumores primarios derivan de la migración de células malignas o premalignas a través del tracto aerodigestivo, dando lugar a la colonización a distancia por parte de células tumorales en forma de micrometástasis, apareciendo múltiples tumores geográficamente diferentes pero genéticamente relacionados.

En diferentes estudios se han podido evidenciar alteraciones en el genoma en la mucosa de aspecto clínicamente benigno. Se ha comprobado que estas alteraciones derivan de un clon común, sugiriendo que los fenómenos

clínicamente locales del campo de cancerización serían debidos a la expansión y migración de células clonalmente alteradas^{35,115}. Esta teoría podría explicar el campo de cancerización de mucosas localizadas cerca del tumor índice.

Sin embargo a mayor distancia en el espacio o en el tiempo entre el tumor índice y la segunda neoplasia la probabilidad de que exista una conexión genética entre ambos tumores disminuiría. En un estudio llevado a cabo por Califano y cols²⁴, sólo un 13% de las segundas neoplasias de esófago se relacionaron clonalmente con el tumor índice en cabeza y cuello. Van Oijen y cols¹⁷³ no hallaron una relación clonal entre el tumor índice y un segundo tumor metacrónico de cabeza y cuello en ninguno de los 9 pacientes analizados, sugiriendo que ambos tumores se habían desarrollado de forma independiente del otro. Estos mismos autores¹⁷⁴ concluyen que el fenómeno de los campos de cancerización es debido a múltiples acontecimientos independientes, antes que a la migración de células alteradas genéticamente.

Es posible que ambas teorías puedan justificar la aparición de segundas neoplasias. Tumores multicéntricos o tumores separados sólo por pequeñas áreas de mucosa normal, principalmente en el caso de tumores sincrónicos, muy posiblemente presentarían el mismo origen clonal y su desarrollo se explicaría por la migración o la implantación a distancia de células tumorales. Por el contrario, la aparición de segundos tumores sincrónicos distantes del tumor índice o tumores metacrónicos podría explicarse mejor con el concepto de campo de cancerización propuesto por Slaughter.

Basándose en el análisis molecular y en el estudio de los campos de mucosa genéticamente alterados, Braakhuis y cols²¹ han propuesto y redefinido las definiciones de “segundo tumor primario verdadero”, *recidiva local*, “segundos tumores de campo” y *metástasis*.

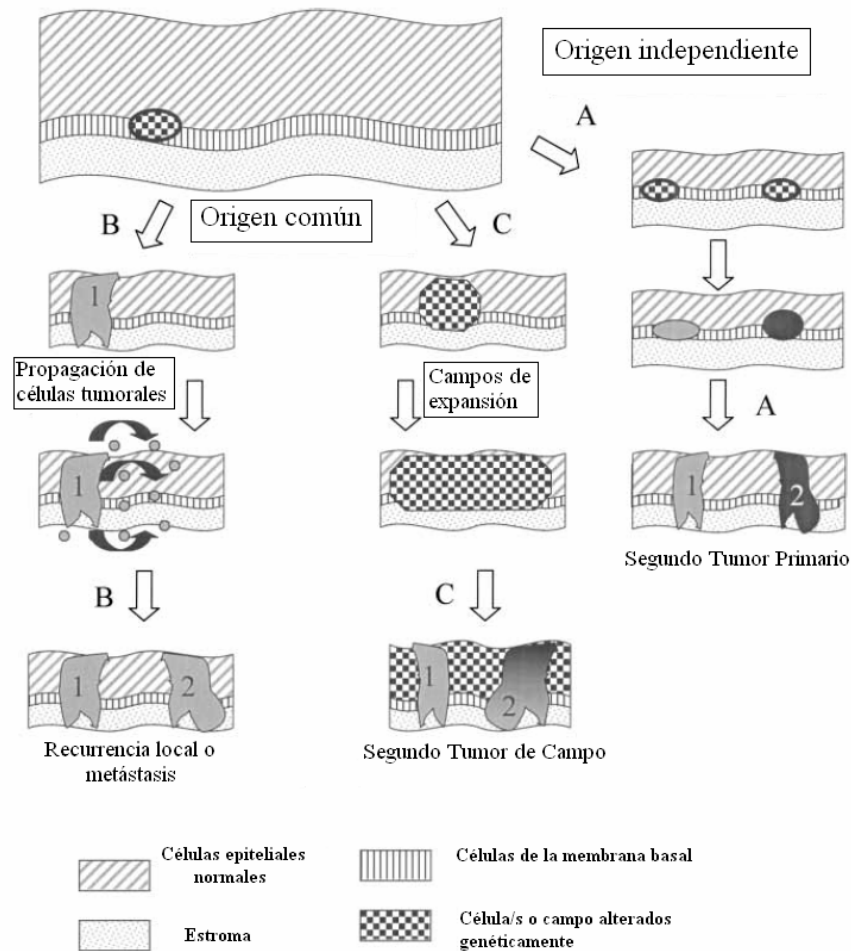


Fig. 2 (A) Los dos tumores se desarrollan independientemente. Este sería el caso de los verdaderos segundos tumores primarios. **(B)** El segundo tumor se desarrolla derivado del primer tumor y por tanto las alteraciones genéticas son similares en los dos tumores. **(C)** Desde un campo de células premalignas con un mismo origen clonal, dos procesos independientes pueden dar lugar a dos tumores diferentes (segundos tumores de campo).

Según el modelo de Braakhuis²¹ los segundos tumores pueden tener un origen independiente o bien un origen común.

En el primer caso (figura 2A), los dos tumores se desarrollan independientemente, y por tanto tendrían unas alteraciones genéticas diferentes. Este sería el caso de los verdaderos segundos tumores primarios.

En el caso de tener un origen común se consideran diferentes posibilidades:

- El segundo tumor se desarrolla derivado del primer tumor (figura 2B). Las células del primer tumor se propagan a través de la saliva, los tejidos, el sistema linfático o vasos sanguíneos. Las alteraciones genéticas (LOH de 3p, 9p, 17p y mutaciones de la p53) son similares en los dos tumores. Si el segundo tumor aparece en la misma zona del tumor índice sería justificable hablar de recurrencia local. Si el segundo tumor se localizara en una zona alejada y sin zonas de “campo” común, se trataría de una metástasis.
- Un grupo de células premalignas se desarrolla desde una célula aberrante (figura 2C). A partir de este grupo, puede desarrollarse un campo relativamente grande con las mismas alteraciones genéticas (campos de expansión). Desde este campo de células premalignas, dos procesos independientes pueden dar lugar a dos tumores (con el mismo origen clonal), pudiéndose denominar segundos tumores de campo.

De hecho, existiría una cuarta posibilidad para el desarrollo de una segunda lesión. Partiendo de una lesión premaligna, un grupo de células podrían desprenderse, migrar a otra zona y expandirse. Cabe añadir que estas células pueden ser transportadas por la saliva por un mecanismo pasivo. Los clones, con un origen común, desarrollarán de manera independiente y en sitios

separados dos lesiones neoplásicas. Esta hipótesis podría ser valida también para explicar el desarrollo de tumores relacionados genéticamente sin campos premalignos de expansión entre ambos.

También Braakhuis y cols^{19,20} en 2004 y 2005, proponen un modelo genético de progresión, que podría explicar la carcinogénesis de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello (figura 3).

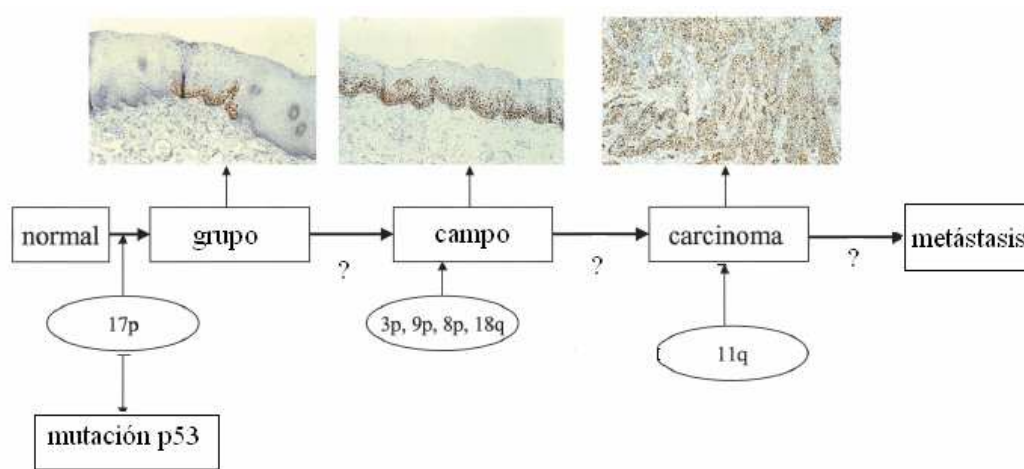


Fig. 3. Modelo propuesto de carcinogénesis de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello. Se indican los loci cromosómicos con pérdida de heterocigocidad demostrada.

En primer lugar se desarrolla un grupo celular derivado de una unidad clonal de células con mutación de la p53. El siguiente paso es la conversión desde el grupo hasta el campo de cancerización, donde la lesión epitelial consiste en células con alteraciones genéticas carcinogénicas, que se expande hacia el tejido normal. Aun no son conocidas las alteraciones genéticas que están involucradas en la conversión de grupo a campo, de campo a carcinoma, ni de carcinoma a metástasis. Durante la progresión del campo de cancerización, un número determinado de alteraciones genéticas ejercen su papel. Se indican en

la figura 3 los loci cromosómicos que presentan alteraciones en LOH. Para la progresión de campo a cáncer, la alteración de 11q13 es muy importante.

Este modelo esta basado en las alteraciones genéticas descritas en los carcinomas escamosos de cabeza y cuello. Para otros tipos de tumor donde se describen campos de cancerización (pulmón, piel, esófago, cérvix, vulva, mama, vejiga urinaria y colon) han sido propuestos modelos análogos.

Un porcentaje importante de pacientes tratados por carcinomas escamosos de cabeza y cuello^{18,164} presentan remanentes de mucosa alterada genéticamente después del tratamiento, causa que puede explicar en parte la elevada frecuencia de recurrencias locales y segundos tumores primarios (verdaderos o de campo).

La importancia de estos conceptos y los avances en el conocimiento de la carcinogénesis de los carcinomas de cabeza y cuello, hacen que la prioridad actual sea la detección de pacientes de riesgo de padecer segundo tumores de campo para poder así mantener vigilancia estricta y plantearse la opción de la quimioprevención^{1,11,18}.

6.- MODELOS ANIMAL Y CELULAR

Se han desarrollado numerosos modelos animales para la inducción de tumores de cabeza y cuello, sea mediante la aplicación tópica de carcinógenos (inhalación, instilación intratraqueal o intralaringea) o por vía sistémica. Algunos carcinógenos muestran una actividad específica en diferentes órganos y en diferentes especies, y sus vías de activación metabólica han sido identificadas. En ocasiones estos modelos animales han presentado múltiples tumores, en algunos casos siendo la principal causa de mortalidad, mientras que en otros han sido detectados en las necropsias y análisis histológicos¹²⁹. Los criterios descritos para las neoplasias en humanos, son aplicables para explicar los hallazgos a nivel experimental. Además, los métodos para cultivos de células epiteliales de diferentes segmentos del tracto respiratorio, tanto en modelos animales como en tejidos humanos, ofrecen la posibilidad de dilucidar las vías de expresión genéticas y moleculares¹⁴⁴.

7.- SIGNIFICACIÓN PRONÓSTICA

No es sorprendente que el desarrollo de segundos tumores primarios esté asociado a un empeoramiento franco de la supervivencia de los pacientes afectados de carcinomas de cabeza y cuello^{21,33,37,45,63,77,86,103,106,118,129,136,154}, así como que sea la principal causa de fracaso terapéutico y de muerte en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello en estadios precoces^{65,113}.

Todos los estudios coinciden en señalar que la supervivencia para los pacientes afectados de segundos tumores primarios empeora de forma significativa^{21,33,37,45,63,77,86,106,136}. León¹⁰³, en su revisión de 2002 (Figura 4), presenta una supervivencia a 15 años del 22% en pacientes afectados de segundas neoplasias, respecto al 54% en pacientes sin segunda neoplasia, siendo este resultado estadísticamente significativo ($p < 0.001$).

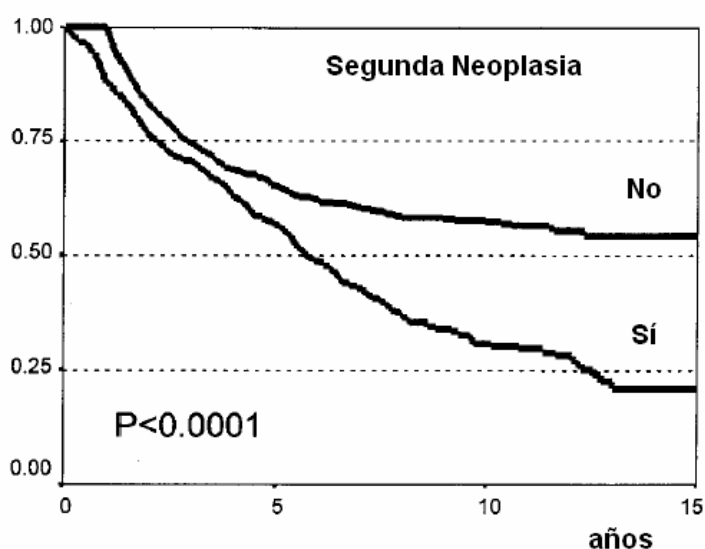


Fig. 4. Supervivencia actuarial observada desde el diagnóstico del tumor índice en cabeza y cuello para los pacientes tratados en el Hospital de Sant Pau en relación con la aparición de segundas neoplasias.

Se considera que la tasa de supervivencia ajustada para los tumores sincrónicos es inferior respecto a los metacrónicos.

Panosetti y cols¹³² encontraron que los pacientes afectados de tumores sincrónicos tuvieron una tasa de supervivencia actuarial a 5 años del 18%, significativamente inferior al 55% en pacientes con segundos tumores primarios metacrónicos.

Por su parte, León y cols^{103,106} refieren una supervivencia actuarial del 19% en los pacientes afectados de tumores sincrónicos, respecto al 32% de los pacientes con tumores metacrónicos ($p=0,003$) (figura 5).

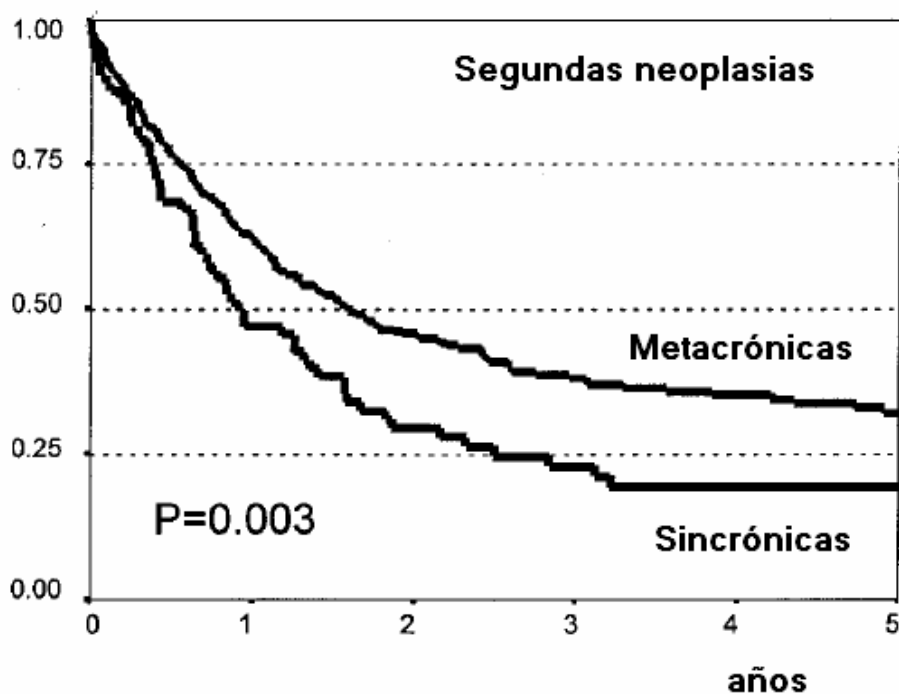


Fig. 5. Supervivencia actuarial observada desde el diagnóstico de la segunda neoplasia en pacientes tratados en el Hospital de Sant Pau, en relación con la cronología de aparición de las segundas neoplasias.

Las razones por las cuales los pacientes que presentan múltiples tumores tienen peor pronóstico son¹⁷⁶:

- Un gran número de segundas neoplasias aparecen en pulmón y esófago, siendo estas localizaciones de mal pronóstico.
- Los cambios clínicos y anatómicos inducidos por el tratamiento del tumor índice de cabeza y cuello hacen en ocasiones difícil el diagnóstico precoz de las segundas neoplasias.
- Los tratamientos utilizados para el control del tumor índice ocasionalmente limitan las posibilidades terapéuticas de tratamiento de las segundas neoplasias.

Los segundos tumores primarios en cabeza y cuello, suelen ser generalmente tratados en función de su extensión, localización y estadio. Si los pacientes fueron tratados con radioterapia de su tumor índice, una segunda tanda del mismo tratamiento no suele ser factible. El tratamiento de elección suele ser predominantemente el quirúrgico.

La localización de la segunda neoplasia también afecta a la supervivencia. Así, las segundas neoplasias en cabeza y cuello tienen un mejor pronóstico que aquellas localizadas en el pulmón o en esófago^{86,100,106,132}.

La figura 6 muestra la supervivencia actuarial en función de la localización del segundo tumor primario en la serie del Hospital de Sant Pau de pacientes con tumores índice de cabeza y cuello. La tasa de supervivencia a 5 años para segundos tumores primarios localizados en cabeza y cuello fue del 58%, considerablemente mejor que el 12% de la localización pulmonar y que el 6% que presentaron los tumores de esófago. Cuando el segundo tumor primario apareció fuera de las vías aerodigestivas superiores, la tasa de supervivencia actuarial a 5 años fue del 36%.

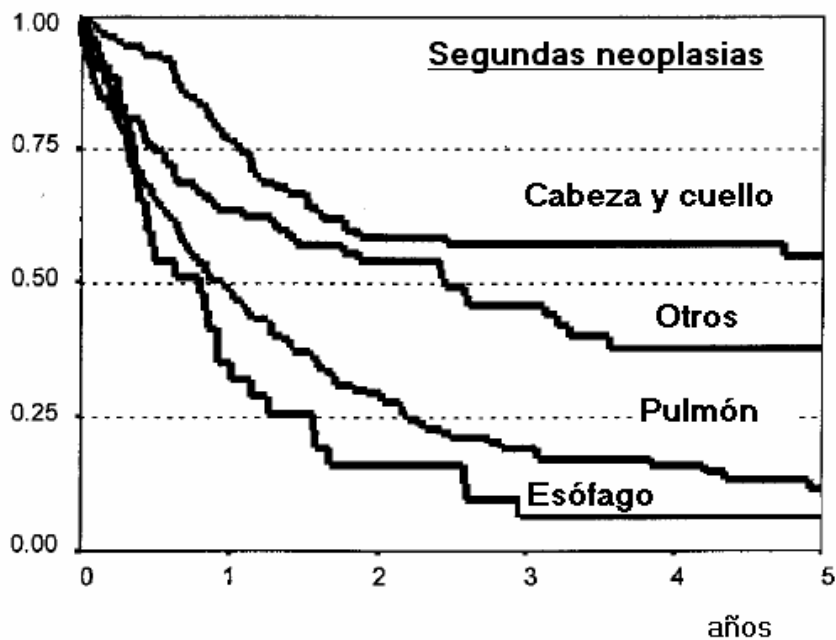


Fig. 6. Supervivencia actuarial observada desde el diagnóstico de la segunda neoplasia de los pacientes tratados en el Hospital de Sant Pau, en relación con la localización de las segundas neoplasias.

Algunos estudios han descrito que el pronóstico de las segundas neoplasias mejora si el tumor índice no ha sido irradiado^{6,50,142}, pero este hecho no ha sido observado por otros autores⁸⁶.

Es bien conocido que los pacientes afectados de carcinomas escamosos de cabeza y cuello tratados con cirugía y/o radioterapia pueden desarrollar un hipotiroidismo^{27,104} (clínico o subclínico). El hipotiroidismo debe ser correctamente diagnosticado y tratado en estos pacientes, minimizando así las complicaciones durante el tratamiento del segundo tumor primario^{27,165}.

8.- DIAGNÓSTICO DE LAS SEGUNDAS NEOPLASIAS PRIMARIAS

Las principales razones para continuar los controles en pacientes afectados de cáncer de cabeza y cuello son la detección de recurrencias locales, recurrencias regionales, metástasis a distancia y segundos tumores primarios. En particular, la detección precoz de los segundos tumores primarios aparece como muy importante⁴⁰. Aproximadamente, el 15% o 20% de los pacientes tratados previamente de un carcinoma escamoso de cabeza y cuello serán diagnosticados de segundos tumores primarios, sea en cabeza y cuello, pulmón o esófago. En estos pacientes también es elevada la presencia de segundos tumores primarios fuera de las vías aerodigestivas superiores, destacando, colon, vejiga urinaria y próstata, probablemente relacionados con la edad de los pacientes.

Es importante por tanto el seguimiento de estos pacientes, realizando exploraciones sistemáticas. A pesar de ello, es muy difícil prevenir completamente su aparición. La detección precoz de los segundos tumores primarios nos facilitará mejores opciones terapéuticas, basándose en la localización y el estadiaje de la lesión. A pesar de ello, Ritoe y cols¹⁴¹ concluyen que los programas de seguimiento rutinarios en pacientes afectados de carcinoma de laringe no aportan beneficios en la supervivencia de los pacientes asintomáticos con recurrencia tumoral.

La Sociedad Americana del Cáncer propuso en 1989 un esquema de seguimiento para los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello, en el que se incluye la exploración sistemática del tracto aerodigestivo, una radiografía

de tórax anual y exploraciones complementarias, como la esofagoscopia o la broncoscopia, en función de los hallazgos clínicos¹³⁹.

Meses desde el tratamiento	Evaluación clínica	Rx de tórax	Otros estudios
1-12	Mensual	Anual	Según hallazgos
13-24	Bimensual	Anual	Según hallazgos
25-36	Cuatrimestral	Anual	Según hallazgos
>36	Semestral	Anual	Según hallazgos

Tabla 5. Propuesta de seguimiento de pacientes con cáncer de cabeza y cuello de la Asociación Americana de Cáncer. 1989.

Generalmente los segundos tumores primarios sincrónicos pueden ser detectados con exploraciones completas y repetidas de cabeza y cuello, siempre y cuando se indique correctamente la endoscopia adecuada. Es de consenso bastante generalizado, controlar de manera regular a estos pacientes: cada dos meses el primer año y cada 3-4 meses durante el segundo y tercer año.

Existe cierta controversia en el intervalo para realizar la radiografía pulmonar (anual versus bianual). Parece que la incidencia de segundos tumores pulmonares primarios sea mas elevada en los 2 o 3 primeros años desde el diagnostico del tumor índice. En función de esto, parecería más apropiado realizar el estudio radiológico cada 4-6 meses durante este periodo. Evidentemente cualquier hallazgo patológico en la radiología merece ser estudiado con una tomografía computerizada adicional y broncoscopia.

La siguiente figura, tomada del trabajo de Ritoe y cols¹⁴⁰ describiría el hipotético curso natural del cáncer pulmonar, definiendo tres fases: asintomática e indetectable, asintomática pero detectable y finalmente la fase donde el tumor presenta sintomatología y evidentemente se detecta, conllevando un peor pronostico. El interés de los programas de cribaje radica en poder detectar todos los tumores al principio de la segunda fase (antes del desarrollo de los síntomas).

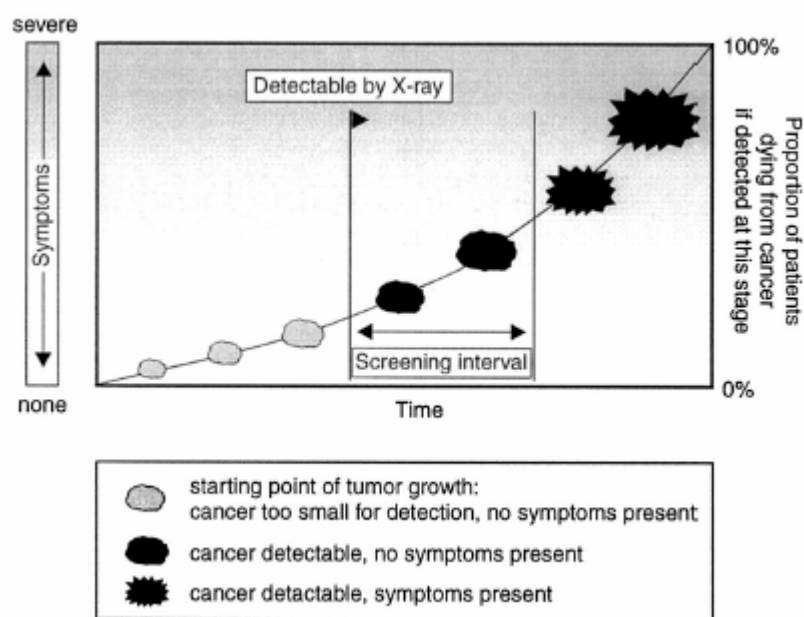


Figura 7. Curso natural del cáncer pulmonar (tomado de Ritoe y cols¹⁴⁰)

Dhooge y cols⁴⁵ establecieron que la radiografía torácica anual no se mostraba suficiente como cribaje en la detección de segundos tumores primarios pulmonares. En un estudio prospectivo, 6 de 7 tumores pulmonares fueron diagnosticados en un estadio avanzado de enfermedad. Algunos autores propusieron seguimientos más agresivos, consistentes en radiografías trimestrales durante 3 años y después anualmente³⁶ o esputos citológicos y radiografías torácicas cada tres meses⁶⁰.

Ritoe y cols¹⁴⁰ intentaron cuantificar la eficacia de la radiología convencional en el diagnóstico de segundos tumores primarios pulmonares. Para diagnosticar 8 carcinomas de pulmón se realizaron 2008 exploraciones radiológicas, cuestionando por tanto su utilidad. Además concluyeron que el cribaje sistemático con radiografías de tórax para detectar cáncer de pulmón en pacientes asintomáticos después del tratamiento del tumor laringeo no mejora la supervivencia en su grupo de pacientes.

Loh y cols¹¹⁴ recomiendan solicitar tomografías torácicas repetidas en pacientes con tumores índices en estadios avanzados, con elevada carga tumoral, (T4 y/o N2 o N3 de orofaringe, hipofaringe y supraglotis) por su mayor rentabilidad diagnóstica y a pesar de ser cuestionable su relación coste-eficacia.

Bertrand y cols¹⁰, en un estudio reciente, con 60 pacientes diagnosticados de carcinomas de cavidad oral y faringe (estadios I y II) y laringe (estadios I, II y III) a los que realizaron un seguimiento sistemático con tomografía computerizada pulmonar y bronoscopias flexibles (con realización de biopsias y citología del aspirado bronquial) detectaron 4 carcinomas escamosos (6,7%) de localización bronquial (2 mediante la tomografía y 2 mediante la broncoscopia) y en estadios precoces (IA), no pudiendo evaluar aun el impacto sobre la supervivencia de estas maniobras diagnósticas sistemáticas.

La broncoscopia rutinaria y los lavados bronquiales no están indicados en general, excepto en los casos en que la radiografía de tórax revele

anormalidades. El rendimiento de realizar broncoscopias rutinarias y lavados bronquiales con radiografías de tórax normales es extremadamente pequeño y con un coste-eficacia no justificable. La esofagoscopia rutinaria tampoco esta indicada. En cambio sí parecería justificable realizarla si el paciente debe ser sometido a una endoscopia rígida (laringoscopia directa por ejemplo).

En el metaanálisis realizado por Haughey y cols⁷⁶ a partir de estudios prospectivos se evidenció que la realización de un cribaje mediante panendoscopia ofrecía muy pocas ventajas en la detección de segundos tumores primarios. Davidson y cols³⁸ cuestionan también el coste-efectividad de este proceso. Unos de los principales problemas es que el riesgo de desarrollar segundos tumores primarios metacrónicos permanece constante durante todo el periodo de seguimiento. Como resultado los exámenes radiológicos y endoscópicos deberían repetirse periódicamente de forma indefinida durante todo el periodo de seguimiento.

El papel de la triple endoscopia o panendoscopia rutinarias en los pacientes afectos de carcinomas escamosos de cabeza y cuello fue reportado por Shaha y cols¹⁵⁰ en su estudio con 140 pacientes y un seguimiento de 3 años. A ninguno de ellos se les realizó la triple endoscopia de manera rutinaria, pero a todos se realizó una detallada exploración clínica, acompañada de radiografía de tórax, y en pacientes que presentaban pirosis y/o disfagia se realizaba un tránsito baritado. La incidencia de segundos tumores primarios fue del 13%. En este grupo (n=18), 8 pacientes presentaban el segundo tumor primario en cabeza y cuello, 7 en pulmón (detectados en la radiografía rutinaria) y 3 en

esófago, estos últimos con clara sintomatología que incluyó la pérdida de peso. Los autores concluyeron que exploraciones clínicas completas (incluyendo la fibrolaringoscopia) son cruciales para evaluar los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello – particularmente por la identificación y detección de segundos tumores primarios – y que la triple endoscopia no demuestra una relación coste-eficacia que la respalde^{150,151}. Guardiola y cols⁷⁴, en un análisis más reciente, llegan a las mismas conclusiones.

Hujala y cols⁸³, en cambio defienden su utilidad, a pesar de relativa baja proporción de segundos tumores primarios y de la falta de demostración de mejorías en la supervivencia, basándose en que el diagnóstico se consigue en un estadiaje precoz y por tanto el resultado del tratamiento sería mejor.

Guardiola y cols⁷⁵, en su análisis de 487 pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello, cuestionan el papel de la broncoscopia y esofagoscopia en presencia de un TC torácico normal, aunque defienden la realización de esofagoscopias rutinarias en pacientes con carcinoma escamoso localizado en la hipofaringe, dada su elevada incidencia de tumores de esófago en este grupo de pacientes.

A pesar de estos protocolos de seguimiento, un porcentaje elevado de segundas neoplasias se diagnostican a partir de la sintomatología clínica que provocan, lo que significa que la segunda neoplasia permaneció sin diagnosticar durante la fase silente pre-clínica propia de la historia natural de cualquier proceso neoplásico. En el trabajo publicado por Dhooge y cols⁴⁵, el

82% de segundas neoplasias fueron descubiertas porque el paciente desarrolló síntomas relacionados.

Panosetti y cols¹³² describieron que los segundos tumores primarios metacrónicos eran diagnosticados en el 57% de las ocasiones debido a signos clínicos obvios, en un 23% debido a la exploración clínica rutinaria durante el seguimiento, el 10% por el examen radiológico, y en el 9% a partir de técnicas de endoscopia. En un estudio llevado a cabo por Shah y Applebaum¹⁴⁹ a partir del seguimiento de pacientes diagnosticados inicialmente de un tumor de cabeza y cuello, la radiografía torácica de rutina detectó sólo el 34% de tumores pulmonares, mientras que el 66% restante de casos fue hallado en función a los síntomas que presentaba el paciente. No existieron diferencias significativas en la supervivencia entre el grupo de pacientes en que el cáncer de pulmón fue hallado a partir de una radiografía y en el que fueron los síntomas los que sugirieron la evaluación.

Actualmente, la utilización más regular de la tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) permitiría la detección de segundos tumores primarios en fases precoces, especialmente en el caso de los tumores simultáneos^{97,130}. El problema radica en la falta de generalización para realizar estas pruebas, dado su coste, su elevada demanda creciente y los relativos pocos centros donde se realizan¹⁷¹, aunque afortunadamente y cada día más se solicita con menos restricciones y se va incluyendo en los protocolos diagnósticos de los pacientes oncológicos en general. Actualmente se considera que la relación de cámaras de PET en España oscila entre las 3,3

cámaras por millón de habitantes de Navarra y La Rioja y las 0,5 cámaras por millón de habitantes del País Vasco y Castilla La Mancha.

En Catalunya², por ejemplo, sólo está aprobada su realización (y por tanto cubierto el gasto) por el sistema público de salud en los casos de metástasis ganglionar o a distancia sin tumor primario conocido, elevado riesgo de recidiva en pacientes con modificaciones anatómicas severas después del tratamiento del tumor índice y con posibilidades de curación con cirugía radical, quedando expresamente excluido para el estadiaje inicial. Existen referencias bibliográficas^{46,128,163} donde queda claro que la utilización de la PET modifica el estadiaje inicial en un porcentaje no despreciable, y por tanto la secuencia terapéutica posterior. También existen estudios que demuestran que esta es la técnica de elección en las sospechas de recidiva para los carcinomas de cabeza y cuello^{5,133,163}, y tiene un impacto clínico importante en el manejo de estos pacientes al poder detectar segundos tumores primarios y metástasis a distancia^{92,147,166}.

Wong¹⁸⁰, describe la utilidad de la ¹⁸FDG-PET en la identificación de tumores primarios desconocidos, metástasis a distancia o segundos tumores primarios y en las recidivas tumorales. Las limitaciones de esta técnica serían la baja eficacia en la identificación de metástasis ganglionares ocultas y la elevada tasa de falsos positivos en casos de inflamación, infección, actividad muscular y efectos de la radioterapia previa.

Stokkel y cols¹⁶⁰ realizaron un estudio prospectivo en 68 pacientes que presentaban un carcinoma de cavidad oral y/o orofaringe. En 7 de sus pacientes se descubrió un segundo primario sincrónico mediante FGD-PET, que no fue detectado mediante los exámenes clínicos ni radiológicos durante el estudio de extensión del tumor índice. La conclusión de estos autores fue que el uso de la PET incrementaba de forma significativa el porcentaje de detección de segundos tumores primarios. Kim y cols⁹¹ en un estudio con 349 pacientes, concluyen de manera clara que la utilización de ¹⁸FDG-PET/TC es el mejor método de cribaje para detectar segundos tumores primarios y metástasis a distancia en pacientes afectos de cáncer de cabeza y cuello.

La fusión de imágenes de resonancia nuclear magnética y tomografía de emisión de positrones aporta mejores resultados en la evaluación del cáncer de cabeza y cuello, especialmente en las sospechas de recurrencias tumorales¹²⁷.

Últimamente aparecen estudios en la literatura con resultados de diferentes técnicas que pueden ayudar a diagnosticar segundos tumores primarios: lavados con cloruro de tolonio⁵³, imágenes de banda estrecha combinadas con endoscopia⁸⁹ e incluso el análisis de la pérdida de heterocigocidad celular que permitiría diferenciar entre recurrencia, metástasis y segundo tumor primario^{71,152}, lo que justificaría un planteamiento quirúrgico con intención curativa en este último grupo de pacientes.

9.- QUIMIOPREVENCIÓN

Diferentes sustancias han sido administradas con el ánimo de inhibir eventos carcinogénicos y prevenir la aparición de segundos tumores primarios. Las más estudiadas han sido los retinoides, n-acetilcisteína y los β -carotenos.

El ácido retinoico, no solo bloquea la expresión fenotípica de la metaplasia escamosa en células epiteliales traqueobronquiales cultivadas, sino que también promueve la diferenciación normal. A nivel molecular el ácido retinoico inhibe cambios moleculares asociados a la carcinogénesis.

Además, ciertas sustancias antioxidantes como la N-acetilcisteína y el ácido ascórbico disminuyen la ruptura de cromátide inducida por mutaciones en líneas celulares de linfocitos in vitro¹⁷⁰.

Hong y cols⁸¹ realizaron un estudio randomizado a doble ciego, administrando altas dosis de ácido 13-cis-retinoico durante 12 meses, con una significativa disminución de la incidencia de segundos tumores primarios. El riesgo de desarrollar un segundo tumor en el grupo de pacientes tratados fue del 14%, en comparación con el 31% del grupo placebo. Cuando se consideraron únicamente los segundos tumores primarios relacionados con el uso de tabaco el resultado fue aun mas claro: los segundos tumores primarios aparecieron en el 7% de los pacientes tratados con ácido retinoico respecto al 33% del grupo que recibieron placebo ($p=0.008$)⁸. El principal problema de este protocolo es la toxicidad derivada de las altas dosis de ácido 13-cis-retinoico utilizadas. En contraste, Bolla y cols¹³ no encontraron que la utilización de etretinato

previniera la aparición de segundos tumores primarios en pacientes afectados de carcinoma de cavidad oral u orofaringe.

El programa “Euroscan”¹⁷⁵ no halló ningún beneficio en un seguimiento de dos años con la administración de retinoides (retinol palmitato en este caso) y/o N-acetilcisteína en una población de 2573 pacientes tratados de cáncer de cabeza y cuello o pulmonar.

Uno de los inconvenientes de la utilización de retinoides como fármacos quimiopreventivos es que las lesiones reaparecen después de finalizar el tratamiento, lo que implica que estos pacientes precisarían mantenerlo durante toda su vida, con la toxicidad potencial que presentan estos agentes⁸⁰.

Respecto a la utilización de β -carotenos, en un estudio de seguimiento de pacientes tratados de un carcinoma de cabeza y cuello, Barbone y cols⁶ hallaron que el riesgo de desarrollar una segunda neoplasia decrecía con el aumento del consumo de β -carotenos en la dieta. En un ensayo clínico¹¹⁷ randomizado de los efectos de suplementos de β -carotenos en pacientes diagnosticados de carcinomas escamosos de cavidad oral, faringe o laringe en estadios precoces, los resultados no mostraron un descenso significativo en el desarrollo de segundos tumores primarios, y en cambio sí se evidenció un posible incremento del riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón en los pacientes tratados con β -carotenos.

Russo y cols¹⁴³ hallaron que los hábitos dietéticos podrían influir en la aparición de segundas neoplasias, en relación con el abuso de alcohol y tabaco. Los pacientes con elevada concentración de ácidos grasos monosaturados en la dieta presentaron un riesgo un 33% menor de desarrollar una segunda neoplasia.

Diferentes prostaglandinas modulan el sistema inmunitario y la angiogénesis. Ciertas enzimas, como la ciclooxigenasa (COX) regulan la síntesis de estas prostaglandinas. Se han descrito dos isoformas de COX, la COX-1 y la COX-2, que se codifican en genes diferentes. La COX-1 es un isoenzima constitutivo, presente en la mayoría de tejidos del organismo, regulando la producción de prostaglandinas necesaria para el mantenimiento de la homeostasis. Por el contrario, la COX-2 es un isoenzima inducible, no presente en condiciones normales, y que se expresa a partir de su inducción por diferentes factores implicados en el desarrollo de procesos inflamatorios y tumorales, como son otras citoquinas, oncogenes, factores de crecimiento epitelial y sustancias carcinógenas. La sobre-expresión de la COX-2 es bien conocida en el cáncer de cabeza y cuello, inhibiendo la apoptosis celular, acumulando el daño genético y convirtiendo carcinógenos en metabolitos activos³⁰. Esta sobreexpresión se localizaba preferentemente en los márgenes del tumor que invadían el tejido normal circundante, así como en las regiones pericapsular y perivascular de los ganglios linfáticos afectados por tumor⁸⁴.

Los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello cuentan con unos niveles séricos aumentados de prostaglandinas que se normalizan una vez tratado el tumor, y que pueden volver a incrementarse en caso de recidiva tumoral⁸⁸.

La administración de AINES o inhibidores selectivos de la COX-2 han demostrado la capacidad de revertir este fenómeno, incrementándose significativamente la inducción de apoptosis^{102,183}.

Existen pues evidencias que señalan la participación de la sobreproducción de PGE2 mediada por una activación de la COX-2 en los fenómenos de carcinogénesis, inmunosupresión, promoción de la angiogénesis y de la capacidad de invasión y progresión tumoral, tanto en el cáncer de cabeza y cuello como en otras localizaciones. Se ha especulado con la posibilidad de utilizar de forma terapéutica los inhibidores selectivos de la COX-2 en el tratamiento de tumores, como agente de quimioprevención en situaciones preneoplásicas o en un intento de limitar la posible aparición de segundas neoplasias. Feng y cols⁵⁸, en 2006, publicaron un estudio animal randomizado, donde la administración de celecoxib retrasaba la aparición en cavidad oral de lesiones preneoplásicas y enlentecía el crecimiento tumoral, con una eficacia terapéutica dosis-dependiente.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

1.- JUSTIFICACIÓN

La aparición una segunda neoplasia representa el peor obstáculo en el pronóstico de los pacientes que han superado con éxito un carcinoma de cabeza y cuello.

A pesar de que existen una gran cantidad de estudios que evalúan la frecuencia de aparición de las segundas neoplasias en pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello, la localización de las mismas, sus relaciones con el tumor índice, así como su repercusión pronóstica, sorprendentemente en la literatura no existe ningún estudio relacionado con la posible aparición de tumores sucesivos en pacientes que han sufrido la aparición de una segunda neoplasia tras un primer tumor índice de cabeza y cuello.

Por otra parte, consideramos que la aparición de una segunda neoplasia tras un tumor índice de cabeza y cuello, especialmente en el caso de los pacientes en los cuales esta segunda neoplasia es un carcinoma de las VADS, indica una susceptibilidad individual del paciente al desarrollo de nuevos tumores. Es razonable pensar que el paciente que ha sufrido una segunda neoplasia y ha sido capaz de superarla con éxito, mantiene los factores de susceptibilidad individual que condujeron a la aparición de la segunda neoplasia, y en consecuencia mantiene el riesgo de sufrir la aparición de tumores sucesivos.

2.- OBJETIVOS

Objetivo principal. HIPOTESIS

El objetivo de esta tesis es el de evaluar la hipótesis que los pacientes que han sido diagnosticados y tratados de una segunda neoplasia tras un tumor índice de cabeza y cuello cuentan con un riesgo elevado de sufrir la aparición de neoplasias sucesivas.

Además del objetivo principal, pretendemos evaluar los siguientes **objetivos secundarios**:

1. Analizar la localización de las segundas, terceras y cuartas neoplasias en función de la localización del tumor índice en cabeza y cuello.
2. Analizar la localización de las terceras y cuartas neoplasias en función de la localización de la segunda neoplasia diagnosticada en las vías aerodigestivas superiores.
3. Analizar la posible asociación entre factores epidemiológicos o terapéuticos y la aparición de tumores sucesivos en las vías aerodigestivas.
4. Valorar la repercusión en la supervivencia que tiene la aparición de las terceras y cuartas neoplasias en pacientes que han sobrevivido a una segunda neoplasia de las vías aerodigestivas superiores.

5. Valorar la supervivencia de los pacientes con carcinomas localizados a nivel de cabeza y cuello en función de que se trate de un tumor índice, una 2ª, 3ª o 4ª neoplasia en dicha localización.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos llevado a cabo un estudio longitudinal retrospectivo con los datos obtenidos de la base de datos del departamento de Otorrinolaringología del Hospital de Sant Pau, en la que se recoge de forma prospectiva la información referente a los datos epidemiológicos, estado clínico, características del tumor, tratamiento del mismo, y seguimiento de todos los pacientes con un tumor maligno de cabeza y cuello diagnosticados en el Hospital de Sant Pau desde 1985.

Durante el periodo 1985-2005 fueron diagnosticados en el Hospital de Sant Pau un total de 3814 pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello como tumor índice. Hemos excluido 134 pacientes que fueron tratados en otros hospitales, 183 pacientes con tumores localizados en la rinofaringe, 87 pacientes con metástasis cervical de carcinoma escamoso sin primario conocido, y 76 pacientes perdidos durante los primeros dos años de seguimiento. El estudio se ha realizado pues, con 3334 pacientes con un tumor índice localizado en la cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o laringe, diagnosticado y tratado en el Hospital de Sant Pau durante el periodo 1984-2005, y con un seguimiento mínimo de 2 años.

El estadiaje definitivo de los pacientes así como la propuesta de tratamiento se realizó en un Comité Oncológico, formado por los Servicios de Otorrinolaringología, Oncología Médica, Oncología Radioterápica y Cirugía Plástica y Reconstructiva.

En la siguiente tabla se detalla la distribución de los pacientes de esta serie en función de los datos epidemiológicos más importantes.

		Nº pacientes / %
Edad	<55	939 / 28.2%
	55-64	1102 / 33.1%
	65-75	933 / 28%
	>75	360 / 10.8%
Sexo	Hombres	3088 / 92.6%
	Mujeres	246 / 7.4%
Índice	Cavidad oral	415 / 12.4%
	Orofaringe	642 / 19.3%
	Hipofaringe	327 / 9.8%
	Laringe	1893 / 56.8%
	Simultáneos	57 / 1.7%
Estadíaaje	I	832 / 25%
	II	579 / 17.4%
	III	860 / 25.8%
	IV	1063 / 31.9%
Tabaco	No	258 / 7.7%
	< 20 cig/día	521 / 15.6%
	≥ 20 cig/día	2555 / 76.6%
Alcohol	No	563 / 16.9%
	< 80 gr/día	1391 / 41.7%
	≥ 80 gr /día	1380 / 41.4%

Tabla 6.- Datos epidemiológicos de los 3334 pacientes de nuestra serie.

Como se puede comprobar se trata de una serie de pacientes concordante con otras de pacientes afectados de carcinomas escamosos de cabeza y cuello de nuestro entorno. Destaca el predominio masculino (92.6%) y que mas de la mitad de los pacientes presentan el carcinoma en la laringe, seguido de orofaringe y cavidad oral (Fig. 8). El 1,7% (57) de los pacientes presentaban dos o más tumores simultáneos.

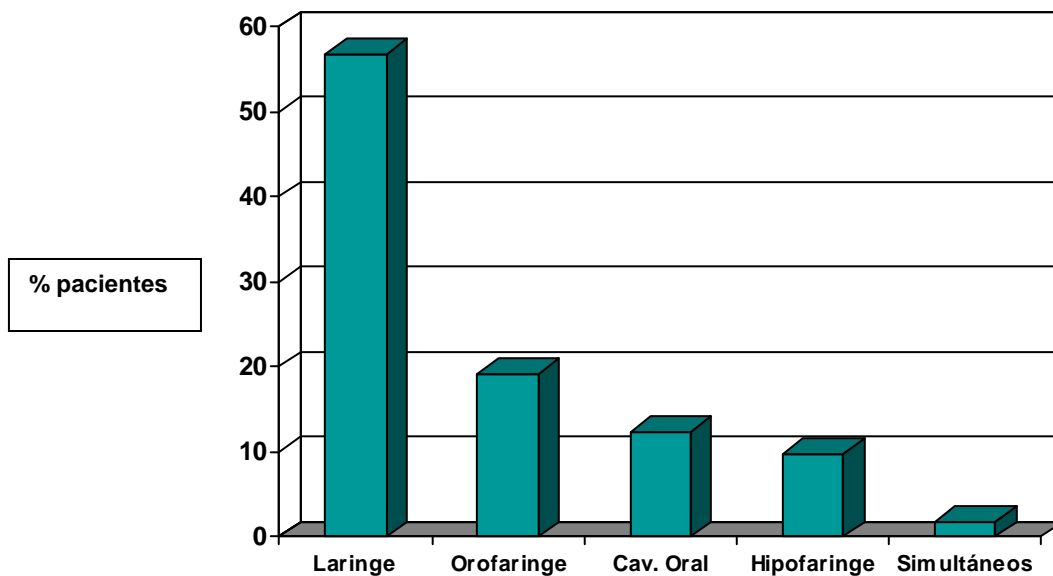


Fig. 8. Distribución de los pacientes en función de la localización del tumor índice.

Respecto al estadiaje, pudimos observar una distribución bastante homogénea de nuestra población, con un 42% de los pacientes con tumores en estadios iniciales (I-II), en tanto que un 58% de pacientes se diagnosticaron con tumores en estadios avanzados (Fig. 9).

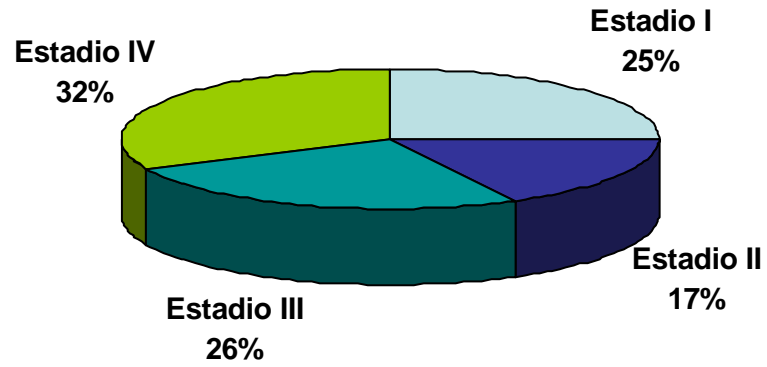


Fig. 9. Distribución de los pacientes en función del estadio inicial.

Una proporción elevada de pacientes de nuestra serie contaron con antecedentes de consumos de tabaco y/o alcohol. La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes en función de los consumos conjuntos de tabaco y alcohol.

		ALCOHOL			Total
		No	<80 gr/día	>80 gr/día	
TABACO	No	203 (6,1%)	48 (1,4%)	7 (0,2%)	258 (7,7%)
	< 20 cigs/día	109 (3,3%)	312 (9,4%)	100 (3%)	521 (15,6%)
	>20 cigs/día	251 (7,5%)	1031 (30,9%)	1273 (38,2%)	2555 (76,6%)
Total		563 (16,9%)	1391 (41,7%)	1380 (41,1%)	3334 (100%)

Tabla 7. Distribución de los pacientes de la serie en función del consumo de tabaco y alcohol.

De acuerdo con nuestros resultados (Fig. 10), tan sólo un 6% de los pacientes no contaron con antecedentes de uso de tabaco y alcohol, en un 14% de los pacientes el antecedente en el uso de tóxicos podría considerarse como “moderado” (consumo de menos de 20 cigarrillos/día y menos de 80 gr de alcohol/día), en tanto que el 80% de los pacientes contaron con una carga de tóxicos previa al diagnóstico del tumor índice que puede ser considerada como severa (consumo de más de 20 cigarrillos/día y/o más de 80 gr de alcohol/día).

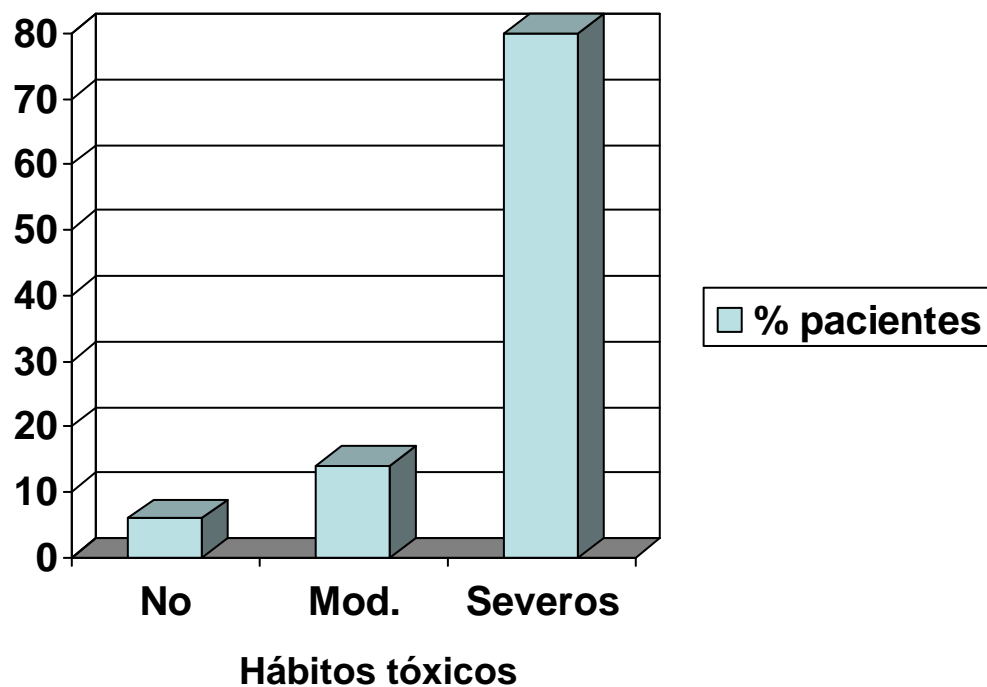


Fig. 10. Distribución de los pacientes de la serie del Hospital de Sant Pau, en función de los antecedentes de consumo de tabaco y alcohol.

Por lo que respecta al tratamiento realizado sobre la localización primaria del tumor, un total de 187 pacientes (5.6%) no siguieron tratamiento con intención radical, 407 (12.2%) fueron tratados con cirugía, 2124 (63.7%) recibieron tratamiento con radioterapia, y 616 (18.5%) recibieron un tratamiento combinado de cirugía y radioterapia. Del total de pacientes, un 42.7% recibieron en algún momento de su secuencia terapéutica un tratamiento con quimioterapia, en la gran mayoría de ocasiones en régimen de quimioterapia de inducción. La siguiente tabla muestra la distribución de los tratamientos realizados en función del estadiaje de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

		TRATAMIENTO del TUMOR ÍNDICE				Total
		<i>paliativo</i>	<i>cirugía</i>	<i>RT</i>	<i>cirugía + RT</i>	
ESTADIO	I	8 (1,0%)	158 (19,0%)	646 (77,6%)	20 (2,4%)	832
	II	10 (1,7%)	79 (13,6%)	410 (70,8%)	80 (13,8%)	579
	III	39 (4,5%)	112 (13,0%)	464 (54,0%)	245 (28,5%)	860
	IV	130 (12,2%)	58 (5,5%)	604 (56,8%)	271 (25,5%)	1063
Total		187 (5,6%)	407 (12,2%)	2124 (63,7%)	616 (18,5%)	3334

Tabla 8. Distribución de los pacientes en función del estadiaje inicial y del tratamiento realizado.

Después del diagnóstico y tratamiento de un carcinoma de cabeza y cuello, el programa de seguimiento rutinario de nuestro hospital consistió en revisiones trimestrales durante los primeros dos años, que incluyen la historia clínica y un examen locorregional, cuatrimestrales entre el tercer y quinto años, y semestrales posteriormente.

Todos los pacientes realizaron una radiografía de tórax anual y una analítica sanguínea completa (hemograma y fórmula, VSG, bioquímica general con función renal, hepática, ionograma y función tiroidea) también anual. Las visitas de control se realizaron de manera rotatoria entre los diferentes departamentos relacionados con el tratamiento de los pacientes: Otorrinolaringología, Oncología Radioterápica y Oncología Médica.

En el momento del cierre del estudio un total de 16 pacientes se encontraban vivos pero con enfermedad neoplásica derivada del tumor índice o de una segunda neoplasia. A efectos del cálculo de supervivencia, fueron considerados como fallecidos como consecuencia del tumor con fecha del último control. La supervivencia acumulada de la serie completa de pacientes a 31 de diciembre de 2007 se muestra en la figura 11. Podemos observar que el 75% de los pacientes continúan vivos a los 5 años del diagnóstico. Dado que el 72% de los pacientes de la serie tienen 55 años o más y que se trata del cálculo de la supervivencia acumulada, la mayoría de los pacientes fallecen en los 20 años siguientes al diagnóstico del tumor de cabeza y cuello (44% de supervivencia acumulada a los 10 años, 27% a los 15 años y 10% a los 20 años).

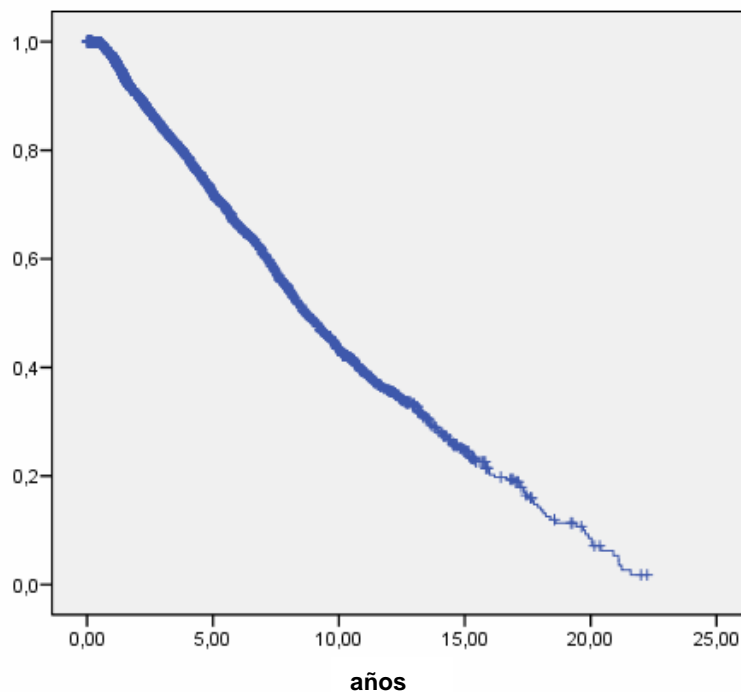


Fig. 11. Supervivencia total acumulada de los pacientes afectos de carcinomas escamosos de cabeza y cuello diagnosticados y tratados en el Hospital de Sant Pau de Barcelona en el periodo 1985-2007.

Los criterios de Warren y Gates fueron aplicados en la definición de las segundas neoplasias y de los tumores sucesivos¹⁷⁹. Se definió como tercer tumor la aparición de una tercera neoplasia maligna en pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello que hubieran sufrido la aparición de una segunda neoplasia. Se definió como cuarto tumor la aparición de una cuarta neoplasia maligna en pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello que hubieran sufrido la aparición de una tercera neoplasia.

Se evaluó la incidencia de segundos tumores primarios, su localización, el intervalo de aparición entre el tumor índice y la segunda neoplasia, y la supervivencia de los pacientes desde el diagnóstico de la segunda neoplasia.

En aquellos pacientes que sufrieron la aparición de una segunda neoplasia, se evaluó igualmente la incidencia de aparición de una tercera neoplasia, su localización e histología, el intervalo entre el diagnóstico de la segunda neoplasia y la aparición de la tercera neoplasia, y la supervivencia desde el diagnóstico de la tercera neoplasia. Finalmente, se procedió de una forma similar para los pacientes con que contaron con la aparición de una cuarta neoplasia.

Para comparar frecuencias se utilizó el método Chi cuadrado o el test exacto de Fisher en función de las condiciones de aplicación. Se utilizó el método actuarial de Kaplan-Meier en el cálculo del riesgo de aparición de segundas, terceras y cuartas neoplasias, así como para calcular las tasas de supervivencia. Las diferencias en el riesgo de aparición y en la supervivencia actuarial se compararon usando el test log-rank.

RESULTADOS

1. Prevalencia de segundas neoplasias y tumores sucesivos.

Durante el periodo de seguimiento de los pacientes con un tumor índice en cabeza y cuello se diagnosticaron un total de 844 nuevos tumores malignos: 716 (85%) se diagnosticaron como segundas neoplasias, 110 (13%) como terceras neoplasias, y 18 (2%) como cuartas neoplasias. La tabla 9 muestra las localizaciones correspondientes a las segundas, terceras y cuartas neoplasias diagnosticadas durante el periodo de seguimiento. Un 79 % del total de los tumores diagnosticados tras el tumor índice eran carcinomas de las vías aerodigestivas, incluyendo carcinomas de pulmón, esófago y cabeza y cuello.

Localización	2º tumor	3er tumor	4º tumor
Pulmón	231 (32%)	30 (27%)	2 (11%)
Esófago	55 (8%)	12 (11%)	2 (11%)
Cabeza y cuello	266 (37%)	55 (50%)	11 (61%)
- cavidad oral	62	18	1
- orofaringe	95	21	6
- hipofaringe	38	8	3
- laringe	69	8	1
- varios sincrónicos	2		
Vejiga urinaria	30 (4%)	4 (4%)	1 (6%)
Otros	134 (19%)	9 (8%)	2 (11%)
Total	716	110	18

Tabla 9. Localización y cronología de de los tumores malignos diagnosticados durante el seguimiento

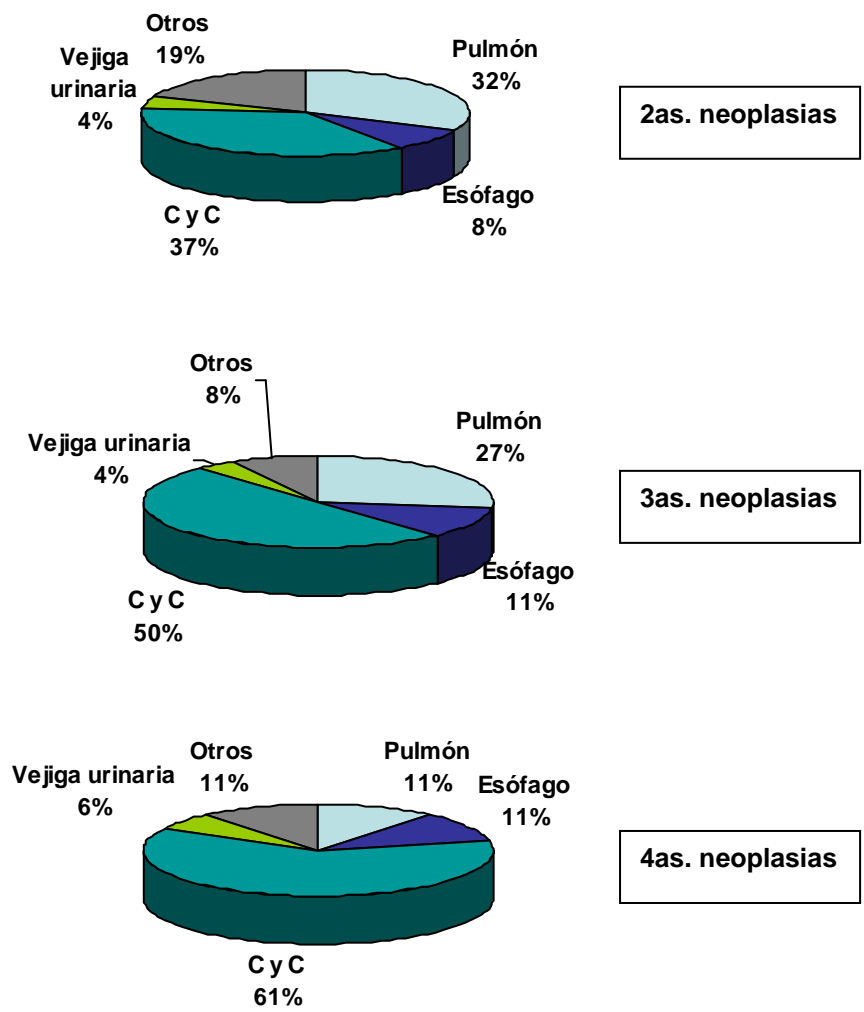


Fig. 12. Distribución, según la localización, de las segundas, terceras y cuartas neoplasias.

Como puede observarse en la figura 12, la mayoría de neoplasias sucesivas se desarrollan en localizaciones relacionadas con el antecedente de consumo de tóxicos. La localización en cabeza y cuello fue la más frecuente, incrementándose esta frecuencia en cada tumor sucesivo (37% de las segundas neoplasias, 50% de las terceras y 61% de las cuartas neoplasias).

La tabla 10 enumera los tumores que aparecieron fuera de las vías aerodigestivas. Un 4% del total de segundas neoplasias eran carcinomas

vesicales, localización que, al igual que los carcinomas de las vías aerodigestivas, está relacionada con el tabaco. Además de los tumores vesicales, destaca la aparición de adenocarcinomas de colon y de próstata, tal como corresponde a las características epidemiológicas de la población estudiada.

Colon	35
Vejiga	35
Próstata	25
Hepatocarcinoma	18
Linfoma-leucemia	15
Gástrico	8
Mama	6
Tiroides	5
Renal	6
Otros	9
Sin datos	17

Tabla 10. Tumores malignos fuera de las vías aerodigestivas.

2. Incidencia de aparición de las segundas neoplasias y tumores sucesivos.

La tabla 11 muestra la supervivencia actuarial libre de segunda neoplasia tras el diagnóstico del tumor índice para la totalidad de los pacientes incluidos en el estudio; la supervivencia libre de tercera neoplasia para los pacientes que sufrieron la aparición de una segunda neoplasia, considerando como fecha de inicio la correspondiente al diagnóstico de la segunda neoplasia; y la supervivencia libre de cuarta neoplasia para los pacientes que sufrieron una tercera neoplasia, considerando como fecha de inicio la correspondiente al diagnóstico de la tercera neoplasia. Se incluyen los valores de supervivencia a los 5, 10 y 15 años desde la fecha de inicio correspondiente a cada uno de los cálculos actuariales. El cálculo actuarial a los 15 años para la aparición de una cuarta neoplasia no pudo ser incluido al no contar nuestros pacientes con un seguimiento suficiente.

	2º tumor	3º tumor	4º tumor
	Todos los tumores		
5 años	79% (77-81%)	69% (63-75%)	57% (38-77%)
10 años	62% (59-65%)	40% (29-51%)	31 (5-56%)
15 años	44%(39-49%)	26% (10-41%)	
	Tumores de vías aerodigestivas		
5 años	84% (82-85%)	72% (66-78%)	60% (40-80%)
10 años	70% (67-72%)	45% (33-57%)	40% (12-68%)
15 años	53% (48-58%)	29 (12-46%)	

Tabla 11. Cifras de supervivencia actuarial a los 5, 10 y 15 años libres de segunda, tercera y cuarta neoplasias (IC 95%).

La Fig. 13 muestra las curvas del riesgo actuarial de aparición de una segunda, tercera y cuarta neoplasias en los pacientes con un tumor índice en cabeza y cuello.

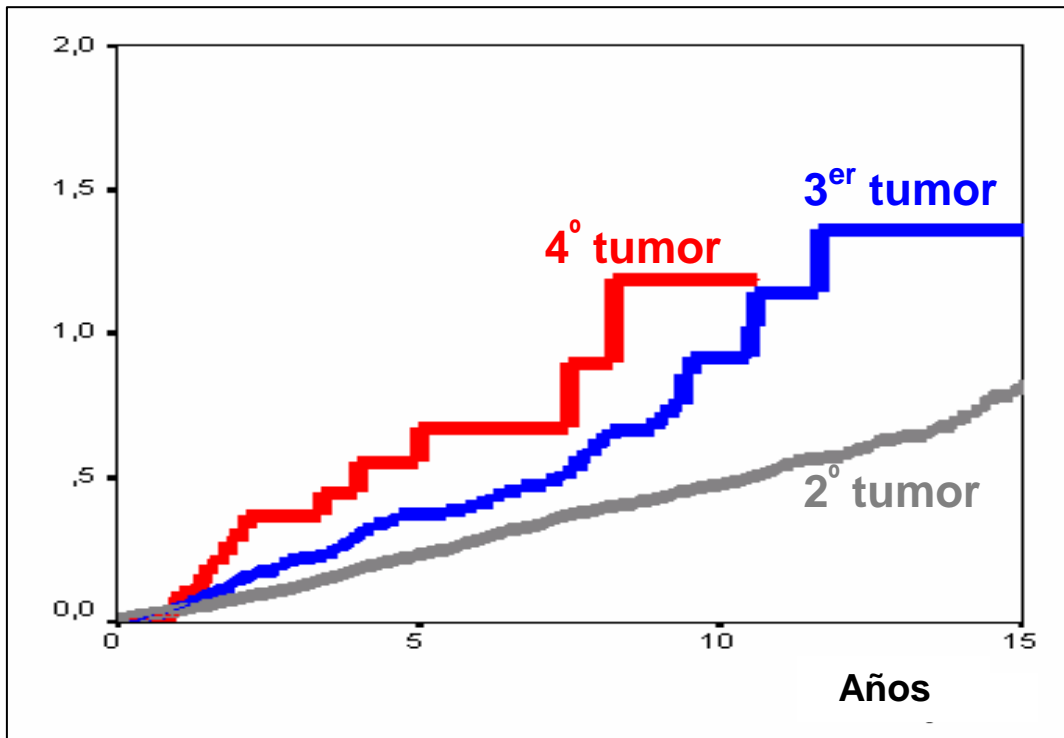


Fig. 13. Riesgo actuarial de aparición de una segunda, tercera y cuarta neoplasias en pacientes con un tumor índice en cabeza y cuello.

En base a los resultados obtenidos, los pacientes con un carcinoma de cabeza y cuello contarían con una incidencia anual del 3.8% de aparición de una segunda neoplasia, manteniéndose esta incidencia constante a lo largo del periodo de seguimiento. Para los pacientes que desarrollaron una segunda neoplasia, la incidencia anual de aparición de una tercera neoplasia fue del 6%, manteniéndose dicha incidencia prácticamente constante a lo largo del periodo de seguimiento. Finalmente, los pacientes que sufrieron la aparición de una tercera neoplasia contaron con un riesgo anual del 7% de desarrollar un cuarto

tumor. Existieron diferencias significativas en el riesgo de aparición entre una segunda y una tercera neoplasia ($P < 0.0001$), en tanto que las diferencias en el riesgo en una tercera y cuarta neoplasias no alcanzaron significación estadística ($P = 0.06$).

3. Factores relacionados con la aparición de segundas neoplasias y tumores sucesivos.

Dado que la mayor incidencia en la aparición de las segundas neoplasias y neoplasias sucesivas se da a nivel de las VADS, y que en general son los tumores con estas localizaciones los que se encuentran asociados epidemiológicamente con los carcinomas de cabeza y cuello, procederemos a continuación a realizar un análisis de los factores que se encuentran relacionados con la aparición de estas segundas neoplasias y tumores sucesivos a nivel de las VADS.

La siguiente tabla muestra la frecuencia de aparición de segunda, tercera y cuarta neoplasias localizadas a nivel de las VADS en función de variables epidemiológicas de los pacientes incluidos en el estudio.

		n total	2º tumor	3er tumor	4º tumor
Edad	<55	776	163 (17%)	36 (4%)	6 (0.6%)
	55-64	907	195 (18%)	29 (3%)	8 (0.7%)
	65-75	786	147 (16%)	23 (3%)	1 (0.1%)
	>75	313	47 (13%)	9 (3%)	0 (0%)
Sexo	Hombres	3088	530 (17%)	95 (3%)	14 (0.5%)
	Mujeres	246	22 (9%)	2 (1%)	1 (0.4%)
Tabaco	No	258	25 (10%)	3 (1%)	0 (0%)
	< 20 cig/día	521	87 (17%)	11 (2%)	0 (0%)
	≥ 20 cig/día	2555	440 (17%)	83 (3%)	15 (0.4%)
Alcohol	No	563	67 (12%)	11 (2%)	0 (0%)
	< 80 gr/día	1391	234 (17%)	33 (2%)	3 (0.2%)
	≥ 80 gr /día	1380	251 (18%)	53 (4%)	12 (0.4%)

Tabla 12. Frecuencia en la aparición de 2ª, 3ª y 4ª neoplasia en las VADS en función de las características de los pacientes incluidos en el estudio.

La tabla 13 muestra la frecuencia de aparición de segunda, tercera y cuartas neoplasias localizadas a nivel de las VADS en función de variables relacionadas con el tumor índice como son su localización, estadiaje y tipo de tratamiento utilizado.

		n total	2º tumor	3er tumor	4º tumor
Índice	Cavidad oral	415	74 (18%)	16 (4%)	3 (0.7%)
	Orofaringe	642	119 (19%)	28 (4%)	7 (1.1%)
	Hipofaringe	327	50 (15%)	9 (3%)	1 (0.3%)
	Laringe	1893	293 (16%)	40 (2%)	3 (0.2%)
	Simultáneos	57	16 (28%)	4 (7%)	1 (1.8%)
Estadio	I	832	137 (17%)	32 (4%)	5 (0.6%)
	II	579	120 (21%)	22 (4%)	4 (0.7%)
	III	860	153 (18%)	21 (2%)	3 (0.3%)
	IV	1063	142 (13%)	22 (2%)	3 (0.3%)
Trat.	Paliativo	187	22 (12%)	1 (0.5%)	0 (0%)
	Cirugía	407	93 (23%)	15 (4%)	3 (0.7%)
	RT	2124	329 (16%)	66 (3%)	11 (0.5%)
	Cir. + RT	616	108 (18%)	15 (2%)	1 (0.2%)
QT	No	1569	341 (18%)	63 (3%)	8 (0.4%)
	Sí	1213	211 (15%)	34 (2%)	7 (0.5%)

Tabla 13. Frecuencia en la aparición de 2ª, 3ª y 4ª neoplasia en las VADS en función de las características de los pacientes incluidos en el estudio.

Se llevó a cabo un estudio de las relaciones existentes entre las características epidemiológicas de los pacientes incluidos en el estudio y la aparición de una segunda neoplasia a nivel de las VADS (Tabla 14).

		n total	2º tumor	P*
Edad	<55	776	163 (17%)	0.16
	55-64	907	195 (18%)	
	65-75	786	147 (16%)	
	>75	313	47 (13%)	
Sexo	Hombres	3088	530 (17%)	0.001
	Mujeres	246	22 (9%)	
Tabaco	No	258	25 (10%)	0.008
	< 20 cig/día	521	87 (17%)	
	≥ 20 cig/día	2555	440 (17%)	
Alcohol	No	563	67 (12%)	0.003
	< 80 gr/día	1391	234 (17%)	
	≥ 80 gr /día	1380	251 (18%)	

* análisis univariante no 2ª neoplasia vs 2ª neoplasia

Tabla 14. Relación entre las características epidemiológicas de los pacientes incluidos en el estudio y la aparición de una segunda neoplasia a nivel de las VADS.

De acuerdo con los resultados del análisis univariante, las variables que se relacionaron de forma significativa con la aparición de una segunda neoplasia a nivel de las VADS fueron el sexo masculino (p 0.001), y los antecedentes en los consumos de tabaco (p 0.008) y alcohol (p 0.003) previos al diagnóstico del tumor índice.

Igualmente, se llevó a cabo un estudio de las relaciones existentes entre las características del tumor índice y la aparición de una segunda neoplasia a nivel de las VADS (Tabla 15).

		n total	2º tumor	P*
Índice	Cavidad oral	415	74 (18%)	0.05
	Orofaringe	642	119 (19%)	
	Hipofaringe	327	50 (15%)	
	Laringe	1893	293 (16%)	
	Simultáneos	57	16 (28%)	
Estadio	I	832	137 (17%)	0.001
	II	579	120 (21%)	
	III	860	153 (18%)	
	IV	1063	142 (13%)	
Trat.	Paliativo	187	22 (12%)	0.001
	Cirugía	407	93 (23%)	
	RT	2124	329 (16%)	
	Cir. + RT	616	108 (18%)	
QT	No	1569	341 (18%)	0.02
	Sí	1213	211 (15%)	

* análisis univariante no 2ª neoplasia vs 2ª neoplasia

Tabla 15. Relación entre las características correspondientes al tumor índice y la aparición de una segunda neoplasia a nivel de las VADS.

La totalidad de variables analizadas mostraron relación significativa con la aparición de segundas neoplasias es el estudio univariante. Así, los pacientes que presentaron varios carcinomas simultáneos como tumor índice, con estadios precoces (I-II), tratados con cirugía, y que no recibieron quimioterapia

mostraron una frecuencia más elevada de aparición de segundas neoplasias a nivel de las VADS.

Las tablas 16 y 17 muestran la relación existente entre las características epidemiológicas de los pacientes y las correspondientes al tumor índice y la aparición de una tercera neoplasia a nivel de las VADS.

		n total	3er tumor	P*
Edad	<55	776	36 (4%)	0.26
	55-64	907	29 (3%)	
	65-75	786	23 (3%)	
	>75	313	9 (3%)	
Sexo	Hombres	3088	95 (3%)	0.04
	Mujeres	246	2 (1%)	
Tabaco	No	258	3 (1%)	0.08
	< 20 cig/día	521	11 (2%)	
	≥ 20 cig/día	2555	83 (3%)	
Alcohol	No	563	11 (2%)	0.02
	< 80 gr/día	1391	33 (2%)	
	≥ 80 gr /día	1380	53 (4%)	

* análisis univariante no 3ª neoplasia vs 3ª neoplasia

Tabla 16. Relación entre las características epidemiológicas de los pacientes incluidos en el estudio y la aparición de una tercera neoplasia a nivel de las VADS.

		n total	3er tumor	P*
Índice	Cavidad oral	415	16 (4%)	0.007
	Orofaringe	642	28 (4%)	
	Hipofaringe	327	9 (3%)	
	Laringe	1893	40 (2%)	
	Simultáneos	57	4 (7%)	
Estadio	I	832	32 (4%)	0.05
	II	579	22 (4%)	
	III	860	21 (2%)	
	IV	1063	22 (2%)	
Trat.	Paliativo	187	1 (0.5%)	0.1
	Cirugía	407	15 (4%)	
	RT	2124	66 (3%)	
	Cir. + RT	616	15 (2%)	
QT	No	1569	63 (3%)	0.1
	Sí	1213	34 (2%)	

* análisis univariante no 3ª neoplasia vs 3ª neoplasia.

Tabla 17. Relación entre las características correspondientes al tumor índice y la aparición de una tercera neoplasia a nivel de las VADS.

En general, se mantuvieron las tendencias existentes entre las características de los pacientes y las correspondientes al tumor índice y la aparición de una segunda neoplasia, si bien de forma atenuada.

Dado el escaso número de pacientes que desarrollaron una cuarta neoplasia, no se llevó a cabo una valoración estadística entre la aparición de las cuartas neoplasias y las variables relacionadas con el tumor índice.

4. Localización de las segundas neoplasias y de los tumores sucesivos en VADS en función de la localización del tumor índice.

La siguiente tabla muestra la correspondencia entre la localización del tumor índice y la segunda neoplasia para los pacientes con segundas neoplasias a nivel de las VADS (se han excluido los pacientes con varios tumores simultáneos dado el escaso número de pacientes incluidos en ese grupo).

		Localización tumor índice				Total
		Cav. Oral	Orofaringe	Hipofaringe	Laringe	
2ª neoplasia	Pulmón	13 (17,6%)	31 (26,1%)	21 (42%)	161 (54,9%)	226 (42,2%)
	Esófago	5 (6,8%)	19 (16%)	8 (16%)	20 (6,8%)	52 (9,7%)
	CyC	56 (75,7%)	69 (58%)	21 (42%)	112 (38,2%)	258 (48,1%)
Total		74	119	50	293	536

Tabla 18. Localización de la segunda neoplasia en VADS, en función de la localización del tumor índice.

Existieron diferencias significativas en los patrones de localización de las segundas neoplasias en función de la localización del tumor índice ($P < 0.0001$).

Así, los pacientes con tumores índice localizados a nivel de la laringe contaron con una mayor tendencia a desarrollar segundas neoplasias a nivel pulmonar; los pacientes con tumores índice localizados a nivel de la cavidad oral tendieron a presentar segundas neoplasias de nuevo a nivel de las mucosas de cabeza y cuello; finalmente, los pacientes con carcinomas localizados en la faringe (oro-hipofaringe) no contaron con unas tendencias tan definidas, si bien fueron los pacientes que contaron con una mayor incidencia de aparición de segundas neoplasias a nivel del esófago.

La siguiente tabla muestra la correlación entre la localización del tumor índice y la tercera neoplasia.

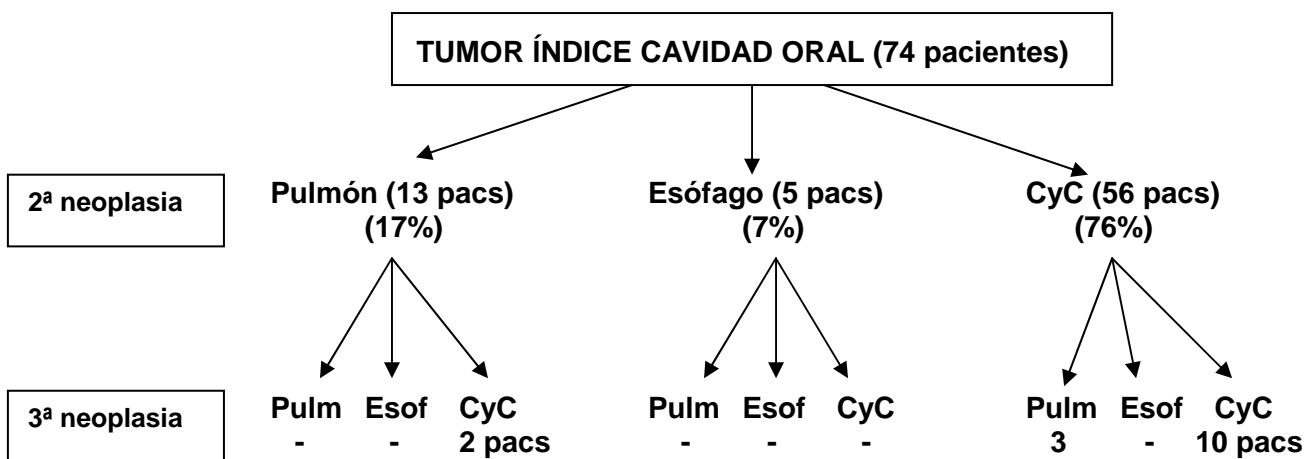
		Localización tumor índice				Total
		Cav. Oral	Orofaringe	Hipofaringe	Laringe	
3ª neoplasia	Pulmón	3 (20%)	7 (29,2%)	1 (12,5%)	13 (40,6%)	24 (30,3%)
	Esófago	0	4 (16,6%)	2 (25%)	4 (12,5%)	10 (12,7%)
	CyC	12 (80%)	13 (54,2%)	5 (62,5%)	15 (46,9%)	45 (57%)
Total		15	24	8	32	79

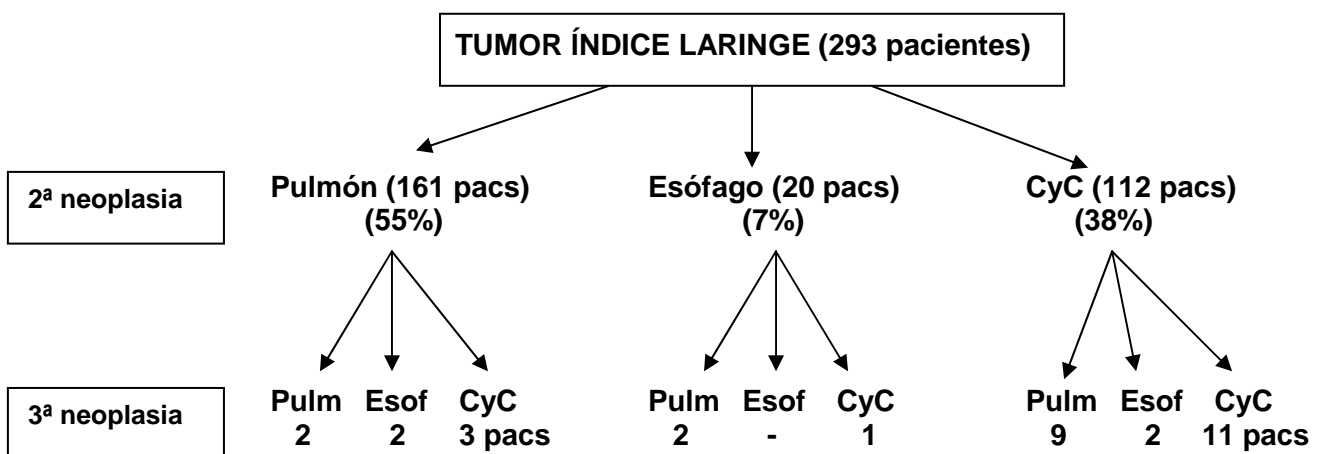
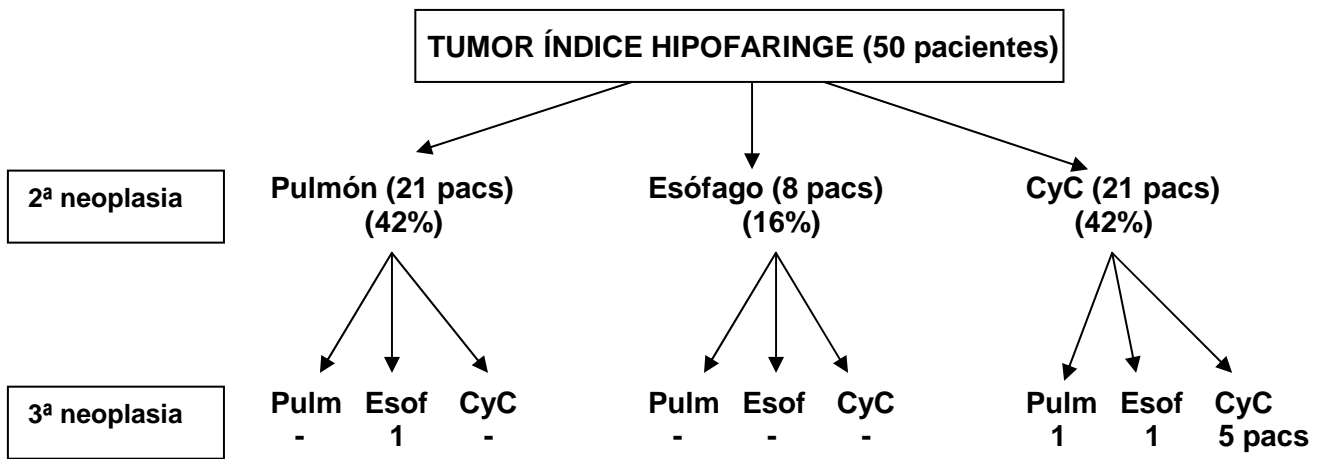
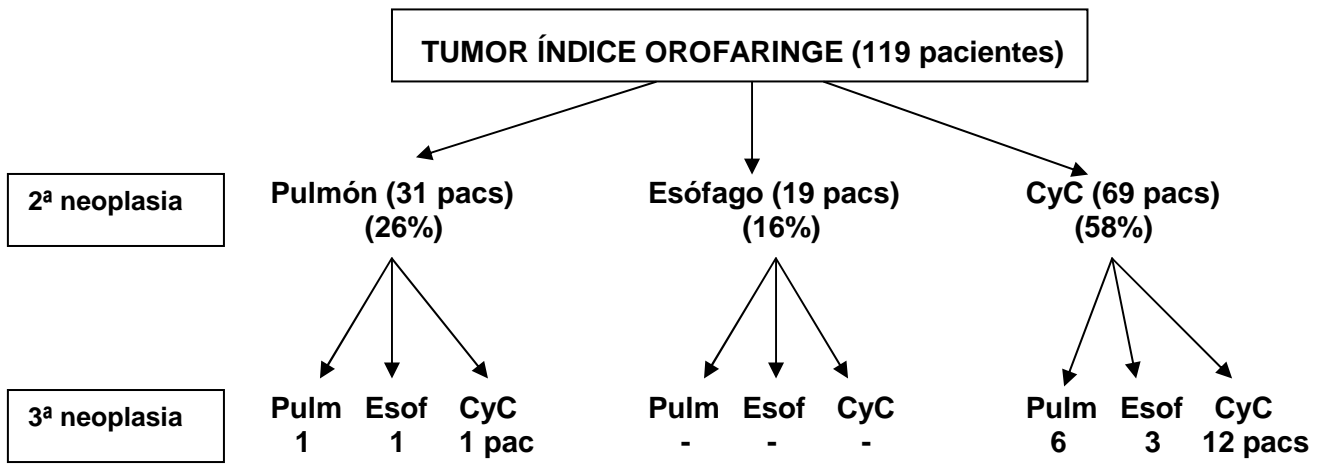
Tabla 19. Localización de la tercera neoplasia en VADS, en función de la localización del tumor índice.

En general se mantuvieron las tendencias señaladas en la relación entre las segundas neoplasias y sus correspondientes tumores índice, si bien en este caso no existieron diferencias significativas en la distribución de las terceras neoplasias en relación con los tumores índice ($p=0.2$).

Dado el escaso número de pacientes que desarrollaron una cuarta neoplasia, no se llevó a cabo un análisis de su relación respecto a la localización de los tumores índice.

Los siguientes organigramas, muestran la distribución de las segundas y terceras neoplasias localizadas en VADS, en función de la localización del tumor índice.





La gran mayoría de terceras neoplasias aparecieron en pacientes cuya segunda neoplasia se localizó a nivel de las mucosas de cabeza y cuello, posiblemente como consecuencia del mal pronóstico de los pacientes con segundas neoplasias en pulmón y esófago. Pudo apreciarse la tendencia a la aparición de las terceras neoplasias a nivel del pulmón en los pacientes en los cuales el tumor índice se localizaba en la laringe y que contaron con una segunda neoplasia en cabeza y cuello.

5. Supervivencia actuarial en relación a la aparición de segundas neoplasias y tumores sucesivos.

La supervivencia actuarial ajustada a los 5 años (muerte como consecuencia de tumor) para los pacientes que no contaron con una 2ª neoplasia fue del 61% (IC 95%: 59-63%). Para los pacientes que sólo sufrieron la aparición de una 2ª neoplasia, la supervivencia actuarial ajustada a los 5 años desde el momento del diagnóstico de la 2ª neoplasia fue del 27% (IC 95%: 23-31%). Para los pacientes que contaron con una 3ª neoplasia, la supervivencia actuarial ajustada a los 5 años desde el diagnóstico de la 3ª neoplasia fue de 21% (IC 95%: 12-31%). Finalmente, la supervivencia actuarial ajustada para los pacientes que sufrieron una 4ª neoplasia desde el diagnóstico de la 4ª neoplasia fue del 18% (IC 95%: 0-36%).

La figura de la siguiente página (Fig. 14), muestra las curvas de supervivencia actuarial ajustada de toda la serie, en función de la existencia de uno, dos, tres o cuatro tumores sucesivos.

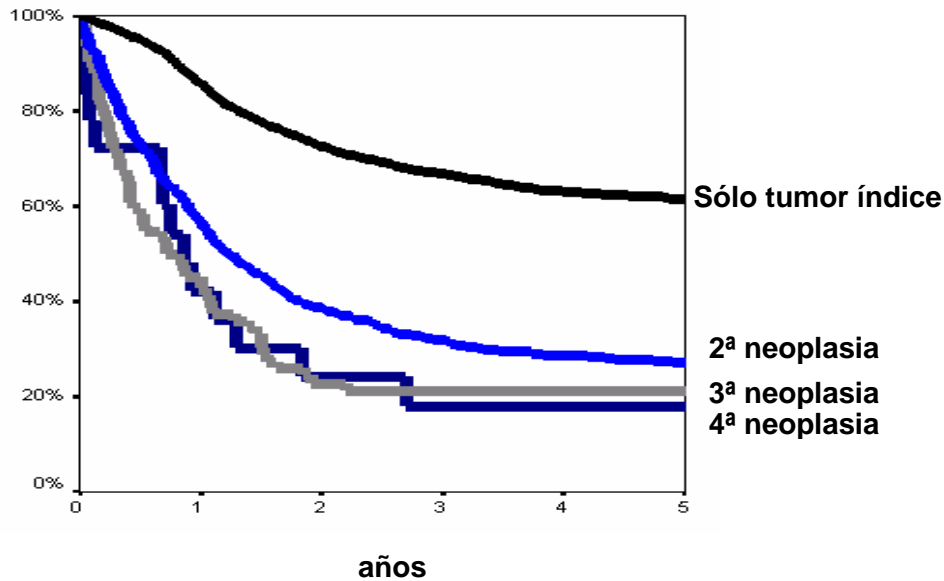


Fig. 14. Supervivencia actuarial ajustada de 3334 pacientes, en función de si trata del primer, segundo, tercer o cuarto tumor sucesivo.

Existieron diferencias significativas en la supervivencia entre los pacientes que desarrollaron un único tumor índice en cabeza y cuello (61%) y los pacientes que posteriormente desarrollaron una segunda neoplasia (27%) ($P < 0.00001$).

Después de contar con un tumor índice de cabeza y cuello, la supervivencia actuarial para los pacientes con sólo una segunda neoplasia (27%) fue significativamente más elevada que las correspondiente a los pacientes que además contaron con una tercera neoplasia (21%) ($P = 0.0087$). Finalmente, si bien la supervivencia correspondiente a los pacientes que desarrollaron una tercera neoplasia (21%) fue superior a la de los pacientes que contaron hasta con un cuarto tumor (18%), las diferencias en las curvas de supervivencia no alcanzaron significación estadística ($P = 0.9$).

Existieron diferencias significativas en la supervivencia en función de la localización de la 2ª, 3ª y 4ª neoplasias. La Fig. 15 muestra las curvas de supervivencia actuarial ajustada en función de la localización de la 2ª, la 3ª y la 4ª neoplasias.

No existieron diferencias notables en los valores de supervivencia entre las segundas, terceras y cuartas neoplasias, cuando las mismas aparecían localizadas a nivel de pulmón y esófago (neoplasias siempre con muy baja supervivencia), u otras localizaciones fuera de las vías aerodigestivas (suponen la localización con mejor pronóstico, sea como segunda, tercera o cuarta neoplasia). En cambio, claramente se objetiva como la supervivencia se va deteriorando a cada neoplasia sucesiva cuando la localización es cabeza y cuello (Fig. 16).

La supervivencia actuarial ajustada a los 5 años para los pacientes que sólo contaron con la aparición de un tumor índice de cabeza y cuello fue del 61% (IC 95%: 59-63%), cuando la 2ª neoplasia se localizaba a nivel de cabeza y cuello fue del 43% (IC 95%: 36-52%), para las 3ª neoplasias de cabeza y cuello descendió al 29% (IC 95%: 12-45%), y finalmente para las 4ª neoplasias localizadas en cabeza y cuello fue del 11% (IC 95%: 9-30%).

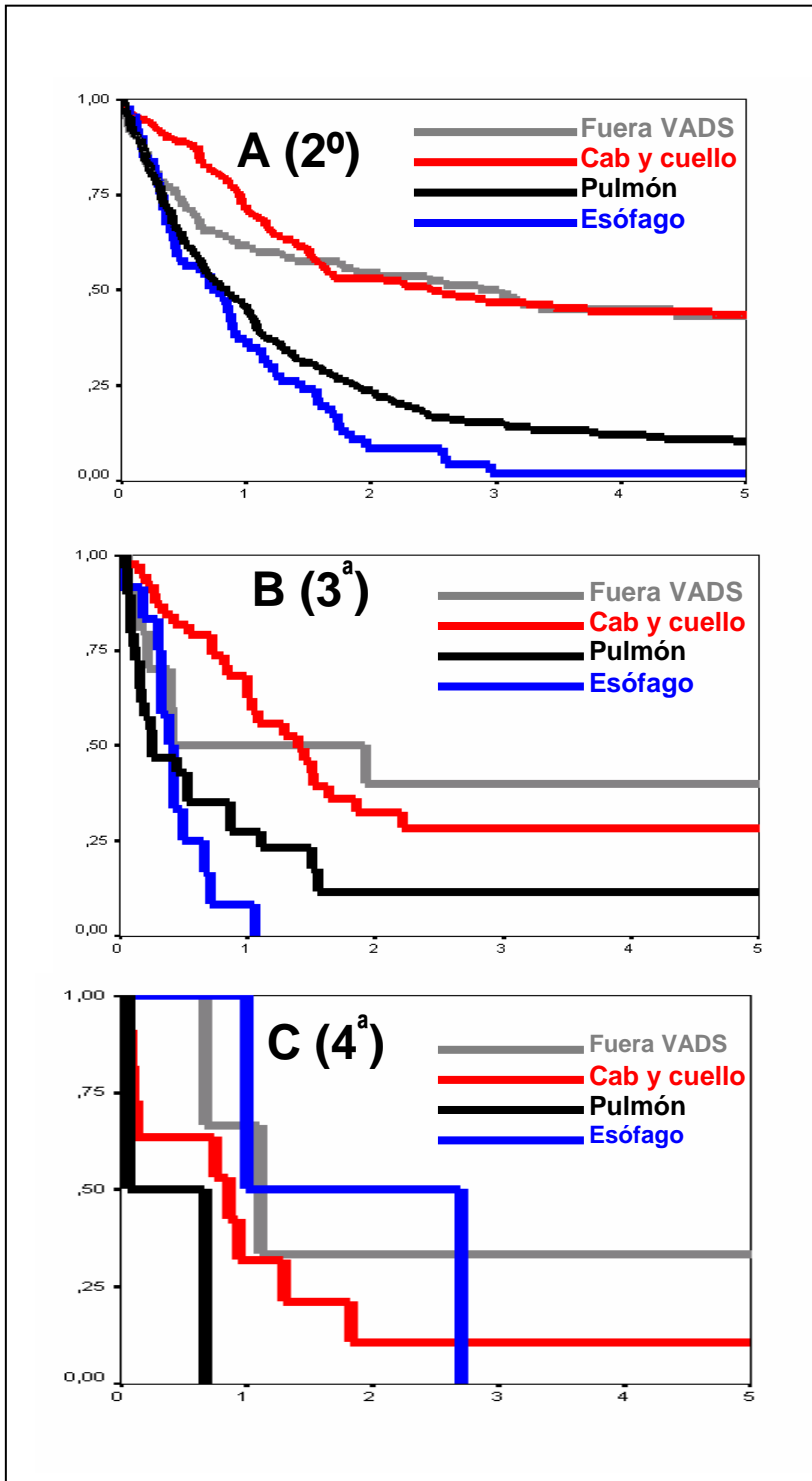


Fig. 15. Supervivencia actuarial ajustada en función de la localización de la segunda (A), tercera (B) y cuarta neoplasias (C) en pacientes con un tumor índice en cabeza y cuello.

La Fig. 16 muestra las curvas de supervivencia actuarial para los pacientes que sólo sufrieron la aparición del tumor índice en cabeza y cuello y para los pacientes con una 2ª, 3ª y 4ª neoplasias cuando las mismas aparecían a nivel de cabeza y cuello.

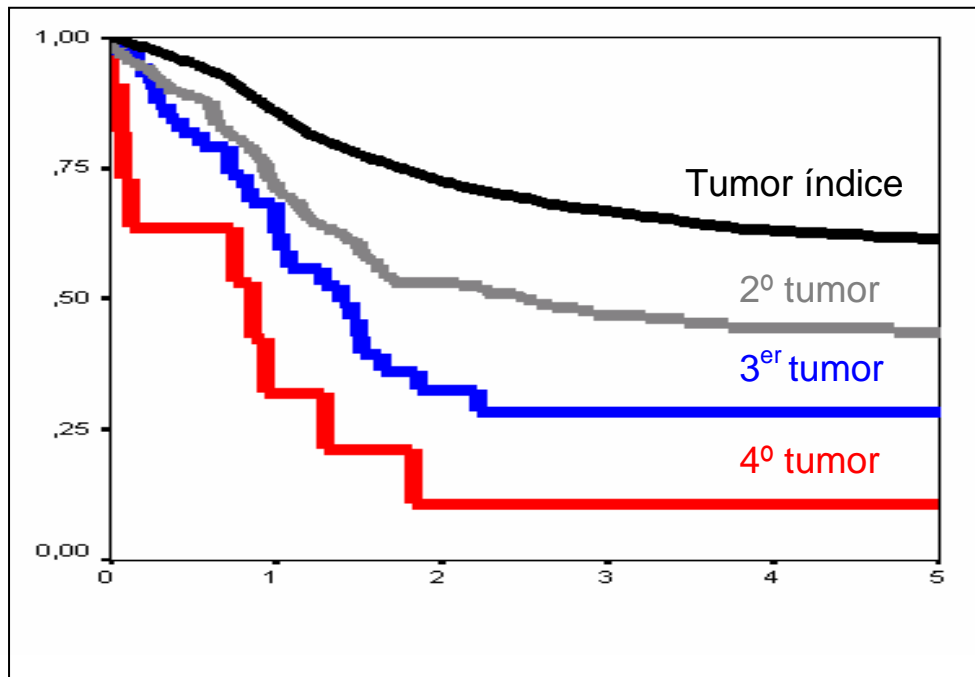


Fig. 16. Supervivencia actuarial ajustada para los sucesivos tumores de cabeza y cuello

Existieron diferencias significativas en la supervivencia ajustada entre el tumor índice y la segunda neoplasia de cabeza y cuello ($P=0.0001$), y entre la 2ª y 3ª neoplasias cuando estas se localizaban a nivel de cabeza y cuello ($P=0.04$). La diferencia en supervivencia entre la 3ª y 4ª neoplasias no alcanzó valores de significación estadística.

Finalmente, se analizó la supervivencia ajustada de los pacientes que sufrieron una segunda neoplasia en cabeza y cuello en función del tratamiento utilizado para el tumor índice.

La supervivencia actuarial ajustada para la 2ª neoplasia en el grupo de pacientes en los que el tratamiento del tumor índice no incluyó radioterapia fue del 56%, en tanto que para los pacientes en los que el tratamiento del tumor índice incluyó radioterapia fue del 39%. Existieron pues, diferencias significativas en la supervivencia para las segundas neoplasias localizadas en cabeza y cuello en función del tipo de tratamiento empleado en el tumor índice ($p=0.03$).

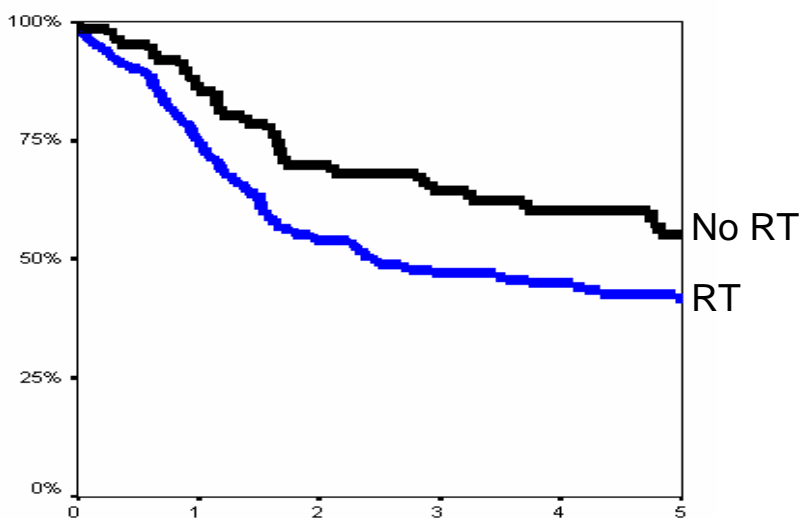


Fig. 17. Supervivencia actuarial para los pacientes que desarrollaron una segunda neoplasia a nivel de cabeza y cuello, en función del uso de radioterapia en el tratamiento del tumor índice.

DISCUSIÓN

Numerosos estudios han evaluado la aparición de segundas neoplasias en los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello. A pesar de algunos factores de sesgo en estos estudios, se han podido extraer algunas conclusiones respecto al comportamiento de estas neoplasias en pacientes afectos de carcinomas escamosos de cabeza y cuello.

Los principales factores de sesgo se basan en la definición de segundas neoplasias o segundos tumores primarios: algunos autores incluyen como sincrónicos los tumores simultáneos, otros¹⁴² alargan el periodo para considerar una segunda neoplasia metacrónica hasta a 40 meses desde el diagnóstico del tumor índice, otros autores¹³⁸ no consideran al nuevo tumor segunda neoplasia si no han pasado 4 años desde el diagnóstico del tumor índice, y algunos^{21,86} marcan una distancia mínima de 2 centímetros entre la localización original del tumor primario y la aparición de la segunda neoplasia para no considerarlo una recidiva.

No obstante, la mayoría de autores han utilizado las definiciones de Warren y Gates¹⁷⁹ y la clasificación de Moertel¹²⁴, tal y como se describen en la introducción.

Las principales conclusiones extraídas de dichos estudios indican que:

- los pacientes con un carcinoma escamoso de cabeza y cuello cuentan con un riesgo incrementado de sufrir la aparición de una segunda neoplasia; siendo este riesgo constante en el tiempo, y de entre el 2% y el 4% anual^{37, 100,106, 167}.

- el 70-80% de estas segundas neoplasias se localizan en el pulmón, esófago y de nuevo en las mucosas de cabeza y cuello^{33,37,63,76,103,162,167}.
- la aparición de una segunda neoplasia supone un deterioro significativo para la supervivencia de este grupo de pacientes^{37,68,76,103,106,182}.

Si bien algunos autores citan la posibilidad de aparición de nuevos tumores tras una segunda neoplasia^{76,100,110,172}, no existen en nuestro conocimiento estudios sistemáticos referidos a la aparición de nuevos tumores malignos en el grupo de pacientes que han sufrido la aparición de una segunda neoplasia tras un tumor índice de cabeza y cuello.

El Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Sant Pau, dispone desde 1985 de una base de datos, que recoge de forma prospectiva la información relevante de los pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello, incluyendo la aparición de nuevos tumores¹⁰⁵. A partir de dicha información prospectiva, nos planteamos el llevar a cabo este estudio del riesgo de aparición de terceras y cuartas neoplasias en los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello.

Incluimos en el estudio tan sólo a los pacientes con carcinomas escamosos de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe, localizaciones relacionadas epidemiológicamente con el tabaco y el alcohol, dado que se trata del grupo de pacientes que cuentan con un riesgo incrementado de sufrir la aparición de una segunda neoplasia¹⁰⁶.

De acuerdo con nuestros resultados, tras la aparición de un tumor índice en cabeza y cuello, los pacientes contaron con un riesgo anual del 3.8% de desarrollar una segunda neoplasia, y dicho riesgo se mantuvo constante a lo largo de la totalidad del periodo de seguimiento, de manera que a los 20 años de haber sido diagnosticado el tumor índice un 78% de los pacientes en riesgo habían desarrollado una segunda neoplasia. Un 77% de estas segundas neoplasias eran carcinomas de las vías aerodigestivas, lo que sumado a un 4% adicional de carcinomas vesicales, hace un total de 81% de segundos tumores en localizaciones relacionadas con el uso de tabaco y/o el alcohol.

Uno de los principales hallazgos de nuestro estudio fue que los pacientes que habían sufrido la aparición de una segunda neoplasia contaron con un riesgo incrementado de sufrir la aparición de un tercer tumor maligno, y que dicho riesgo se mantiene igualmente constante a lo largo de la totalidad del periodo de seguimiento. El riesgo de aparición de una tercera neoplasia puede cifrarse en un 6% anual, casi el doble que el presente para las segundas neoplasias. Por otro lado, las localizaciones de las terceras neoplasias mantuvieron igualmente una preferencia muy marcada por el tracto aerodigestivo, con un 88% de tumores localizados a dicho nivel.

Finalmente, los pacientes con una tercera neoplasia contaron con un riesgo de aparición de una cuarta neoplasia que se incrementó hasta un 7% anual, si bien en esta ocasión el número de pacientes y el periodo de seguimiento fueron más limitados. Al igual que sucedía en los casos anteriores, la mayoría las cuartas neoplasias fueron carcinomas de las vías aerodigestivas.

Llama la atención la existencia de un incremento significativo en el riesgo de aparición de las terceras y cuartas neoplasias, cifrado en un 6% y 7% respectivamente, respecto al riesgo de aparición de una segunda neoplasia, que en la mayoría de estudios se mantiene en el rango del 2-4%^{37,100,106,167}, y que en nuestro caso fue del 3.8%.

Aparentemente, los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello y que han sufrido la aparición de una segunda neoplasia, cuentan con un proceso de “aceleración” subyacente de los mecanismos carcinogénicos que conducen a la aparición de nuevos tumores malignos a nivel de las vías aerodigestivas, todo ello compatible con la teorías de la “mucosa condenada” y de los “campos de cancerización” propuestos por Slaughter¹⁵⁷ y actualizados por Braakhuis^{19,20,21}. Califano¹⁷³ propuso un modelo de progresión genética que ayuda a comprender estos conceptos.

De acuerdo con estas teorías, el efecto carcinogénico de ciertas sustancias contenidas en el tabaco y el alcohol, y que promovieron la aparición del primer carcinoma, también actuarían sobre el resto de mucosa que cubre el tracto aerodigestivo, promoviendo la aparición de nuevos carcinomas sobre esas mucosas. El concepto de los “campos de cancerización” supone la existencia de áreas de mucosa en las cuales las células epiteliales han adquirido una serie de alteraciones genéticas pre-malignas que se encuentran irrefutablemente ligadas a los procesos de carcinogénesis. Los cambios en el genoma condicionan la aparición de clones celulares con una ganancia en su capacidad de proliferación, produciéndose una expansión de estos clones que

van sustituyendo a la mucosa normal adyacente. Se crean así áreas más o menos extensas de mucosa genéticamente alterada que cuentan con unas alteraciones genéticas comunes que la dotan de capacidad pre-maligna. La adquisición adicional de alteraciones en el genoma sobre estas áreas susceptibles condiciona la aparición de una neoplasia infiltrante.

Braakhuis²¹ introdujo los conceptos de “segundos tumores primarios” y “segundos tumores de campo”, en función de si las segundas neoplasias se desarrollaban de manera independiente al tumor índice, o bien se desarrollaban desde células premalignas del campo de cancerización, derivadas de un mismo origen clonal que las que provocaron el tumor índice.

El proceso de aceleración en la aparición de nuevas neoplasias en los pacientes que han sufrido una segunda neoplasia tras un tumor índice en cabeza y cuello podría estar justificado a diferentes niveles.

En primer lugar, la aparición de una segunda neoplasia tras un carcinoma de cabeza y cuello se relaciona con la exposición a los carcinógenos que promueven este tipo de tumores como son el tabaco y el alcohol.

Por una parte, existen estudios que indican la existencia de una relación entre la intensidad en el uso de tabaco y alcohol previa al diagnóstico del tumor índice y el riesgo de aparición de una segunda neoplasia^{33,47,48,78,106}. Por otro lado, tumores de localizaciones no relacionadas epidemiológicamente con el consumo de tabaco y alcohol (fosa nasal, senos paranasales y nasofaringe), no presentan un riesgo incrementado de padecer segundos tumores primarios⁹.

Los resultados de un estudio prospectivo llevado a cabo por Do y cols⁴⁹ indican una relación significativa entre la persistencia en el uso del tabaco y alcohol tras el diagnóstico y tratamiento de un tumor índice en cabeza y cuello y la aparición de una segunda neoplasia. Nosotros también podemos corroborar estos resultados en un estudio reciente¹⁰⁹, donde determinamos que los pacientes que continúan expuestos a carcinógenos después del tratamiento de su tumor índice, tienen un riesgo más elevado de presentar una segunda neoplasia que los pacientes que abandonaron los hábitos tóxicos.

Es posible que la población que sufre la aparición de una segunda neoplasia tras el tumor índice incluya a un grupo de pacientes con un mayor nivel de exposición a carcinógenos, ya sea previo al diagnóstico del tumor índice o como consecuencia de una persistencia en el consumo de tóxicos tras su diagnóstico y tratamiento. Este incremento en la exposición, que podría justificar la aparición de la segunda neoplasia, continuaría ejerciendo su influencia en el caso de que el paciente consiguiese sobrevivir a la misma, y justificaría igualmente el riesgo de aparición de nuevos tumores sucesivos.

En segundo lugar, ante un mismo nivel de exposición a carcinógenos, no todos los individuos cuentan con el mismo riesgo de desarrollar un tumor a nivel del tracto aerodigestivo. Existe una variabilidad individual en la capacidad de reparación de los daños genéticos inducidos por los carcinógenos, que serán en último término los responsables de la aparición del tumor maligno, tal como se expuso en la Introducción.

Es probable que los pacientes que desarrollan una segunda neoplasia en las vías aerodigestivas tras un tumor índice en cabeza y cuello constituyan un grupo seleccionado de pacientes, caracterizado por un mayor nivel de exposición a carcinógenos y una mayor susceptibilidad individual a la acción de los mismos. Estos factores, que facilitan la aparición de la segunda neoplasia, continuarían actuando en caso de que el paciente consiga superar este segundo tumor, y justificarían el incremento en el riesgo de aparición de las terceras y cuartas neoplasias en este grupo de pacientes.

Aplicando los últimos avances en el conocimiento de la carcinogénesis de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello^{18,21,25,164}, no sorprende que el incremento en el riesgo de aparición de tumores sucesivos sea cada vez más elevado, ya que el área de mucosa con alteraciones moleculares, genéticas e histopatológicas tendería a incrementarse con el paso del tiempo, y por tanto la probabilidad de desarrollar una nueva neoplasia sería cada vez más elevada.

Otro aspecto a destacar de los resultados obtenidos con nuestro estudio, hace referencia a la supervivencia tras la aparición de neoplasias sucesivas después del diagnóstico del tumor índice. Existe coincidencia en señalar que la aparición de segundas neoplasias supone un deterioro significativo en la supervivencia para los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello^{21,33,37,45,63,68,77,86,100,103,106,110,111,118,129,136,154,182}. Para los pacientes con tumores con estadios iniciales, la mortalidad atribuible a las segundas neoplasias es incluso superior a la derivada del propio tumor índice^{65,108}.

Las razones del empeoramiento del pronóstico pueden ser varias, por un lado el mal pronóstico de los tumores de pulmón u esófago, por otro el acumulo de mortalidad que supone la existencia de tumores sucesivos, y por último, el hecho de que el tratamiento del tumor índice puede dificultar la terapia del segundo tumor, especialmente cuando el mismo aparece de nuevo a nivel de cabeza y cuello.

De acuerdo con nuestros resultados, la supervivencia actuarial ajustada a 5 años de los pacientes que no presentaron una segunda neoplasia fue del 61%, respecto al 27% de los que sí la presentaron ($p < 0.00001$).

No existen, en cambio, referencias respecto a la supervivencia en los pacientes que presentan terceras y cuartas neoplasias. En nuestro estudio, para los pacientes que contaron con una tercera neoplasia, la supervivencia actuarial ajustada a 5 años fue del 21% ($p < 0.0087$), mientras que para los que sufrieron una cuarta neoplasia fue del 18% ($p = 0.9$). Resulta destacable el alto grado de significación estadística en las diferencias de supervivencia entre los pacientes diagnosticados solamente del tumor índice, los afectos de segundas neoplasias y los que presentaron la tercera neoplasia.

Además, el pronóstico de la segunda neoplasia depende en gran medida de su localización, siendo peor para los pacientes con una segunda neoplasia localizada a nivel de pulmón o esófago que para los pacientes con una segunda neoplasia localizada fuera de las vías aerodigestivas o de nuevo a nivel de cabeza y cuello^{86,100,106,111,172}.

En nuestra serie, las neoplasias sucesivas se localizan más frecuentemente en cabeza y cuello (37% de las segundas neoplasias, 50% de las terceras y 61% de las cuartas), pulmón (32%, 27% y 11% respectivamente) y fuera de las VADS (19%, 8% y 11% respectivamente). Destaca la tendencia al incremento del porcentaje de pacientes que presentan los tumores sucesivos en cabeza y cuello, probablemente debido a las teorías genéticas de los campos de cancerización y al pobre pronóstico de tumores como pulmón y esófago, que impide que estos pacientes presenten otros tumores posteriormente.

Estos resultados son concordantes con la mayoría de autores^{16,76,86,87,101,106,132,167}, aunque en algunas series^{45,65,118,129,178}, la localización pulmonar aparece como la mas frecuente.

En total, un 79% de los pacientes diagnosticados de una neoplasia tras el tumor índice, eran carcinomas de las vías aerodigestivas superiores (cabeza y cuello, pulmón y esófago), y un 4% más de vejiga urinaria (localización relacionada con el consumo de tabaco). Por otro lado, en nuestra serie, los pacientes con tumores índice laríngeos contaron con una mayor tendencia a desarrollar segundas neoplasias a nivel pulmonar, los pacientes con tumores localizados en cavidad oral tendieron a presentar segundas neoplasias de nuevo en cabeza y cuello y los pacientes con tumores índice faríngeos fueron los que presentaron la mayor incidencia de aparición de segundas neoplasias a nivel del esófago.

Cuando analizamos las terceras neoplasias, se mantuvieron las tendencias señaladas en la relación entre las segundas neoplasias y sus correspondientes tumores índice, aunque sin alcanzar una significación estadística, posiblemente debido a la disminución en el tamaño de la población.

De acuerdo con los resultados obtenidos en nuestro estudio, los tumores de pulmón y esófago contaron con mal pronóstico, independientemente de la cronología en su momento de aparición. Por otra parte, no existieron diferencias notables en el pronóstico de los tumores fuera de las vías aerodigestivas, sean como segunda, tercera o cuarta neoplasia.

El hallazgo más interesante hace referencia al pronóstico de los tumores sucesivos localizados en las mucosas de cabeza y cuello. Según los resultados obtenidos, se produjo un deterioro progresivo en la supervivencia de los tumores sucesivos localizados en cabeza y cuello, con una disminución de un 15-20% de la supervivencia actuarial ajustada a 5 años, correspondiente a la aparición de cada tumor sucesivo. Es probable que una parte importante de este deterioro en la supervivencia sea consecuencia de una limitación en las posibilidades terapéuticas en el tratamiento de las neoplasias sucesivas, tal como indicaría el hecho de que las segundas neoplasias en cabeza y cuello de pacientes en los cuales el tumor índice recibió tratamiento con radioterapia cuentan con un peor pronóstico. En relación a las segundas neoplasias localizadas en cabeza y cuello, algunos autores señalan que el pronóstico para las segundas neoplasias es peor que el correspondiente al tumor índice, especialmente en los casos en los que el tumor índice recibió tratamiento con

radioterapia^{6,50,142}. En nuestra serie sí observamos una menor supervivencia en los pacientes diagnosticados de segundas neoplasias y que habían sido tratados del tumor índice con radioterapia, de manera significativa ($p < 0.003$).

De todas formas, dado que no disponemos de datos referentes al estadiaje de las segundas, terceras y cuartas neoplasias, no podemos descartar que la disminución en la supervivencia sea consecuencia de una mayor extensión de los tumores sucesivos.

No existen datos referentes al pronóstico correspondiente a las terceras o cuartas neoplasias en pacientes irradiados tras un tumor índice en cabeza y cuello. En nuestro estudio, el análisis de la supervivencia de los pacientes diagnosticados de terceras neoplasias en función de si el tratamiento del tumor índice incluyó o no radioterapia no aporta diferencias estadísticamente significativas.

Existe controversia en la literatura respecto al papel de la radioterapia en relación al riesgo de aparición de las segundas neoplasias a nivel de cabeza y cuello. Mientras algunos autores^{119,129,161} refieren que el tratamiento con radioterapia del tumor índice disminuye la incidencia de segundas neoplasias, otros^{37,55} no hallan diferencias en la incidencia y, finalmente, otros^{29,95,181} presentan series donde hallaron un incremento en el desarrollo de segundas neoplasias en los pacientes en los que el tumor índice se trató con radioterapia.

La siguiente figura (Fig. 18) muestra la incidencia de segundas neoplasias en cabeza y cuello en nuestra serie, en función de si el tratamiento del tumor índice incluyó o no radioterapia. Como puede observarse, la utilización de la radioterapia como tratamiento del tumor índice disminuyó el riesgo de aparición de segundas neoplasias en cabeza y cuello ($p=0,003$).

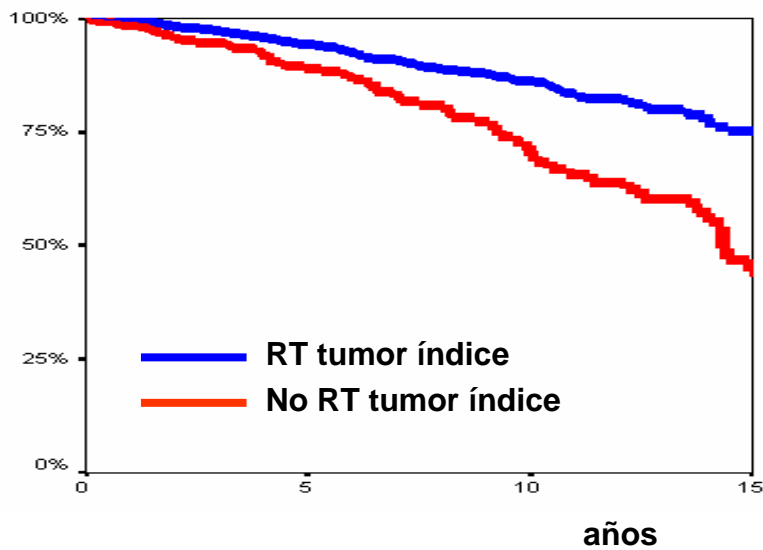


Fig. 18. Incidencia de segundas neoplasias en cabeza y cuello, en función de si el tratamiento del tumor índice incluyó o no radioterapia.

Por tanto, y según nuestros resultados, los pacientes en los que el tratamiento del tumor índice incluyó radioterapia poseen menos riesgo de presentar una segunda neoplasia en cabeza y cuello. En cambio, si la presentan, tendrán una supervivencia peor que los pacientes no irradiados.

CONCLUSIONES

1.- El riesgo de aparición de una segunda neoplasia para los pacientes tras el diagnóstico de una tumor índice en cabeza y cuello fue del 3.8% anual. Para los pacientes que sufrieron un segundo tumor, el riesgo de aparición de una tercera neoplasia se incrementó de forma significativa, alcanzando el 6% anual. Finalmente, para los pacientes que contaron con una tercera neoplasia, el riesgo de aparición de una cuarta neoplasia fue del 7% anual. El incremento en el riesgo de aparición de tumores sucesivos para los pacientes que sufrieron la aparición de una segunda neoplasia supone una aceleración de los mecanismos de carcinogénesis en este grupo de pacientes.

2.- Un 79% del total de los tumores diagnosticados tras el tumor índice eran carcinomas de las vías aerodigestivas, incluyendo carcinomas de pulmón, esófago y cabeza y cuello. Un 4% adicional se localizó en la vejiga urinaria, localización clásicamente relacionada con el consumo de tabaco. La localización más frecuente de las neoplasias sucesivas en nuestra serie fue en cabeza y cuello, seguida del pulmón, tumores localizados fuera de las vías aerodigestivas, y el esófago. Esta distribución fue similar independientemente de que se tratase de segundas, terceras o cuartas neoplasias, si bien se incrementó en cada neoplasia sucesiva el porcentaje de pacientes que presentaron el tumor localizado en cabeza y cuello.

3.- Si analizamos la localización de las segundas neoplasias en función de la localización del tumor índice, observamos que si éste se localizaba en laringe, la localización mas frecuente de aparición de la segunda neoplasia fue el

pulmón; si el tumor índice se localizaba en cavidad oral, la segunda neoplasia se localizó de forma preferente en las mucosas de cabeza y cuello. Los pacientes con un tumor índice localizado en la oro-hipofaringe fueron los que presentaron una mayor incidencia de segundas neoplasias en el esófago. Las terceras y cuartas neoplasias mantuvieron unos patrones de distribución en relación a la localización del tumor índice similares.

4.- De acuerdo con los resultados del análisis univariante, las variables epidemiológicas que se relacionaron de forma significativa con la aparición de segundas y terceras neoplasias en las vías aerodigestivas fueron, el sexo masculino, y los antecedentes en los consumos de tabaco y alcohol previos al diagnóstico del tumor índice. Respecto a las características del tumor índice, el análisis univariante mostró que los pacientes que presentaron varios carcinomas simultáneos como tumor índice, con estadios precoces (I-II), tratados con cirugía y que no recibieron tratamiento con quimioterapia contaron con una frecuencia más elevada de aparición de segundas y terceras neoplasias en las vías aerodigestivas.

5.- La aparición de tumores sucesivos fue uno de los factores que limitó la supervivencia final de los pacientes diagnosticados de un carcinoma de cabeza y cuello. La supervivencia actuarial ajustada a 5 años para los pacientes que no contaron con una segunda neoplasia fue del 61%, mientras que fue del 27% para los que sí la sufrieron. Para los pacientes que contaron con una tercera neoplasia la supervivencia actuarial ajustada a 5 años fue del 21%, y de un 18% para los que contaron con una cuarta neoplasia.

6.- No existieron diferencias notables en los valores de supervivencia entre las segundas, terceras y cuartas neoplasias, cuando las mismas aparecían localizadas a nivel de pulmón y esófago (neoplasias siempre con muy baja supervivencia), o en localizaciones fuera de las vías aerodigestivas. Por el contrario, en el caso de que los tumores se localizasen a nivel de cabeza y cuello apareció una disminución de un 15-20% en la supervivencia con cada tumor sucesivo. La supervivencia actuarial ajustada a los 5 años para los pacientes que sólo contaron con la aparición de un tumor índice de cabeza y cuello fue del 61%, cuando la 2ª neoplasia se localizaba a nivel de cabeza y cuello fue del 43%, para las 3ª neoplasias de cabeza y cuello descendió al 29%, y finalmente para las 4ª neoplasias localizadas en cabeza y cuello fue del 11%.

BIBLIOGRAFIA

1. Abou-Elhamd KEA, Habib TN. The role of chromosomal aberrations in premalignant and malignant lesions in head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:203-7.
2. Actualització de les indicacions de la PET en oncologia amb cobertura pública a Catalunya. Informatiu. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. 2004;32:3-5.
3. Albright JT, Karpati R, Topham AK, Spiegel JR, Sataloff RT. Second malignant neoplasms in patients under 40 years of age with laryngeal cancer. *Laryngoscope* 2001;111:563-7.
4. Alvarez Marcos CA, Llorente Pendas JL, Franco Gutierrez V, Hermsen MAJA, Cuesta Albalad MP, Fernandez Espina H, Suarez Nieto C. Segundos tumores primarios en el cancer escamoso de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006;57:462-6.
5. Alvarez Perez RM, Borrego Dorado I, Vazquez Albertino R, et al. Evaluación de la eficacia y el impacto clínico de la tomografía de emisión de positrones (PET) con 18F fluorodesoxiglucosa (FDG) en pacientes con sospecha de recurrencia de carcinoma de laringe. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006;57:134-9.
6. Barbone F, Franceschi S, Talamini R, et al. A follow-up study of determinants of second tumor and metastasis among subjects with cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. *J Clin Epidemiol* 1996;49:367-72.
7. Bedi GC, Westra WH, Gabrielson E, Koch W, Sidransky D. Multiple head and neck tumors: evidence for a common clonal origin. *Cancer Res* 1996;56:2484-7.
8. Benner SE, Pajak TF, Lippman SM, Earley C, Hong WK. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck: long-term follow-up. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:140-1.
9. Berg JW, Schottenfeld D, Ritter F. Incidence of multiple primary cancers. III. Cancers of the respiratory and upper digestive system as multiple primary cancers. *J Natl Cancer Inst* 1970;44:263-74.
10. Bertrand D, Righini C, Ferretti G, Brambilla C, Moro-Sibilot D. Early diagnosis of bronchial carcinoma after head and neck cancer. *Rev Mal Respir* 2008;25:559-68.
11. Bianchini C, Ciorba A, Pelucchi S, Piva R. Head and neck cancer: the possible role of stem cells. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:17-20.

12. Billroth T. Die allgemeine chirurgische pathologie und therapie in 51 varessungen: ein handbuch fur studirende und artze. Berlin: G Riemer, 1889:908.
13. Bolla M, Lefur R, Ton Van J et al. Prevention of second primary tumors with etretinate in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. Results of a multicentric double-blind randomized study. *Eur J Cancer* 1994;30A:767-72.
14. Bongers V, Braakhuis BJM, Tobi H, Lubsen H, Snow GB. The relation between cancer incidence among relatives and the occurrence of multiple primary carcinomas following head and neck cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:595-8.
15. Bongers V, Snow GB, de Vries N et al. Second primary head and neck squamous cell carcinoma predicted by the glutathione S-transferase expression in healthy tissue in the direct vicinity of the first tumor. *Lab Invest* 1995;73:503-10.
16. Boysen M, Loven JÖ. Second malignant neoplasm in patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Acta Oncol* 1993; 32:283-8.
17. Braakhuis BJ, Snijders PJ, Keune WJ et al. Genetic patterns in head and neck cancers that contain or lack transcriptionally active human papillomavirus. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:998-1006.
18. Braakhuis BJM, Brakenhoff RH, Leemans CR. Second field tumors: a new opportunity for cancer prevention? *The Oncologist* 2005;10:493-500.
19. Braakhuis BJM, Leemans CR, Brakenhoff RH. Expanding fields of genetically altered cells in head and neck squamous carcinogenesis. *Sem Cancer Biol* 2005;15:113-20.
20. Braakhuis BJM, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res* 2003;63:1727-30.
21. Braakhuis BJM, Tabor MP, Leemans CR, Van Der Waal I, Snow GB, Brakenhoff RH. Second primary tumors and field cancerization in oral and oropharyngeal cancer: molecular techniques provide new insights and definitions. *Head Neck* 2002;24:198-206.
22. Brennan JA, Boyle J, Koch WM et al. Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1995;332:712-17.
23. Buckley JG, Ferlito A, Shaha AR, Rinaldo A. The treatment of distant metastases in head and neck cancer – present and future. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2001;63:259-64.

24. Califano J, Leong PL, Koch WM, Eisenberger CF, Sidransky D, Westra W. Second esophageal tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma: an assessment of clonal relationships. *Clin Cancer Res* 1999;5:1862-67.
25. Califano J, van der Riet P, Westra W et al. Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization. *Cancer Res* 1996;56:2488-92.
26. Callender T, El-Naggar AK, Lee MS et al. PRAD-1 (CCND1)/cyclin D1 oncogene amplification in primary head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 1994;74:152-8.
27. Cannon CR. Hypothyroidism in head and neck cancer patients: experimental and clinical observations. *Laryngoscope* 1994;104 (Suppl 66):1-21.
28. Carey T. Field cancerization: are multiples primaries monoclonal or polyclonal? *Ann Med* 1996;28:183-8.
29. Castigliano G. Influence of continued smoking on the incidence of second primary cancers involving mouth, pharynx and larynx. *JADA* 1968;77:580-5.
30. Chan G, Boyle JO, Yang EK, et al. Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res* 1999;59:991-4.
31. Cheng KC, Loeb LA. Genomic instability and tumor progression: mechanistic considerations. *Adv Cancer Res* 1993;60:121-56.
32. Chiara Romero, MD. Aspectos generales de la biología molecular del cáncer. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006;57 Supl1:2-17.
33. Cianfriglia F, Di Gregorio DA, Manieri A. Multiple primary tumours in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 1999;35:157-63.
34. Cloos J, Nieuwenhuis EJC, Boomsma DI, Kuik DJ, van der Sterre MLT, Arwert F, Snow GB, Braakhuis BJM. Inherited susceptibility to bleomycin-induced chromatid breaks in cultured peripheral blood lymphocytes. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1125-30.
35. Cloos J, Spitz MR, Schantz SP, et al. Genetic susceptibility to head and neck squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:530-5.
36. Cohn AM, Peppard SB. Multiple primary malignant tumors of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 1980;1:411-7.

37. Cooper JS, Pajak TF, Rubin P, Tupchong L, Brady LW, Leible SA, Laramore GE, Marcial VA, Davis LW, Cox JD. Second malignancies in patients who have head and neck cancer: incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1989;17:449-56.
38. Davidson J, Gilbert R, Irish J et al. The role of panendoscopy in the management of mucosal head and neck malignancy. A prospective evaluation. *Head Neck* 2000;22:449-55.
39. Day GL, Blot WJ, Shore RE et al. Second cancers following oral and pharyngeal cancers: role of tobacco and alcohol. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:131-7.
40. de Visscher AVM, Manni JJ. Routine long-term follow-up in patients treated with curative intent for squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx, and oral cavity. Does it make sense? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120:934-9.
41. de Vries N, van der Waal I, Snow GB. Multiple primary tumours in oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986;15:85-7.
42. de Vries N. Second primary tumours in laryngeal cancer. *Acta Oto-Rhino-Laryngologica Belg* 1992;46:153-9.
43. Decker J, Goldstein JC. Risk factors in head and neck cancer. *N Engl J Med* 1982;306:1151-5.
44. Deleyiannis FWB, Thomas DB. Risk of lung cancer among patients with head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116:630-6.
45. Dhooge IJ, De Vos M, Van Cauwenberge PB. Multiple primary malignant tumors in patients with head and neck cancer: results of a prospective study and future perspectives. *Laryngoscope* 1998; 108:250-6.
46. Dietl B, Marienhagen J, Kühnel T, Schreyer A, Kölbl O. The impact of FDG-PET/CT on the management of head and neck tumors: the radiotherapist's perspective. *Oral Oncol* 2008;44:504-8.
47. Dikshit RP, Boffetta P, Bouchardy C, Merletti F, Crosignani P, Cuchi T, Ardanaz E, Brennan P. Risk factors for development of second primary tumors among men after laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. A multicentric European study. *Cancer* 2005;103:2326-33.
48. Do KA, Johnson MM, Doherty DA, Lee JJ, Wu XF, Dong Q, Hong WK, Khuri FR, Fu KK, Spitz MR. Second primary tumors in patients with upper aerodigestive tract cancers: joint effects of smoking and alcohol (United States). *Cancer Causes Control* 2003;14:131-8.

49. Do KA, Johnson MM, Lee JJ, Wu XF, Dong Q, Hong WK, Khuri FR, Spitz MR. Longitudinal study of smoking patterns in relation to the development of smoking-related secondary primary tumors in patients with upper aerodigestive tract malignancies. *Cancer* 2004;101:2837-42.
50. Dolan R, Vaughan C, Fuleihan N. Metachronous cancer: prognostic factors including prior irradiation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119:619-23.
51. Dona i Tabac. Informe técnico sobre el hábito tabáquico femenino en Cataluña. Edita: Dirección General de Salud Pública. 1ª edición: Barcelona. Marzo 2001.
52. Epstein E. Multiple malignant neoplasm in the air and food passages. *Cancer* 1958;11:326-31.
53. Epstein JB, Feldman R, Dolor RJ, Porter SR. The utility of tolonium chloride rinse in the diagnosis of recurrent or second primary cancers in patients with prior upper aerodigestive tract cancer. *Head Neck*. 2003 Nov;25(11):911-21.
54. Epstein SS, Payne PW and Saw HJ. Multiple primary malignant neoplasms in the air and upper food passages: A statistical review. *Cancer* 1960;13:137-45.
55. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP. Synchronous and metachronous squamous cell carcinomas of the head and neck mucosal sites. *J Clin Oncol*. 2001;5:1358-1362.
56. Escher A, Piotet E, Waridel F, Iggo R, Monnier P. p53 mutation in histologically normal mucosa of the aero-digestive tract is not a marker of increased risk for second primary carcinoma in head and neck cancer patients. Aceptado en *Eur Arch Otorhinolaryngol*. Pendiente de publicación.
57. Esposito E, Bevilacqua L, Guadagno MT. Multiple primary malignant neoplasm in patients with laryngeal carcinoma. *J Surg Oncol* 2000;74:83-86.
58. Feng L, Wang Z. Chemopreventive effect of celecoxib in oral precancers and cancers. *Laryngoscope* 2006;116:1842-5.
59. Field JK. Genomic instability in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Anticancer Res* 1996;16:2421-31.
60. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med* 1986;28:746-50.

61. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Medical progress-head and neck cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1890-900.
62. Franco E. Multiple cancers of the upper aero-digestive tract: the challenge of risk factor identification. *Cancer Letters* 1991;60:1-8.
63. Franco EL, Kowalski LP, Kanda JL. Risk factors for second cancers of the upper respiratory and digestive systems: a case-control study. *J. Clin Epidemiol* 1991;44:615-25.
64. Frielander PL. Genomic instability in head and neck cancer patients. *Head Neck* 2001;8:683-91.
65. Fujita M, Rudoltz MS, Canady DJ, Patel P, Machtay M, Pittard MQ, Mohiuddin M, Regine WF. Second malignant neoplasia in patients with T1 glottic cancer treated with radiation. *Laryngoscope* 1998;108:1853-5.
66. Gal TJ, Huang WY, Chen C, Hayes RB, Schwartz SM. DNA repair gene polymorphisms and risk of second primary neoplasms and mortality in oral cancer patients. *Laryngoscope* 2005;115:2221-31.
67. Gallo O, Bianchi S, Giovannucci-Uzzielli, Santoro R, Lenzi S, Salimbeni C, Abbruzzese M, Alajmo E. P53 oncoprotein overexpression correlates with mutagen-induced chromosome fragility in head and neck cancer patients with multiple malignancies. *Br J Cancer* 1995;71:1008-12.
68. Gao X, Fisher SG, Mohideen N, Emami B. Second primary cancers in patients with laryngeal cancer: a population-based study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003;56:427-35.
69. Garces YI, Schroeder DR, Nirelli LM, et al. Second primary tumors following tobacco dependence treatments among head and neck cancer patients. *Am J Clin Oncol* 2007;30:531-9.
70. Garcia Cantos MD, De Mier Morales MM, Delgado Balufo D, Marquez Garcia-Salazar MM, Jaen Olazolo J, Porrás Alonso E, et al. Múltiples primarios en vías aerodigestivas superiores, esófago y pulmón. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2000;51:154-9.
71. Geurts TW, Nederlof PM, van den Brekel MWM; van't Veer LJ, et al. Pulmonary squamous cell carcinoma following head and neck squamous cell carcinoma: metastasis or second primary? *Clin Cancer Res* 2005;11:6608-14.
72. Gillison ML, Lowy DR. A causal role for human papillomavirus in head and neck cancer. *Lancet* 2004;363:1488-9.
73. Graham S, Mettlin C, Marshall J et al. Dietary factors in the epidemiology of cancer of the larynx. *Am J Epidemiol* 1981;113:675-80.

74. Guardiola E, Chaigneau L, Villanueva C, Pivot X. Is there still a role for triple endoscopy as part of staging for head and neck cancer? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;14:85-8.
75. Guardiola E, Pivot X, Dassonville O, Poissonnet G, Marcy PY, Otto J, Poudenx M, François E, Bensadoun RJ, Thyss A, Demard F, Schneider M. Is routine triple endoscopy for head and neck carcinoma patients necessary in light of a negative chest computed tomography scan?. *Cancer* 2004;101:2028-33.
76. Haughey BH, Gates GA, Arfken CL, Harvey J. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:105-112.
77. Herranz Gonzalez-Botas J, Sarandeses Garcia A, Martínez Vidal J, Vazquez Barro C, Lopez Amado M. Segundos tumores primarios en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2000;51:149-53.
78. Hiyama T, Sato T, Yoshino K, Tsukuma H, Hanai A, Fujimoto I. Second primary cancer following laryngeal cancer with special reference to smoking habits. *Jpn J Cancer Res* 1992;83:334-9.
79. Homann N, Nees M, Conradt C et al. Overexpression of p53 in tumor-distant epithelia of head and neck cancer patients is associated with an increased incidence of second primary carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001;7:290-6.
80. Hong WK, Endicott J, Itri LM et al. 13-cis-retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia. *N Engl J Med* 1986;315:1501-5.
81. Hong WK, Lippman SM, Itri LM et al. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1990;323:795-801.
82. Hsu TC, Johnston DA, Cherry LM, et al. Sensitivity to genotoxic effects of bleomycin in humans: possible relationship to environmental carcinogenesis. *Int J Cancer* 1989;43:403-9.
83. Hujala K, Sipilä J, Grenman R. Panendoscopy and synchronous second primary tumors in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262:17-20.
84. Jaeckel EC, Raja S, Tan J et al. Correlation of expression of cyclooxygenase-2 vascular endothelial growth factor, and peroxisome proliferator-activated receptor with head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:1253-9.

85. Jefferies S, Kote-Jarai Z, Goldgar D, Houlston R, Frazer-Williams MJ, A'Hern R, Eeles R. Association between polymorphisms of the GPX1 gene and second primary tumours after index squamous cell cancer of the head and neck. *Oral Oncol* 2005;41:455-61.
86. Jones AS, Morar P, Phillips DE, Field JK, Husband D, Helliwell TR. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 1995;75:1343-53.
87. Jovanovic A, van der Tol IGH, Kostense PJ, et al. Second respiratory and upper digestive tract cancer following oral squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994;30B:225-9.
88. Kaplan I, Katic V, Culo F, Cuk V. Prognostic significance of plasma prostaglandin E concentration in patients with head and neck cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992;118:308-13.
89. Katada C, Nakayama M, Tanabe S, et al. Narrow band imaging for detecting metachronous superficial oropharyngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinomas after chemoradiotherapy for head and neck cancers. *Laryngoscope* 2008;118:1787-90.
90. Khuri FR, Kim ES, Lee JJ, et al. The impact of smoking status, disease stage, and index tumor site on second primary tumor incidence and tumor recurrence in the head and neck retinoid chemoprevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:823-9.
91. Kim SY, Roh JL, Yeo NK, Kim JS et al. Combined 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography as a primary screening method for detecting second primary cancers and distant metastases in patients with head and neck cancer. *Ann Oncol* 2001;18:1698-703.
92. Kitagawa Y, Nishizawa S, Sano K, Sadato N, Maruta Y, Ogasawara T, et al. FDG-PET in patients with head and neck tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;93:207-7.
93. Koch W, Lango M, Sewell D, Zahurak M, Sidransky D. Head and neck cancer in nonsmokers: a distinct clinical and molecular entity. *Laryngoscope* 1999;109:1544-51.
94. Kohmura T, Hasegawa Y, Ogawa T et al. Cyclin D1 and p53 overexpression predicts multiple primary malignant neoplasm of the hypofarynx and esophagus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:1351-4.
95. Kong L, Lu JJ, Hu C, Guo X, Wu Y, Zhang Y. The risk of second primary tumors in patients with nasopharyngeal carcinoma after definitive radiotherapy. *Cancer* 2006;107:1287-93.

96. Koontongkaew S, Chareonkitkajorn L, Chanvitan A et al. Alterations of p53, pRb, cyclin D1 and cdk4 in human oral and pharyngeal squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 2000;36:334-9.
97. Krabbe CA, Pruim J, van der Laan BF, Rödiger LA, Roodenburg JL. FDG-PET and detection of distant metastases and simultaneous tumors in head and neck squamous cell carcinoma: A comparison with chest radiography and chest CT. *Acceptado en Oral Oncol. Pendiente de publicación.*
98. Kropveld A, Rozemuller EH, Leppers FG, Scheidel KC, de Weger RA, Koole R et al. Sequencing analysis of RNA and DNA of exons 1 through 11 shows p53 gene alterations to be present in almost 100 per cent of head and neck squamous cell cancers. *Lab Invest* 1999;79:333-47.
99. La Vecchia C, Franceschi S, Bosetti C, Levi F, Talamini R, Negri E. Time since stopping smoking and the risk of oral and pharyngeal cancers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:726-7.
100. Laccourreye O, Hans S, Garcia D, Veivers D, Brasnu D, Laccourreye L. Metachronous second primary cancers after successful partial laryngectomy for invasive squamous cell carcinoma of the true vocal cord. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:204-9.
101. Larson JT, Adams GL, Fattah HA. Survival statistics for multiple primaries in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;103:14-24.
102. Lee DW, Sung MW, Park SW et al. Increased cyclooxygenase-2 expression in human squamous cell carcinomas of the head and neck and inhibition of proliferation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Anticancer Res* 2002;22:2089-96.
103. León X, Ferlito A, Myer M, Saffiotti U, Shaha AR, Bradley PJ, Brandwein MS, Añico M, Elluru RG, Rinaldo A. Second primary tumors in head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 2002;122:765-78.
104. León X, Gras JR, Perez A, et al. Hypothyroidism in patients treated with total laryngectomy. A multivariate study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002;259:193-6.
105. León X, Orús C, Quer M. Diseño, mantenimiento y explotación de una base de datos oncológica para pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002;53:185-190.
106. León X, Quer M, Diez S, Orús C, López-Pousa A, Burgués J. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 1999;21:204-10.

107. León X, Venegas MP, Orús C, Costey M, Diez S, Quer M. Prevalencia en el consumo de tabaco y alcohol tras tratamiento en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello: un estudio transversal. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002;53:764-70.
108. León X, Venegas MP, Orús C, Kolańczak K, García J, Quer M. Metachronous second primary tumors in the aerodigestive tract in patients with early stage head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262:905-9.
109. León X, Venegas MP, Orús C, López M, García J, Quer M. Influence of the persistence of tobacco and alcohol use in the appearance of second neoplasm in patients with a head and neck cancer. A case-control study. Aceptado en *Cancer Causes Control*. Pendiente de publicación.
110. Liao CT, Kang CJ, Chang JTC, Wang HM, Ng SH, Hsueh C, Lee LY, Lin CH, Chang AJ, Chan IH, Huang SF, Yen TC. Survival of second and multiple primary tumors in patients with oral cavity squamous cell carcinoma in the betel quid chewing area. *Oral Oncol* 2007;43:811-9.
111. Lin K, Patel SG, Chu PY, Matsuo JMS, Singh B, Wong RJ, Graus DH, Shaha AR, Sha JP, Boyle Jo. Second primary malignancy of the aerodigestive tract in patients treated for cancer of the oral cavity and larynx. *Head Neck* 2005;27:1042-8.
112. Lippman SM, Hong WK. Chemotherapy and chemoprotection. In Myers EN, Suen JY (eds). *Cancer of the Head and Neck*, ed.3. Philadelphia, WB Saunders, 1996;782-804.
113. Lippman SM, Hong WK. Second malignant tumors in head and neck squamous cell carcinoma: the overshadowing threat for patients with early stage disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:691-4.
114. Loh KS, Brown DH, Baker JT, Gilbert RW, Gullane PJ, Irish JC. A rational approach to pulmonary screening in newly diagnosed head and neck cancer. *Head Neck* 2005;27(11):990-4.
115. Lydiatt WM, Andersdon PE, Bazzana T et al. Molecular support for field cancerization in the head and neck. *Cancer* 1998;82:1376-80.
116. Marshall J, Graham S, Mettlin C et al. Diet in the epidemiology of oral cancer. *Nutr Cancer* 1982;3:45-9.
117. Mayne ST, Cartmel M, Baum M, et al. Randomized trial of supplemental beta-carotene to prevent second head and neck cancer. *Cancer Res* 2001;61:1457-63.
118. McDonald S, Haie C, Rubin P, Nelson D, Divers LD. Second malignant tumors in patients with laryngeal carcinoma: diagnosis, treatment and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:457-65.

119. McGuirt WF, Ray M. Second laryngeal cancers in previously treated larynges. *Laryngoscope* 1999;109:1406-8.
120. McLaughlin JK, Gridley G, Block G et al. Dietary factors in oral and pharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:497-500.
121. Minard CG, Spitz MR, Wu X, Hong WK, Etzel CJ. Evaluation of glutathione S-transferase polymorphisms and mutagen sensitivity as risk factors for development of second primary tumors in patients previously diagnosed with early-stage head and neck cancer. *Cancer* 2006;106:2636-44.
122. Mineta H, Miura K, Suzuki I et al. p27 expression correlates with prognosis in patients with hypopharyngeal cancer. *Anticancer Res* 1999;19:4407-12.
123. Moertel C G, Dockerty M B, Baggenstoss A H. Multiple primary malignant neoplasms III: Tumors of multicentric origin. *Cancer* 1961;14:238-48.
124. Moertel CG. Incidence and significance of multiple primary malignant neoplasm. *Ann NY Acad Sci* 1964;114:886-95.
125. Moore C. Cigarette smoking and cancer of the mouth, pharynx and larynx. A continuing study. *JAMA* 1971;218:553-8.
126. Nakahara Y, Shintani S, Mihara M et al. Alterations of Rb, p16 (INK4A) and cyclin D1 in the tumorigenesis of oral squamous cell carcinomas. *Cancer Lett* 2000;160:3-8.
127. Nakamoto Y, Tamai K, Saga T et al. Clinical value of image fusion from MR and PET in patients with head and neck cancer. *Aceptado en Mol Imaging Biol. Pendiente de publicación.*
128. Ng SH, Yen TC, Chang JT et al. Prospective study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck. *J Clin Oncol* 2006;24:4371-6.
129. Nikolaou AC, Markou CD, Petridis DG, Daniilidis IC. Second primary neoplasms in patients with laryngeal carcinoma. *Laryngoscope* 2000;110:58-64.
130. Nishiyama YA, Yamamoto YA, Yokoe KA, et al. FDG-PET as a procedure for detecting simultaneous tumors in head and neck cancer patients. *Nucl Med Com* 2005;26:239-44.

131. Odeleye OE, Watson RR, Eskelson CD, Mufti SI. Dietary polyunsaturated fatty acids promote peroxidation and its possible role in the promotion of cancer. *Adv Exp Med Biol* 1991;283:789-91.
132. Panosetti E, Luboinski B, Mamelle G, Richard JM. Multiple synchronous and metachronous cancers of the upper aerodigestive tract: a nine year study. *Laryngoscope* 1989;99:1267-73.
133. Pasamontes Pingarron JA, Cabrera Martin MN, Carreras Delgado JL, Scola Yurrita B, Calvo Manuel F, Delgado Bolton RC. Comparación entre la PET ¹⁸F-FDG y las técnicas de imagen convencionales (TAC y RMN) en el diagnóstico de sospecha de recurrencia de tumores de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol* 2006;57:441-5.
134. Pignataro L, Pruneri G, Carboni N et al. Clinical relevance of cyclin D1 protein overexpression in laryngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16:3069-77.
135. Quer M, León X, Orús C, Recher K, Gras JR. Análisis de 2500 carcinomas escamosos de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2001; 52:201-5.
136. Rafferty MA, O'Dwyer TP. Secondary primary malignancies in head and neck squamous cell carcinoma. *J Laryngol Otol* 2001;115:988-91.
137. Ragin CCR, Taioli E. Second primary head and neck tumor risk in patients with cervical cancer-SEER data analysis. *Head Neck* 2008;30:58-66.
138. Rennemo E, Zätterström U, Boysen M. Impact of second primary tumors on survival in head and neck cancer: an análisis of 2063 cases. *Laryngoscope* 2008;118:1350-6.
139. Rice DH, Spiro RH. Current concepts in head and neck cancer. *USA Am Cancer Soc* 1989;15-7.
140. Ritoe S, Krabbe P, Jansen M et al. Screening for second primary lung cancer after treatment of laryngeal cancer. *Laryngoscope* 2002;112:2002-8.
141. Ritoe S, Krabbe P, Kaanders J, et al. Value of routine follow-up for patients cured of laryngeal carcinoma. *Cancer* 2004;101:1382-9.
142. Robinson E, Neugut A, Murray T, Rennert G. A comparison of the clinical characteristics of first and second primary head and neck cancers. A population-based study. *Cancer* 1991;68:189-92.
143. Russo A, Crosignani P, Berrino F. Tobacco smoking, alcohol drinking and dietary factors as determinants of new primaries among male laryngeal cancer patients: a case-cohort study. *Tumori* 1996;82:519-25.

144. Saffiotti U. Experimental laryngeal carcinogenesis. In: Ferlito A, ed. *Diseases of the Larynx*. London:Arnold, 2000:493-506.
145. Schantz SP, Spitz MR, Hsu TC. Mutagen sensitivity in patients with head and neck cancers: a biologic marker for risk of multiple primary malignancies. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1773-5.
146. Schottenfeld D, Gantt RC, Wynder EL. The role of alcohol and tobacco in multiple primary cancers of the upper digestive system, larynx and lung: a prospective study. *Prev Med* 1974;3:277-93.
147. Schwartz DL, Rajendran J, Yueh B, Coltrera M, Anzai Y, Krohn K, et al. Staging of head and neck squamous cell cancer with extended-field FDG-PET. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:1173-8.
148. Schwartz LH, Ozsahin M, Zhang GN et al. Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. *Cancer* 1994;74:1933-8.
149. Shah SI, Applebaum EL. Lung cancer after head and neck cancer: role of chest radiography. *Laryngoscope* 2000;110:2033-6.
150. Shaha AR, Hoover EL, Marti JR, Krespi YP. Is routine triple endoscopy cost-effective in head and neck cancer? *Am J Surg* 1988;155:750-3.
151. Shaha AR, Hoover EL, Mitrani M, Marti JR, Krespi YP. Synchronicity, multicentricity, and metachronicity of head and neck cancer. *Head Neck Surg* 1988;10:225-8.
152. Sharma A, Wayne S, Nikiforova MN, Johnson JT, Walvekar RR. Two sites of head and neck squamous cell carcinoma: utility of loss of heterozygosity. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008;117:591-3.
153. Shin DM, Lee JS, Lippman SM et al. P53 Expression: predicting recurrence and second primary tumors in head and neck squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:519-29.
154. Silverman S Jr, Gorsky M, Greenspan D. Tobacco usage in patients with HNSCCs: a follow-up study on habit changes and second primary oral / oropharyngeal cancers. *J Am Dent Assoc* 1983;106:33-5.
155. Silvestri F, Bussani R, Cosatti C, Bosatra A. High relative risk of a second pulmonary cancer in patients affected by laryngeal cancer: differences by specific site of occurrence and lung cancer histotype. *Laryngoscope* 1994;104:222-5.
156. Sjögren EV, Snijder S, van Beekum J, de Jong RJB. Second malignant neoplasia in early (Tis-T1) glottic carcinoma. *Head Neck* 2006;28(6):501-7.

157. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium. *Cancer* 1953;6:963-8.
158. Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, Chao, KS, Simpson J, El Mofty S, Perez CA. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope* 2001;111:1079-87.
159. Spitz MR, Fuenger JJ, Beddingfield NA et al. Chromosome sensitivity to bleomycin-induced mutagenesis, an independent risk factor for upper aerodigestive tract cancers. *Cancer Res* 1989;49:4626-28.
160. Stokkel MPM, Moons KGM, ten Broek FW, van Rijk PP, Hordijk GJ. 18F-fluorodeoxyglucose dualhead positron emission tomography as a procedure for detecting simultaneous primary tumors in cases of head and neck cancer. *Cancer* 1999;86:2370-7.
161. Storm HH, Lynge E, Osterlind A, Jensen OM. Multiple primary cancers in Denmark 1943-80; influence of possible underreporting and suggested risk factors. *Yale J Biol Med* 1986;59:547-59.
162. Sturgis E, Miller R. Second primary malignancies in the head and neck cancer patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:946-54.
163. Suarez Fernandez JP, Maldonado Suarez A, Dominguez Grande ML, et al. La tomografía por emisión de positrones (PET) en la patología oncológica de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2004;55:303-9.
164. Tabor MP, Brakenhoff RH, van Houten VMM et al. Persistence of genetically altered fields in head and neck cancer patients: biological and clinical implications. *Clin Cancer Res* 2001;7:1523-32.
165. Talmi YP, Finkelstein Y, Zohar Y. Pharyngeal fistulas in postoperative hypothyroid patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98:267-8.
166. Teknos TN, Rosenthal EL, Lee D, Taylor R, Marn CS. Positron emission tomography in the evaluation on stage III and IV head and neck cancer. *Head Neck* 2001;23:1056-60.
167. Tepperman BS, Fitzpatrick PJ. Second respiratory and upper digestive tract cancers after oral cancer. *Lancet* 1981;2:547-9.
168. Thorne P, Etherington D, Birchall MA. Head and neck cancer in the South West of England: influence of socio-economic status on incidence and second primary tumours. *Eur J Surg Oncol* 1997;23:503-8.
169. Tomek MS, McGuirt F. Second head and neck cancers and tobacco usage. *Am J Otolaryngol* 2003;24:24-7.

170. Trizna Z, Schantz SP, Hsu TC. Effects of N-acetyl-L-cysteine and ascorbic acid on mutagen-induced chromosomal sensitivity in patients with head and neck cancers. *Am J Surg* 1991;162:294-8.
171. Uso tutelado de la tomografía por emisión de positrones (PET) con ¹⁸FDG. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2005;46.
172. Vaamonde P, Martín C, Del Río M, Labella T. Second primary malignancies in patients with cancer of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:65-70.
173. Van Oijen MGCT, Leppers vd Straat FGJ, Tilanus MGJ, Slootweg PJ. The origins of multiple squamous cell carcinomas in the aerodigestive tract. *Cancer* 2000;88:884-93.
174. Van Oijen MGCT, Slootweg PJ. Oral field cancerization: carcinogenic-induced independent events or micrometastatic deposits? *Cancer Epidemiol Biom Prev* 2000;9:249-56.
175. Van Zandwijk N, Dalesio O, Pastorino U, de Vries N, van Tinteren H. EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:977-86.
176. Venegas Pizarro MP. Tesis Doctoral: Segunda neoplasia en cáncer de cabeza y cuello. Incidencia y factores de riesgo. UAB. 2004.
177. Vrabec DP. Multiple primary malignancies of the upper aerodigestive system. *Ann Otol* 1979;88:846-54.
178. Wagenfeld DJH, Harwood AR, Bryce DP, van Nostrand AW, DeBoer G. Second primary respiratory tract malignancies in glottic carcinoma. *Cancer* 1980;46:1883-6.
179. Warren S, Gates O. Multiple malignant tumours: a survey of literature and statistical study. *Am J Cancer* 1932;51:1358-1414.
180. Wong RJ. Current status of FDG-PET for head and neck cancer. *J Surg Oncol* 2008;97:649-52.
181. Wynder E, Mushinski M, Spivak J. Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers. *Cancer* 1977;40:1872-8.
182. Yamamoto E, Shibuya H, Yoshimura R, Miura M. Site specific dependency of second primary cancer in early stage head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 2002;94:2007-14.

183. Zweifel BS, Davis TW, Omberg RL, Masferrer JL. Direct evidence for a role of cyclooxygenase 2-derived prostaglandin E2 in human head and neck xenograft tumors. *Cancer Res* 2001;62:6706-11.