

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA
DEPARTAMENT DE CIRURGIA**

**VALIDACIÓN DEL INCREMENTO EN EL RIESGO DE APARICIÓN DE
SEGUNDAS NEOPLASIAS Y NEOPLASIAS SUCESIVAS EN
PACIENTES CON UN TUMOR ÍNDICE DE CABEZA Y CUELLO.
ESTUDIO SEER.**

**Juan Carlos Villatoro Sologaistoa
Barcelona, marzo 2012**

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

AGRADECIMIENTOS

Agradecimiento a los Doctores Miquel Quer i Agustí y Doctor Vicenç Martínez Vecina por su colaboración como directores de la presente tesis doctoral, y de forma especial al Doctor Xavier León Vintró por el esfuerzo que requirió llevar a cabo la misma.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. ETIOPATOGENIA	8
1.2. FRECUENCIA DE APARICIÓN DE SEGUNDAS NEOPLASIAS SINCRÓNICAS.....	12
1.3. SEGUNDAS NEOPLASIAS PRIMARIAS METACRÓNICAS.	14
1.4. LOCALIZACIÓN DE LA SEGUNDA NEOPLASIA PRIMARIA.	15
1.5. SEGUNDAS NEOPLASIAS EN PACIENTES CON TUMORES ÍNDICE EN CABEZA Y CUELLO: ESTUDIOS REALIZADOS A PARTIR DEL PROGRAMA SEER.....	19
1.6. RIESGO DE APARICIÓN DE TERCERAS NEOPLASIAS Y NEOPLASIAS SUCESIVAS EN PACIENTES CON EL ANTECEDENTE DE UN TUMOR ÍNDICE DE CABEZA Y CUELLO.....	35
2. HIPÓTESIS	45
3. OBJETIVOS.....	47
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	49
4.1. SEGUNDAS NEOPLASIAS Y NEOPLASIAS SUCESIVAS.	54
4.1.1. <i>Segundas neoplasias</i>	54
4.1.2. <i>Terceras neoplasias</i>	55
4.1.3. <i>Cuartas neoplasias</i>	56
4.1.4. <i>Quintas neoplasias</i>	57
4.1.5. <i>Sextas neoplasias</i>	59
4.1.6. <i>Séptimas neoplasias</i>	59
4.2. MÉTODOS ESTADÍSTICOS	61
5. RESULTADOS	63
5.1. SEGUNDA NEOPLASIA	63
5.2. TERCERA NEOPLASIA.....	65
5.3. CUARTA NEOPLASIA	67
5.4. QUINTA NEOPLASIA	69
5.5. SEXTA Y SÉPTIMA NEOPLASIAS	70
5.6. COMPARACIÓN DEL RIESGO DE APARICIÓN DE SEGUNDAS NEOPLASIAS Y NEOPLASIAS SUCESIVAS EN LOS PACIENTES CON UN TUMOR ÍNDICE DE CABEZA Y CUELLO.....	72
5.7. RIESGO DE APARICIÓN DE SEGUNDAS NEOPLASIAS Y NEOPLASIAS SUCESIVAS EN FUNCIÓN DE SU LOCALIZACIÓN.....	75
5.8. RIESGO DE APARICIÓN DE SEGUNDAS NEOPLASIAS Y NEOPLASIAS SUCESIVAS EN FUNCIÓN DEL ANTECEDENTE DE NEOPLASIAS PREVIAS AL DESARROLLO DEL TUMOR ÍNDICE DE CABEZA Y CUELLO	79
5.9. RIESGO DE APARICIÓN DE SEGUNDAS NEOPLASIAS Y NEOPLASIAS SUCESIVAS EN FUNCIÓN DEL SEXO.	82
5.10. RIESGO DE APARICIÓN DE SEGUNDAS NEOPLASIAS Y NEOPLASIAS SUCESIVAS EN FUNCIÓN DE LA LOCALIZACIÓN DEL TUMOR ÍNDICE.	85
5.10.1. <i>Cavidad oral</i>	85
5.10.2. <i>Orofaringe</i>	86
5.10.3. <i>Hipofaringe</i>	87
5.10.4. <i>Laringe</i>	88
5.11. RIESGO DE APARICIÓN DE SEGUNDAS NEOPLASIAS Y NEOPLASIAS SUCESIVAS EN FUNCIÓN DE LA EDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DEL TUMOR ÍNDICE.....	90
6. DISCUSIÓN	95
6.1. CAUSAS QUE JUSTIFICARÍAN EL RIESGO DE APARICIÓN DE NUEVAS NEOPLASIAS TRAS UN TUMOR ÍNDICE DE CABEZA Y CUELLO	108

6.1.1. <i>Uso previo de tabaco y alcohol</i>	108
6.1.2. <i>Persistencia en el uso de tabaco y alcohol</i>	113
6.1.3. <i>Predisposición individual</i>	120
6.1.3.1. Sensibilidad a mutágenos.....	121
6.1.3.2. p53.....	126
6.1.3.3. Relación entre la metabolización de carcinógenos y la aparición de segundas neoplasias.....	130
6.1.3.4. Niveles séricos de Insulin Growth Factor (IGF-I) y segundas neoplasias.	130
6.1.3.5. Papel de los polimorfismos en el riesgo de aparición de las segundas neoplasias.	134
6.1.3.5.1. Gen p16.	134
6.1.3.5.2. Gen Glutation Peroxidasa I (GPX1).	135
6.1.3.5.3. Polimorfismos en la vía de reparación de la escisión de nucleótidos (nucleotide excision repair, NER)	136
6.1.3.5.4. Polimorfismos en los genes involucrados en los mecanismos de reparación del ADN.....	138
6.1.3.5.5. Polimorfismos de la glutation S-transferasa.....	139
6.1.3.5.6. Polimorfismos de la p73.	142
6.1.3.5.7. Polimorfismos del gen p21.....	144
6.1.3.5.8. Variaciones en los genes reguladores de la proteína G.	145
6.1.3.5.9. Polimorfismos en micro-ARN.....	148
6.1.3.5.10. Polimorfismos de la p53.	151
6.1.3.5.11. Polimorfismos de la p14 ^{ARF}	153
6.1.3.5.12. Polimorfismos de FAS y FASG.....	154
6.1.3.5.13. Polimorfismos en el gen DNMT3B.....	155
6.1.3.5.14. Arrays de polimorfismos en la evaluación del riesgo de aparición de segundas neoplasias.	156
6.2. VALORACIÓN CONJUNTA DE LOS FACTORES DE RIESGO IMPLICADOS EN LA APARICIÓN DE SEGUNDAS NEOPLASIAS Y NEOPLASIAS SUCESIVAS.....	159
6.3. CONSECUENCIAS DERIVADAS DEL INCREMENTO EN EL RIESGO DE APARICIÓN DE NEOPLASIAS SUCESIVAS EN PACIENTES CON UN TUMOR ÍNDICE DE CABEZA Y CUELLO.	160
7. CONCLUSIONES	163
8. BIBLIOGRAFÍA	165
ANEXO	173

1. INTRODUCCIÓN

Globalmente, los carcinomas de cabeza y cuello suponen el sexto tipo de tumor maligno más frecuente, representando alrededor de un 6% del total de nuevos tumores diagnosticados, con unas cifras de incidencia de unos 650.000 nuevos casos anuales a nivel mundial¹.

Durante los últimos años, como consecuencia de la introducción de nuevas técnicas quirúrgicas, mejoras en la administración de la radioterapia y el uso de nuevos fármacos y pautas de quimioterapia, se ha venido produciendo un incremento progresivo en el control loco-regional de la enfermedad para los pacientes con diagnóstico de carcinoma de cabeza y cuello. Sin embargo, este beneficio en el control loco-regional de la enfermedad no se ha visto reflejado de forma equivalente en la supervivencia final de los pacientes con tumores de cabeza y cuello. Dos de las causas que justifican esta ausencia de paralelismo entre la mejora en el control loco-regional obtenido en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello y la supervivencia final son la aparición de metástasis a distancia² y, sobre todo, de segundas neoplasias³.

En la mayoría de estudios la definición de segunda neoplasia está basada en los criterios de Warren y Gates⁴, 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.

Otros autores^{5,6} han definido de forma más detallada los criterios enunciados por Warren y Gates, añadiendo que la distancia mínima de mucosa sana entre los dos tumores deba ser como mínimo de 2 cm^{7,8} o 3cm⁹, o estableciendo que un segundo tumor desarrollado en el mismo sitio que el tumor índice puede ser considerada segunda neoplasia primaria si el diagnóstico ocurre después de 3 años¹⁰ o 5 años⁸ del diagnóstico del tumor índice.

Moertel¹¹ clasificó las segundas neoplasias en función de la secuencia temporal de aparición como simultáneas cuando los dos tumores son diagnosticados a la vez o durante el estudio de extensión de uno de los tumores, sincrónicas como aquellas que son diagnosticadas durante los seis meses siguientes al

diagnóstico del tumor índice, y metacrónicas cuando el segundo tumor se diagnostica después de un periodo de seguimiento superior a los 6 meses tras el tumor índice.

Por su parte, Epstein¹² 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.

1.1. ETIOPATOGENIA

Una gran mayoría de pacientes diagnosticados con un carcinoma de cabeza y cuello a nivel de cavidad oral, oro-hipofaringe y laringe en nuestro entorno cuenta con el antecedente de consumos excesivos de tabaco y/o alcohol. En un estudio caso-control multicéntrico coordinado por la Agency for Research on Cancer desarrollado en 10 países europeos en que se analizó el riesgo atribuible al uso de tabaco y/o alcohol en los carcinomas de las vías aerodigestivas superiores¹³, la exposición conjunta al tabaco y al alcohol justificarían un 73% de la carga total de carcinomas con esta localización. De acuerdo con los resultados del estudio, un 29% de los tumores se explicarían en base al hábito tabáquico exclusivo, sólo un 1% en base al consumo aislado de alcohol, en tanto que el 44% serían consecuencia de los consumos conjuntos de tabaco y alcohol. El riesgo atribuible al consumo de tabaco y alcohol sería de un 85% para los carcinomas localizados en la laringe-hipofaringe, superior al correspondiente a los tumores de orofaringe (74%) y cavidad oral (61%).

Slaughter y cols¹⁴ propusieron 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. Los autores no proporcionaron una definición clara, pero a partir de un examen anatomopatológico exhaustivo de las piezas de resección describieron una

serie de hallazgos compatibles con 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; y 4.- la persistencia de tejido anormal displásico después del tratamiento del tumor inicial podría explicar la aparición de recurrencias locales y de segundas neoplasias.

Califano y cols¹⁵ propusieron en 1996 un modelo de progresión genética que ayudaría a comprender mejor el concepto de campo de cancerización. A partir del estudio de lesiones tumorales, lesiones premalignas y lesiones benignas relacionadas con exposición a carcinógenos, y evaluando las pérdidas alélicas mediante análisis por microsatélites, 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. Las áreas adyacentes al tumor con diferente apariencia histopatológica podrían contar con cambios genéticos que potencialmente podrían dar lugar a medio o largo plazo a la aparición de un nuevo tumor.

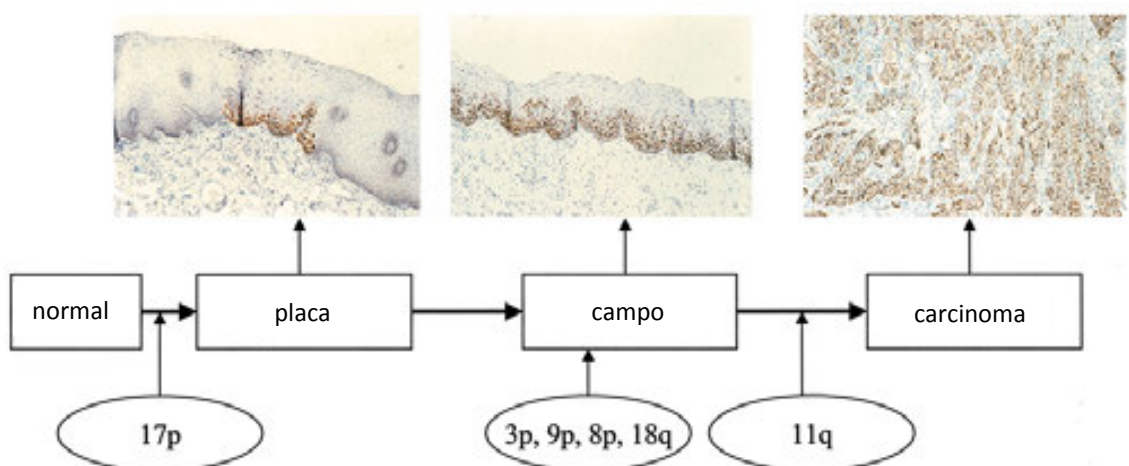


FIGURA 1. Modelo de progresión genética. Tomado de Califano y cols¹⁵.

Braakhuis y cols¹⁶ adaptaron el modelo de progresión de Califano al concepto de campo de cancerización. De acuerdo con su hipótesis, una célula madre del epitelio de las mucosas de las vías aerodigestivas adquiriría, habitualmente de

forma inducida por la acción de los carcinógenos, una o varias alteraciones genéticas, dando lugar a una porción o parche de mucosa enferma a partir de las células hijas genéticamente alteradas derivadas de esta célula madre. Si las alteraciones genéticas proporcionan una ventaja en cuanto al recambio celular, aparece una zona clonal modificada en expansión. La lesión se transforma progresivamente en lo que los autores denominan campo de cancerización, que va desplazando de forma progresiva al epitelio de características normales. La adquisición de alteraciones genéticas adicionales condiciona la aparición de subclones dentro del campo de cancerización, que competirán entre sí de acuerdo con las ventajas evolutivas adquiridas en función del cambio genético. Como consecuencia del proceso de divergencia clonal y selección progresiva, eventualmente uno de los subclones alcanzará las características necesarias para transformarse en un tumor invasivo.

Como consecuencia, la presencia de un campo de cancerización con células genéticamente alteradas supone la existencia de un riesgo constante de aparición de nuevos tumores.

Existen evidencias que señalan la existencia de alteraciones en el genoma en la mucosa de aspecto clínica y patológicamente normal en áreas adyacentes a los tumores de cabeza y cuello, habiéndose comprobado que estos cambios genéticos serían debidos a la expansión y migración de células clonalmente alteradas¹⁷. En un estudio en que se evaluaron las características moleculares de la mucosa adyacente al tumor de 28 pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello tratados con cirugía, Tabor y cols¹⁸ encontraron como en una proporción significativa de casos aparecieron alteraciones genéticas en áreas de mucosa sana periféricas al tumor, justificando el elevado porcentaje de recidivas locales del tumor y de aparición de segundas neoplasias.

Una hipótesis alternativa es la propuesta por Bedi y cols⁶ y Carey¹⁹, que sugirieron la posibilidad de que las segundas neoplasias primarias deriven 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.

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 disminuye. En un estudio llevado a cabo por Califano y cols²⁰, sólo un 13% de las segundas neoplasias de esófago se relacionaron clonalmente con el tumor índice en cabeza y cuello. Por su parte, Van Oijen y cols²¹ 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.

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 cancerización independiente en áreas expuestas a la acción de carcinógenos propuesto por Slaughter.

A partir de los conceptos de campos de cancerización y en base al perfil molecular de los diferentes tumores y de la mucosa interpuesta, Braakhuis y cols²² elaboraron una propuesta de clasificación de las segundas neoplasias, considerando las siguientes posibilidades:

1. Cuando las alteraciones moleculares del tumor índice y la segunda neoplasia son similares hablamos de una recidiva local cuando la lesión aparece en la misma localización anatómica del tumor índice o en un área adyacente, y de metástasis mucosa cuando lo hace en una localización anatómica separada respecto al tumor índice.
2. Si las lesiones se encuentran genéticamente relacionadas en el origen de su desarrollo, pero que divergen en las etapas más avanzadas del proceso de desdiferenciación tumoral se considera un segundo tumor en un campo de cancerización.
3. En el caso en que los perfiles moleculares de ambos tumores son diferentes es cuando sería apropiado hablar de una verdadera segunda neoplasia.

La siguiente figura esquematiza la propuesta elaborada por estos autores.

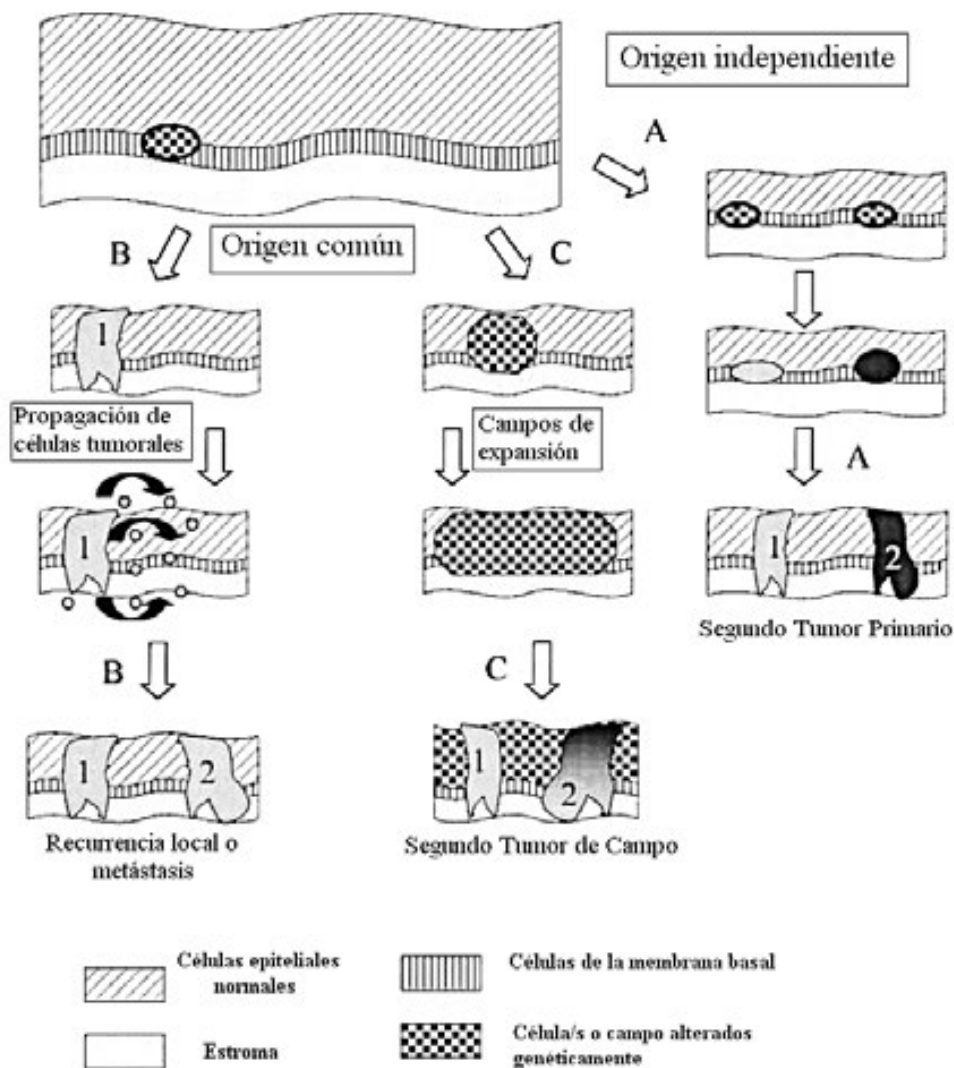


FIGURA 2. A- Los dos tumores se desarrollan independientemente. Este sería el caso de las verdaderas segundas neoplasias primarias. B- El segundo tumor se desarrolla derivado del primer tumor y por tanto las alteraciones genéticas son similares en los dos tumores, considerado como recidiva o metástasis en función de la localización de la segunda lesión. 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). Tomado de Braakhuis y cols²²

1.2. FRECUENCIA DE APARICIÓN DE SEGUNDAS NEOPLASIAS SINCRÓNICAS.

En un metaanálisis realizado por Haughey y cols²³ sobre 24 series publicadas entre 1979 y 1991, la prevalencia de segundas neoplasias primarias sincrónicas en pacientes con un tumor de cabeza y cuello oscilaba entre el 0.8% y el 18%. Esta variabilidad probablemente resultaba de los diferentes métodos de estudio, especialmente de que se tratase 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 se situaría alrededor del 9%. La siguiente tabla muestra la prevalencia de segundas neoplasias primarias sincrónicas en algunos de los estudios más recientes.

TABLA 1. Prevalencia de segundas neoplasias sincrónicas descrita por diferentes autores

AUTOR	AÑO	Nº de pacientes	Nº de SNP sincrónicos (%)
Jones et al. ⁷	1995	3,436	37 (1,1%)
Barbone et al. ²⁴	1996	380	28 (7,4%)
Cianfriglia et al. ²⁵	1999	200	13 (6,5%)
Esposito et al. ^{26 a}	2000	877	10 (1,1%)
Erkal et al. ^{27 b}	2001	1,112	77 (7,0%)
León et al. ²⁸	2002	2,307	127 (5,5%)
Rennemo et al. ²⁹	2011	2,016	49 (2,4%)

^a sólo carcinomas de laringe como tumor índice

^b pacientes tratados del tumor índice únicamente con radioterapia.

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

Recientemente, Rennemo y cols²⁹ publicaron un trabajo en que se analizaban las características de las segundas neoplasias sincrónicas en una serie amplia de 2016 pacientes con un carcinoma escamoso de cabeza y cuello como tumor índice diagnosticados y tratados en un centro hospitalario de Oslo (Noruega). La frecuencia de aparición de segundos tumores sincrónicos fue del 2.4% (49 casos), tratándose de tumores sincrónicos simultáneos en 26 ocasiones (1.3%) y sincrónicos no simultáneos en 23 (1.1%). La frecuencia de aparición de tumores sincrónicos difirió en función de la localización del tumor índice, contando los pacientes con tumores localizados en la mucosa gingival, del paladar y del dorso lingual con una frecuencia significativamente superior a la del resto de localizaciones (P<0.05). Un total de 28 segundas neoplasias (57%) se localizaron a nivel de las vías aerodigestivas: 18 segundas neoplasias

en cabeza y cuello, preferentemente en la cavidad oral (13 casos), 8 segundas neoplasias pulmonares y 2 esofágicas.

1.3. SEGUNDAS NEOPLASIAS PRIMARIAS METACRÓNICAS.

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 de los pacientes. De acuerdo con los resultados obtenidos al analizar una serie de 2,307 pacientes con un tumor índice localizado en la cavidad oral, oro-hipofaringe y laringe, León y cols³⁰ observaron como la incidencia de aparición de segundas neoplasias fue del 3.7% anual, manteniéndose prácticamente constante a lo largo de todo el periodo de seguimiento, tal como puede apreciarse en la siguiente figura, que muestra la curva de supervivencia actuarial libre de segunda neoplasia para los pacientes incluidos en el estudio.

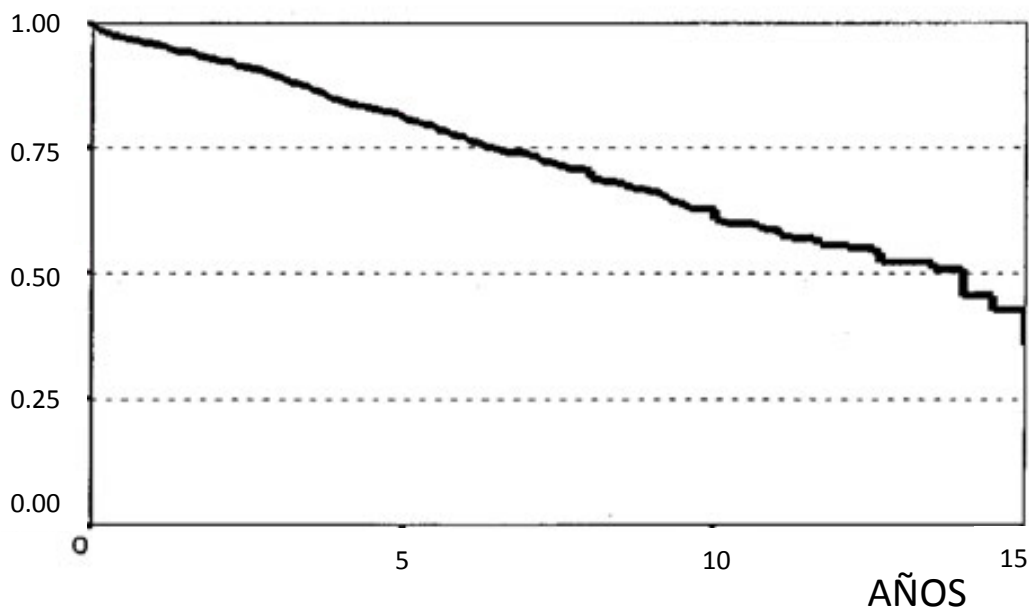


FIGURA 3. Curva de supervivencia actuarial libre de segunda neoplasia. Tomado de León y cols³⁰

La siguiente tabla muestra los valores de incidencia anual de segundos tumores metacrónicos recogidos en diferentes estudios longitudinales.

TABLA 2. Incidencia de segundas neoplasias metacrónicas según diferentes autores

AUTOR	AÑO	Nº de pacientes	Localización tumor índice	Incidencia anual (%)
Jovanovic y cols ³¹	1994	740	Cabeza y cuello	2.8%
Day y cols ³²	1994	1,090	Cavidad oral y orofaringe	4.0%
Barbone y cols ²⁴	1996	380	Cavidad oral, faringe y laringe	3.3%
León y cols ³⁰	2002	2,307	Cabeza y cuello	3.7%
Cianfriglia y cols ²⁵	1999	200	Cavidad oral	1.5%
Yamamoto y cols ³³	2001	1639	Cabeza y cuello	3.2%
Laccourreye y cols ³⁴	2002	410	Glottis	2.0%
Lin y cols ³⁵	2005	662	Laringe	2.0%
Lin y cols ³⁵	2005	595	Cavidad oral	6.0%
Dikshit y cols ³⁶	2005	876	Laringe e hipofaringe	2.1%
Sjögren y cols ³⁷	2006	359	Glottis	3.0%
Rennemo y cols ³⁸	2008	2,063	VADS	4.0%
Hsu y cols ³⁹	2008	538	Lengua y laringe	3.0%

Las cifras de incidencia anual fueron variables de acuerdo con la características de los pacientes incluidos en los diferentes estudios, oscilando entre el 1.5%-6.0%.

1.4. LOCALIZACIÓN DE LA SEGUNDA NEOPLASIA PRIMARIA.

Tras un tumor índice localizado en cabeza y cuello, la mayoría de las segundas neoplasias primarias se originan a nivel de las mucosas de las vías aerodigestivas, incluyendo de nuevo cabeza y cuello, pulmón y esófago, localizaciones epidemiológicamente relacionadas con los consumos de tabaco y alcohol, que son los principales factores de riesgo asociados a la aparición del tumor índice.

La siguiente tabla, tomada de León y cols³⁰, analiza la distribución de las segundas neoplasias en pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello descritas en diferentes estudios.

TABLA 3. Distribución de las segundas neoplasias según su localización por diferentes autores

Autor	Nº pac.	Nº SNP	Pulmón	C y C	Esófago	Otros ^d
Vrabec y cols ⁴⁰	1,518	175	49 (28%)	49 (28%)	25 (14%)	52 (30%)
Wagenfeld y cols ⁴¹	740	48	25 (52%)	20 (42%)	3 (6%)	0 (0%)
Tepperman y cols ^{42 a}	377	101	24 (24%)	48 (47%)	10 (10%)	19 (19%)
McDonald y cols ^{43 b}	235	47	22 (47%)	9 (19%)	0 (0%)	16 (34%)
Panosetti y cols ⁴⁴	9,089	672	89 (13%)	398 (59%)	103 (16%)	82 (12%)
Larson y cols ⁴⁵	875	254	54 (21%)	129 (51%)	13 (5%)	58 (23%)
Haughey y cols ²³	3,706	528	106 (20%)	246 (47%)	17 (3%)	159 (30%)
Boysen y cols ⁴⁶	714	84	19 (23%)	29 (34%)	10 (12%)	26 (31%)
Jovanovic y cols ^{31 c}	740	114	22 (19%)	58 (51%)	11 (10%)	23 (20%)
Dhooge y cols ⁴⁷	127	15	6 (40%)	5 (33%)	4 (27%)	0 (0%)
Fujita y cols ^{48 b}	158	36	14 (39%)	8 (22%)	2 (6%)	12 (33%)
León y cols ²⁸	2,009	315	100 (32%)	122 (39%)	27 (8%)	66 (21%)
Nikolaou y cols ^{49 b}	514	42	13 (31%)	5 (12%)	12 (28%)	12 (29%)
Rafferty y cols ⁵⁰	425	36	6 (17%)	27 (75%)	3 (8%)	0 (0%)
Khuri y cols ⁵¹	1,127	172	57 (33%)	50 (29%)	6 (4%)	59 (34%)
TOTAL	22,354	2,639	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

pac.=pacientes; SNP= segundas neoplasias primarias; CyC= cabeza y cuello.

Al analizar de forma conjunta las diferentes series, la mayoría de las segundas neoplasias primarias se localizaron en cabeza y cuello (46%), seguidas por los tumores de localización pulmonar (23%), localizaciones fuera de las vías aerodigestivas (22%) y esófago (9%). En total, el 78% de las segundas neoplasias primarias fueron carcinomas localizados en las vías aerodigestivas. De los tumores localizados fuera de las vías aerodigestivas, el carcinoma vesical fue uno de los más frecuentes, pudiéndose relacionar este hallazgo con su asociación epidemiológica con el consumo de tabaco. En algunas series,

entre el 5%⁵¹ y el 13%⁵² de todas las segundas neoplasias primarias son carcinomas vesicales.

De acuerdo con los resultados obtenidos por Panosetti y cols⁴⁴, los segundos tumores sincrónicos tendían a aparecer en localizaciones adyacentes anatómicamente al tumor índice, mientras que los metacrónicos contaban con una tendencia a seguir un eje respiratorio (laringe-pulmón) o 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 mas asociados a la exposición a tabaco y alcohol.

Jones y cols⁷ 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 cols²³ encontraron que los pacientes con tumores índice localizados en cavidad oral y orofaringe tendieron a desarrollar segundas neoplasias primarias de nuevo en cabeza y cuello, mientras que los pacientes con tumores índice en laringe o hipofaringe contaron con la tendencia a desarrollarlos en pulmón.

León y cols²⁸ también encontraron diferencias significativas en la localización de los segundos tumores en relación con la localización del tumor índice. Si el tumor índice se localizaba en cavidad oral y/o orofaringe, las segundas neoplasias primarias tuvieron la tendencia de aparecer de nuevo en estas localizaciones. Si el tumor índice se localizaba en hipofaringe, los segundos tumores predominan en el eje digestivo (hipofaringe y esófago). Finalmente, si el tumor índice se localizaba en laringe, el eje respiratorio (laringe y pulmón) fue la zona de localización para los segundos tumores.

Chuang y cols⁵³ presentaron los resultados de un estudio multicéntrico en que se analizaba el riesgo de aparición de segundas neoplasias en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello incluyendo datos correspondientes a 13 registros poblacionales de Europa, Canadá, Australia y Singapur. Se evaluó la incidencia de una segunda neoplasia primaria entre 99,257 pacientes

diagnosticados entre 1943-2000. Durante el seguimiento de estos pacientes, se diagnosticaron un total de 10,826 segundas neoplasias, con un riesgo acumulado de aparición de un segundo tumor tras el tumor índice de cabeza y cuello a los 20 años del 36%, oscilando entre el 33% de riesgo acumulado para los pacientes con un tumor índice localizado en la cavidad oral y el 46% para los pacientes con un tumor hipofaríngeo. Los riesgos acumulados de aparición de segundas neoplasias a nivel del tracto aerodigestivo (incluyendo cabeza y cuello, esófago y pulmón) a los 5, 10 y 20 años fueron del 5.4%, 10.5% y 16.5% para los pacientes con un tumor índice en la cavidad oral, del 7.3%, 14.2% y 21.5% para los tumores primarios localizados en la faringe, y del 4.6%, 9.9% y 19.0% para los localizados en la laringe. En la figura IV se muestran los valores de riesgo acumulado de aparición de una segunda neoplasia en las vías aerodigestivas en función de la localización del tumor índice.

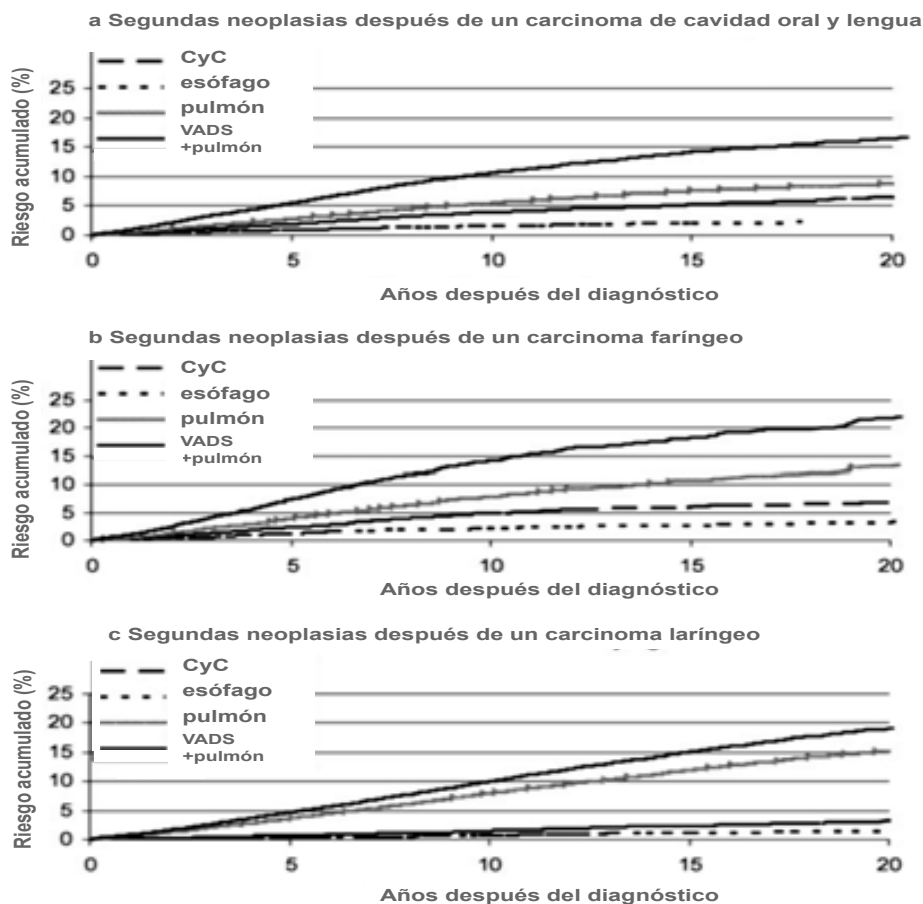


FIGURA 4. Riesgo acumulado de aparición de una segunda neoplasia en las vías aerodigestivas en función de la localización del tumor índice. Tomado de Chuang y cols⁵³

De los resultados obtenidos por Chuang y cols⁵³ cabe destacar que la localización en que se produjo una mayor incidencia de aparición de segundas neoplasias fue la pulmonar, en tanto que las segundas neoplasias localizadas en cabeza y cuello aparecieron reducidas en comparación con los resultados obtenidos por otros autores. Del total de 10,826 segundas neoplasias incluidas en el estudio, 3,350 (30.9%) se localizaron a nivel pulmonar, en tanto que tan sólo 1,294 (11.9%) lo hicieron de nuevo a nivel de cabeza y cuello. Una justificación de este hallazgo estaría en los criterios de definición de una segunda neoplasia considerados por los autores. De acuerdo con la metodología del estudio, aquellos tumores que aparecieron con la misma localización del tumor índice no fueron considerados como una segunda neoplasia, independientemente de la cronología de aparición. Este criterio supone sin duda excluir una cantidad importante de segundas neoplasias de cabeza y cuello, ya que existe una marcada tendencia de las mismas hacia la aparición en las mismas localizaciones o localizaciones adyacentes a la del tumor índice.

1.5. SEGUNDAS NEOPLASIAS EN PACIENTES CON TUMORES ÍNDICE EN CABEZA Y CUELLO: ESTUDIOS REALIZADOS A PARTIR DEL PROGRAMA SEER.

El programa Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) del National Cancer Institute (NCI) de Estados Unidos es una fuente oficial de información sobre incidencia y supervivencia de pacientes con patología oncológica. Este programa recoge y publica actualmente datos de incidencia y supervivencia de registros poblacionales de cáncer, con una cobertura de aproximadamente el 26% de la población de los Estados Unidos. Los registros del SEER colectan datos de forma rutinaria sobre demografía, localización de tumores primarios, morfología y estadios tumorales, primer tratamiento y seguimiento en relación a la supervivencia.

El SEER inició la recogida de información de casos de cáncer el 1 de enero de 1973, en los estados de Connecticut, Iowa, New Mexico, Utah y Hawaii, y en las áreas metropolitanas de Detroit y San Francisco-Oakland. En 1974-1975, el área metropolitana de Atlanta y los trece condados del área de Seattle-Puget Sound fueron adscritos. En 1978, diez condados de Georgia con población rural

de raza negra predominante se añadieron al programa, seguidos en 1980 por áreas de Arizona con residentes indios americanos. En años previos a 1990 participaron en el programa SEER tres áreas geográficas adicionales: New Orleans, Louisiana (1974-1977, readscritos en 2001); New Jersey (1979-1989, readscritos en 2001); y Puerto Rico (1973-1989).

El NCI financia también un registro que, con asistencia técnica del programa SEER, colecta información sobre casos de cáncer en poblaciones nativas de Alaska residents en Alaska. En 1992 el programa SEER se expandió para aumentar la cobertura de poblaciones minoritarias, especialmente la hispánica, lo hizo añadiendo el condado de Los Angeles y cuatro condados en el área de San Jose-Monterrey al sur de San Francisco. En el año 2001, el programa expandió también la cobertura incluyendo a Kentucky y los condados restantes de California; además New Jersey y Louisiana se adjuntaron nuevamente. Para esta expansión de los registros (Kentucky, California, New Jersey y Louisiana), los fondos del NCI se combinaron con fondos del Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a través del National Program of Cancer (NPCR), y con fondos del estado.

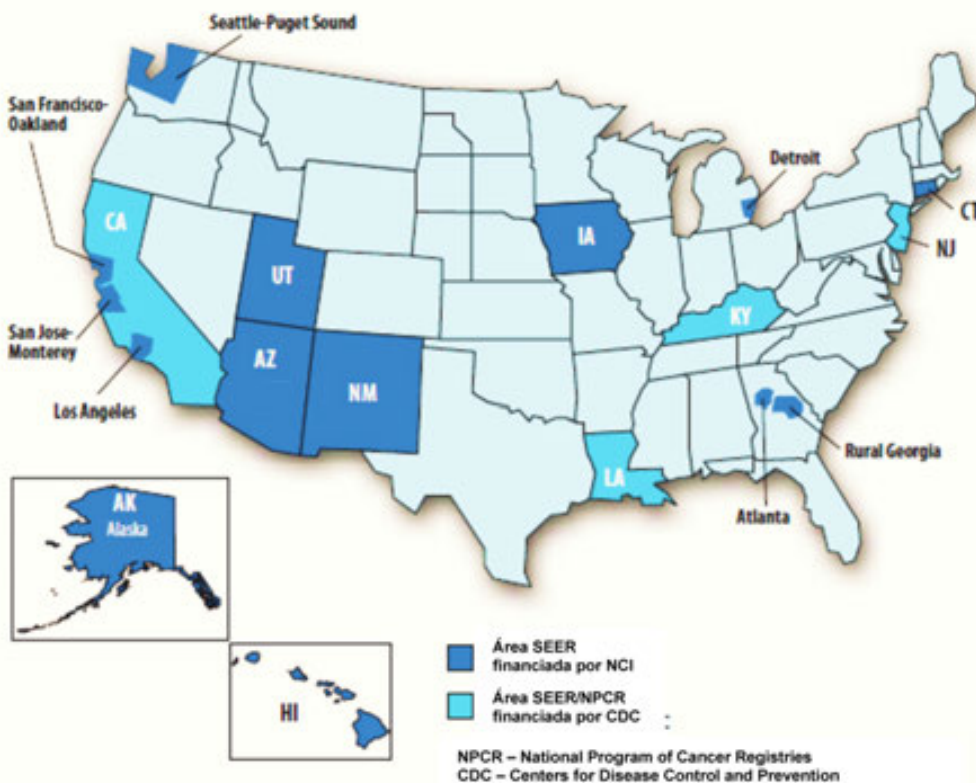


FIGURA 5. Cobertura del programa SEER. Tomado de <http://seer.cancer.gov/registries/index.html>

El programa SEER, actualmente colecta y publica datos de incidencia y supervivencia del cáncer, a partir de registros poblacionales que constituyen un cuarto de la población de Estados Unidos. La información de más de seis millones de carcinomas in situ y/o invasivos se incluyen en una base datos con más de 350,000 nuevos casos registrados por año en las áreas de cobertura. Estos datos se actualizan anualmente. y se distribuyen en formato impreso y electrónico, y son utilizados de forma rutinaria por miles de personas, incluyendo investigadores, clínicos, legisladores, autoridades, y público en general. Los reportes de estadísticas del cáncer se pueden obtener del sitio web <http://seer.cancer.gov>.

Han sido diversos los estudios relacionados con la presencia de segundas neoplasias en pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello realizados a partir de la información incluida en el programa SEER.

Los primeros autores que analizaron aspectos relacionados con las segundas neoplasias en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello con datos obtenidos del programa SEER fueron Gao y cols⁵⁴ en el año 2003. Los autores analizaron un total de 20,074 pacientes con el diagnóstico de un carcinoma infiltrante de laringe identificados en la base de datos SEER 1973-1996. En la tabla IV se muestran las características de los pacientes incluidos en el estudio. De todos los pacientes que sobrevivieron un mínimo de 3 meses, un 17.6% (n=3,533) contaron con la aparición de una segunda neoplasia. Las localizaciones más frecuentes de aparición de una segunda neoplasia fueron el pulmón (n=1,372, 38.8%), próstata (n=497, 14.1%), cabeza y cuello (n=333, 9.4%), colorectal (n=331, 9.4%), tracto urinario (n=214, 6.1%) y esófago (n=111, 3.1%). El riesgo acumulado de desarrollo de una segunda neoplasia a los 5, 10, 15 y 20 años fue del 14%, 26%, 37% y 47% respectivamente. La figura VI muestra el riesgo acumulado de aparición de una segunda neoplasia para los pacientes con un tumor índice laríngeo.

El riesgo de aparición de una segunda neoplasia se mantuvo constante a lo largo del periodo de seguimiento, tal como puede apreciarse de la morfología de la curva, pudiendo cifrarse el riesgo en un 2.3% anual.

TABLA 4. Características de los pacientes incluidos en el estudio realizado por Gao y cols.⁵⁴

	No RT número o %	RT número o %	Total número
Todos los pacientes	5,767	14,307	20,074
RAZA			
Blanco, no hispánico	84%	82%	16,574
Negro	11%	12%	2,351
Blanco, Hispánico	2.50%	2.60%	515
Otros	2.60%	3.40%	634
ESTADIO			
Localizado	53%	53%	10,653
Regional	33%	32%	6,474
A distancia	7.50%	9.70%	1,826
Sin estadiaje	7.20%	4.90%	1,121
SEXO			
M	83%	82%	16,537
F	17%	18%	3,537
Edad al diagnóstico (años), media	62	63	
SEGUIMIENTO (años)			
Media	6.5	5.4	
Persona-año	37,176	76,732	113,908

Abreviaciones: RT = radioterapia

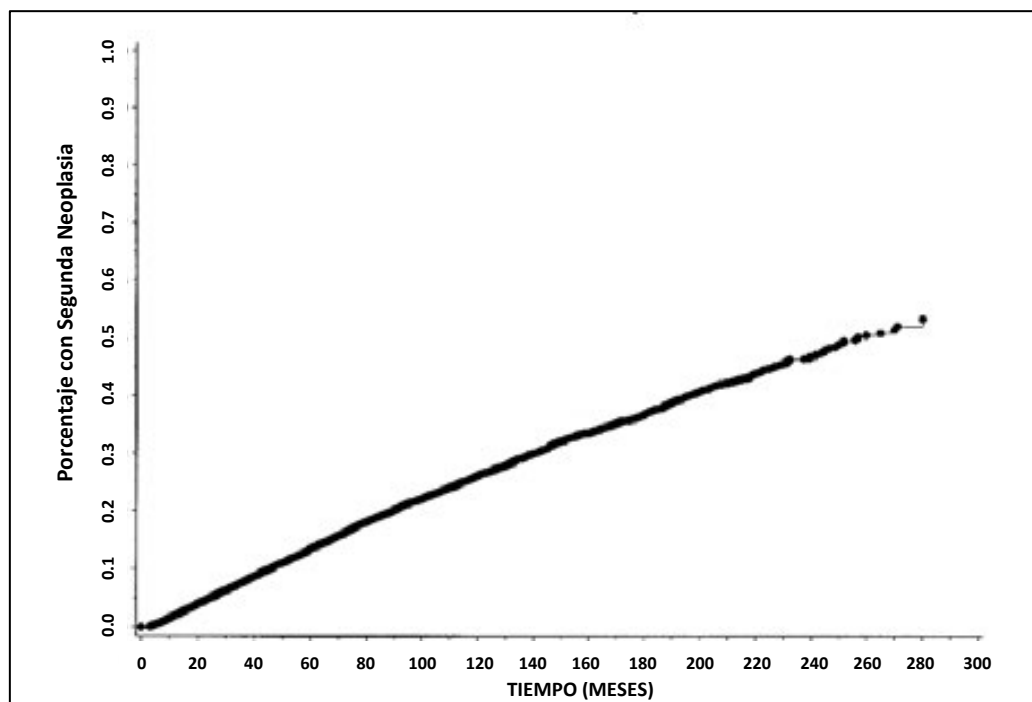


FIGURA 6. Riesgo acumulado de aparición de una segunda neoplasia para los pacientes con un tumor índice laríngeo. Tomado de Gao y cols.⁵⁴

Globalmente, los pacientes con un carcinoma de laringe contaron con un 68% de exceso de segundas neoplasias, con una relación de tumores observados/esperados (O/E) de 1.68 (IC 95%: 1.58-1.79). En comparación con la población general, y tras un ajuste por edad y sexo, los pacientes con un carcinoma de laringe contaron con un riesgo significativamente superior de desarrollar un nuevo carcinoma de cabeza y cuello (O/E=4.81, IC 95%: 4.31-5.58), un carcinoma de esófago (O/E=3.99, IC 95%: 3.29-4.83) o un tumor pulmonar (O/E=3.56, IC 95%: 3.34-3.79). No se apreció un incremento en el riesgo de aparición para el resto de localizaciones fuera del tracto aerodigestivo.

De acuerdo con los resultados de un estudio univariante, los factores relacionados con el riesgo de aparición de una segunda neoplasia fueron la edad avanzada (P=0.0003), el sexo masculino (P=0.03), el tratarse de tumores en estadio inicial (P=0.001), y el tratamiento con radioterapia del tumor laríngeo (P=0.03). Tras ajustar por la edad, el tratamiento con radioterapia del tumor laríngeo persistió como un factor relacionado con la aparición de segundas neoplasias (riesgo relativo, RR=1.10, IC 95%: 1.02-1.18, P=0.012).

Posteriormente, Hashibe y cols⁵⁵ realizaron un estudio a partir de los datos del programa SEER (1973-1999) en pacientes con un tumor índice localizado en la cavidad oral para analizar la relación entre el uso de radioterapia y la aparición de segundas neoplasias. Se identificaron un total de 30,211 pacientes con un tumor localizado en cavidad oral, un 41.8% de los cuales recibieron un tratamiento con radioterapia, tratándose en la gran mayoría de ocasiones (84.9%) de un tratamiento con radioterapia externa.

Un total de 5,042 pacientes (16.7%) de los pacientes contaron con la aparición de una segunda neoplasia. Las localizaciones preferentes de aparición de las segundas neoplasias fueron el pulmón (n=1,491, 29.6%), de nuevo en cabeza y cuello (n=955, 18.9%), y el esófago (n=244, 4.8%). De los tumores localizados en cabeza y cuello, una mayoría (656/955, 68.7%) se localizaron de nuevo a nivel de la cavidad oral.

Tras ajustar por edad, sexo, raza, grado de malignidad, estadio, cirugía y década de diagnóstico, pudo comprobarse como el uso de radioterapia en el tratamiento del tumor índice de cavidad oral apareció como un factor de riesgo moderado en relación a la aparición de segundas neoplasias (RR= 1.2, IC 95%:

1.1-1.4). Los pacientes que recibieron tratamiento exclusivo con radioterapia contaron con mayor riesgo de aparición de segundas neoplasias que los pacientes que habían recibido un tratamiento con cirugía y radioterapia. Pudo observarse además como el incremento en el riesgo para los pacientes tratados con radioterapia alcanzó la significación estadística para las segundas neoplasias localizadas en la cavidad oral (RR=1.1, IC 95%: 1.1-1.7), esófago (RR=1.9, IC 95%: 1.3-2.8), y pulmón (RR=1.5; IC 95%: 1.3-1.8). Al analizar los valores de riesgo en función del periodo de seguimiento, pudo apreciarse como el tratamiento con radioterapia aparecía como un factor de protección relacionado con la aparición de segundas neoplasias durante los primeros años de seguimiento (RR=0.6, IC 95%: 0.5-0.8), en tanto que a partir del décimo año de seguimiento apareció como un factor que incrementaba de forma significativa el riesgo de aparición de una segunda neoplasias (RR=1.5, IC 95%: 1.2-1.9).

Rusthoven y cols⁵⁶ realizaron otro estudio de nuevo valorando la relación entre el tratamiento con radioterapia y el riesgo de aparición de segundas neoplasias de nuevo en cabeza y cuello en pacientes con un tumor índice localizado en cabeza y cuello a partir de datos del programa SEER (1973-1997). Se analizaron un total de 27,985 pacientes con un tumor índice localizado en la cavidad oral, la laringe o la faringe T1-3N0, un 44% de los cuales habían recibido un tratamiento con radioterapia. En contraposición a los hallazgos de Gao y cols⁵⁴ y Hashibe y cols⁵⁵, los autores encontraron que el riesgo de aparición de segundas neoplasias para los pacientes que habían recibido radioterapia para el tratamiento del tumor índice fue inferior respecto al de los pacientes no irradiados. La incidencia a los 15 años de una segunda neoplasia localizada en cabeza y cuello para los pacientes que habían recibido radioterapia fue del 7.7%, en tanto que para los pacientes no irradiados fue del 10.5% (hazard ratio, HR: 0.71, IC 95%: 0.65-0.79, P<0.0001).

La siguiente figura ilustra esta diferencia en el riesgo de una segunda neoplasia en pacientes irradiados contra los no irradiados en el tratamiento del tumor índice.

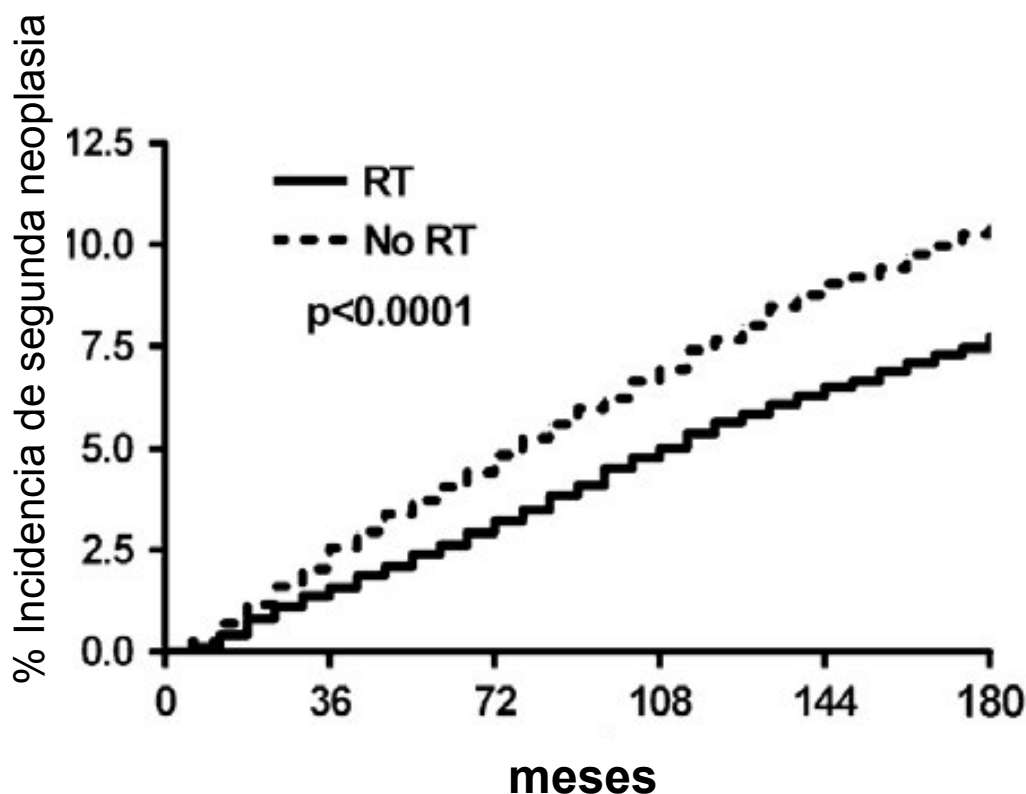


FIGURA 7. Riesgo de una segunda neoplasia en pacientes irradiados contra los no irradiados en el tratamiento del tumor índice. Tomado de Rusthoven y cols⁵⁶. RT=radioterapia.

El riesgo de aparición de una segunda neoplasia no fue uniforme en función de la localización del tumor índice. La incidencia de segundas neoplasias en cabeza y cuello a los 15 años para los pacientes con un tumor índice localizado en la laringe fue de 4.9%, para los pacientes con un tumor localizado en cavidad oral fue del 12.2%, en tanto que para los pacientes con tumores faríngeos alcanzó el 18.0%. Existieron diferencias significativas en el riesgo de aparición de segundas neoplasias en función de la localización del tumor índice ($P < 0.0001$), como se muestra en la figura VIII.

La edad inferior a 70 años ($HR = 1.17$, $P = 0.01$), el sexo femenino ($HR = 1.32$, $P < 0.0001$) y el año de diagnóstico entre 1988-1997 ($HR = 1.30$, $P < 0.0001$) fueron variables que influyeron de forma significativa en el riesgo de aparición de segundas neoplasias en cabeza y cuello. Adicionalmente, en comparación con otras localizaciones en la cavidad oral, los pacientes con un tumor índice localizado en la lengua contaron con un mayor riesgo de aparición de una segunda neoplasia en cabeza y cuello ($HR = 1.46$, $P < 0.0001$). Igualmente, en relación a otras localizaciones en la faringe, los pacientes con un tumor

orofaríngeo contaron con un mayor riesgo de aparición de una segunda neoplasia en cabeza y cuello (HR=1.58, P<0.002).

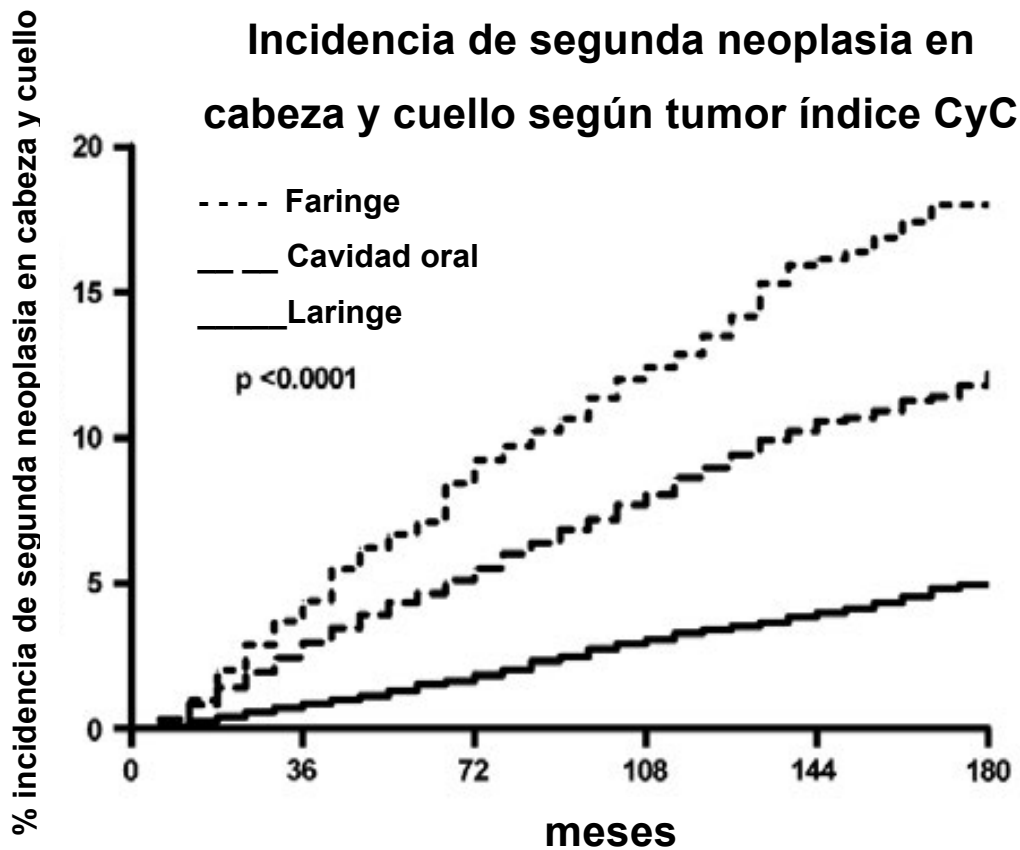


FIGURA 8. Diferencias significativas en el riesgo de aparición de segundas neoplasias en función de la localización del tumor índice. Tomado de Rusthoven y cols⁵⁶. CyC=cabeza y cuello.

A partir de los resultados de un estudio multivariante, la asociación entre el uso de radioterapia y el riesgo de aparición de segundas neoplasias dependió en gran medida de la localización del tumor índice. Así, para los pacientes con tumores localizados en la faringe y la laringe, el tratamiento con radioterapia apareció como un factor de protección en relación a la aparición de una segunda neoplasia localizada de nuevo en cabeza y cuello (HR=0.50, P<0.001, y HR=0.73, P=0.04, respectivamente). Por el contrario, el uso de radioterapia apareció como un factor de riesgo en el caso de los pacientes con tumores índice en cavidad oral (HR=1.32, P=0.01).

Por su parte, Bhattacharyya⁵⁷ llevó a cabo un análisis de los factores de riesgo asociados a la aparición de segundas neoplasias en cabeza y cuello en pacientes con tumores índice localizados en cabeza y cuello con datos SEER

(1988-1999). Se evaluaron un total de 44,862 pacientes con la siguiente distribución en función de la localización del tumor índice.

TABLA 5. Distribución en función de la localización primaria del tumor, estudio por Bhattacharyya⁵⁷

Localización de primer tumor primario	n
Cavidad oral	18,631
Laringe/hipofaringe	14,346
Orofaringe	4,122
Glándula salival mayor	3,335
Nasofaringe	2,399
Nariz, cavidad nasal, y oído medio	2,029
Total	44,862

Un total de 941 pacientes (2.1%) desarrollaron una segunda neoplasia localizada de nuevo en cabeza y cuello. El riesgo de aparición de una segunda neoplasia en cabeza y cuello se mantuvo constante, tal como muestra la figura IX, en la que se puede observar el porcentaje de pacientes que desarrolló una segunda neoplasia durante el periodo de seguimiento.

De acuerdo con los resultados de un estudio multivariante, los factores que se relacionaron de forma significativa con la aparición de una segunda neoplasia en cabeza y cuello fueron la localización del tumor primario en laringe-hipofaringe (HR=7.9, IC 95%: 4.6-13.5, P<0.001), en orofaringe (HR=5.9, IC 95%: 3.6-9.8, P<0.001) o nasofaringe (HR=2.1, IC 95%:1.0-4.1, P=0.039), y la edad en el momento de diagnóstico del tumor índice (HR=1.012, IC 95%: 1.007-1.107, P<0.001). El tratamiento con radioterapia del tumor índice se mostró como un factor que disminuyó de forma significativa el riesgo de aparición de segundas neoplasias en cabeza y cuello (HR=0.7, IC 95%: 0.6-0.9, P=0.002). Finalmente, ni el sexo, ni la localización del tumor en la cavidad oral, ni la categoría de extensión local o regional de la enfermedad fueron variables que se relacionaran de forma significativa con el riesgo de aparición de segundas neoplasias en cabeza y cuello.

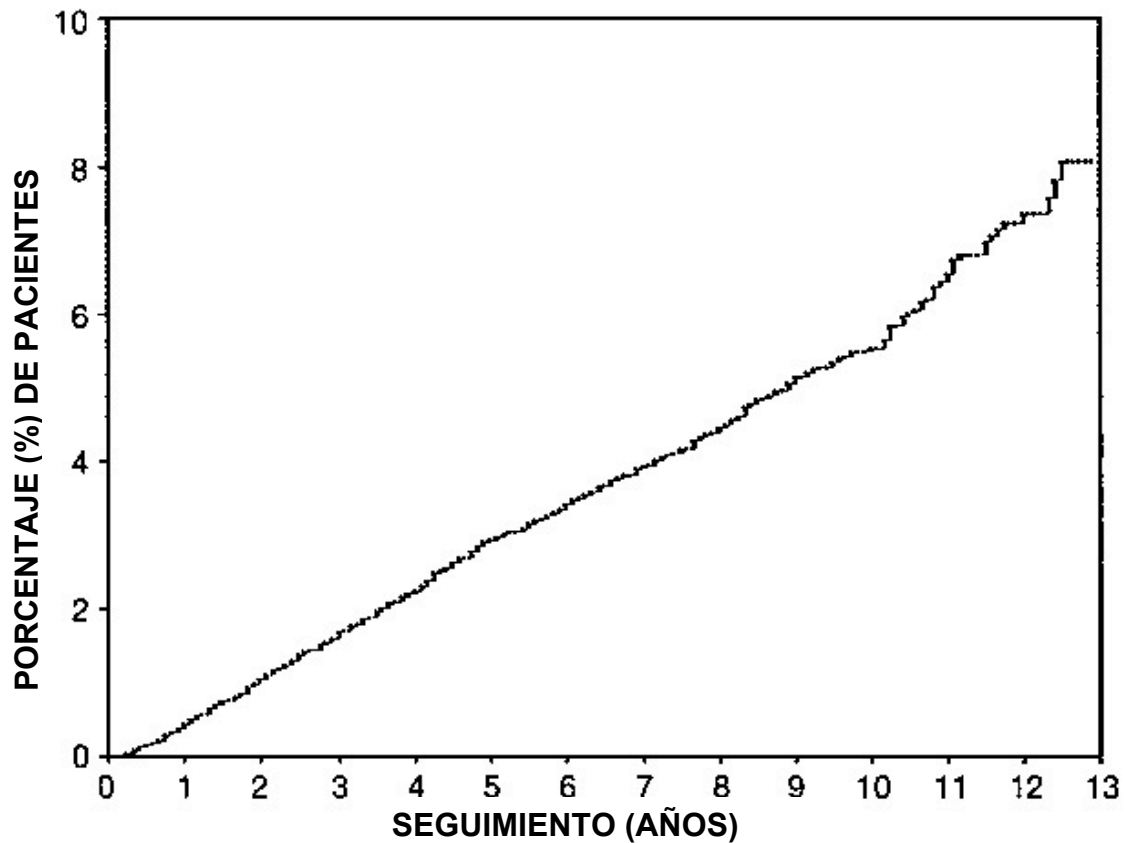


FIGURA 9. Riesgo de aparición de una segunda neoplasia en cabeza y cuello. Puede observarse la tendencia a mantenerse constante. Tomado de Bhattacharyya y cols⁵⁷

A partir de los datos contenidos en el registro SEER (1975-2006), Morris y cols⁵⁸ llevaron a cabo un estudio con el objetivo de evaluar la existencia de incrementos en el riesgo de aparición de segundas neoplasias fuera de las vías aerodigestivas en pacientes con un tumor índice localizado en cabeza y cuello. Los autores incluyeron en el estudio pacientes con tumores índice localizados en la cavidad oral, oro-hipofaringe y laringe, y consideraron tan sólo las segundas neoplasias metacrónicas. El riesgo de segunda neoplasia se analizó a partir de la relación de incidencia estandarizada (standardized incidence ratio, SIR), que es la relación entre las segundas neoplasias observadas y las esperadas, donde el número de segundas neoplasias esperadas se calcula a partir de una cohorte de pacientes del registro SEER con edad, sexo, raza y periodo de tiempo similares de acuerdo con los criterios establecidos por Begg y cols⁵⁹. Se analizaron un total de 75,087 pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello, un 23.2% de los cuales desarrollaron una o más segundas neoplasias. La localización más frecuente para las segundas neoplasias metacrónicas fue la pulmonar (33.0%), seguida por la aparición de tumores de

nuevo en cabeza y cuello (22.6%). El valor de SIR de una segunda neoplasia fue de 2.2 (IC 95%: 2.1-2.2), lo que corresponde a un exceso de 167.7 segundas neoplasias cada 10,000 pacientes-año. El 89% del número total de segundas neoplasias en exceso fue atribuible a la aparición de tumores a nivel de las vías aerodigestivas. El mayor incremento en el riesgo relativo correspondió a las segundas neoplasias localizadas a nivel de cabeza y cuello, con un SIR de 12.4 (IC 95%: 12.0-12.7), seguido por los carcinomas esofágicos con un SIR de 8.4 (IC 95%: 7.9-8.9), y los de localización pulmonar, con un SIR de 3.8 (IC 95%: 3.7-3.9).

Fuera de las vías aerodigestivas, existió un escaso incremento en la incidencia de aparición de tumores malignos en diferentes localizaciones. La siguiente tabla muestra los valores de SIR para las localizaciones en las cuales se apreció un exceso significativo en la incidencia de aparición de neoplasias fuera de las vías aerodigestivas en pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello.

TABLA 6. Valores de SIR para las localizaciones fuera de las vías aerodigestivas en las cuales se apreció un exceso significativo en la incidencia de aparición de segundas neoplasias en pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello. Tomado de Bhattacharyya y cols⁵⁷

LOCALIZACIÓN	Nº 2ª NEOPLASIA	SIR	IC 95%
Colo-rectal	1,529	1.19	1.14-1.26
Vejiga	791	1.23	1.15-1.32
Hígado	191	2.19	1.89-2.52
Linfoma	438	1.20	1.09-1.32
Estómago	282	1.29	1.15-1.45
Glándula salival	83	3.52	2.81-4.37
Cérvix	36	1.74	1.22-2.41

La siguiente figura muestra un scatterplot del SIR de segundas neoplasias en relación al número de casos esperados en función de las diferentes localizaciones de la segunda neoplasia para los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello.

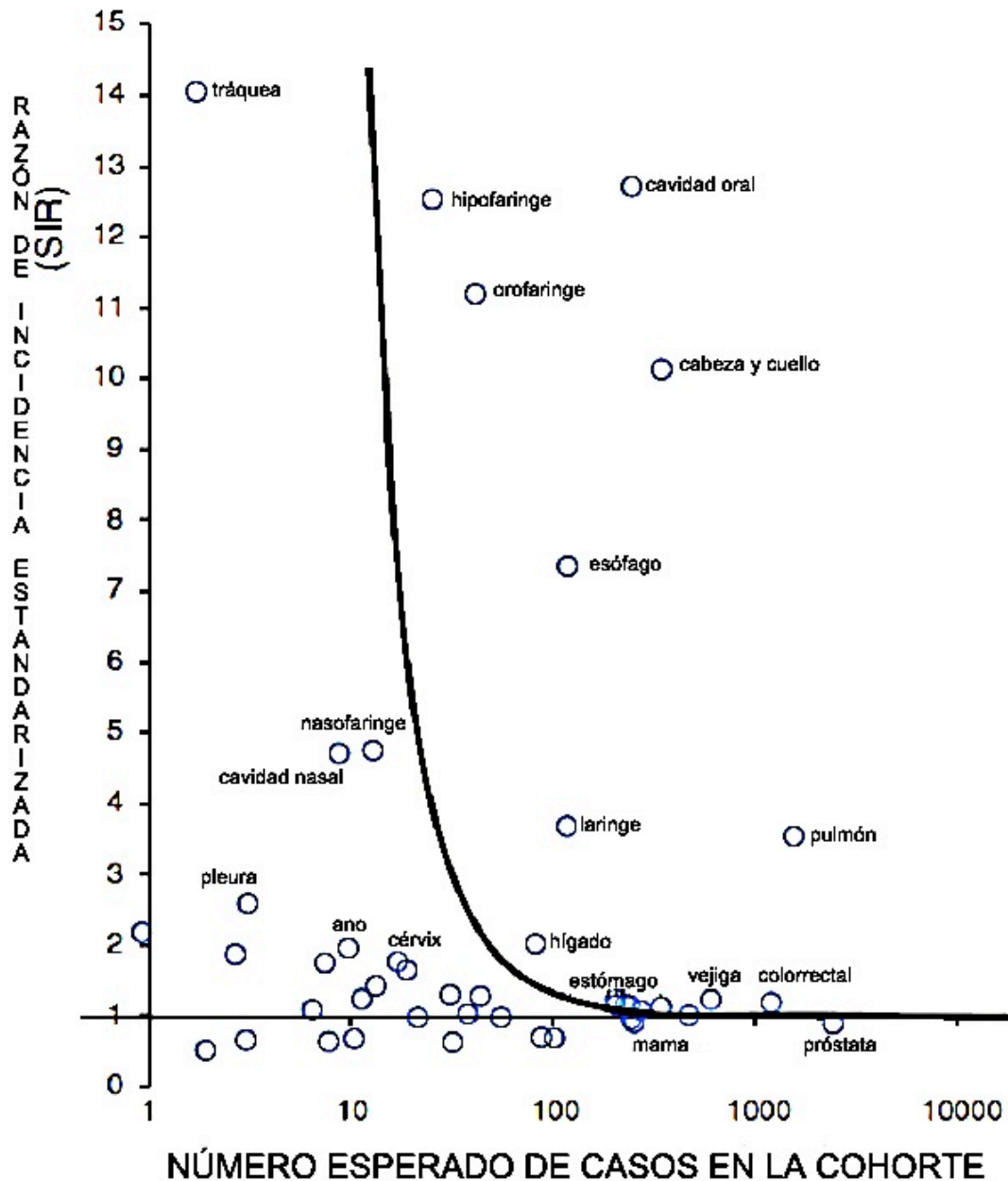


FIGURA 10. SIR de segundas neoplasias en relación al número de casos esperados en función de las diferentes localizaciones de la segunda neoplasia para los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello. Tomado de Bhattacharyya y cols⁵⁷

Finalmente, Morris y cols⁶⁰ han publicado recientemente un extenso análisis del riesgo de aparición de segundas neoplasias en pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello a partir de los datos de la base SEER (1975-2006). Se incluyeron en el estudio pacientes con un tumor primario localizado en cavidad oral, oro-hipofaringe y laringe. Se identificaron un total de 75,087 pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello. La siguiente tabla muestra las características de los pacientes incluidos en el estudio.

TABLA 7. Características de los pacientes incluidos en el estudio por Morris y cols⁶⁰

Características	PACIENTES SEGÚN LOCALIZACIÓN										P
	Todas localizaciones		Cavidad Oral		Orofaringe		Laringe		Hipofaringe		
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
MEDIANA DE SEGUIMIENTO, MESES	89,1		68,2		55,5		79,9		43,3		<0,001
PÉRDIDA EN SEGUIMIENTO	1,140	1,5	600	1,7	148	1,8	374	1,5	18	0,4	<0,001
MEDIANA EDAD	63,4		63,9		59,9		64,1		63,2		<0,001
SEXO											
Varones	72,300	75.5	32,725	71.0	7,525	73.2	27,310	82.3	4,740	78.1	
Mujeres	23,338	24.4	13,377	29.0	2,755	26.8	5,877	17.7	1,329	21.9	<0,001
RAZA											
Blancos	82,304	96.1	40,916	88.7	8,567	83.3	27,993	84.3	4,829	80.0	
Negros	9,971	10.4	3,563	7.7	1,373	13.4	4,127	12.4	908	14.9	
Otros	3,363	3.5	1,624	3.5	340	3.3	1,067	3.2	332	5.4	<0,001
CLASIFICACIÓN											
N Y M											
N0 M0	39,265	47	20,918	51.3	1,908	20.4	15,356	54.9	1,083	19.6	
N+ M0	35,434	42.4	16,093	39.5	5,972	63.9	9,940	35.5	3,429	62.1	
Cualquier N y M1	9,909	10.7	3,743	9.2	1,466	15.7	2,693	9.6	1,007	18.2	<0,001
MODALIDAD DE TRATAMIENTO											
Sólo cirugía	35,435	54.1	24,104	68.5	1,727	23.7	8,696	36.9	908	21.5	
Cirugía + RT	23,158	35.3	8,399	23.9	3,546	48.8	9,004	38.2	2,209	52.4	
Sólo RT	6,942	10.6	4,500	12.8	1,998	27.5	5,843	24.8	1,099	26.1	<0,001
GRADO HISTOLÓGICO											
Bien diferenciado	17,077	24.5	10,247	31.1	862	11.0	5,521	22.7	447	9.7	
Moderadamente diferenciado	33,163	47.5	15,156	46.0	3,468	44.3	12,321	50.6	2,218	48.0	
Mal diferenciado	17,978	25.8	6,926	21.0	3,274	41.8	5,924	24.3	1,854	40.1	
Indiferenciado	1,529	2.2	600	1.8	230	2.9	592	2.4	107	2.3	<0,001

P representa las comparaciones de las localizaciones en el análisis de variancia o test χ^2 .
Abreviaturas: RT=radioterapia

Se definió como segunda neoplasia la aparición de un tumor maligno sólido infiltrante diagnosticado más de 6 meses después del tumor índice. Un total de 17,441 pacientes (23.2%) sufrieron la aparición de una segunda neoplasia. Existieron diferencias significativas en la incidencia y localización de las segundas neoplasias en función de la localización del tumor primario, tal como aparece en la siguiente tabla.

TABLA 8. Incidencia y localización de las segundas neoplasias en función de la localización del tumor primario. Tomado de Morris y cols⁶⁰

	Todos los sitios		Sublocalización								P
	No. (N=75,087)	%(100%)	Cavidad oral		Orofaringe		Larínge		Hipofaringe		
			No. (n=36,107)	%(48.1%)	No. (n=8,440)	%(11.2%)	No. (n=25,624)	%(34.1%)	No. (n=4,916)	%(6.5%)	
Incidencia de SNP											
Varios SNP	17,441	23.2	8,294	23.0	1,674	19.8	6,524	25.7	879	17.9	<.001
Un SNP	14,720	19.6	7,004	19.4	1,230	14.5	5,723	22.3	763	15.5	<.001
Dos SNP	2,103	2.8	1,071	3.0	177	2.1	757	3.0	98	2.0	<.001
Tres SNP	618	0.8	219	0.6	267	3.1	114	0.5	18	0.4	<.001
Localización de SNP											<.001
CyC	3,696	17.7	2,266	27.9	484	28.8	765	11.7	181	20.6	
Cavidad oral	2,135	10.2	1,369	16.8	289	17.2	359	5.5	118	13.4	
Orofaringe	826	3.9	459	5.6	105	6.2	221	3.4	41	4.7	
Larínge	422	2.0	256	3.1	52	3.1	102	1.6	12	1.4	
Hipofaringe	313	1.5	182	2.2	38	2.2	83	1.3	10	1.1	
Pulmón y bronquios	5,394	25.8	2,049	25.2	529	31.5	2,487	38.0	329	37.4	
Esófago	861	4.1	433	5.3	103	6.2	220	3.4	105	11.9	
No CyC	7,281	34.8	3,386	41.6	566	33.7	3,065	46.9	264	30.0	

SNP=segunda neoplasia primaria; CyC=cabeza y cuello

Se evaluaron tanto el SIR (standarized incidence ratio) como el exceso absoluto de riesgo (excess absolute risk, EAR), definido como el número absoluto de tumores adicionales atribuibles al diagnóstico previo del carcinoma de cabeza y cuello. El EAR se calcula en función del exceso (casos observados-casos esperados) de un tipo determinado de segunda neoplasia en los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello por 10,000 personas-año en riesgo.

EL SIR de segunda neoplasia en pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello fue de 2.2 (IC 95%: 2.1-2.2), lo que corresponde a un exceso de 167.7 nuevos tumores por 10,000 personas-año. El mayor SIR correspondió a las segundas neoplasias localizadas de nuevo en cabeza y cuello (SIR 12.4, IC 95%: 12.0-12.7). El riesgo de aparición de segundas neoplasias fue diferente en función de la localización del tumor índice, siendo mayor para los pacientes con tumores localizados en la hipofaringe (SIR 3.5, IC 95%: 3.3-3.7), seguidos por los de orofaringe (SIR 3.0, IC 95%: 2.9-3.1), cavidad oral (SIR 2.8, IC 95%: 2.7-2.9), y finalmente la laringe (SIR 1.9, IC 95%: 1.9-2.0).

La siguiente tabla muestra los valores de SIR y EAR para los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello considerando el global de las localizaciones y

en función de la localización del tumor índice y las localizaciones de la segunda neoplasia.

TABLA 9. Valores de SIR y EAR para los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello. Tomado de Morris y cols⁶⁰

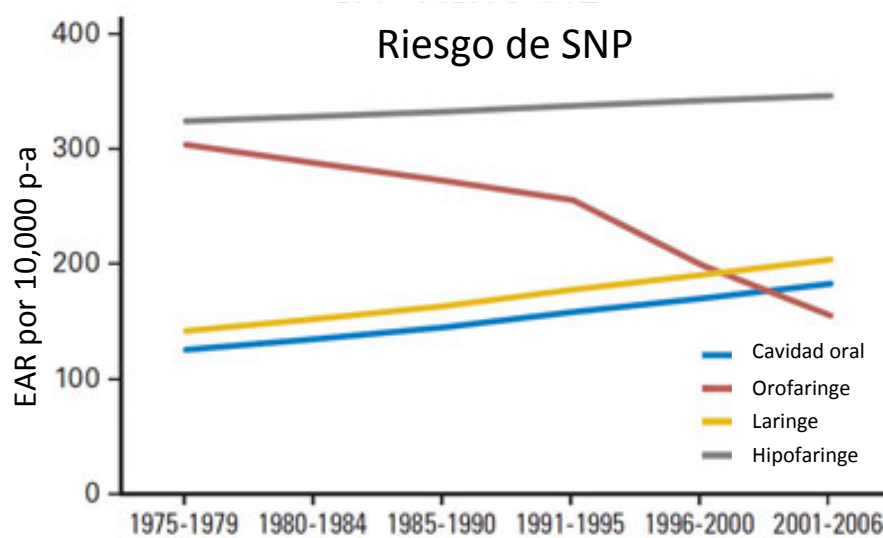
Localización SNP	Todos los sitios primarios de CyC			Primarios de cavidad oral			Primarios de orofaringe			Primarios de laringe			Primarios de hipofaringe		
	SIR		EAR por 10,000 p-a	SIR		EAR por 10,000 p-a	SIR		EAR por 10,000 p-a	SIR		EAR por 10,000 p-a	SIR		EAR por 10,000 p-a
	Tasa	95% IC		Tasa	95% IC		Tasa	95% IC		Tasa	95% IC		Tasa	95% IC	
Todos los tumores sólidos	2.18	2.15 a 2.21	167.64	2.82	2.74 a 2.90	228.73	2.99	2.88 a 3.10	209.78	1.92	1.88 a 1.97	147.78	3.47	3.27 a 3.68	307.06
Pulmón y bronquios	3.75	3.66 a 3.95	75.22	3.96	3.74 a 4.20	69.07	4.86	4.54 a 5.20	79.59	4.07	3.92 a 4.22	93.83	6.06	5.46 a 6.71	139.62
CyC	12.38	12.03 a 12.74	59.76	26.16	24.92 a 27.44	115.91	22.21	20.80 a 23.70	83.73	5.80	5.42 a 6.19	29.34	18.94	16.74 a 21.35	83.73
Cavidad oral/faringe	15.25	14.78 a 15.73	54.29	31.68	30.08 a 33.33	105.21	26.73	24.9 a 28.65	75.46	7.25	6.74 a 7.77	26.47	23.69	20.76 a 26.91	80.27
Orofaringe	18.22	15.36 a 21.47	1.83	28.04	19.84 a 38.49	2.73	40.16	28.42 a 55.12	3.56	11.24	7.92 a 15.49	1.32	32.15	15.42 a 59.12	2.48
Laringe	5.03	4.64 a 5.43	6.44	10.50	9.14 a 11.99	12.56	9.42	7.86 a 11.20	9.06	2.24	1.86 a 2.68	2.83	7.79	5.51 a 10.69	5.34
Hipofaringe	16.53	15.04 a 18.13	5.54	28.56	23.90 a 33.87	8.73	38.93	32.20 a 46.66	9.19	9.81	9.09 a 11.78	3.73	11.68	6.22 a 19.97	4.67
Esófago	8.35	7.86 a 8.87	14.24	15.05	13.44 a 16.80	22.95	15.70	13.68 a 17.94	20.95	4.69	4.12 a 5.30	8.65	28.63	24.02 a 33.87	51.78
No CyC, no pulmón, no esófago	1.07	1.05 a 1.09	10.38	1.06	1.03 a 1.10	9.40	1.12	1.03 a 1.22	14.38	1.07	1.03 a 1.10	10.40	1.10	0.98 a 1.24	13.86

Abreviaturas: SNP=segunda neoplasia primaria; CyC=cabeza y cuello; SIR=razón estandarizada de riesgo, de sus siglas en inglés; EAR=Exceso absoluto de riesgo; p-a=persona-año

Para la mayoría de localizaciones del tumor primario de cabeza y cuello, los valores de SIR para una segunda neoplasia de nuevo en cabeza y cuello fueron 15-30 veces superiores a la esperada, en tanto que para las segundas neoplasias pulmonares los valores de SIR fueron unas cuatro veces los esperados. Para los pacientes con tumores localizados en la cavidad oral y la orofaringe el mayor exceso en el número de tumores se localizó de nuevo en cabeza y cuello, en tanto que para los pacientes con tumores primarios localizados en la laringe o la hipofaringe el mayor exceso en el número de tumores se localizó a nivel pulmonar.

Se analizaron las tendencias en el valor de EAR para las segundas neoplasias en función de la localización del tumor índice de cabeza y cuello a lo largo del periodo de estudio. Pudo observarse como el valor de EAR fue más elevado para los pacientes con tumores localizados en la hipofaringe que para los que contaron con tumores localizados en la cavidad oral o la laringe, con una cierta tendencia hacia el incremento en los valores de EAR a lo largo del periodo de estudio. Por el contrario, para los pacientes con tumores de localización orofaríngea se produjo una tendencia hacia la declinación en el riesgo de aparición de segundas neoplasias, con una disminución en el porcentaje anual

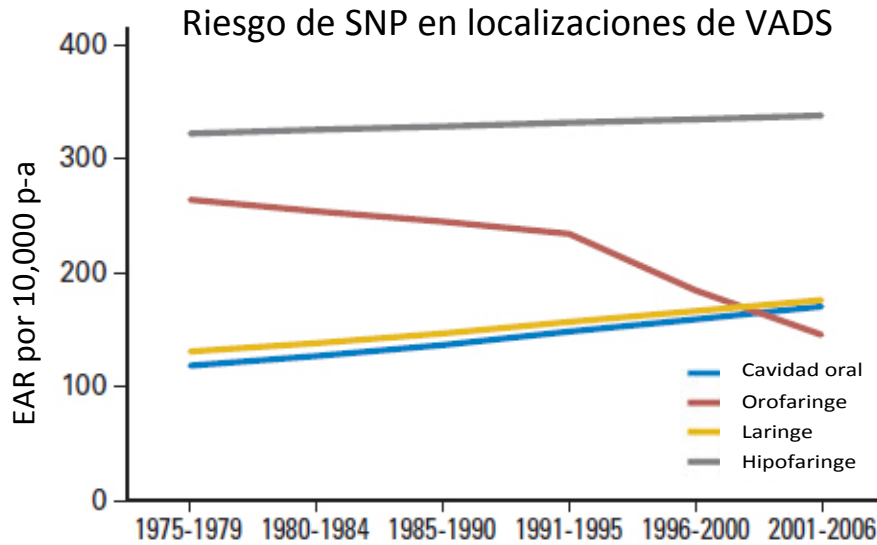
del 1.2% al 7.8% ($P=0.03$ a 0.26). De acuerdo con los resultados, el riesgo de aparición de segundas neoplasia para los pacientes con carcinomas de orofaringe antes de 1990 era la segunda más elevada tras la correspondiente a los pacientes con carcinomas de hipofaringe, pero a partir de entonces el riesgo de aparición de segundas neoplasias en este grupo de pacientes declinó de forma sustancial, pasando a ser la localización de cabeza y cuello con un menor valor de EAR de aparición de segunda neoplasia, tal como puede apreciarse en la siguiente figura.



SNP=segunda neoplasia primaria; p-a= persona año.

FIGURA 11. Tendencias en el valor de EAR para las segundas neoplasias en función de la localización del tumor índice de cabeza y cuello. Tomado de Morris y cols⁶⁰

Al analizar la causa por la que se produjo esta disminución en el riesgo de aparición de segundas neoplasias en los carcinomas de orofaringe, especialmente a partir del 1990, pudo evidenciarse como el descenso en incidencia apareció de forma mayoritaria a expensas de una reducción en el riesgo de aparición de segundos tumores localizados en las vías aerodigestivas (cabeza y cuello, pulmón y esófago), tal como se observa en la siguiente gráfica, que muestra los valores de EAR de segundas neoplasias localizadas en vías aerodigestivas a lo largo del periodo de estudio.



SNP=segunda neoplasia primaria; VADS=vías aerodigestivas; p-a=personas-año

FIGURA 12. Valores de EAR de segundas neoplasias localizadas en vías aerodigestivas a lo largo del periodo de estudio. Tomado de Morris y cols⁶⁰

De acuerdo con los autores, una justificación de estos resultados sería la aparición de una nueva modalidad de carcinomas de localización orofaríngea relacionados carcinogénicamente con la infección por HPV, que contarían con un menor riesgo de incidencia de aparición de segundas neoplasias respecto a los carcinomas escamosos que se relacionan con la agentes carcinogénicos clásicos como son el tabaco y el alcohol.

1.6. RIESGO DE APARICIÓN DE TERCERAS NEOPLASIAS Y NEOPLASIAS SUCESIVAS EN PACIENTES CON EL ANTECEDENTE DE UN TUMOR ÍNDICE DE CABEZA Y CUELLO.

A diferencia del conocimiento existente de las características y pronóstico de las segundas neoplasias en pacientes con el antecedente de un tumor índice de cabeza y cuello, es escaso el conocimiento de la incidencia, características y pronóstico correspondiente a las terceras neoplasias y neoplasias sucesivas para los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello y que sufrieron la aparición de una segunda neoplasia.

Existen autores que hacen referencia a la posibilidad de aparición de terceras neoplasias y neoplasias sucesivas^{23,34,61}. Liao y cols⁶² analizaron la incidencia de aparición de segundas neoplasias en una cohorte de 816 pacientes con carcinomas localizados en la cavidad oral en un área geográfica de consumo

de betel. De acuerdo con sus resultados, durante el periodo de seguimiento un 15.7% de los pacientes contó con la aparición de una segunda neoplasia, localizándose las mismas de forma preferente de nuevo en cabeza y cuello (79.8%), pulmón (7%), esófago (6.2%), y en otras localizaciones fuera de las vías aerodigestivas (7%). De los 128 pacientes que desarrollaron una segunda neoplasia, 24 (18.75%) presentó una tercera neoplasia, que se localizó de nuevo de forma preferente en cabeza y cuello (87.5%), con un caso de localización pulmonar (4.2%) y dos casos adicionales localizados fuera de las vías aerodigestivas (8.3%). Finalmente, de los 24 pacientes con una tercera neoplasia, 4 (16.6%) sufrieron la aparición de un cuarto tumor, que se localizó en la totalidad de ocasiones a nivel de las mucosas de cabeza y cuello.

Por su parte, en un estudio realizado a partir del registro poblacional SEER en que se analizaban incidencia de aparición de segundas neoplasias metacrónicas en un grupo de 75,087 pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello, Morris y cols⁵⁸ determinaron que un 19.6% de los pacientes desarrollaron una segunda neoplasia, 2.8% una tercera neoplasia, y finalmente un 0.8% de la población contaron con cuatro o más tumores malignos durante el periodo de seguimiento.

León y cols⁶³ llevaron a cabo un estudio retrospectivo del riesgo de aparición de terceras neoplasias y neoplasias sucesivas a partir de la información obtenida de una base de datos que, de forma prospectiva, viene recogiendo información relacionada con las características epidemiológicas, terapéuticas y de control de la totalidad de pacientes con un tumor maligno de cabeza y cuello diagnosticados y tratados en el Hospital de Sant Pau de Barcelona desde 1985. Se analizaron un total de 3,631 pacientes con un tumor índice localizado en la cavidad oral, oro-hipofaringe y laringe: Durante el periodo de seguimiento se diagnosticaron un total de 1,201 nuevos tumores: 839 segundas neoplasias, 147 terceras neoplasias y 35 cuartas neoplasias. El porcentaje de tumores localizados a nivel de las vías aerodigestivas fue del 77%, 90% y 89% para las 2^a, 3^a y 4^a neoplasias respectivamente. La siguiente tabla enumera la localización y la cronología de aparición de las segundas neoplasias y los tumores sucesivos en los pacientes incluidos en el estudio.

TABLA 10. Localización y la cronología de aparición de las segundas neoplasias y los tumores sucesivos en los pacientes incluidos. Tomado de León y cols⁶³

	Segundo tumor	Tercer tumor	Cuarto tumor	Total
Pulmón	263(31%)	40 (27%)	8 (23%)	311 (30%)
Esófago	71 (9%)	11 (8%)	5 (14%)	87 (9%)
CyC	308 (37%)	81 (55%)	18 (52%)	407 (40%)
Cavidad oral	67	27	4	
Orofaringe	109	27	6	
Hipofaringe	43	14	3	
Laringe	74	10	4	
Otros CyC	1	3	1	
Fuera de VADS	197 (23%)	15 (10%)	4 (11%)	216 (21%)
Total	839	147	35	1021

Se llevó a cabo un análisis de la frecuencia de aparición de las segundas neoplasias y los tumores sucesivos localizados a nivel de las vías aerodigestivas en función de determinadas características del paciente y del tumor índice de cabeza y cuello.

TABLA 11. Frecuencia de aparición de las segundas neoplasias y los tumores sucesivos localizados a nivel de las vías aerodigestivas en función de determinadas características del paciente y del tumor índice de cabeza y cuello. Tomado de León y cols⁶³

	n	Segundo tumor	Tercer tumor	Cuarto tumor	p
Edad					
<55 a	1107	242(21.9%)	60(5.4%)	16(1.4%)	<.001
55-64 a	1209	226(18.7%)	40(3.3%)	11(0.9%)	
65-75 a	891	142(15.9%)	27(3.0%)	3(0.3%)	
>75 a	424	32(7.5%)	5(1.2%)	1(0.2%)	
Sexo					
Mujer	3346	613(18.3%)	128(3.8%)	30(0.9%)	<.001
Varón	285	29(10.2%)	4(1.4%)	1(0.4%)	
Tumor índice					
Cavidad oral	466	96(20.6%)	22(4.7%)	8(1.7%)	.61
Orofaringe	699	127(18.2%)	40(5.7%)	10(1.4%)	
Hipofaringe	346	56(16.2%)	12(3.5%)	3(0.9%)	
Laringe	2064	347(16.8%)	53(2.6%)	9(0.4%)	
Sincrónicos	56	16(28.6%)	5(8.9%)	1(1.8%)	
Estadio					
I	912	157(17.2%)	37(4.1%)	10(1.1%)	<.001
II	630	138(21.9%)	32(5.1%)	6(1.0%)	
III	918	186(20.3%)	30(3.3%)	8(0.9%)	
IV	1171	161(13.7%)	33(2.8%)	7(0.6%)	
Tabaquismo					
No	306	30(9.8%)	7(2.3%)	1(0.3%)	<.001
<20cig/día	558	91(16.3%)	16(2.9%)	2(0.4%)	
>=20cig/día	2767	521(18.8%)	109(3.9%)	28(1.0%)	
Alcoholismo					
No	644	87(13.5%)	17(2.6%)	1(0.2%)	.002
<80gr/día	1499	260(17.3%)	42(2.8%)	10(0.7%)	
>80gr/día	1488	195(19.8%)	73(4.9%)	20(1.3%)	
Radioterapia					
Si	2941	677(23.0%)	123(4.2%)	28(1.0%)	.398
No	690	162(23.5%)	24(3.5%)	7(1.0%)	
Total	3631	642(17.7%)	132(3.6%)	31(0.9%)	

Análisis univariante: segunda neoplasia vrs no segunda neoplasia

De acuerdo con los resultados de un estudio univariante, los pacientes más jóvenes, con tumores en estadios iniciales y con antecedentes en los consumos de tabaco y alcohol contaron con un mayor riesgo de desarrollar una segunda neoplasia a nivel del tracto aerodigestivo.

Se procedió a valorar el riesgo de aparición de las segundas neoplasias y las neoplasias sucesivas. Para ello se calcularon: 1.- la supervivencia libre de segunda neoplasia para el conjunto de pacientes; 2.- la supervivencia libre de tercera neoplasia para los pacientes que sufrieron la aparición de una segunda neoplasia, tomando como fecha de inicio en este cálculo de supervivencia la fecha de diagnóstico de la segunda neoplasia, y 3.- la supervivencia libre de cuarta neoplasia para los pacientes que sufrieron la aparición de una tercera neoplasia, tomando como fecha de inicio en este cálculo de supervivencia la fecha de diagnóstico de la tercera neoplasia.

La siguiente figura muestra las curvas de riesgo actuarial de aparición de una segunda, tercera o cuarta neoplasias a lo largo del periodo de seguimiento.

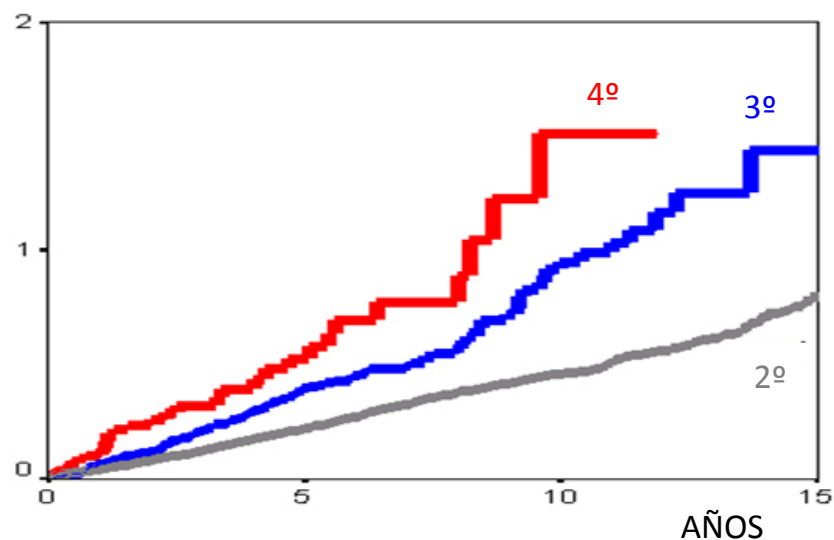


FIGURA 13. Curvas de riesgo actuarial de aparición de una segunda, tercera o cuarta neoplasias. Tomado de León y cols⁶³.

De acuerdo con los resultados obtenidos, los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello contaron con un riesgo del 3.8% anual de aparición de una segunda neoplasia, y dicho riesgo se mantuvo prácticamente constante a lo largo de todo el periodo de seguimiento de los pacientes. Para los pacientes que sufrieron la aparición de una segunda neoplasia, el riesgo de aparición de un tercer tumor fue del 5.1% anual, y se mantuvo igualmente constante a lo

largo del periodo de seguimiento. Finalmente, para los pacientes con una tercera neoplasia el riesgo de aparición de una cuarta fue del 7.8% anual y bastante regular a lo largo del seguimiento de los pacientes. Existieron diferencias significativas entre los riesgos de aparición de una segunda y una tercera neoplasia ($P < 0.0001$), y entre los riesgos de aparición de una tercera y cuarta neoplasia ($P = 0.005$).

La principal conclusión obtenida por los autores fue que tras el diagnóstico y tratamiento de un tumor índice en cabeza y cuello, el riesgo de aparición de nuevos tumores a nivel del tracto aerodigestivo se fue incrementando de forma progresiva con el diagnóstico de cada nuevo tumor. Se produjo un fenómeno de “aceleración” en los procesos de carcinogénesis que comportaba un incremento progresivo en el riesgo de aparición de nuevos tumores a nivel del tracto aerodigestivo.

Posteriormente, León y cols⁶⁴ realizaron un estudio en el que se analizaron las características de las segundas neoplasias y neoplasias sucesivas localizadas a nivel de cabeza y cuello en pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello, así como la supervivencia de los carcinomas de cabeza y cuello en función de su cronología de aparición. Se incluyeron en el estudio 4,298 pacientes con un carcinoma de cabeza y cuello diagnosticado en el periodo 1985-2009. La siguiente tabla muestra las características del tumor índice y de los pacientes incluidos en el estudio.

TABLA 12. Características del tumor índice y de los pacientes incluidos en el estudio por León y cols.⁶⁴

CARACTERÍSTICAS	NO. DE PACIENTES (%)
Sexo	
Hombres	3883 (90.3)
Mujeres	415 (9.7)
Media de edad (DS)	61.11 (11.54)
Localización	
Cavidad oral	499 (11.6)
Orofaringe	752 (17.5)
Hipofaringe	369 (8.6)
Laringe	2219 (51.6)
Rinofaringe	200 (4.7)
Otros	259 (6.0)
Tabaco	
No	477 (11.1)
<20 cigarrillos/día	701 (16.3)
>20 cigarrillos/día	3120 (72.6)
Alcohol	
No	915 (21.3)
<80 gr/día	1754 (40.8)
>80 gr/día	1629 (37.9)
Extensión local	
T1	1288 (30.0)
T2	1121 (26.1)
T3	1170 (27.2)
T4	719 (16.7)
Extensión regional	
N0	2628 (61.1)
N1	569 (13.2)
N2	839 (19.5)
N3	262 (6.1)
Estadio	
I	1054 (24.5)
II	719 (16.7)
III	1003 (23.2)
IV	1522 (35.4)

DS=desviación estándar

Durante el seguimiento, un total de 350 pacientes desarrollaron un segundo tumor, 60 pacientes un tercer tumor, y 13 pacientes un cuarto tumor, todos ellos localizados de nuevo en cabeza y cuello. La siguiente tabla muestra las localizaciones correspondientes a los tumores de cabeza y cuello en función de su cronología de aparición.

TABLA 13. Localizaciones de los segundos tumores y sucesivos en pacientes con un tumor índice de cabeza y cuellos en el estudio de León y cols.⁶⁴

Localización	Tumor índice	Segundo tumor	Tercer tumor	Cuarto tumor
Cavidad oral	499 (11,6%)	71 (20.3%)	21 (35.0%)	3 (23.0%)
Orofaringe	752 (17.5%)	121 (34.6%)	19 (31.7%)	5 (38.5%)
Hipofaringe	369 (8.6%)	61 (17.4%)	11 (18.3%)	-
Laringe	2219 (51.6%)	90 (25.7%)	8 (13%)	5 (38.5%)
Otros en CyC	459 (10.7%)	7 (2.0%)	1 (1.7%)	-
Total	4298 (100%)	350 (100%)	60 (100%)	13 (100%)

CyC=Cabeza y cuello

Existieron diferencias significativas entre la localización del tumor índice y la correspondiente a los segundos tumores y neoplasias sucesivas. El porcentaje de pacientes con un tumor localizado en la laringe-hipofaringe fue del 60.2% en el caso del tumor índice, disminuyendo al 43.1%, 31.7% y 38.5% para los segundos, terceros y cuartos tumores, respectivamente. En contraposición, el porcentaje de pacientes con tumores localizados en cavidad oral-orofaringe se incrementó con la aparición de tumores sucesivos ($P < 0.0001$).

La siguiente tabla muestra los valores de extensión local y estadiaje, así como el tipo de tratamiento llevado a cabo en función de la cronología de aparición de los tumores.

TABLA 14. Extensión local, estadiaje y tratamiento realizado para los tumores de cabeza y cuello en función de la cronología de aparición en el estudio por León y cols⁶⁴

Factor	No. de pacientes (%)			
	Tumor índice	Segundo tumor	Tercer tumor	Cuarto tumor
Tumor				
T1	1288 (30.0)	116 (33.1)	22 (36.7)	2 (15.4)
T2	1121 (26.1)	106 (30.3)	21 (35.0)	4 (30.8)
T3	1170 (27.2)	71 (20.3)	8 (13.3)	2 (15.4)
T4	719 (16.7)	57 (16.3)	9 (15.0)	5 (38.5)
Estadio				
I	1054 (24.5)	109 (31.1)	22 (36.7)	2 (15.4)
II	719 (16.7)	88 (25.1)	21 (35.0)	3 (23.1)
III	1003 (23.3)	73 (20.9)	7 (11.7)	-
IV	1522 (35.4)	80 (22.9)	10 (16.7)	6 (46.2)
Tratamiento				
Paliativo	270 (6.3)	47 (13.4)	14 (23.3)	5 (38.5)
Cirugía	529 (12.3)	182 (52.0)	35 (58.3)	7 (53.8)
Radioterapia (RT)	2769 (64.4)	84 (24.0)	8 (13.3)	1 (7.7)
Cirugía + RT	730 (17.0)	37 (10.6)	3 (5.0)	-

Pudo apreciarse una tendencia significativa hacia la disminución en la categoría de extensión local del tumor con el diagnóstico de las neoplasias sucesivas ($P=0.002$). El porcentaje de pacientes con tumores índice diagnosticados con una categoría de extensión local T1-2 fue del 56%, incrementándose al 63.4% para las segundas neoplasias, y al 71.7% para las terceras neoplasias. En el caso de los cuartos tumores, este porcentaje disminuyó hasta el 56.8%, pero debe tenerse en cuenta el número de pacientes que desarrollaron una cuarta neoplasia en cabeza y cuello en esta serie fue muy limitado.

No existieron diferencias notables en cuanto al porcentaje de pacientes con segundas neoplasias o neoplasias sucesivas que no fueron considerados

candidatos a tratamiento con intención radical cuando los tumores se diagnosticaron en estadios iniciales. El porcentaje de pacientes con tumores en estadio I-II que no recibieron tratamiento con intención radical fue del 0.8% en el caso del tumor índice, incrementándose al 6% en el caso de las segundas neoplasias, y al 5% cuando se trató de terceras o cuartas neoplasias. Para estos pacientes, las principales contraindicaciones para seguir un tratamiento con intención radical fue la existencia de comorbilidad o enfermedades asociadas.

Por el contrario, para los pacientes con tumores avanzados (estadios III-IV) sí que se produjo un incremento progresivo en el porcentaje de pacientes que no fueron considerados candidatos a un tratamiento con intención radical con el diagnóstico de cada tumor sucesivo. La frecuencia de pacientes con tumores en estadios avanzados que no siguieron un tratamiento con intención radical fue del 10% para los tumores índice, incrementándose al 22%, 41% y 75% en el caso de las segundas, terceras y cuartas neoplasias, respectivamente. Además de la comorbilidad, las limitaciones terapéuticas como consecuencia de los tratamientos previos fueron las causas que justificaron la ausencia de tratamiento con intención radical para este grupo de pacientes.

Los patrones de tratamiento radical se vieron modificados en función de la cronología de aparición de los carcinomas de cabeza y cuello. El porcentaje de pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello que recibieron un tratamiento con radioterapia o quimio-radioterapia fue del 64.4%, disminuyendo hasta el 24.0% para las segundas neoplasias de cabeza y cuello, el 13.3% para las terceras neoplasias y tan sólo un 7.7% para los cuartos tumores. De forma inversa, el porcentaje de pacientes que fueron tributarios de un tratamiento quirúrgico se incrementó de forma progresiva con la sucesión de tumores en cabeza y cuello.

La siguiente tabla muestra los valores de supervivencia ajustada a los 5 años en función de la cronología de aparición de la neoplasia de cabeza y cuello.

TABLA 15. Valores de supervivencia ajustada a los 5 años en función de la cronología de aparición de la neoplasia de cabeza y cuello. Tomado de León y cols⁶⁴

Tumor	Todos los pacientes		Pacientes tratados con intención radical	
	Supervivencia 5 años	Intervalo de confianza 95%	Supervivencia 5 años	Intervalo de confianza 95%
Índice	67.6%	66.0 a 69.2%	72.1%	70.5 a 73.7%
Segundo	56.1%	50.4 a 61.8%	64.5%	58.4 a 70.6%
Tercero	45.0%	31.3 a 58.7%	59.3%	43.4 a 75.2%
Cuarto	32.1%	4.3 a 59.9%	53.6%	14.2 a 93%

Al considerar al conjunto de pacientes, se produjo una disminución de aproximadamente un 10% en la supervivencia ajustada con cada una de las neoplasias sucesivas, oscilando entre el 67.6% correspondiente a los tumores índice y el 32.1% para las cuartas neoplasias en cabeza y cuello. Al considerar tan sólo los pacientes que fueron considerados candidatos a tratamiento con intención radical se mantuvieron las diferencias significativas en la supervivencia ajustada en función de la secuencia cronológica del tumor ($P=0.001$), si bien en este caso las diferencias en supervivencia fueron de alrededor del 6% entre las neoplasias sucesivas.

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia actuarial ajustada para cada una de las neoplasias diagnosticadas en cabeza y cuello, siendo considerado el punto inicial del cálculo de la supervivencia la fecha de diagnóstico de cada uno de los tumores.

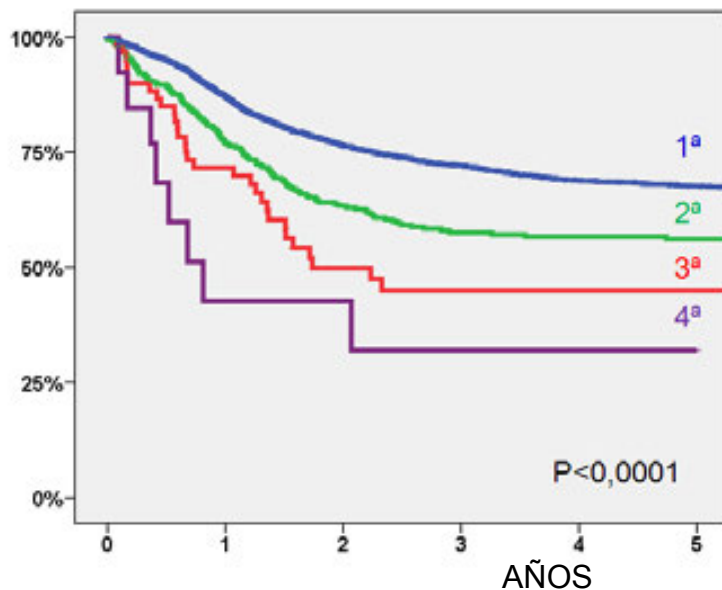


FIGURA 14. Supervivencia actuarial ajustada para cada una de las neoplasias. Tomado de León y cols⁶⁴

Se analizó la influencia en el uso previo de la radioterapia en la supervivencia de las segundas neoplasias. De los pacientes que sufrieron la aparición de una segunda neoplasia en cabeza y cuello, un 80.3% habían recibido previamente radioterapia como parte del tratamiento del tumor índice. No existieron diferencias significativas en la supervivencia ajustada de las segundas neoplasias en función del uso previo de radioterapia. La supervivencia ajustada a los 5 años tras el diagnóstico de una segunda neoplasia en cabeza y cuello para los pacientes que no habían recibido previamente tratamiento con radioterapia fue del 60.5% (IC 95%: 46.8-74.2%) y la correspondiente a los pacientes que recibieron un tratamiento con radioterapia para el tratamiento del tumor índice fue del 56.0% (IC 95%:49.7-62.3%). No se llevó a cabo un análisis en de la influencia del uso previo de la radioterapia para los pacientes que sufrieron la aparición de una 3ª neoplasia a nivel de cabeza y cuello porque la gran mayoría de ellos (96.7%) habían recibido un tratamiento previo con radioterapia como parte de la secuencia terapéutica del tumor índice o de la segunda neoplasia de cabeza y cuello.

La principal conclusión del estudio fue que en los pacientes con un tumor índice en cabeza y cuello, se producía una disminución de un 10% en la supervivencia con la aparición de cada nueva neoplasia localizada de nuevo a nivel de cabeza y cuello.

2. HIPÓTESIS

En pacientes con un carcinoma escamoso de cabeza y cuello existe un incremento progresivo en el riesgo de nuevas neoplasias a medida que se sucede la aparición de nuevos tumores malignos.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal del presente estudio es validar la hipótesis de la existencia de un incremento progresivo en el riesgo de nuevas neoplasias a medida que se sucede la aparición de nuevos tumores malignos a partir de datos extraídos de pacientes con un carcinomas de cabeza y cuello incluidos en los registros poblacionales del programa SEER.

Se plantearon como objetivos secundarios:

- .- Evaluar el riesgo de aparición de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello.
- .- Evaluar la incidencia de aparición de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas en función de su localización o no en las vías aerodigestivas (cabeza y cuello, pulmón y esófago), así como si existen diferencias en los riesgos de aparición de los tumores sucesivos en base a su localización.
- .- Evaluar la incidencia de aparición de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas en función de la existencia de antecedentes oncológicos previos al diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello, así como si existen diferencias en los riesgos de aparición de los tumores sucesivos en base a la existencia de tales antecedentes oncológicos.
- .- Evaluar la incidencia de aparición de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas en función del sexo de los pacientes, así como si existen diferencias en los riesgos de aparición de los tumores sucesivos en función del sexo.
- .- Evaluar la incidencia de aparición de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas en función de la localización del tumor índice de cabeza y cuello, así como si existen diferencias en los riesgos de aparición de los tumores sucesivos en base a la localización del tumor índice.
- .- Evaluar la incidencia de aparición de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas en función de la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello, así como si existen diferencias en los riesgos de aparición de los tumores sucesivos en base a la edad.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

El programa SEER (Surveillance Epidemiology, and End Results) del National Cancer Institute recoge datos entre los residentes de áreas geográficas definidas de los Estados Unidos de América de forma continua desde 1973. En la actualidad, el programa incluye información de un 26% del total de tumores malignos diagnosticados en USA. En el programa se incluyen tanto los tumores primarios como los tumores subsiguientes, lo que permite la realización de estudios relacionados con la aparición de segundas neoplasias y tumores sucesivos. El presente estudio se realizó a partir de los datos contenidos en la base de datos del programa SEER 1973-2008 (edición de Octubre de 2011), que incluye información de 17 registros SEER.

La siguiente tabla muestra la procedencia de los registros, así como la fecha de inicio de inclusión de pacientes.

TABLA 16. Registros en el programa SEER⁶⁵

REGISTRO	FECHA INICIO
Alaska (nativos)	1992
Atlanta (Metropolitana)	1975
California (excluyendo SF/SJM/LA – 2)	1973
Connecticut	1973
Detroit (Metropolitana)	1973
Hawaii	1973
Iowa	1973
Kentucky	2000
Los Angeles	1992
Louisiana	2000
New Jersey	2000
New Mexico	1973
Rural Georgia	1992
San Francisco-Oakland SMSA	1973
San Jose-Monterey	1992
Seattle (PugetSound)	1974
Utah	1973

La inclusión casi universal de los tumores incidentes se asegura a partir de un seguimiento activo de todos los pacientes. Los controles de calidad forman parte integral del programa SEER, existiendo estudios comparativos que han confirmado la adecuación de los datos recogidos⁶⁶.

A partir de los datos contenidos en la base de datos SEER y mediante el programa SEER*STAT 7.0.5, se procedió a seleccionar los pacientes que contaron con, al menos, un carcinoma escamoso (International Classification of Diseases for Oncology, third edition⁶⁷ histology codes 8010-8119) localizado a nivel de la cavidad oral (excluyendo labio), orofaringe, hipofaringe y laringe, utilizando los códigos correspondientes al SEER Research Data File Documentation⁶⁵.

Se identificaron un total de 149,328 pacientes con un tumor índice de las características requeridas en el estudio. Los datos correspondientes a los pacientes que cumplieron con los requisitos de inclusión se importaron al paquete estadístico SPSS 17.0.0, de manera que cualquier ulterior manipulación de los datos contenidos en las variables estudiadas se llevó a cabo utilizando dicho programa.

Se consideró como el tumor índice en el presente estudio el primer carcinoma escamoso localizado a nivel de la cavidad oral, oro-hipofaringe y laringe. Un total de 11,948 pacientes (8%) contaron con el antecedente de uno o más tumores malignos diagnosticados de forma previa al diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello. La siguiente tabla muestra el número de pacientes con uno o más tumores malignos diagnosticados de forma previa al diagnóstico del tumor índice.

- .- 2 pacientes 5 tumores previos
- .- 16 pacientes 4 tumores previos
- .- 101 pacientes 4 tumores previos
- .- 1,091 pacientes 2 tumores previos
- .- 10,738 pacientes 1 tumor previo

De los 149,328 pacientes incluidos en el estudio, 109,054 (73.0%) eran varones, y 40,274 (27.0%) mujeres. En relación a la raza, existió un predominio de pacientes blancos caucasianos, con un 78.9% del total. La siguiente tabla muestra la distribución por razas de los pacientes incluidos en el estudio.

TABLA 17. Distribución por razas

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Blanco caucasiano	117809	78,9
Hispano	7211	4,8
Negro	17466	11,7
Otras	6095	4,1
Desconocido	747	0,5
Total	149328	100,0

Se muestra a continuación las localizaciones correspondientes a los tumores índice de cabeza y cuello de los pacientes.

TABLA 18. Localización de tumores índice.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Cav oral	64705	43,3
Orofaringe	21577	14,4
Hipofaringe	10797	7,2
Laringe	52249	35,0
Total	149328	100,0

Tal como puede apreciarse, existió un predominio de los pacientes con tumores localizados en la cavidad oral (43.3%), seguidos por los pacientes con un tumor índice de localización laríngea (35.0%).

La siguiente tabla relaciona la localización primaria del tumor índice con el sexo de los pacientes.

TABLA 19. Relación del tumor índice con el sexo.

	SEXO		TOTAL
	Hombre	Mujer	
Cavidad oral	42183	22522	64705
	65,2%	34,8%	100,0%
Orofaringe	16309	5268	21577
	75,6%	24,4%	100,0%
Hipofaringe	8382	2415	10797
	77,6%	22,4%	100,0%
Laringe	42180	10069	52249
	80,7%	19,3%	100,0%
Total	109054	40274	149328
	73,0%	27,0%	100,0%

Existieron diferencias significativas en el género de los pacientes en función de la localización del tumor índice (chi square test, $P < 0.0001$). El mayor porcentaje de pacientes del sexo femenino correspondió a los pacientes con tumores localizados en la cavidad oral (34.8%), en tanto que los tumores de localización laríngea fueron los que contaron con un menor porcentaje de mujeres (19.3%). Igualmente, aparecieron diferencias significativas en la distribución de la raza de los pacientes en función de la localización del tumor primario (chi square test, $P < 0.0001$), con una tendencia para los pacientes de raza negra a contar con una menor proporción de tumores localizados en la cavidad oral, si bien las diferencias porcentuales en este caso no fueron clínicamente tan relevantes como al analizar la variable del sexo de los pacientes. La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes en función de su raza y la localización del tumor primario.

TABLA 20. distribución de los pacientes en función de su raza y la localización del tumor primario

	RAZA					TOTAL
	Blanco caucasiano	Hispano	Negro	Otras	Desconocido	
Cavidad oral	51998	2870	6302	3098	437	64705
	80,4%	4,4%	9,7%	4,8%	0,7%	100,0%
Orofaringe	16944	1103	2693	740	97	21577
	78,5%	5,1%	12,5%	3,4%	0,4%	100,0%
Hipofaringe	8054	555	1605	563	20	10797
	74,6%	5,1%	14,9%	5,2%	0,2%	100,0%
Laringe	40813	2683	6866	1694	193	52249
	78,1%	5,1%	13,1%	3,2%	0,4%	100,0%
Total	117809	7211	17466	6095	747	149328
	78,9%	4,8%	11,7%	4,1%	0,5%	100,0%

La edad media en el momento de diagnóstico del tumor índice de los pacientes incluidos en el estudio fue de 63.34 años (desviación estándar de 12.18 años). El siguiente histograma muestra la distribución por edad de los pacientes en el momento de diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello.

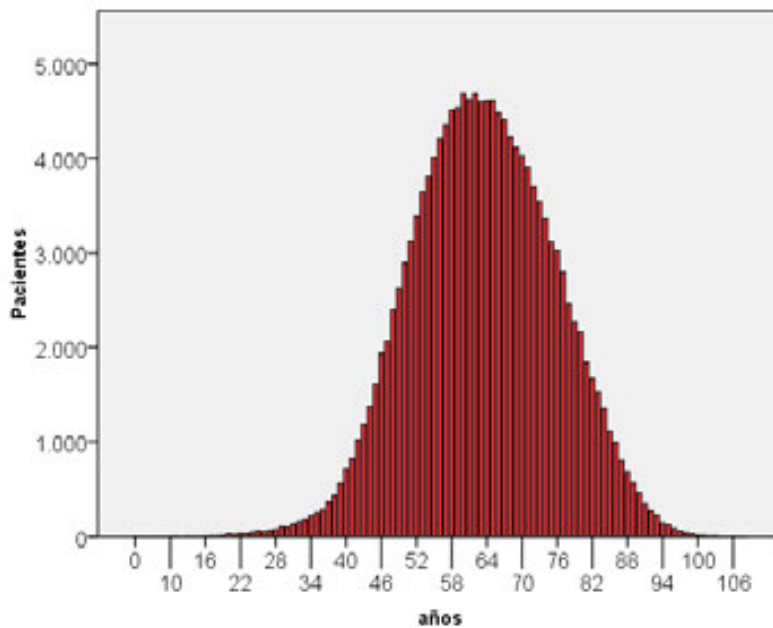


FIGURA 15. Distribución por edad de los pacientes en el momento de diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello

5.1. SEGUNDAS NEOPLASIAS Y NEOPLASIAS SUCESIVAS.

Se definió como segunda neoplasia cualquier tumor sincrónico o metacrónico diagnosticado con posterioridad al tumor índice de cabeza y cuello. Se definió como tercera neoplasia cualquier tumor sincrónico o metacrónico diagnosticado con posterioridad a una segunda neoplasia para los pacientes que contaron con un diagnóstico de segunda neoplasia tras el tumor índice de cabeza y cuello. Se definió como cuarta neoplasia cualquier tumor sincrónico o metacrónico diagnosticado con posterioridad a una tercera neoplasia para los pacientes que contaron con una tercera neoplasia. Se procedió de manera similar para la definición de las quintas neoplasias y neoplasias sucesivas.

5.1.1. Segundas neoplasias.

Durante el periodo de seguimiento, un 17.7% de los pacientes (n=26,482) sufrió la aparición de una segunda neoplasia. La siguiente tabla muestra las localizaciones correspondientes a las segundas neoplasias.

TABLA 21. Localizaciones correspondientes a las segundas neoplasias

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Cavidad oral	3973	15,0
Orofaringe	827	3,1
Hipofaringe	622	2,3
Laringe	1180	4,5
Nasofaringe	76	0,3
Vejiga	826	3,1
Pulmón	7830	29,6
Esófago	1266	4,8
Otras no VAD	9187	34,7
Otras H&N	695	2,6
Total	26482	100,0

Se agruparon por un lado los pacientes con tumores localizados en cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe. Los pacientes con tumores de rinofaringe se agruparon con otras localizaciones de cabeza y cuello (que incluyeron

además de la rinofaringe los tumores malignos de glándulas salivares, de nariz y senos paranasales, y de tiroides, entre otros). Igualmente, se agruparon los tumores de vejiga con el resto de tumores situados fuera de las vías aerodigestivas. De acuerdo con esta clasificación, la distribución de las segundas neoplasias fue la siguiente.

TABLA 22. Distribución de las segundas neoplasias

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
CyC (CO-O-H-L)	6602	24,9
Pulmón	7830	29,6
Esófago	1266	4,8
Otras localizaciones no CyC	10013	37,8
Otras CyC	771	2,9
Total	26482	100,0

CyC=cabeza y cuello; CO=cavidad oral; O=orofaringe; H=hipofaringe; L=laringe

Un total de 15.698 segundas neoplasias (59.3%) aparecieron en las vías aerodigestivas en localizaciones epidemiológicamente relacionadas con el tumor índice (cavidad oral, oro-hipofaringe y laringe, pulmón y esófago).

5.1.2. Terceras neoplasias.

Del total de pacientes que desarrollaron una segunda neoplasia, 4,087 (15.4%) presentaron una tercera neoplasia. La siguiente tabla muestra las localizaciones correspondientes a las terceras neoplasias diagnosticadas durante el periodo de seguimiento.

TABLA 23. Localizaciones correspondientes a las terceras neoplasias

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Cavidad oral	832	20,4
Orofaringe	154	3,8
Hipofaringe	116	2,8
Laringe	168	4,1
Nasofaringe	15	,4
Vejiga	161	3,9
Pulmón	1027	25,1
Esófago	225	5,5
Otras localizaciones no CyC	1312	32,1
Otras CyC	77	1,9
Total	4087	100,0

CyC=cabeza y cuello

El 61.7% de las tercera neoplasias aparecieron en cabeza y cuello (cavidad oral, oro-hipofaringe, laringe), pulmón o esófago.

5.1.3. Cuartas neoplasias.

Del total de pacientes que desarrollaron una tercera neoplasia, 702 (17.2%) presentaron una cuarta neoplasia. La siguiente tabla muestra las localizaciones correspondientes a las cuartas neoplasias diagnosticadas durante el periodo de seguimiento.

TABLA 24. Localizaciones correspondientes a las cuartas neoplasias

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Cavidad oral	176	25,1
Orofaringe	41	5,8
Hipofaringe	27	3,8
Laringe	30	4,3
Nasofaringe	3	0,4
Vejiga	19	2,7
Pulmón	147	20,9
Esófago	42	6,0
Otras localizaciones no CyC	201	28,6
Otras CyC	16	2,3
Total	702	100,0

CyC=cabeza y cuello

El 66.0% de las cuartas neoplasias aparecieron en cabeza y cuello (cavidad oral, oro-hipofaringe, laringe), pulmón o esófago.

5.1.4. Quintas neoplasias.

Del total de pacientes que desarrollaron una cuarta neoplasia, 151 (21.5%) presentaron una quinta neoplasia. La siguiente tabla muestra las localizaciones correspondientes a las quintas neoplasias diagnosticadas durante el periodo de seguimiento.

TABLA 25. Localizaciones correspondientes a las quintas neoplasias

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Cavidad oral	44	29,1
Orofaringe	9	6,0
Hipofaringe	4	2,6
Laringe	8	5,3
Vejiga	5	3,3
Pulmón	35	23,2
Esófago	10	6,6
Otras localizaciones no CyC	35	23,2
Otras CyC	1	0,7
Total	151	100,0

CyC=cabeza y cuello

El 72.8% de las quintas neoplasias aparecieron en cabeza y cuello (cavidad oral, oro-hipofaringe, laringe), pulmón o esófago.

5.1.5. Sextas neoplasias.

Del total de pacientes que desarrollaron una quinta neoplasia, 44 (26.3%) presentaron una sexta neoplasia. La siguiente tabla muestra las localizaciones correspondientes a las sextas neoplasias diagnosticadas durante el periodo de seguimiento.

TABLA 26. Localizaciones correspondientes a las sextas neoplasias

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Cavidad oral	19	43,2
Orofaringe	3	6,8
Vejiga	2	4,5
Pulmón	7	15,9
Esófago	3	6,8
Otras localizaciones no CyC	10	22,7
Total	44	100,0

CyC=cabeza y cuello

El 72.7% de las sextas neoplasias aparecieron en cabeza y cuello (cavidad oral, oro-hipofaringe, laringe), pulmón o esófago.

5.1.6. Séptimas neoplasias.

Del total de pacientes que desarrollaron una sexta neoplasia, 21 (47.7%) presentaron una séptima neoplasia. La siguiente tabla muestra las localizaciones correspondientes a las séptimas neoplasias diagnosticadas durante el periodo de seguimiento.

TABLA 27. Localizaciones correspondientes a las séptimas neoplasias

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Cavidad oral	10	47,6
Orofaringe	2	9,5
Pulmón	4	19,0
Otras localizaciones no CyC	4	19,0
Otras CyC	1	4,8
Total	21	100,0

CyC=cabeza y cuello

El 76.2% de las sextas neoplasias aparecieron en cabeza y cuello (cavidad oral, oro-hipofaringe, laringe), pulmón o esófago.

Adicionalmente, 11 pacientes presentaron un octavo tumor, cinco pacientes un noveno tumor, dos pacientes un décimo tumor, y finalmente un paciente contó con la aparición de un undécimo y duodécimos tumores.

La tabla de la siguiente página resume los datos correspondientes a la frecuencia de aparición de las segundas neoplasias y neoplasias sucesivas en pacientes con el antecedentes de un tumor índice en cabeza y cuello.

TABLA 28. Frecuencia de segundas neoplasias y sucesivas para pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello

	2º	3º	4º	5º	6º	7º	Total***
CyC*	7,373 (27.8%)	1,362 (33.4%)	293 (41.8%)	66 (43.7%)	22 (50.0%)	13 (62.0%)	9,143 (29.0%)
-CO/O/H/L**	6,602 (24.9%)	1,270 (31.1%)	274 (39.1%)	65 (43.0%)	22 (50.0%)	12 (57.2%)	8,258 (26.2%)
- otros CyC	771 (2.9%)	92 (2.3%)	19 (2.7%)	1 (0.7%)	-	1 (4.8%)	885 (2.8%)
Pulmón	7,830 (29.6%)	1,027 (25.1%)	147 (20.9%)	35 (23.2%)	7 (15.9%)	4 (19.0%)	9,051 (28.7%)
Esófago	1,266 (4.8%)	225 (5.5%)	42 (6.0%)	10 (6.6%)	3 (6.8%)	-	1,548 (4.9%)
Fuera de VADS	10,013 (37.8%)	1,473 (36.0%)	220 (31.3%)	40 (26.5%)	12 (27.2%)	4 (19.0%)	11,765 (37.4%)
Total	26,482 (100%)	4,087 (100%)	702 (100%)	151 (100%)	44 (100%)	21 (100%)	31,507 (100%)

*CyC=cabeza y cuello; ** Cavidad oral/orofaringe/hipofaringe/laringe; ***incluyendo 8ª, 9ª, 10ª, 11ª y 12ª neoplasia; VADS=vías aerodigestivas

5.2. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Se dispuso de la fecha de diagnóstico de cada una de las neoplasias. A partir de dicha fecha de diagnóstico, se llevaron a cabo los cálculos correspondientes a las supervivencias libres de segunda neoplasia y de neoplasias sucesivas.

Se analizó la incidencia de aparición de segundas neoplasias durante el periodo de seguimiento, calculando la supervivencia libre de segunda neoplasia para la totalidad de los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello. Se consideró como fecha de inicio del estudio la correspondiente a la fecha de diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello, y como fecha de censura la del diagnóstico de la segunda neoplasia.

Para los pacientes con una segunda neoplasia, se analizó la incidencia de aparición de terceras neoplasias durante el periodo de seguimiento, calculando la supervivencia libre de tercera neoplasia para la totalidad de los pacientes que contaron con el antecedente de una segunda neoplasia. Se consideró como fecha de inicio del estudio la correspondiente a la fecha de diagnóstico de la segunda neoplasia, y como fecha de censura la del diagnóstico de la tercera neoplasia.

Se procedió de una manera similar a la enunciada para calcular la incidencia y supervivencia libre de cuarta, quinta, sexta y séptima neoplasias. Dada su baja incidencia, no se procedió al cálculo de las supervivencias libres de octava neoplasia o de neoplasias sucesivas.

Los cálculos de supervivencia se efectuaron de acuerdo con el método actuarial de Kaplan-Meier. La comparación entre las supervivencias se llevó a cabo con el test log-rank.

La comparación entre variables cualitativas se efectuó con un test de chi-cuadrado.

6. RESULTADOS

6.1. SEGUNDA NEOPLASIA

Se procedió en primer lugar a calcular la supervivencia libre de segunda neoplasia para el conjunto de pacientes incluidos en el estudio. La siguiente figura muestra la curva de supervivencia actuarial libre de segunda neoplasia para el conjunto de pacientes.

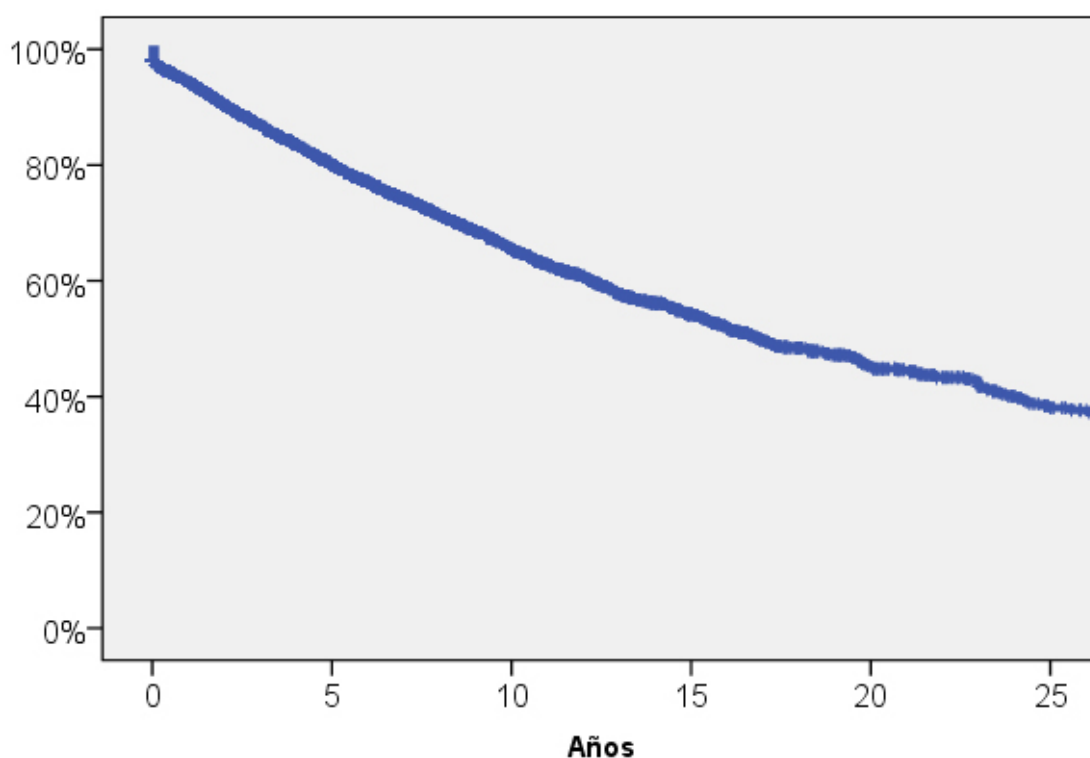


FIGURA 16. *Curva de supervivencia actuarial libre de segunda neoplasia para el total de pacientes*

Se produjo una incidencia prácticamente constante de aparición de segundas neoplasias a lo largo del periodo de seguimiento. La siguiente figura muestra los valores correspondientes a la supervivencia actuarial libre de segunda neoplasia a lo largo de diferentes intervalos en el seguimiento de los pacientes hasta un periodo máximo de 25 años. Pudo comprobarse una relación lineal casi perfecta en las cifras de supervivencia actuarial libre de segunda neoplasia, con un valor de la pendiente de la recta de regresión lineal de -2.336 (error estándar 0.237 , $P=0.001$).

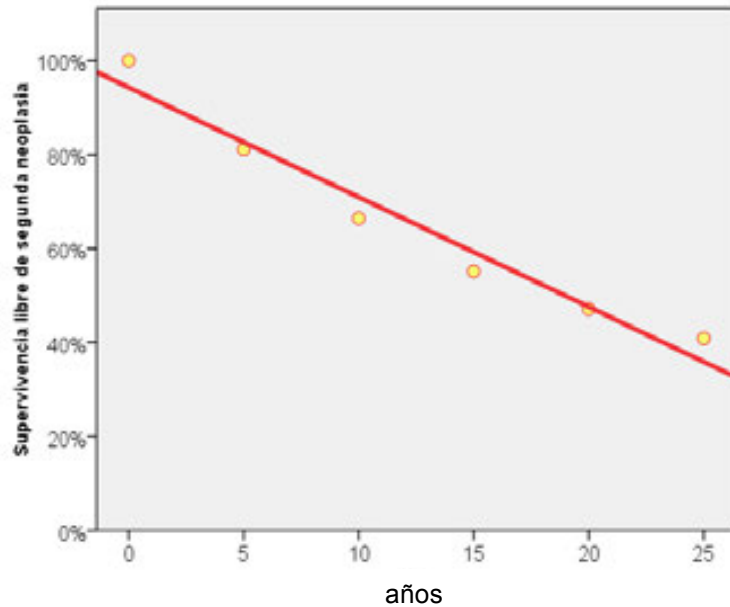


FIGURA 17. Regresión lineal de la supervivencia actuarial libre de segunda neoplasia. Pendiente de la recta de -2.336 (error estándar 0.237, P=0.001).

La incidencia de aparición de las segundas neoplasias no fue uniforme, siendo el riesgo de aparición de segundas neoplasias localizadas a nivel de las vías aerodigestivas (cabeza y cuello, pulmón y esófago) significativamente superior ($P < 0.0001$) al correspondiente al resto de localizaciones fuera de las vías aerodigestivas. La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia libre de segunda neoplasia en función de la localización de la misma en relación a las vías aerodigestivas (cabeza y cuello, pulmón y esófago).

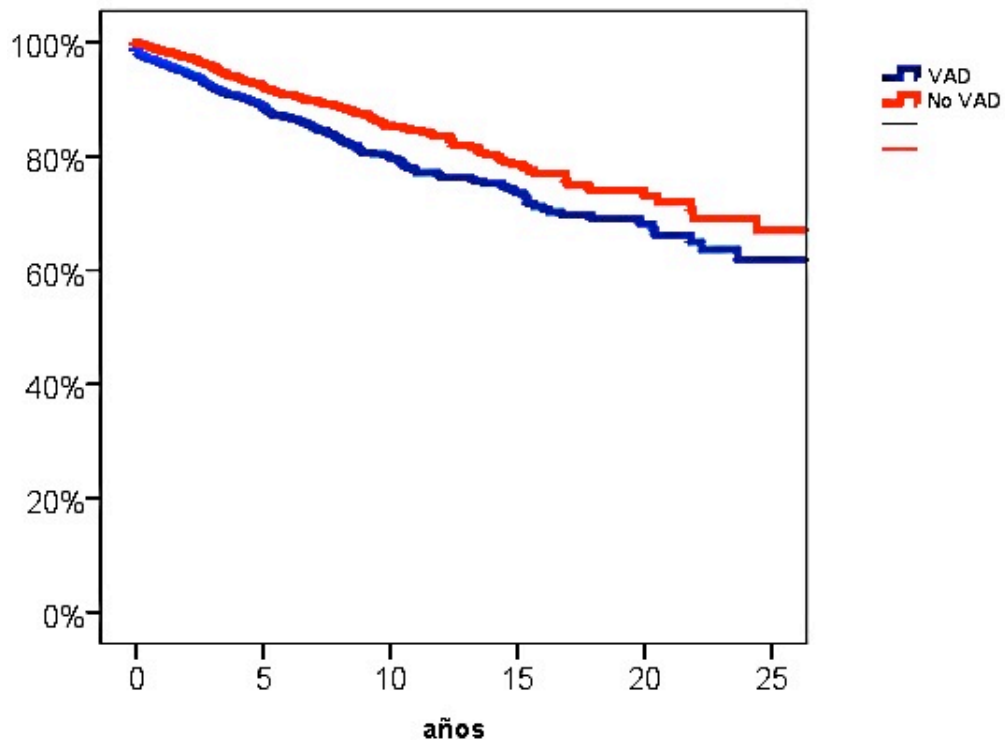


FIGURA 18. *Curvas de supervivencia libre de segunda neoplasia en función de la localización de la misma en relación a las vías aerodigestivas (cabeza y cuello, pulmón y esófago)*

6.2. TERCERA NEOPLASIA

Para los pacientes que contaron con la aparición de una segunda neoplasia (n=26,482), el riesgo de aparición de una tercera neoplasia también se mantuvo prácticamente constante a lo largo del periodo de seguimiento. La siguiente figura muestra la supervivencia libre de tercera neoplasia para los pacientes que sufrieron la aparición de una segunda neoplasia tomando como fecha de inicio la correspondiente al diagnóstico de la segunda neoplasia.

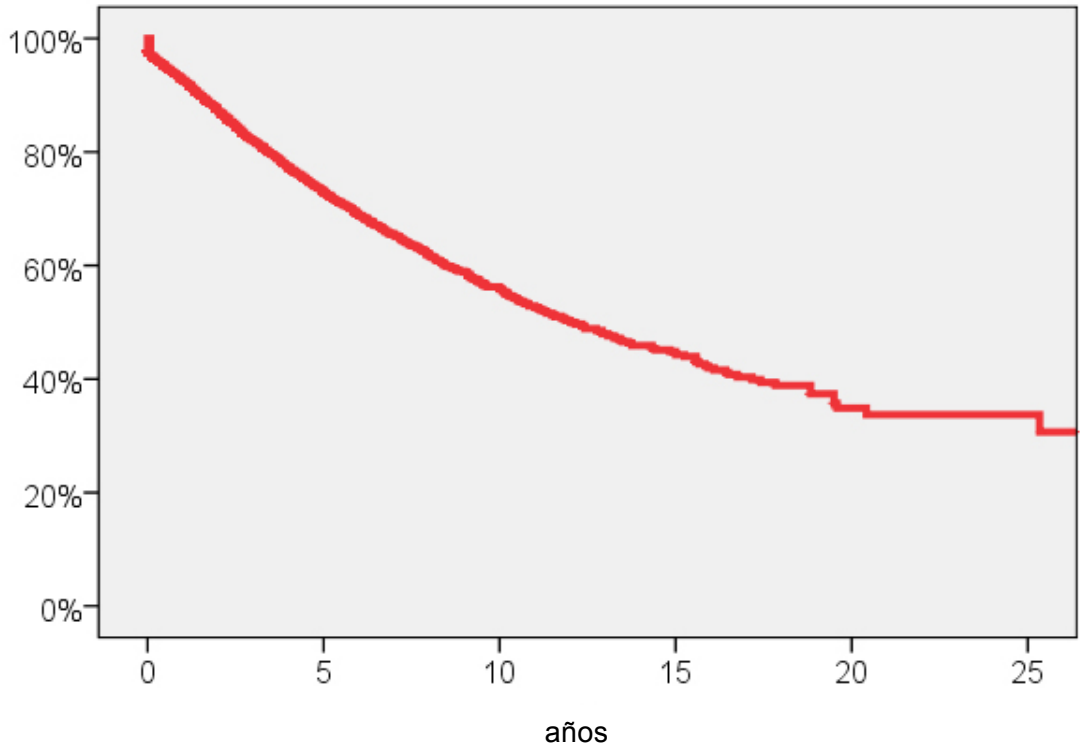


FIGURA 19. Supervivencia libre de tercera neoplasia para los pacientes que sufrieron la aparición de una segunda neoplasia

Se muestran los valores correspondientes a la supervivencia actuarial libre de tercera neoplasia para los pacientes que sufrieron la aparición de una segunda neoplasia a lo largo de diferentes intervalos en el seguimiento de los pacientes hasta un periodo máximo de 25 años. La pendiente correspondiente a la recta de regresión para las terceras neoplasias fue -2.701 (error estándar 0.380 , $P=0.002$).

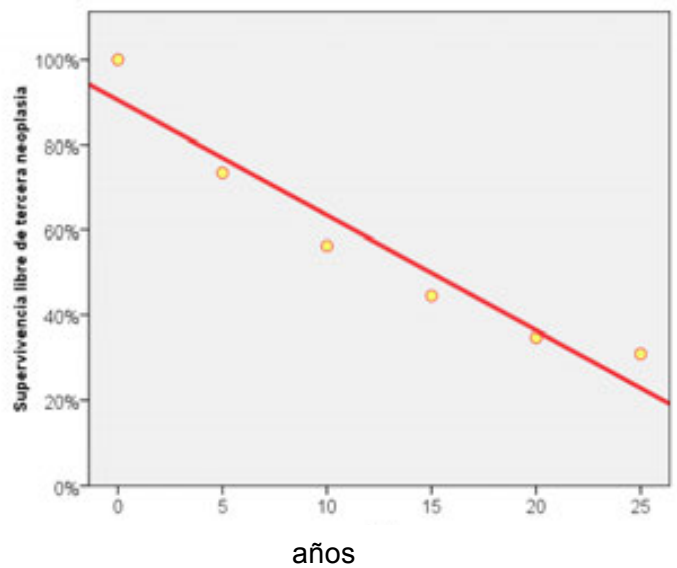


FIGURA 20. Regresión lineal de la supervivencia actuarial libre de tercera neoplasia. Pendiente de la recta de -2.701 (error estándar 0.380 , $P=0.002$)

Al igual que en el caso de las segundas neoplasias, el riesgo de aparición de las terceras neoplasias a nivel de las vías aerodigestivas (cabeza y cuello, pulmón y esófago) fue significativamente superior al correspondiente a las terceras neoplasias localizadas fuera de las vías aerodigestivas ($P < 0.0001$).

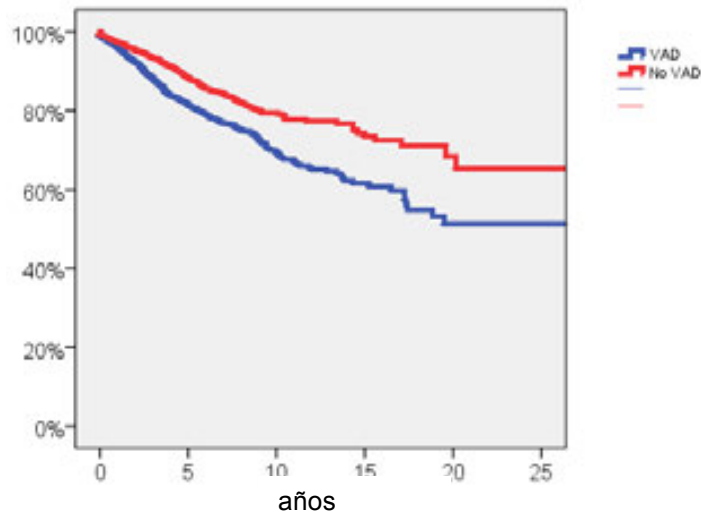


FIGURA 21. *Curvas de supervivencia libre de tercera neoplasia en función de la localización de la misma en relación a las vías aerodigestivas (cabeza y cuello, pulmón y esófago)*

6.3. CUARTA NEOPLASIA

La siguiente figura muestra la curva de supervivencia actuarial libre de cuarta neoplasia para los pacientes que contaron con una tercera neoplasia ($n=4,087$).

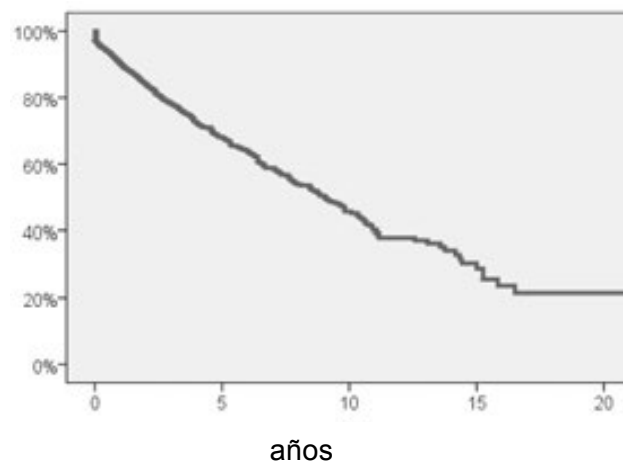


FIGURA 22. *Supervivencia actuarial libre de cuarta neoplasia para los pacientes que contaron con una tercera neoplasia*

La pendiente de la recta de regresión correspondiente a los valores de supervivencia libre de cuarta neoplasia considerando un seguimiento de 20 años fue de -3.894 (error estándar 0.519 , $P=0.005$).

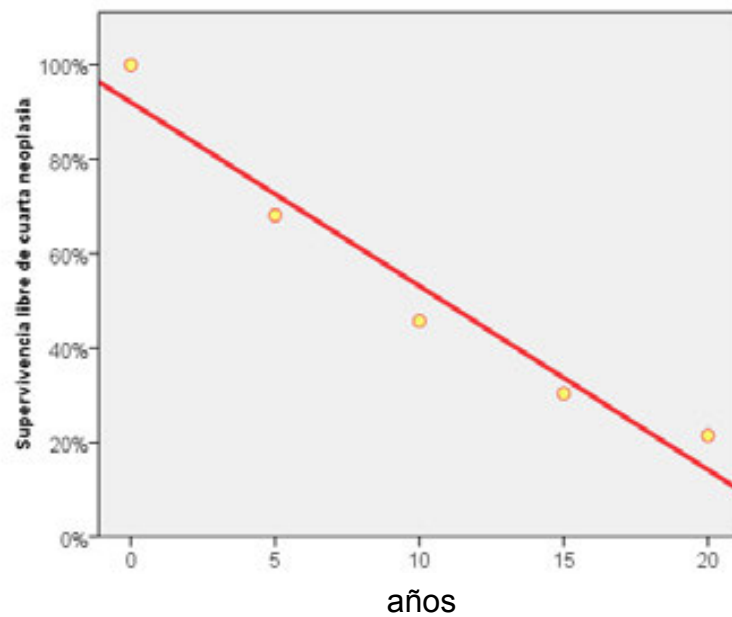


FIGURA 23. Regresión lineal de la supervivencia actuarial libre de cuarta neoplasia. Pendiente de la recta de -3.894 (error estándar 0.519, P=0.005)

Al analizar la supervivencia libre de cuarta neoplasia en función de su localización, al igual que en los casos anteriores se apreció un riesgo superior de aparición de las cuartas neoplasias a nivel de las vías aerodigestivas, tal como se muestra en la siguiente figura.

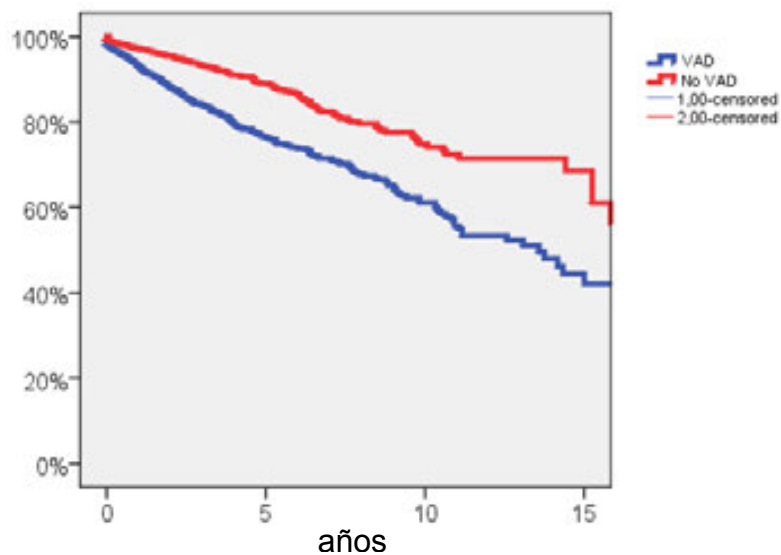


FIGURA 24. Curvas de supervivencia libre de cuarta neoplasia en función de la localización de la misma en relación a las vías aerodigestivas (cabeza y cuello, pulmón y esófago)

6.4. QUINTA NEOPLASIA

La figura muestra las supervivencia libre de quinta neoplasia correspondiente a los pacientes con una cuarta neoplasia (n=702). En este caso el periodo de seguimiento se limitó a 15 años.

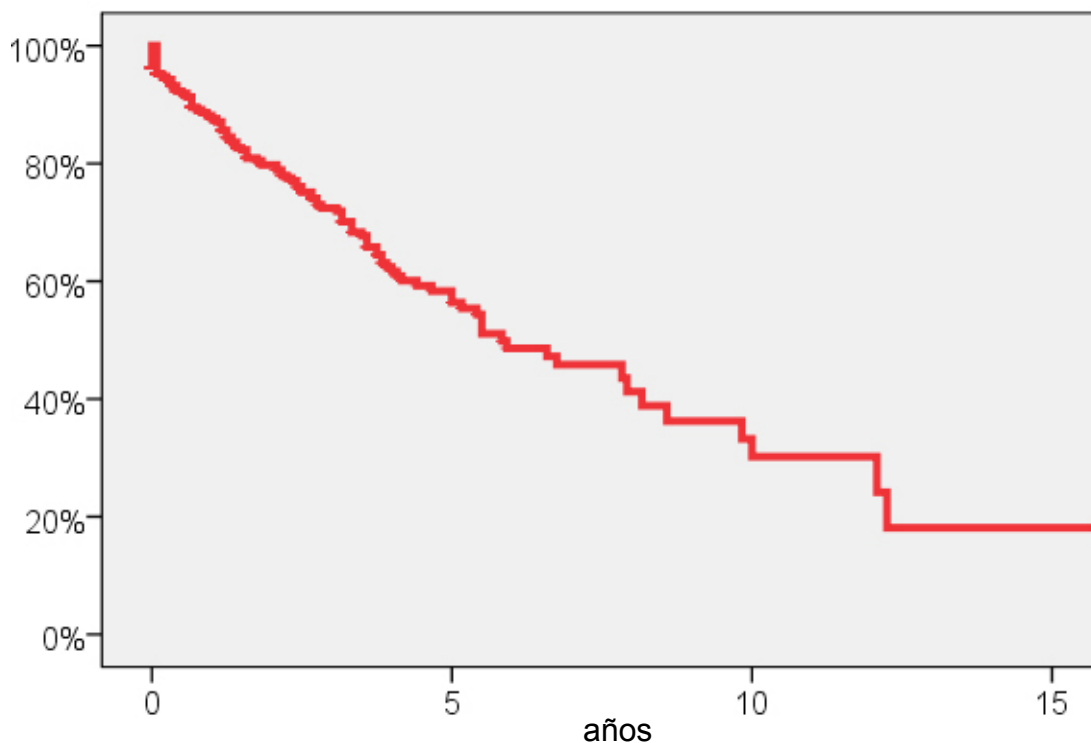


FIGURA 25. *Supervivencia libre de quinta neoplasia correspondiente a los pacientes con una cuarta neoplasia*

La pendiente de la recta de regresión correspondiente a los valores de supervivencia libre de quinta neoplasia fue de -5.416 (error estándar 0.826, P=0.024).

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia libre de quinta neoplasia en función de su localización respecto al tracto aerodigestivo.

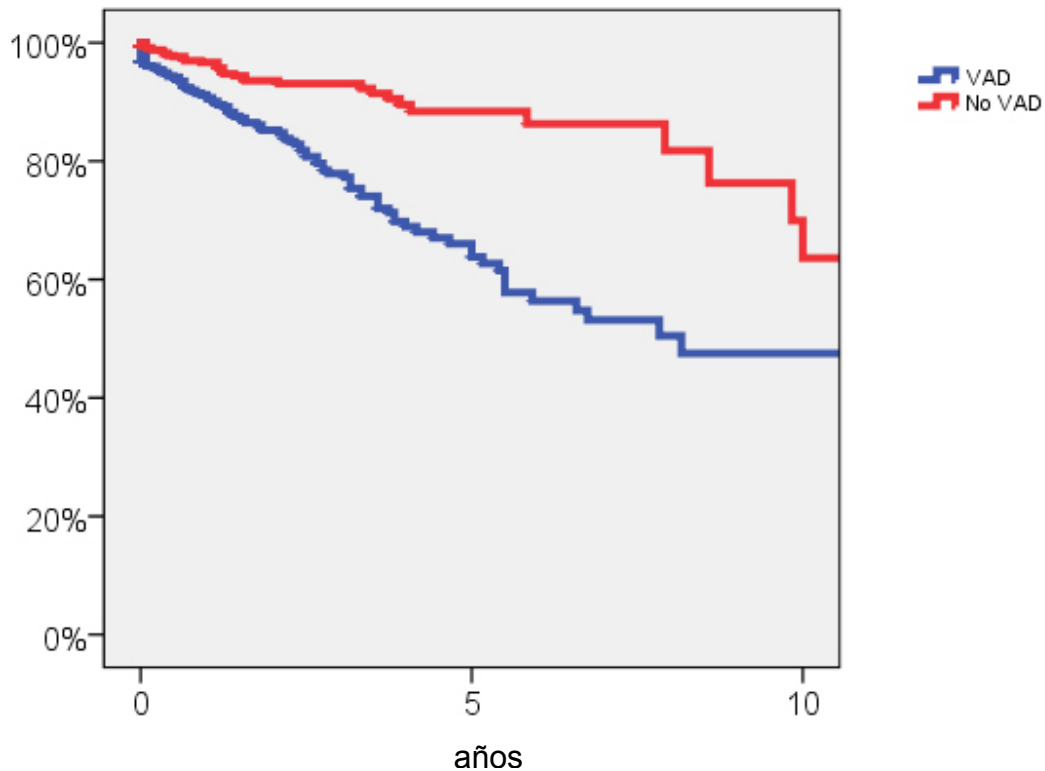


FIGURA 26. *Curvas de supervivencia libre de quinta neoplasia en función de la localización de la misma en relación a las vías aerodigestivas (cabeza y cuello, pulmón y esófago)*

De nuevo se mantuvo el patrón existente en el caso de las neoplasias previas, con diferencias significativas en el riesgo de aparición de segundas neoplasias en función de su localización ($P < 0.0001$), contando los tumores localizados a nivel del tracto aerodigestivo un riesgo superior al de los tumores localizados fuera del mismo.

6.5. SEXTA Y SÉPTIMA NEOPLASIAS

Finalmente, se presentan de forma conjunta las curvas de supervivencia correspondiente a las sextas y séptimas neoplasias para los pacientes que desarrollaron una quinta ($n=151$) y sexta neoplasia ($n=44$) respectivamente.

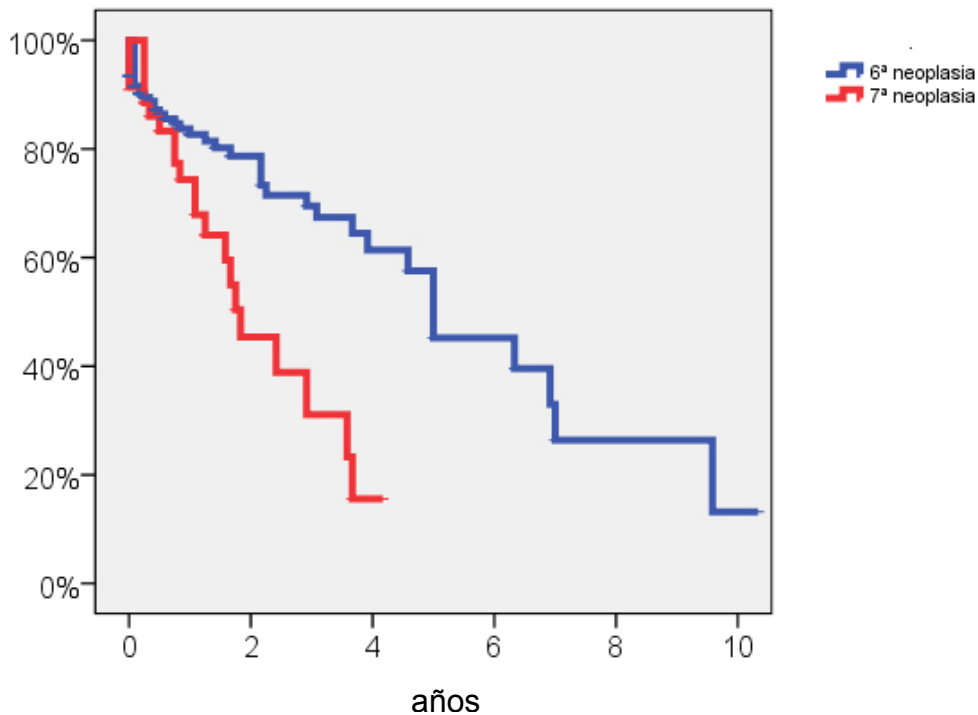


FIGURA 27. Supervivencia libre de sexta y séptima neoplasia correspondiente a los pacientes con una quinta y sexta neoplasia respectivamente.

Dado el número limitado de pacientes que desarrollaron sextas y séptimas neoplasias, no se presentan los resultados en función de la localización tumoral, si bien, igual que en los casos anteriores, la incidencia para los tumores localizados a nivel del tracto aerodigestivo (cabeza y cuello, pulmón y esófago) fue superior a la correspondiente a los tumores localizados fuera de las vías aerodigestivas.

La pendiente correspondiente a la regresión lineal considerando los valores de supervivencia libre de sexta y séptima neoplasias fueron de -8.973 (error estándar 0.356, $P=0.0001$) y -21.230 (error estándar 1.853, $P=0.001$) respectivamente.

6.6. COMPARACIÓN DEL RIESGO DE APARICIÓN DE SEGUNDAS NEOPLASIAS Y NEOPLASIAS SUCESIVAS EN LOS PACIENTES CON UN TUMOR ÍNDICE DE CABEZA Y CUELLO.

Se procedió a comparar los riesgos de aparición de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas en los pacientes con antecedente de un tumor índice de cabeza y cuello.

La siguiente figura muestra el riesgo actuarial de aparición de una segunda neoplasia y neoplasias sucesivas para los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello.

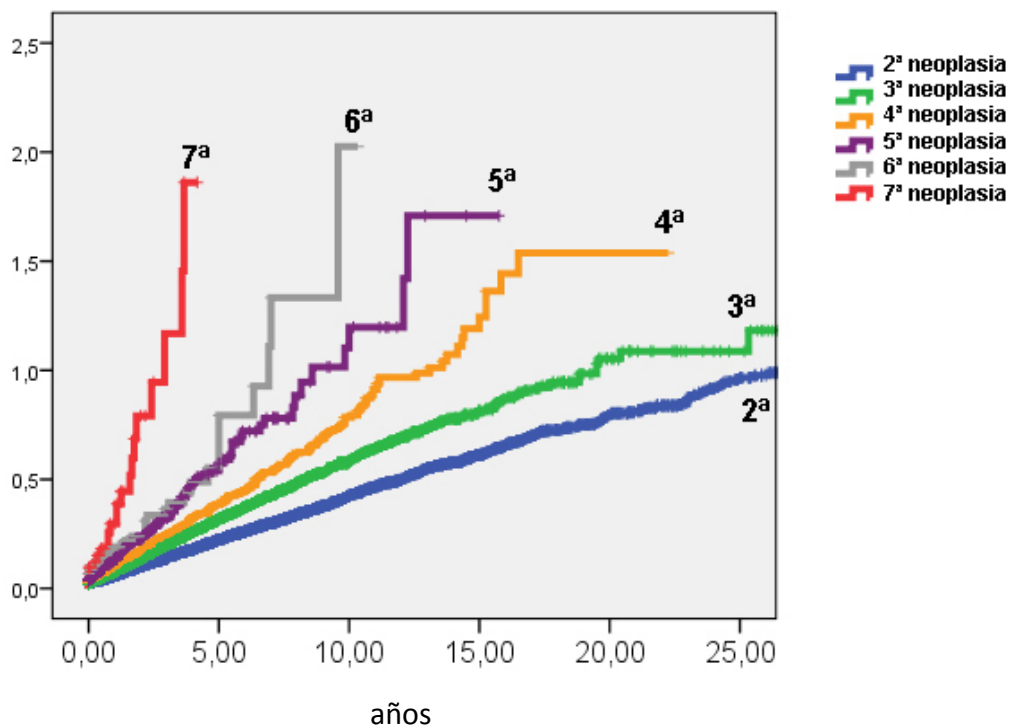


FIGURA 28. Riesgo actuarial de aparición de una segunda neoplasia y neoplasias sucesivas para los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello

Al analizar los datos de forma global, existieron diferencias significativas en el riesgo de aparición de las segundas neoplasias y las neoplasias sucesivas en función de su cronología.

Se procedió a continuación a valorar la existencia de diferencias en el riesgo de aparición de un tumor y el tumor de aparición cronológica posterior. Se observaron diferencias significativas en el riesgo de aparición entre las segundas y terceras neoplasias ($P < 0,0001$), entre las terceras y las cuartas

neoplasias ($P < 0.0001$), entre las cuartas y las quintas neoplasias ($P < 0.0001$), entre las quintas y sextas neoplasias ($P = 0.046$), y finalmente entre las sextas y las séptimas neoplasias ($P = 0.003$).

La siguiente tabla resume los valores de supervivencia libre de segunda neoplasia y neoplasias sucesivas a lo largo del seguimiento de los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello.

TABLA 29. Supervivencia ajustada libre de segunda neoplasia y de tumores sucesivos después de un tumor índice de cabeza y cuello.

	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
2° tumor	81.1% (80.5-81.7%)	66.4% (65.6-67.2%)	55.1% (54.1-56.1%)	47.1% (45.7-48.5%)	40.9% (39.1-42.7%)
3° tumor	73.4% (72.4-74.4%)	56.3% (54.9-57.7%)	44.5% (42.3-46.7%)	34.8% (31.7-37.9%)	31.0% (26.3-35.7%)
4° tumor	68.1% (65.4-70.6%)	45.7% (41.1-50.1%)	30.4% (23.7-37.1%)	21.5% (13.3-29.7%)	
5° tumor	58.3 % (51.4-65.2%)	33.2% (21.8-44.6%)	18.1% (3.4-32.8%)		
6° tumor	54.9% (7.1)	12.6% (10.1%)			
7° tumor	15.5% (0%-34.1%)				

La figura muestra las curvas de supervivencia libre de segunda neoplasia y neoplasias sucesivas para los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello incluidos en el presente estudio.

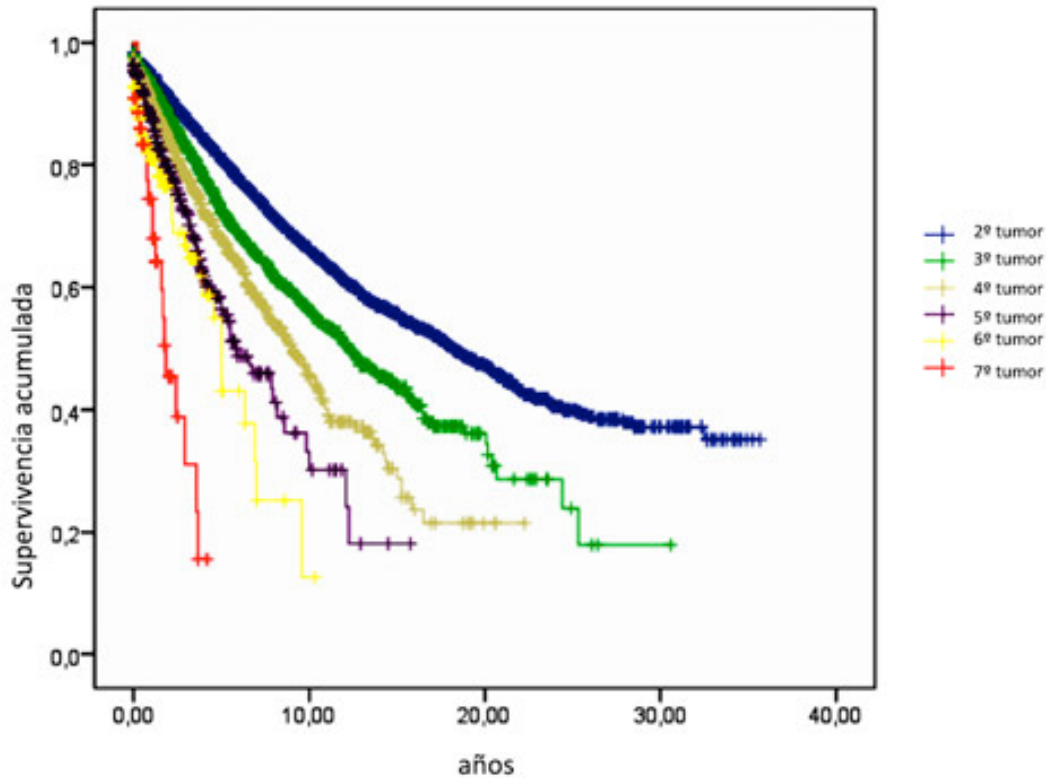


FIGURA 29. Supervivencia libre de segunda neoplasia y neoplasias sucesivas para los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello

Una representación de las rectas de regresión lineal correspondientes a los valores de supervivencia libre de segunda neoplasia y neoplasias sucesivas a lo largo del periodo de estudio mostró igualmente el incremento progresivo en el riesgo de aparición de neoplasias sucesivas para el grupo de pacientes con el antecedente de un tumor índice localizado en cabeza y cuello.

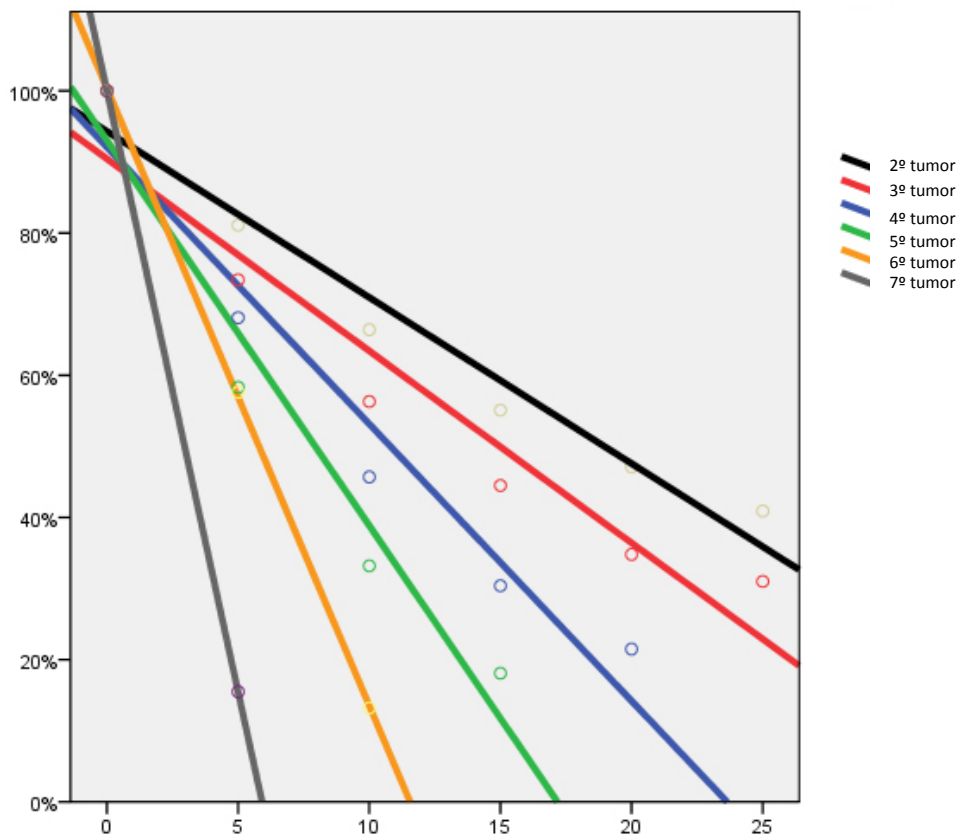


FIGURA 30. Representación de las rectas de regresión lineal correspondientes a los valores de supervivencia libre de segunda neoplasia y neoplasias sucesivas

6.7. RIESGO DE APARICIÓN DE SEGUNDAS NEOPLASIAS Y NEOPLASIAS SUCESIVAS EN FUNCIÓN DE SU LOCALIZACIÓN.

La siguiente figura muestra la distribución en proporciones de las segundas neoplasias y neoplasias sucesivas en función de su localización a nivel del tracto aerodigestivo (incluyendo los tumores localizados a nivel de cabeza y cuello, pulmón y esófago) y fuera del tracto aerodigestivo.

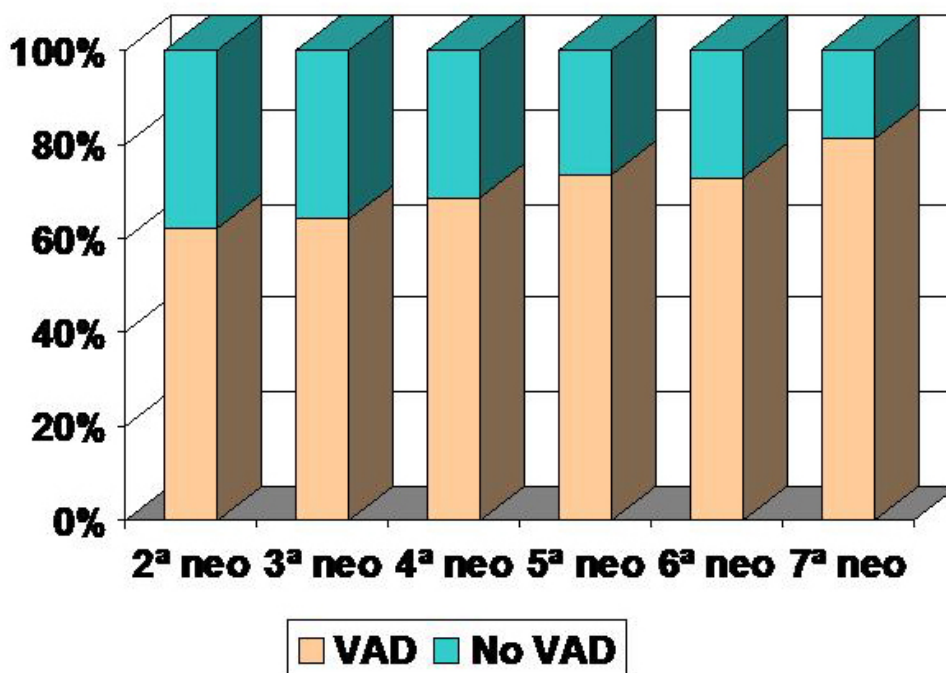


FIGURA 31. distribución en proporciones de las segundas neoplasias y neoplasias sucesivas en función de su localización a nivel del tracto aerodigestivo

Existió una tendencia significativa hacia el incremento en la proporción de tumores localizados a nivel de las vías aerodigestivas a medida que los pacientes fueron presentado nuevos tumores sucesivos ($P=0.001$).

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia libre de segundas neoplasia y neoplasias sucesivas considerando tan sólo aquellas neoplasias localizadas a nivel de las vías aerodigestivas (cabeza y cuello, pulmón y esófago). Dado el limitado número de pacientes que presentaron una séptima neoplasia, no fueron incluidos en esta parte del estudio.

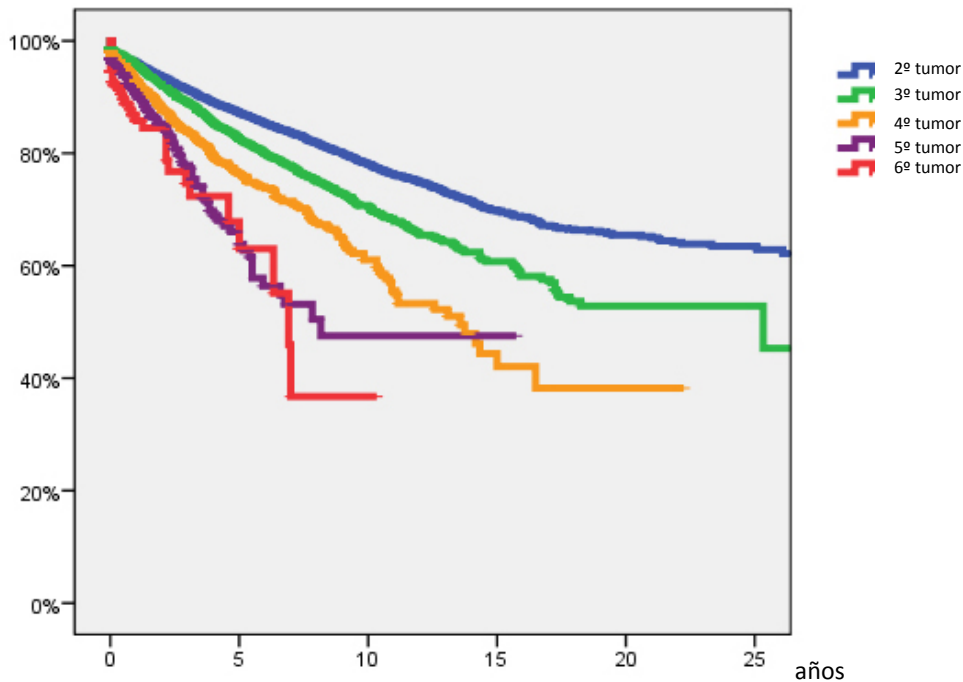


FIGURA 32. Curvas de supervivencia libre de segundas neoplasia y neoplasias sucesivas considerando tan sólo aquellas neoplasias localizadas a nivel de las vías aerodigestivas

Al considerar los tumores localizados a nivel de las vías aerodigestivas, existieron diferencias significativas entre el riesgo de aparición de segundas y terceras neoplasias ($P < 0.0001$), entre el riesgo de aparición de terceras y cuartas neoplasias ($P < 0.0001$), y entre el riesgo de aparición de cuartas y quintas neoplasias ($P < 0.0001$). Por el contrario, no existieron diferencias significativas entre el riesgo de aparición de quintas y sextas neoplasias a nivel del tracto aerodigestivo ($P = 0.276$).

Del mismo modo, se procedió a analizar los riesgos de aparición de tumores sucesivos localizados fuera del tracto aerodigestivo. La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia libre de segundas neoplasia y neoplasias sucesivas considerando tan sólo aquellas neoplasias localizadas fuera de las vías aerodigestivas.

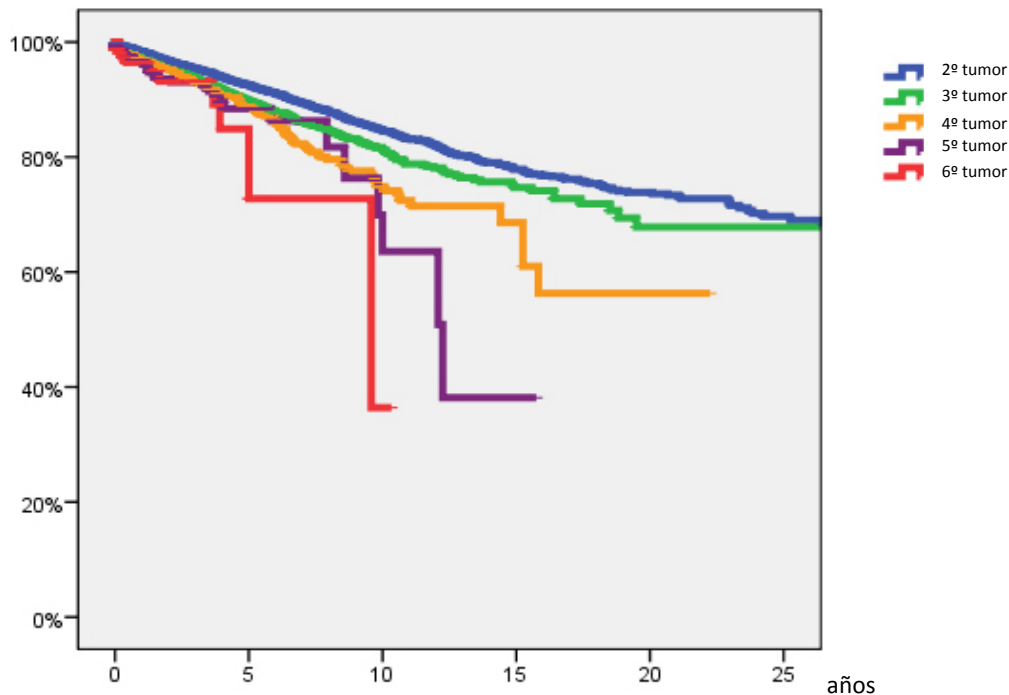


FIGURA 33. Curvas de supervivencia libre de segundas neoplasia y neoplasias sucesivas considerando sólo aquellas neoplasias localizadas fuera de las vías aerodigestivas

Al considerar los tumores localizados fuera de las vías aerodigestivas, existieron diferencias significativas entre el riesgo de aparición de segundas y terceras neoplasias ($P < 0.0001$), y entre el riesgo de aparición de terceras y cuartas neoplasias ($P = 0.035$). No se apreciaron diferencias significativas entre el riesgo de aparición de cuartas y quintas neoplasias ($P = 0.301$), ni entre el riesgo de aparición de quintas y sextas neoplasias ($P = 0.289$).

Las siguientes tablas proporcionan los valores de supervivencia actuarial libres de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas en función de su localización respecto al tracto aerodigestivo.

TABLA 30. Valores de supervivencia actuarial libres de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas localizadas fuera del tracto aerodigestivo después de un carcinoma escamoso índice de cabeza y cuello, (intervalo de confianza del 95%)

	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
2º tumor	92.7 /0.2	85.7/0.3	78.6/0.5	72.5/0.7	68.3/0.9
3º tumor	89.9/0.3	81.1/0.6	74.5/1.1	66.9/2.1	
4º tumor	88.9/1.0	74.9/2.4	68.6/3.9		
5º tumor	88.4/2.4	70.0/9.0			
6º tumor	84.9/6.1				

TABLA 31. Valores de supervivencia actuarial libres de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas localizadas en el tracto aerodigestivo (después de un carcinoma escamoso índice de cabeza y cuello, (intervalo de confianza del 95%)

	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
2º tumor	87.3/0.3	77.9/0.4	69.7/0.6	64.8/0.8	61.6/1.0
3º tumor	81.7/0.4	69.5/0.7	59.8/1.1	52.2/1.8	
4º tumor	76.5/1.2	61.0/2.4	44.4/4.2		
5º tumor	66.0/3.5	47.5/5.6			
6º tumor	67.8/6.7				

6.8. RIESGO DE APARICIÓN DE SEGUNDAS NEOPLASIAS Y NEOPLASIAS SUCESIVAS EN FUNCIÓN DEL ANTECEDENTE DE NEOPLASIAS PREVIAS AL DESARROLLO DEL TUMOR ÍNDICE DE CABEZA Y CUELLO

Tal como se señaló en el apartado de material y métodos, de forma previa al diagnóstico del carcinoma de cabeza y cuello que fue considerado como el tumor índice en la realización del presente estudio, un total de 11,948 pacientes contaron con el antecedente de un diagnóstico previo de tumor maligno.

Se procedió a analizar la incidencia en la aparición de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas para los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello en función de que el paciente hubiese contado o no con el antecedente de un tumor previo.

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia libre de segunda neoplasia y neoplasias sucesivas para los pacientes con un antecedente de tumor previo al diagnóstico del tumor índice (n=11,948 pacientes;8%).

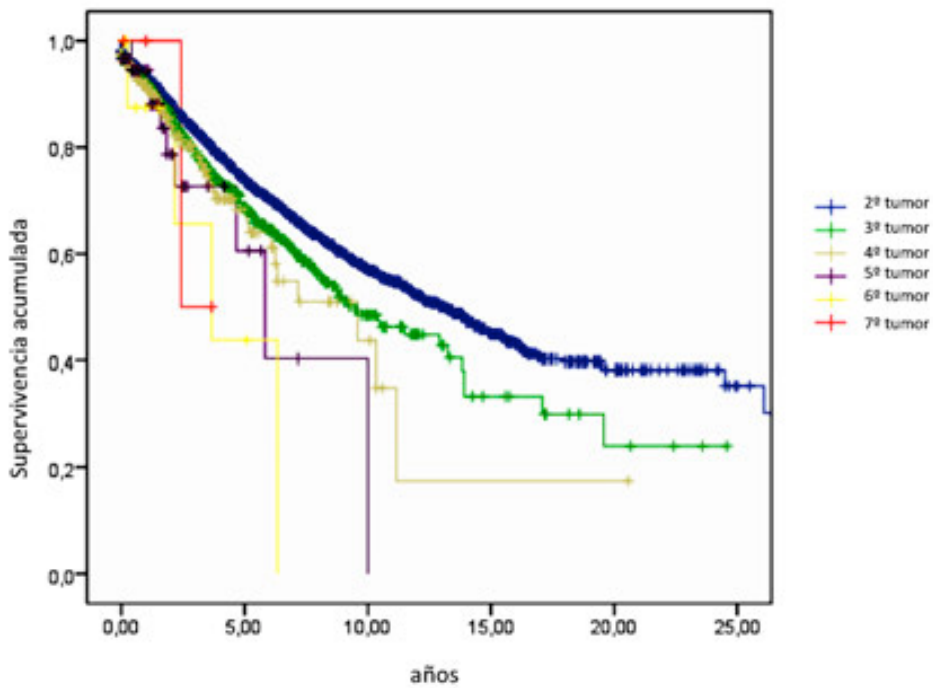


FIGURA 34. *Curvas de supervivencia libre de segunda neoplasia y neoplasias sucesivas para los pacientes con un antecedente de tumor previo al diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello*

Igualmente, se evaluó el riesgo de aparición de una segunda neoplasia o neoplasias sucesivas para el grupo de pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello y sin antecedentes oncológicos previos (n=137,380; 92%).

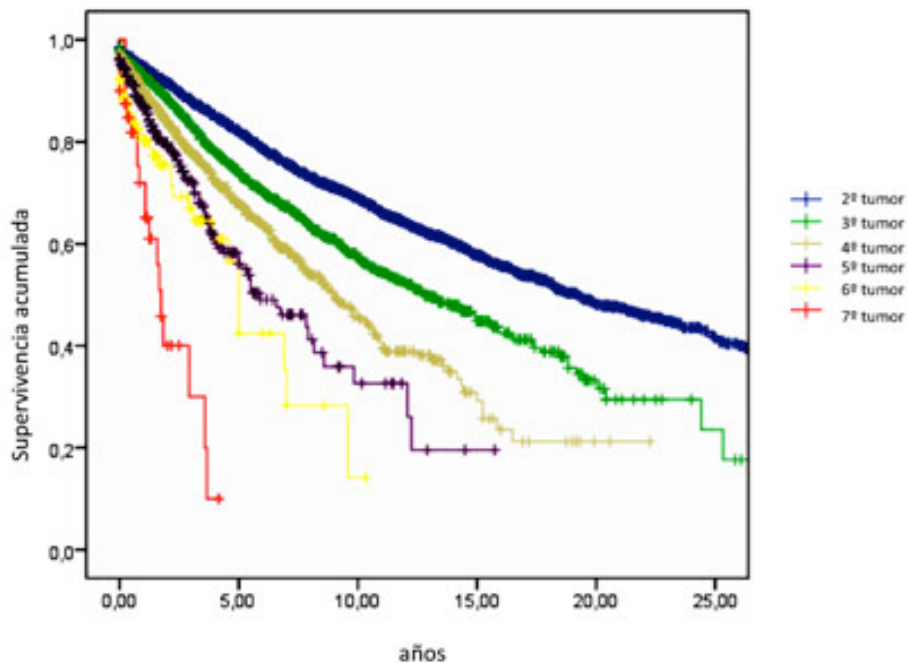


FIGURA 35. *riesgo de aparición de una segunda neoplasia o neoplasias sucesivas para el grupo de pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello y sin antecedentes oncológicos previos*

Pudo observarse como el incremento progresivo en el riesgo de aparición de nuevos tumores se mantuvo por igual para ambos grupos de pacientes,

independientemente de la existencia del antecedente de un tumor previo al diagnóstico del tumor índice en cabeza y cuello. El riesgo de aparición de segundas y terceras neoplasias tras el diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello para los pacientes que contaron con un antecedente oncológico previo fue significativamente superior que el correspondiente a los pacientes en los que el tumor índice de cabeza y cuello fue el primer tumor diagnosticado ($P < 0.0001$ y $P = 0.001$, respectivamente). A partir de cuarta neoplasia, no se apreciaron diferencias significativas en función de la existencia de un antecedente oncológico previo al diagnóstico del tumor índice.

Las siguientes figuras muestran las curvas de supervivencia libres de segunda, tercera, cuarta y quinta neoplasias tras el tumor índice de cabeza y cuello en función de la existencia de un antecedente oncológico previo al diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello.

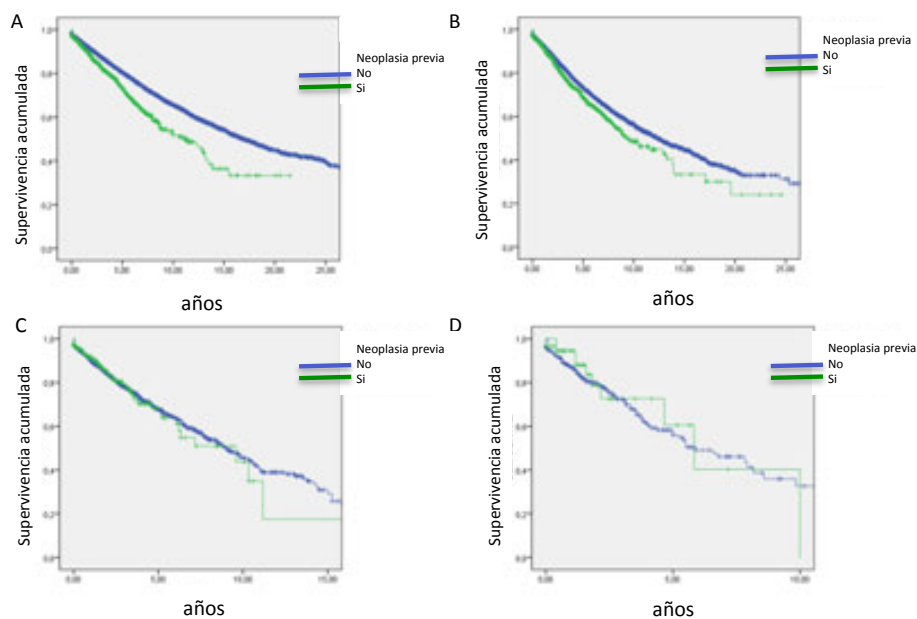


FIGURA 36. Curvas de supervivencia libres de segunda (A), tercera (B), cuarta (C) y quinta (D) neoplasias tras el tumor índice de cabeza y cuello en función de la existencia de un antecedente oncológico previo al diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello.

En el anexo se muestran los valores correspondientes a la supervivencia actuarial libre de segunda neoplasia y neoplasias sucesivas en función del antecedente de neoplasias previas al desarrollo del tumor índice de cabeza y cuello.

6.9. RIESGO DE APARICIÓN DE SEGUNDAS NEOPLASIAS Y NEOPLASIAS SUCESIVAS EN FUNCIÓN DEL SEXO.

Se analizó a continuación el riesgo de aparición de las segundas neoplasias y neoplasias sucesivas en función del sexo de los pacientes.

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia libre de segunda neoplasia y neoplasias sucesivas para los pacientes del sexo masculino (n=109,054; 73%).

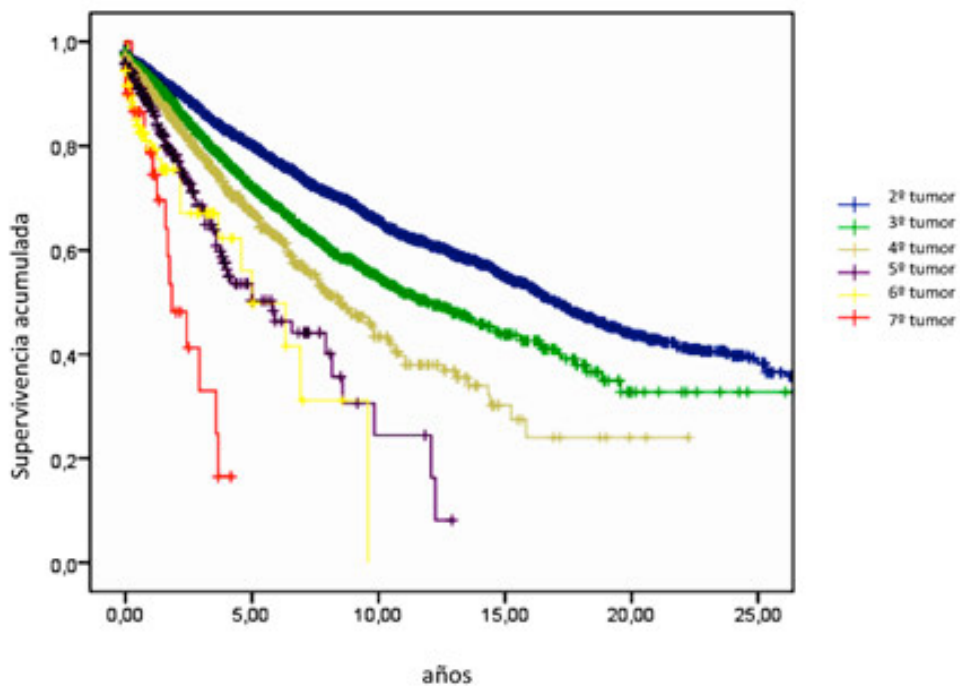


FIGURA 37. *Curvas de supervivencia libre de segunda neoplasia y neoplasias sucesivas para los pacientes del sexo masculino*

Igualmente, se presentan a continuación las curvas de supervivencia para las pacientes del sexo femenino (40,274; 27%).

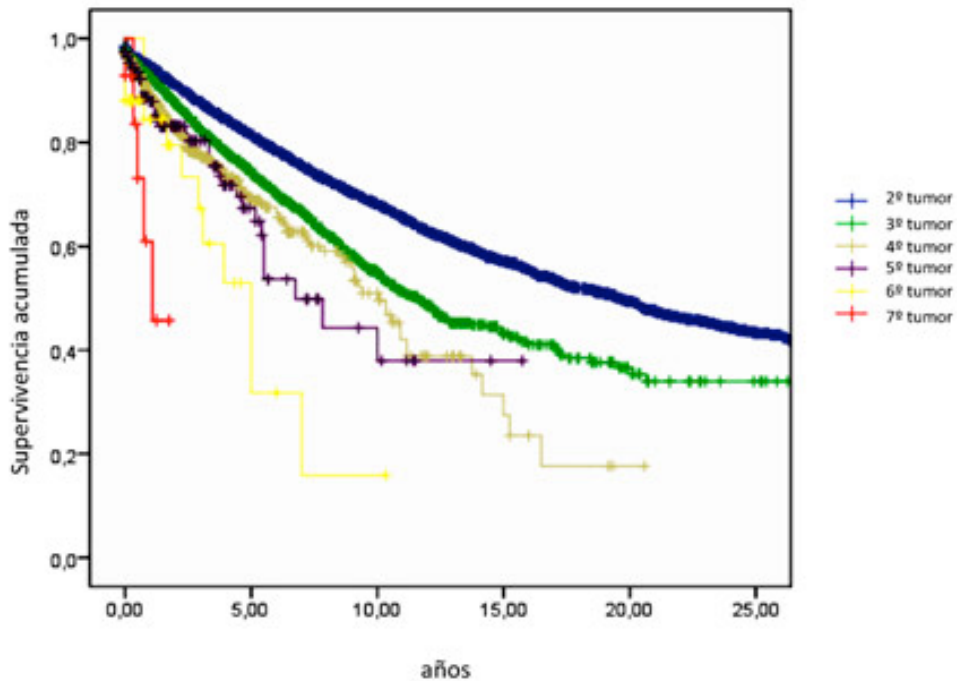


FIGURA 39. Curvas de supervivencia libre de segunda neoplasia y neoplasias sucesivas para los pacientes del sexo femenino

Pudo observarse como, tanto para los pacientes del sexo masculino como femenino se produjo un incremento progresivo en el riesgo de nuevos tumores malignos a medida que aparecían tumores de forma sucesiva.

Se comparó el riesgo de aparición de las segundas, terceras, cuartas y quintas neoplasias en función del sexo de los pacientes.

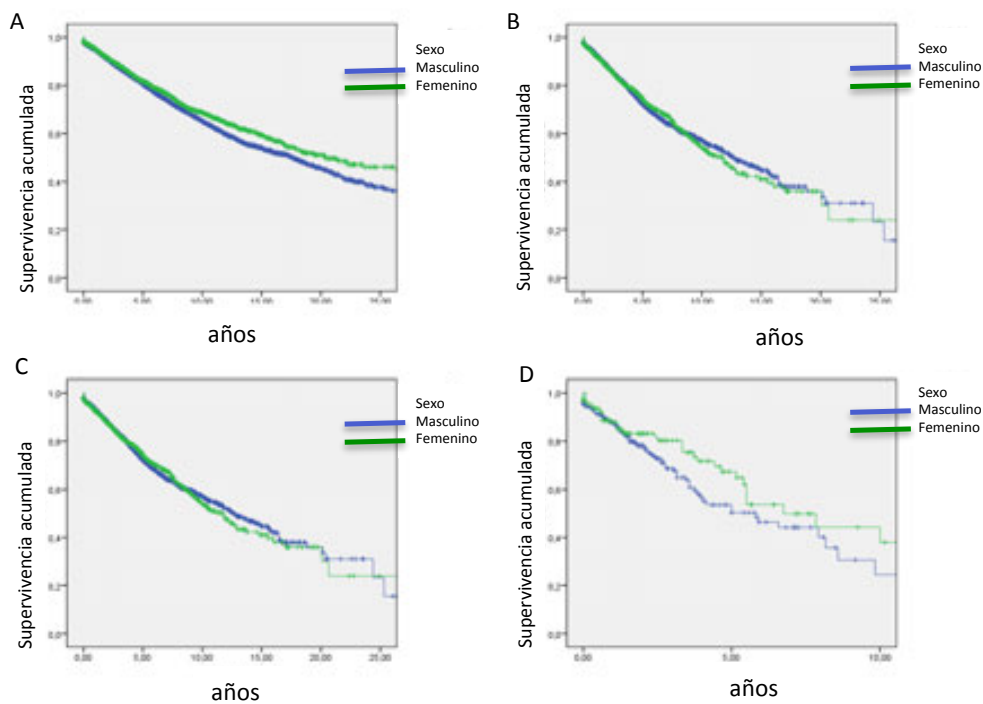


FIGURA 40. Riesgo de aparición de las segundas (A), terceras (C), cuartas (C) y quintas (D) neoplasias en función del sexo de los pacientes

Tras el tumor índice de cabeza y cuello, los pacientes del sexo masculino tuvieron un mayor riesgo de aparición de segundas neoplasias ($P=0.005$), en tanto que a partir de la tercera neoplasia no existieron diferencias significativas en la incidencia de aparición de nuevos tumores en función del sexo de los pacientes.

En el anexo se muestran los valores correspondientes a la supervivencia actuarial libre de segunda neoplasia y neoplasias sucesivas en función del sexo de los pacientes.

6.10. RIESGO DE APARICIÓN DE SEGUNDAS NEOPLASIAS Y NEOPLASIAS SUCESIVAS EN FUNCIÓN DE LA LOCALIZACIÓN DEL TUMOR ÍNDICE.

6.10.1. Cavidad oral.

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia libres de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas para los pacientes con tumores índice localizados en la cavidad oral.

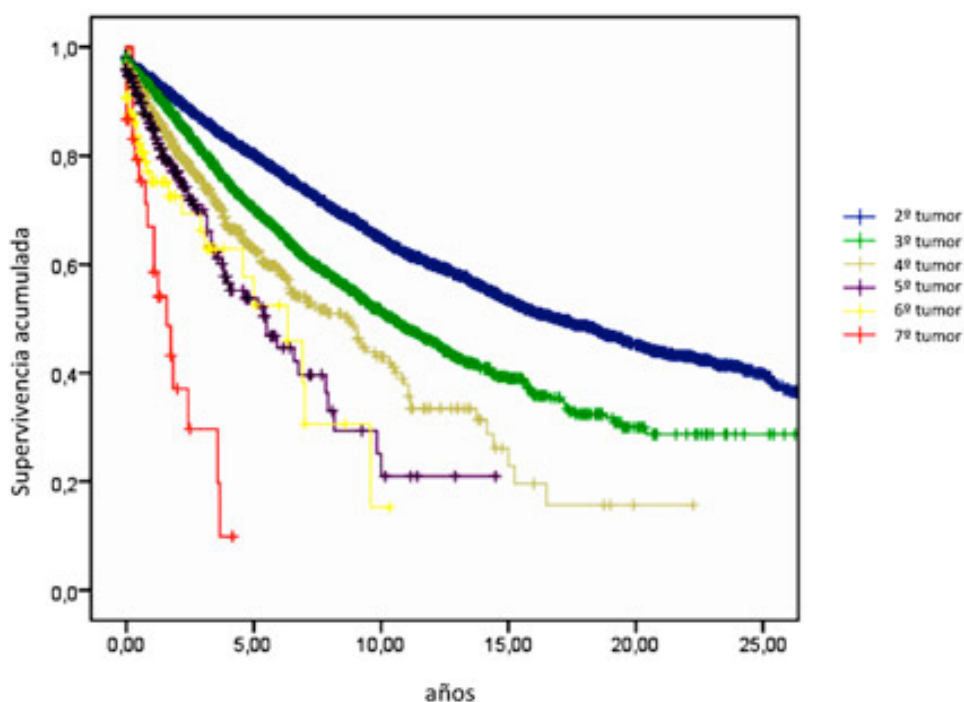


FIGURA 41. *Supervivencias libres de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas para los pacientes con tumores índice localizados en la cavidad oral*

Se apreció un incremento ordenado en el riesgo de aparición de cada una de las neoplasias sucesivas, tan sólo con una superposición de las curvas de supervivencia correspondientes a la quinta y sexta neoplasias. Existieron diferencias significativas en la incidencia de aparición entre las segundas y terceras neoplasias ($P < 0.0001$), entre terceras y cuartas neoplasias ($P < 0.0001$), entre cuartas y quintas neoplasias ($P = 0.006$), y entre sextas y séptimas neoplasias ($P = 0.003$). No se apreciaron diferencias significativas entre las supervivencias libres de quinta y sexta neoplasias ($P = 0.259$).

6.10.2. Orofaringe

Igualmente, se presentan las curvas de supervivencia libres de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas para los pacientes con tumores índice localizados en la orofaringe.

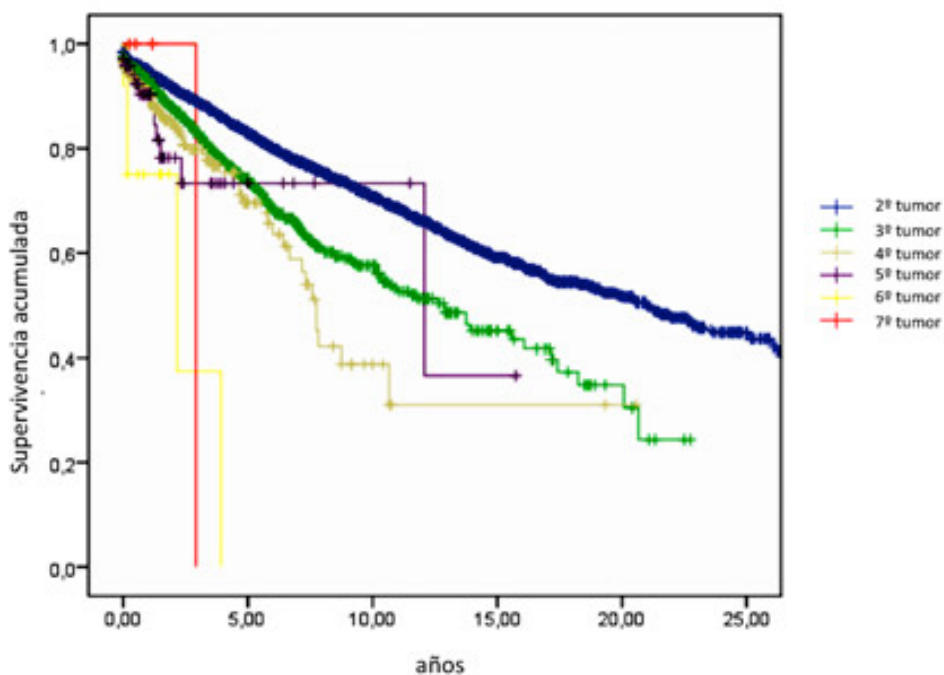


FIGURA 42. *Supervivencias libres de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas para los pacientes con tumores índice localizados en la orofaringe*

Para esta localización, aparecieron diferencias altamente significativas entre los riesgos de aparición de segundas y terceras neoplasias ($P < 0.001$). La incidencia entre terceras y cuartas neoplasias también alcanzó diferencias estadísticamente significativas ($P = 0.021$), si bien los riesgos de aparición de una cuarta neoplasia se diferenciaron del riesgo de sufrir una tercera neoplasia tan sólo a partir de los 5 años del seguimiento, tal como muestra la figura. Finalmente, no aparecieron diferencias significativas en las supervivencias libres de tumor entre las cuarta y quinta neoplasias ($P = 0.812$), quinta y sexta neoplasias ($P = 0.063$), o sexta y séptima neoplasias ($P = 0.469$).

6.10.3. Hipofaringe

La figura muestra las curvas de supervivencia libres de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas para los pacientes con tumores índice localizados en la hipofaringe.

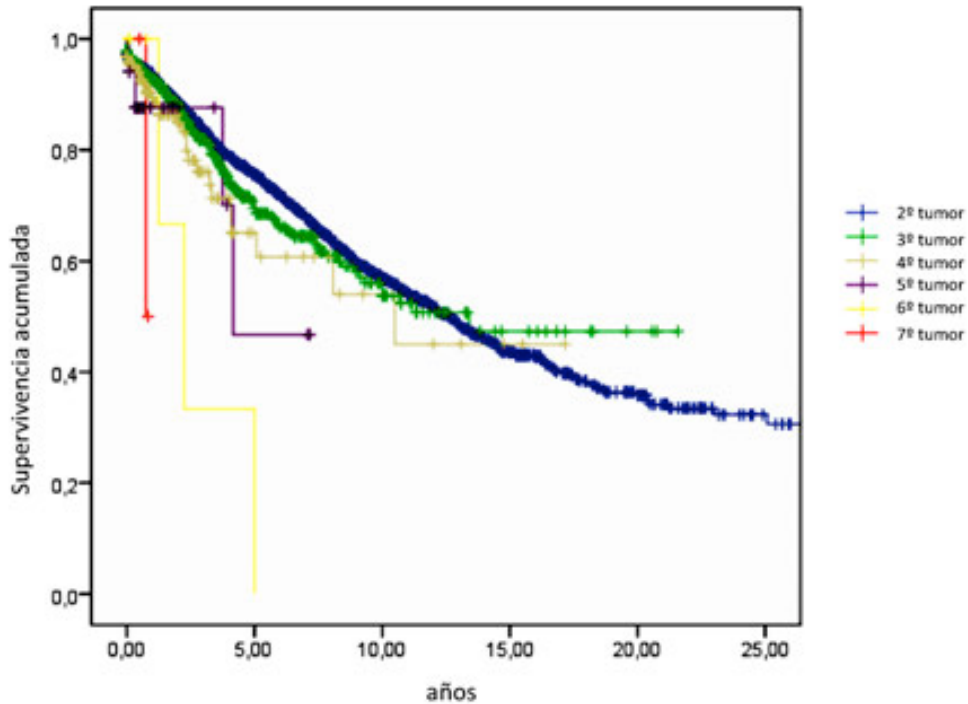


FIGURA 43. *Supervivencias libres de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas para los pacientes con tumores índice localizados en la hipofaringe*

A diferencia del resto de localizaciones, no existieron diferencias significativas entre la incidencia de aparición de las segundas neoplasias y neoplasias sucesivas para los pacientes con tumores índice localizados en la hipofaringe ($P > 0.1$ en todas las comparaciones realizadas).

6.10.4. Laringe

Para los pacientes con tumores índice localizados en la laringe existió una diferencia importante entre los riesgos de aparición de una segunda y una tercera neoplasias ($P < 0.0001$), en tanto que la diferencia entre la incidencia de terceras y cuartas neoplasias, y entre las cuartas y quintas neoplasias, si bien alcanzaron la significación estadística ($P = 0.042$ y $P = 0.019$, respectivamente), no fueron clínicamente tan importantes, tal como puede apreciarse en la siguiente figura.

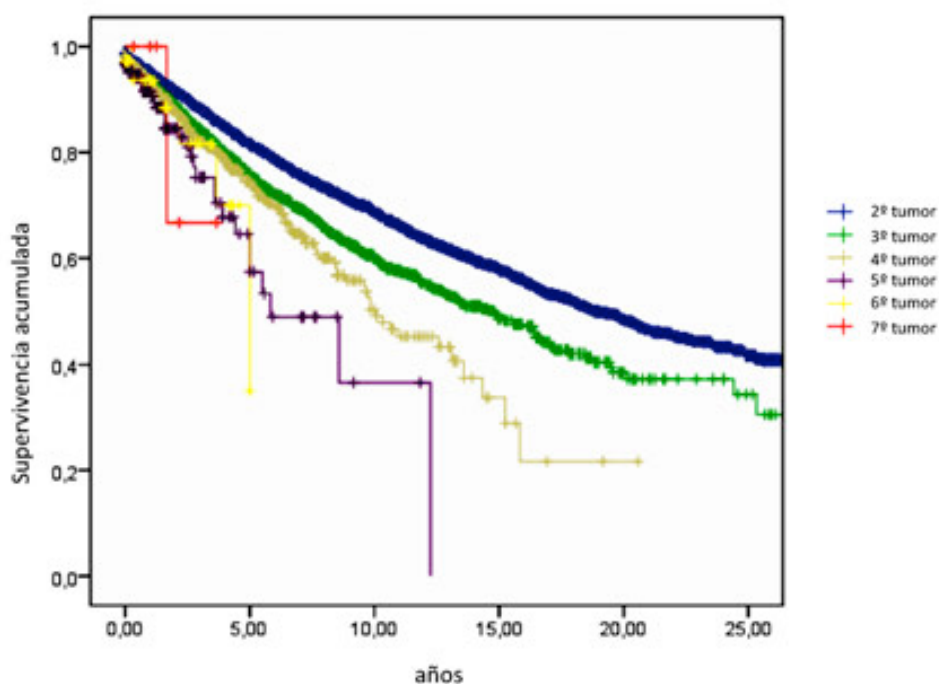


FIGURA 44. Supervivencias libres de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas para los pacientes con tumores índice localizados en la laringe

No aparecieron diferencias significativas en el riesgo de aparición entre las quintas y sextas neoplasias ($P = 0.904$) ni entre las sextas y séptimas neoplasias ($P = 0.911$).

Se compararon las curvas de supervivencia libres de segunda, tercera, cuarta y quintas neoplasias en función de la localización de los tumores primarios.

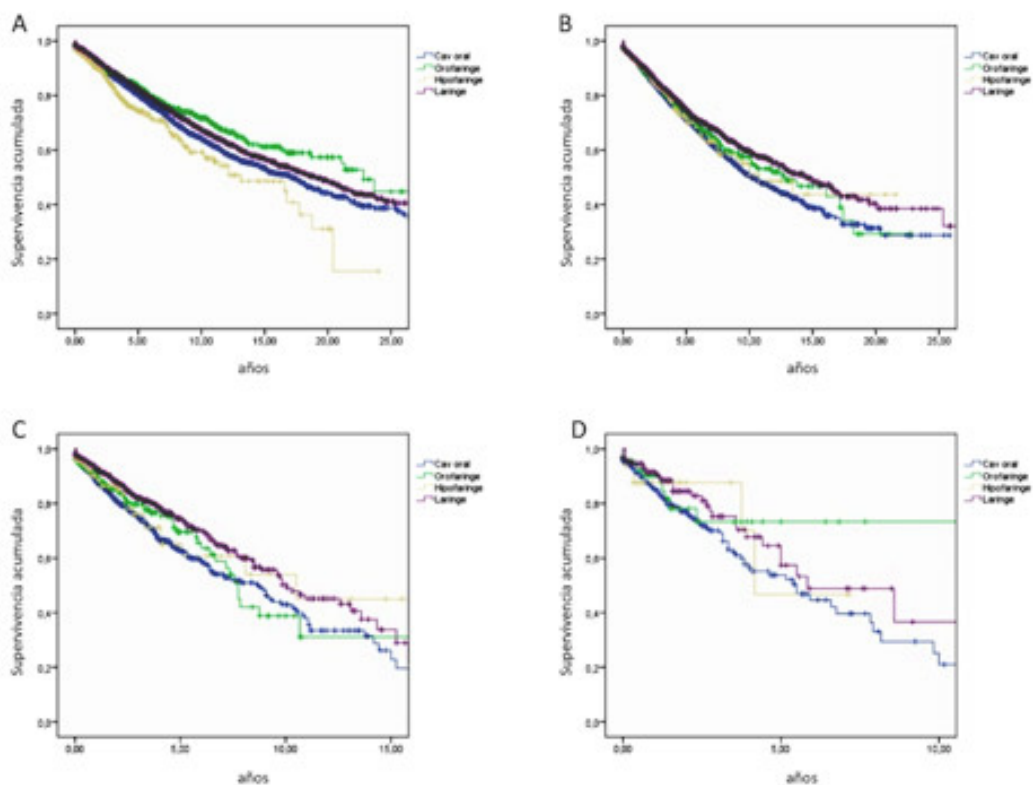


FIGURA 45. Curvas de supervivencia libres de segunda (A), tercera (B), cuarta (C) y quintas (D) neoplasias en función de la localización de los tumores índice. Cav oral=cavidad oral

No apareció un patrón sistemático en relación al riesgo de aparición de segundas neoplasias o neoplasias sucesivas en relación a la localización del tumor índice. Existieron diferencias significativas en el riesgo de aparición de segundas, terceras y cuartas neoplasias en función de la localización del tumor índice ($P < 0.0001$). Para los quintos tumores, las diferencias en supervivencia libre de tumor en función de la localización del tumor índice no alcanzaron la significación estadística ($P = 0.175$). Los tumores de hipofaringe fueron los que contaron con un mayor riesgo de aparición de segundas neoplasias, en tanto que no existieron tendencias claras en cuanto al orden en función de la localización del tumor primario en el riesgo de aparición de terceras, cuartas y quintas neoplasias.

En el anexo se muestran los valores correspondientes a la supervivencia actuarial libre de segunda neoplasia y neoplasias sucesivas en función de la localización del tumor índice en cabeza y cuello.

6.11. RIESGO DE APARICIÓN DE SEGUNDAS NEOPLASIAS Y NEOPLASIAS SUCESIVAS EN FUNCIÓN DE LA EDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DEL TUMOR ÍNDICE.

Finalmente, se procedió a analizar el riesgo de aparición de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas en función de la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello. Se procedió a categorizar los pacientes en tres grupos de edad: <55 años, 55-70 años y > 70 años. La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes incluidos en el estudio en función de la categoría de edad y la localización del tumor primario.

TABLA 32. Distribución de los pacientes incluidos en el estudio en función de la categoría de edad y la localización del tumor primario

		EDAD			TOTAL
		<55	55-70	>70	
Cavidad oral		17811	27076	19818	64705
		27,5%	41,8%	30,6%	100,0%
Orofaringe		8175	9359	4043	21577
		37,9%	43,4%	18,7%	100,0%
Hipofaringe		2360	5215	3222	10797
		21,9%	48,3%	29,8%	100,0%
Laringe		11572	25023	15654	52249
		22,1%	47,9%	30,0%	100,0%
Total		39918	66673	42737	149328
		26,7%	44,6%	28,6%	100,0%

Existieron diferencias significativas en la distribución de la edad de los pacientes en función de la localización del tumor primario Chi-square test, $P < 0.0001$). La edad media de los pacientes con un carcinoma de orofaringe fue de 59.86 años, en tanto que las edades medias correspondientes al resto de localizaciones del tumor índice de cabeza y cuello oscilaron entre los 63.54 años correspondientes a los pacientes con tumores de la cavidad oral, y los 64.43 años para los pacientes con tumores localizados en la hipofaringe.

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia libre de segunda neoplasia o neoplasias sucesivas para los pacientes con edad inferior a los 55 años en el momento del diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello.

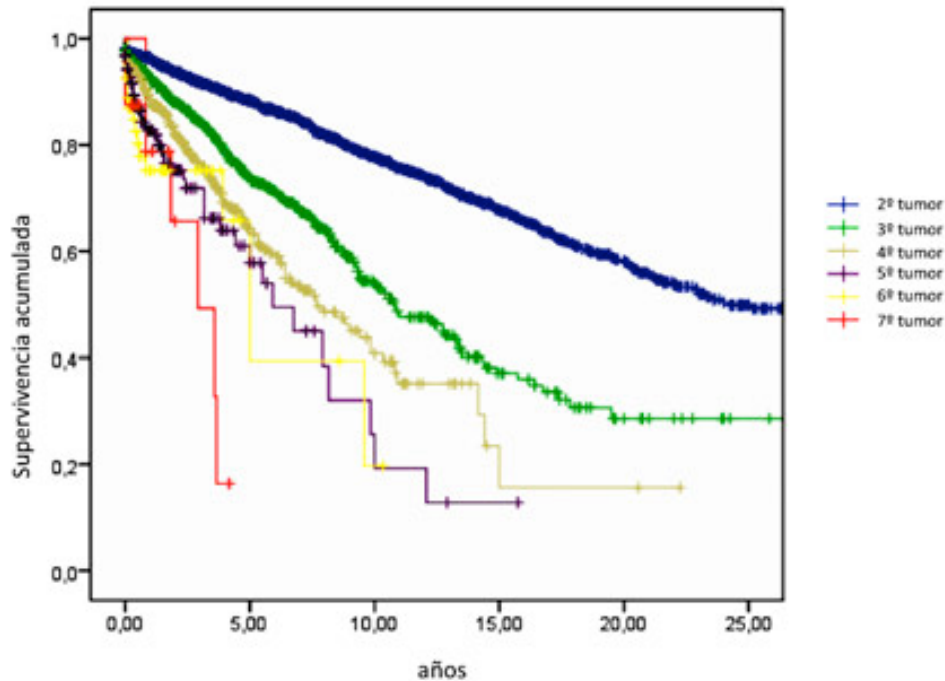


FIGURA 46. *Curvas de supervivencia libre de segunda neoplasia o neoplasias sucesivas para los pacientes con edad inferior a los 55 años en el momento del diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello*

Pudo observarse un incremento ordenado en el riesgo de aparición de nuevas neoplasias sucesivas. Existieron diferencias significativas entre las supervivencias libres de segunda y tercera neoplasias ($P < 0.0001$), entre la tercera y la cuarta neoplasias ($P < 0.0001$), y entre la cuarta y quinta neoplasias ($P = 0.014$). Las diferencias entre las supervivencia libre de quinta y sexta neoplasias ($P = 0.645$) y entre la sexta y séptima neoplasias ($P = 0.195$) no alcanzaron la significación estadística.

Se muestran las curvas de supervivencia libres de tumor para los pacientes con una categoría de edad intermedia (55-70 años).

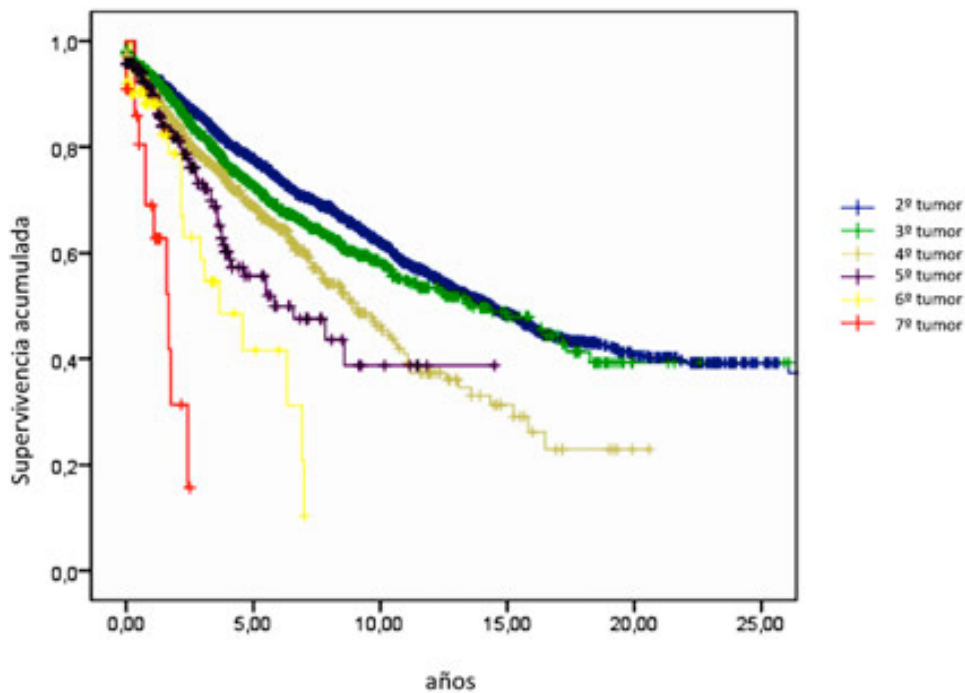


FIGURA 47. Curvas de supervivencia libre de segunda neoplasia o neoplasias sucesivas para los pacientes con edad intermedia (55-70 años) en el momento del diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello

En este caso, si bien se mantuvo el incremento ordenado en el riesgo de aparición de nuevas neoplasias, las diferencias existentes entre las supervivencias libres de segunda y tercera neoplasia, así como entre la tercera y la cuarta neoplasias no fueron tan importantes como las que aparecieron en el grupo de pacientes más jóvenes. Para los pacientes con edad 55-70 años en el momento del diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello, existieron diferencias significativas entre las supervivencias libres de segunda y tercera neoplasias ($P < 0.0001$), entre la tercera y la cuarta neoplasias ($P < 0.0001$), entre la quinta y sexta neoplasias ($P = 0.039$), y entre la sexta y séptima neoplasias ($P = 0.004$), en tanto que las diferencias no alcanzaron la significación estadística en los riesgos de aparición entre la cuarta y quinta neoplasias ($P = 0.066$).

Finalmente, se analizó el riesgo de aparición de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas para el grupo de pacientes con edad más avanzada (> 70 años).

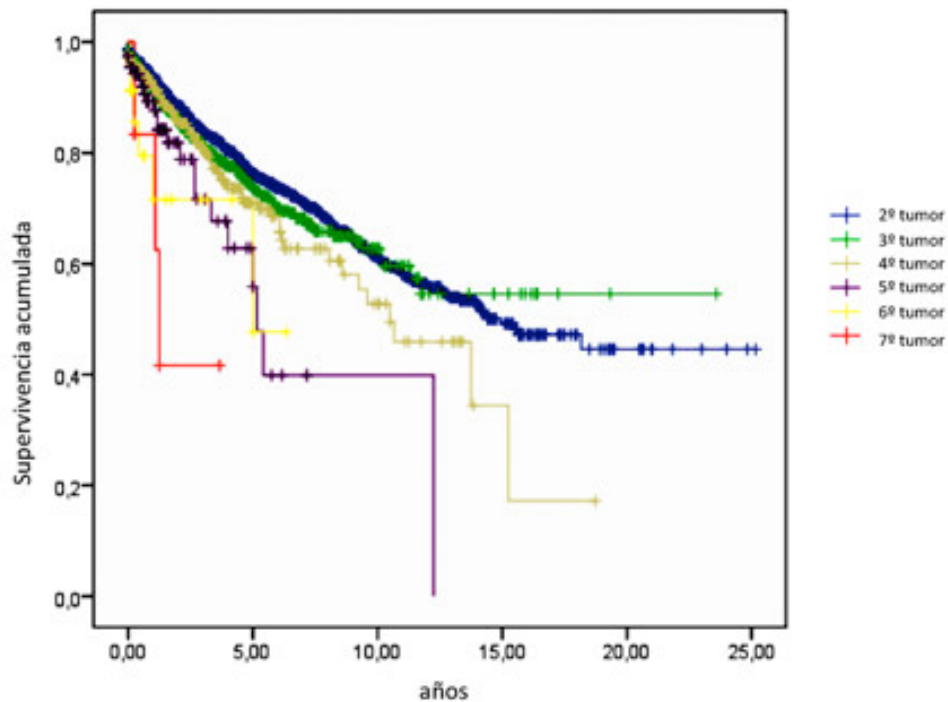


FIGURA 48. Curvas de supervivencia libre de segunda neoplasia o neoplasias sucesivas para los pacientes con edad avanzada (>70 años) en el momento del diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello

En este grupo de pacientes de edad más avanzada, existieron diferencias significativas entre los riesgos de aparición de las segundas y terceras neoplasias ($P < 0.0001$), si bien, tal como puede apreciarse al analizar las curvas de supervivencia, tales diferencias fueron muy limitadas desde un punto de vista clínico. No aparecieron diferencias significativas en los riesgos de aparición entre el resto de tumores sucesivos.

Del análisis global de la relación entre la edad y la aparición de las segundas neoplasias y tumores sucesivos puede extraerse que, a medida que se incrementó la categoría de edad de los pacientes, disminuyeron las diferencias existentes entre el riesgo de aparición de los tumores sucesivos.

Se compararon las curvas de supervivencia libres de segunda, tercera, cuarta y quintas neoplasias en función de la edad del paciente en el momento del diagnóstico del tumor primario de cabeza y cuello.

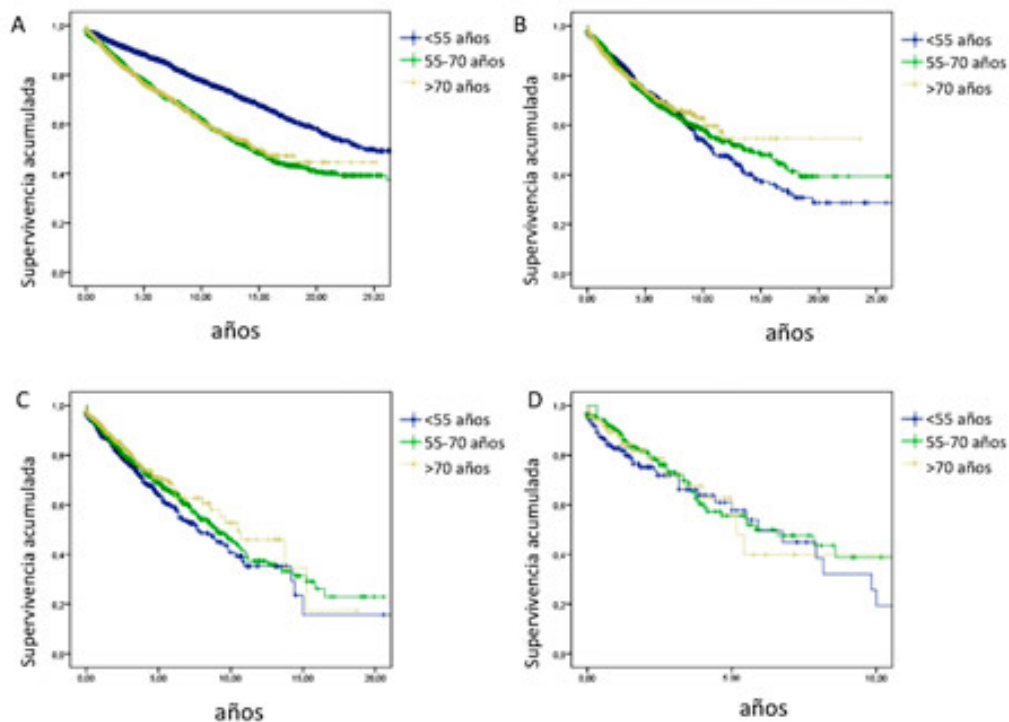


FIGURA 49. Curvas de supervivencia libres de segunda (A), tercera (B), cuarta (C) y quintas (D) neoplasias en función de la edad del paciente en el momento del diagnóstico del tumor primario de cabeza y cuello

Pudo observarse como el riesgo de aparición de segundas neoplasias fue significativamente inferior para el grupo de pacientes más jóvenes ($P < 0.0001$). Sin embargo, no aparecieron diferencias significativas en función de la categoría de edad de los pacientes en la aparición de terceras neoplasias ($P = 0.398$), cuartas neoplasias ($P = 0.063$), o quintas neoplasias ($P = 0.329$).

En el anexo se muestran los valores correspondientes a la supervivencia actuarial libre de segunda neoplasia y neoplasias sucesivas en función de la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico del tumor índice en cabeza y cuello.

7. DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio vienen a validar el hallazgo realizado por León y cols⁶³ de que, tras un tumor índice de cabeza y cuello, existe un incremento progresivo en el riesgo de aparición de nuevos tumores sucesivos. De acuerdo con sus resultados, el riesgo de aparición de una segunda neoplasia tras el diagnóstico de un tumor índice de cabeza y cuello se cifró en un 3.8% anual, el riesgo de aparición de una tercera neoplasia para los pacientes que sufrieron la aparición de una segunda neoplasia fue de 5.1% anual, y el de aparición de una cuarta neoplasia para los pacientes que contaron con una tercera fue del 7.8% anual. Los riesgos de aparición de nuevos tumores se mantuvieron de forma regular durante la totalidad del periodo de seguimiento de los pacientes. Existieron diferencias significativas entre los riesgos de aparición de una segunda y una tercera neoplasias ($P < 0.0001$), y entre los riesgos de aparición de una tercera y cuarta neoplasias ($P = 0.005$).

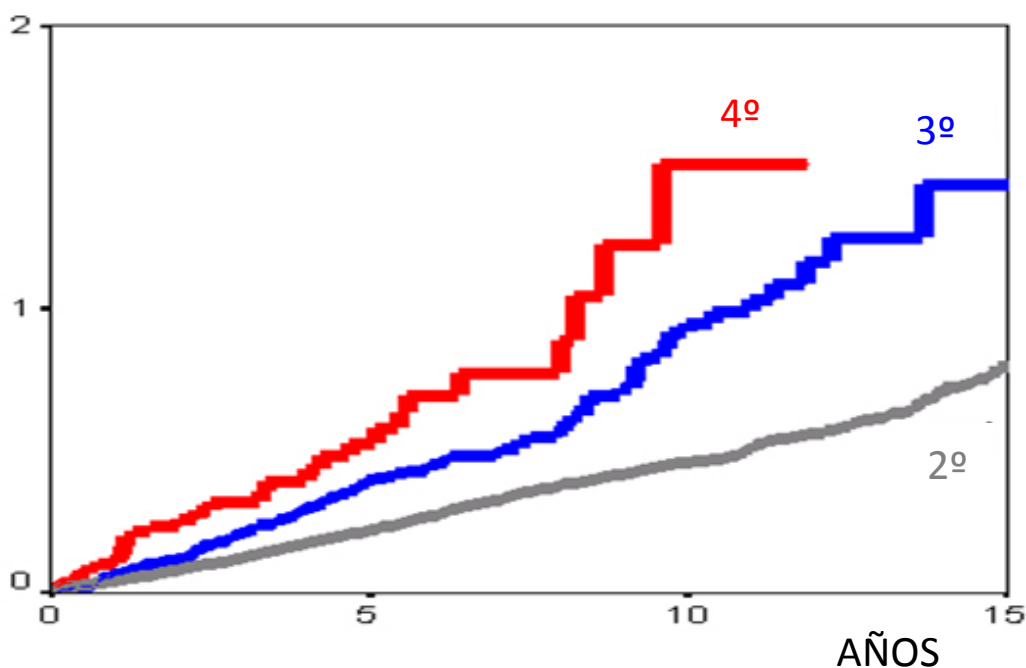


FIGURA 50. *Curvas de riesgo actuarial de aparición de una segunda, tercera o cuarta neoplasias. Tomado de León y cols⁶³*

Una gran ventaja del programa SEER es que permite el acceso a la información de una gran cantidad de pacientes, con unos periodos de seguimiento prolongados, de más de 30 años para algunos de los registros

poblacionales incluidos en el programa. El programa SEER incluye información recogida de forma activa de todos los tumores primarios y subsiguientes en individuos residentes en las áreas geográficas definidas en los diferentes registros poblacionales incluidos en el programa. Una limitación, sin embargo, es que las segundas neoplasias o las neoplasias sucesivas de los pacientes que se trasladan fuera de las áreas de registro es posible que no quede incluida en la base de datos.

Se dispuso de información de más de 149,000 pacientes con el antecedente del diagnóstico de un carcinoma de cabeza y cuello, con tumores índice localizados en la cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe, localizaciones que epidemiológicamente han sido relacionadas de forma mayoritaria con los consumos de tabaco y alcohol. Hasta un total de 26,482 pacientes (17.7%) habían desarrollado una segunda neoplasia registrada en el programa SEER durante el periodo de seguimiento. A partir de aquí, los pacientes fueron sufriendo la aparición de neoplasias de forma sucesiva, hasta el caso de un paciente que llegó a contar con el diagnóstico de 12 tumores malignos diagnosticados tras el tumor índice de cabeza y cuello.

De acuerdo con los resultados obtenidos de los datos contenidos en el programa SEER, existió un incremento progresivo en el riesgo de nuevos tumores malignos con la aparición cada tumor sucesivo. La pendiente de la recta de regresión lineal correspondiente a los valores de supervivencia libre de segunda neoplasia fue de -2.336, para la supervivencia libre de tercera neoplasia fue de -2.701, de -3.894 para la supervivencia libre de cuarta neoplasia, y de -5.416, -8.973 y -21.230 para las supervivencias libres de quinta, sexta y séptima neoplasias, respectivamente.

Las curvas de riesgo actuarial de aparición de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas mantuvieron la morfología evidenciada en el estudio de León y cols⁶³, con un incremento progresivo y ordenado en el riesgo de aparición de nuevos tumores tras el diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello. Se llevó a cabo un análisis en los riesgos de aparición hasta el séptimo tumor, existiendo diferencias significativas en los riesgos de aparición entre cada uno de los nuevos tumores y el tumor previo o posterior.

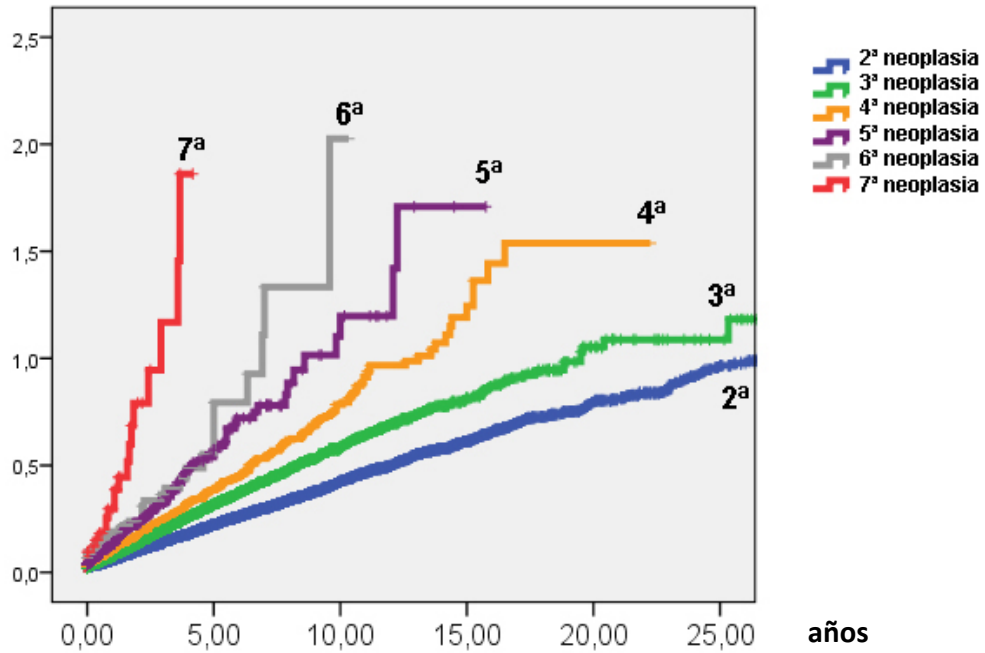


FIGURA 51. Riesgo actuarial de aparición de una segunda neoplasia y neoplasias sucesivas para los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello

En el estudio de León y cols⁶³, el aumento en la incidencia de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas se produjo a expensas principalmente de los tumores localizados a nivel del tracto aerodigestivo, incluyendo los tumores localizados en cabeza y cuello, pulmón y esófago, localizaciones a priori epidemiológicamente relacionadas con los consumos de tabaco y alcohol, agentes pro-carcinógenos relacionados con la promoción del tumor índice de cabeza y cuello. La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia actuarial libres de segunda, tercera y cuarta neoplasias localizadas a nivel de las vías aerodigestivas en el citado estudio.

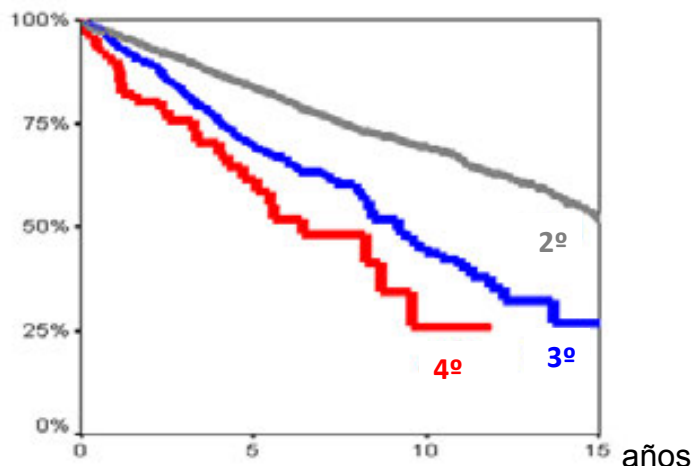


FIGURA 52. Curvas de supervivencia actuarial libres de segunda, tercera y cuarta neoplasias localizadas a nivel de las vías aerodigestivas. Tomado de León y cols⁶³

Existieron diferencias significativas entre la supervivencia actuarial libre de segunda y tercera neoplasias ($P=0.001$), y entre las supervivencia libre de tercera y cuarta neoplasias ($P=0.008$).

Por el contrario, no aparecieron diferencias significativas en cuanto al riesgo de aparición de segundos, terceros o cuartos tumores cuando se consideraron las neoplasias localizadas fuera de las vías aerodigestivas, tal como muestran las siguientes curvas de supervivencia.

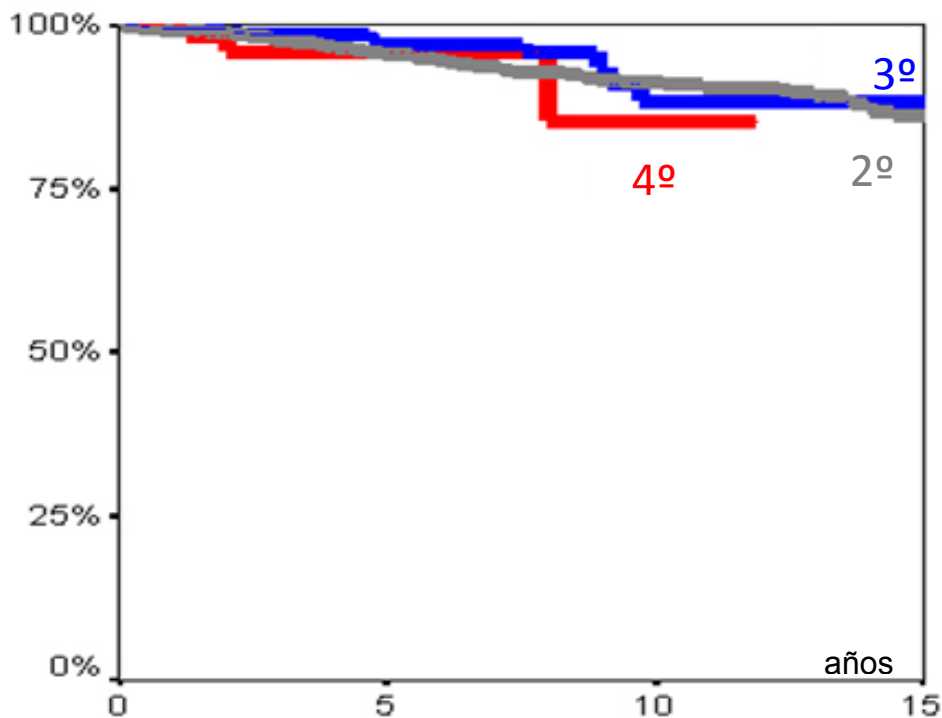


FIGURA 53. *Curvas de supervivencia actuarial libres de segunda, tercera y cuarta neoplasias localizadas fuera de las vías aerodigestivas. Tomado de León y cols⁶³*

Los resultados del presente estudio realizado a partir de los datos SEER ofrecieron unas conclusiones algo diferentes. Existió un incremento progresivo en el riesgo de aparición de nuevos tumores localizados en las vías aerodigestivas a medida que el paciente sufría la aparición tumores sucesivos, tal como muestra la siguiente figura que muestra las curvas de supervivencia libres de segunda neoplasia y neoplasias sucesivas considerando tan sólo su aparición a nivel de las vías aerodigestivas.

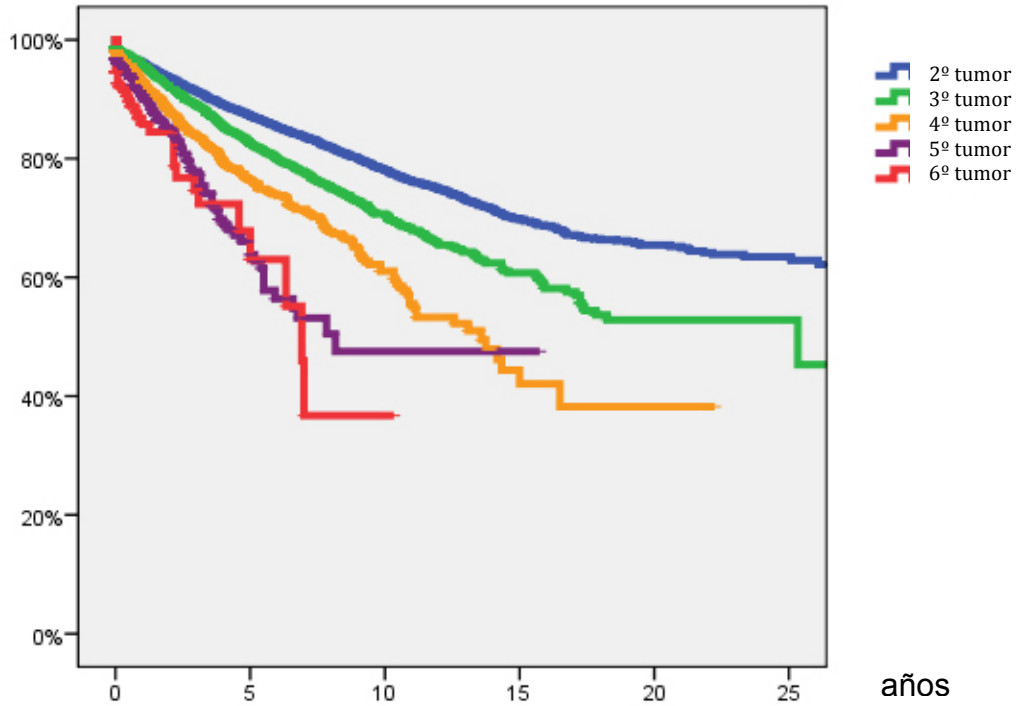


FIGURA 54. Curvas de supervivencia libre de segundas neoplasia y neoplasias sucesivas considerando aquellas neoplasias localizadas a nivel de las vías aerodigestivas

Sin embargo, a diferencia de los resultados obtenidos por León y cols⁶³, también aparecieron diferencias significativas entre el riesgo de aparición de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas cuando se consideraron los tumores localizados fuera de las vías aerodigestivas, tal como muestra la siguiente figura.

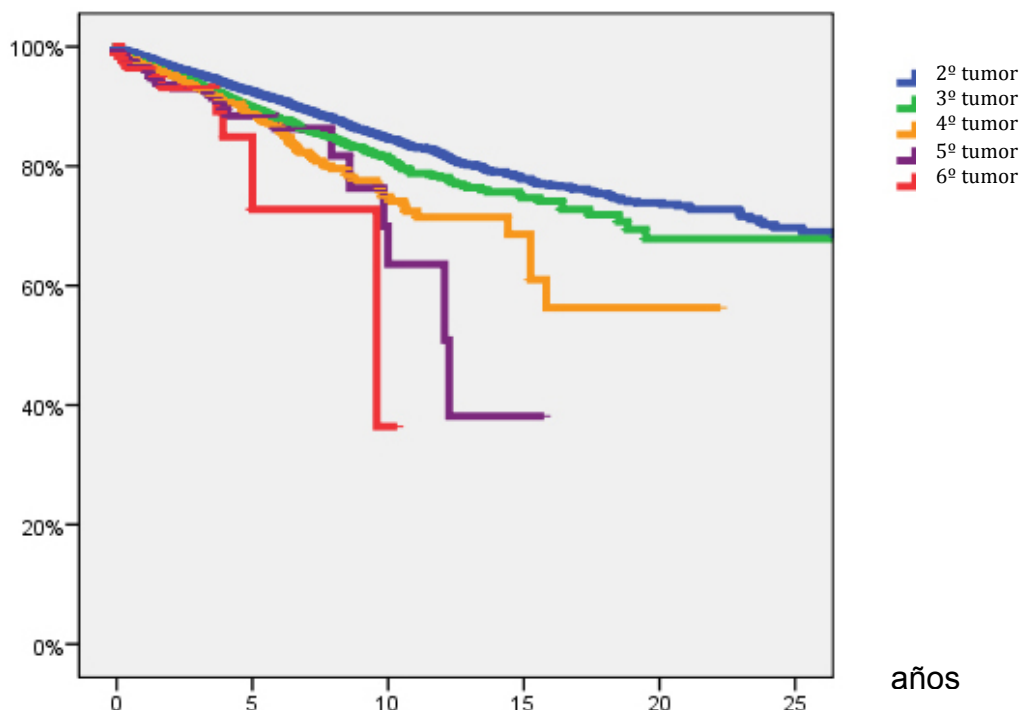


FIGURA 55. Curvas de supervivencia libre de segundas neoplasia y neoplasias sucesivas considerando aquellas neoplasias localizadas fuera de las vías aerodigestivas

Cabe destacar, sin embargo, que las diferencias entre los riesgos de aparición de los segundos tumores y tumores sucesivos localizados fuera de las vías aerodigestivas no fueron ni clínicamente ni estadísticamente tan relevantes como los que aparecieron al considerar los tumores localizados a nivel de las vías aerodigestivas.

En un estudio realizado con datos obtenidos del programa SEER, Morris y cols⁵⁸ mostraron como, además de un exceso en la aparición de tumores localizados en las vías aerodigestivas, los pacientes con un antecedente de carcinoma de cabeza y cuello contaron con un exceso en el riesgo de aparición de tumores localizados en vejiga, hígado, estómago, páncreas, riñón, glándulas salivares, nasofaringe, cérvix uterino y linfomas.

Las diferencias entre los hallazgos de León y cols⁶³ y los obtenidos en el presente estudio podrían estar justificadas en la diferente potencia de los estudios, dada la desigualdad en el número de pacientes incluidos en cada uno de ellos. Además, podrían influir las diferencias existentes entre las poblaciones estudiadas. Los pacientes incluidos en el estudio de León y cols⁶³ pertenecen a una zona geográfica de elevada incidencia de carcinomas de

cabeza y cuello, en tanto que la zona USA se encuentra en una zona de riesgo intermedio, tal como muestra la siguiente figura⁶⁸.

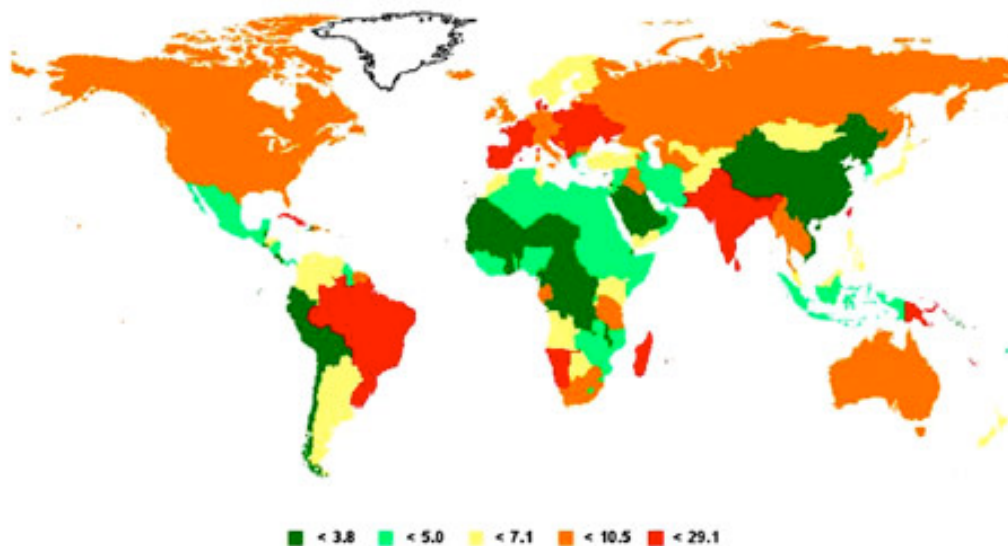


FIGURA 56. Zonas geográficas de incidencia de carcinomas de cabeza y cuello. Tomado de Ferlay y cols⁶⁸

Además, estudios epidemiológicos señalan que en los USA, a consecuencia de la aparición de casos relacionados con la infección HPV, se están modificando los patrones clásicos de aparición de los carcinomas de cabeza y cuello en determinadas localizaciones como la orofaringe⁶⁹. Tal como señalamos en la Introducción, existen evidencias obtenidas del programa SEER de acuerdo con las cuales los pacientes con carcinomas de orofaringe contarían con una tendencia a presentar una menor incidencia de aparición de segundas neoplasias⁶⁰.

Se procedió a la evaluación del riesgo de aparición de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas en función de la localización del tumor índice en cabeza y cuello. Las principales conclusiones que pueden obtenerse de los datos incluidos en el programa SEER son que los pacientes con tumores localizados en la hipofaringe fueron los que contaron con un mayor riesgo de aparición de segundas neoplasias, y que el patrón según el cual existía un incremento progresivo en el riesgo de nuevas neoplasias con la aparición de cada nueva neoplasia sucesiva se mantuvo básicamente para todas las localizaciones en los tumores primarios, excepto para los pacientes con tumores localizados en la hipofaringe. Para los pacientes con un tumor hipofaríngeo el riesgo de

aparición de una segunda neoplasia o las neoplasias sucesivas fue prácticamente similar.

Los datos publicados en la literatura en referencia a la relación entre las localización del tumor índice en cabeza y cuello y el riesgo de aparición de segundas neoplasias son contradictorios. Así, algunos autores como Cooper y cols⁷⁰ y León y cols²⁸ no encontraron diferencias en la incidencia de aparición de segundas neoplasias en función de la localización del tumor índice. Sin embargo, otros autores sí que encontraron tal relación. Boysen y cols⁷², Jones y cols⁷ y Khuri y cols⁵¹ comunicaron que los pacientes con tumores índice localizados en la cavidad oral y la orofaringe contaron con un riesgo de aparición de segundas neoplasias superior al correspondiente a los pacientes con tumores de localización laríngea o hipofaríngea. Por su parte, en un meta-análisis realizado por Haughey y cols²³ apareció una tendencia según la cual los pacientes con tumores índice localizados en la cavidad oral contaron con un mayor riesgo de aparición de segundas neoplasias.

Sin embargo, otros autores han encontrado que los pacientes con tumores con localización hipofaríngea son los que cuentan con un mayor riesgo de aparición de nuevas neoplasias. En un estudio realizado en 1,112 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello tratados con radioterapia, Erkal y cols⁵² encontraron que los pacientes con un tumor primario localizado en la hipofaringe o la orofaringe contaron con un incremento significativo en el riesgo de aparición de segundas neoplasias metacrónicas respecto a los pacientes con tumores localizados en la supraglotis, tal como muestra la siguiente figura.

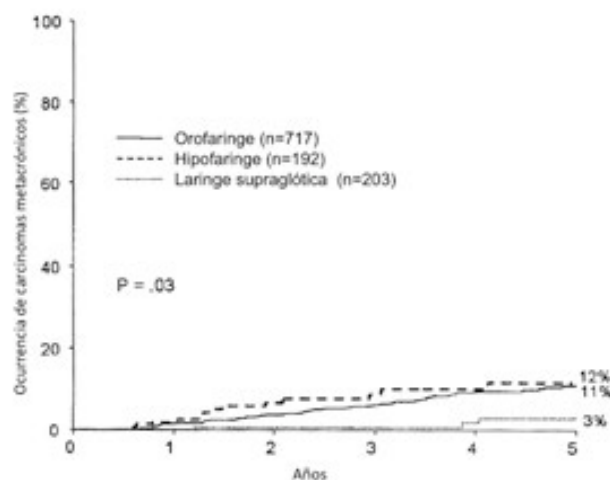


FIGURA 57. *Riesgo de aparición de segundas neoplasias metacrónicas en pacientes tratados con radioterapia, en función de la localización del tumor índice. Tomada de Erkal y cols²⁷*

De acuerdo a los resultados de un estudio multivariante realizado por los autores, el sexo ($P=0.02$), el antecedente en el consumo de alcohol ($P=0.0007$), y la localización del tumor primario ($P=0.04$) fueron las variables que se relacionaron de forma significativa con la aparición de una segunda neoplasia, en tanto que la edad, el antecedente de tabaquismo o la extensión de la enfermedad no contaron con una relación independiente con su aparición.

Los resultados de un estudio realizado por Morris y cols⁶⁰ a partir de datos contenidos en el programa SEER, en que se analizaron los riesgos de aparición de segundas neoplasias metacrónicas en una población de 75,087 pacientes, coincidieron con los resultados de nuestro estudio en relación al incremento en el riesgo de aparición de segundas neoplasias para los pacientes con un tumor índice localizado en la hipofaringe en relación al resto de localizaciones de cabeza y cuello. El valor de la ratio de incidencia estandarizada (SIR) de segunda neoplasia para los pacientes con tumores localizados en la cavidad oral fue de 2.82 (IC 95%: 2.74-2.90), para los pacientes con tumores orofaríngeos de 2.99 (IC 95%: 2.88-3.10), para los pacientes con tumores localizados en la laringe de 1.92 (IC 95%: 1.88-1.97), en tanto que para los pacientes con tumores hipofaríngeos alcanzó un valor de 3.47 (IC 95%: 3.27-3.68). La siguiente figura muestra el exceso absoluto de riesgo de aparición de segundas neoplasias en función de la localización del tumor primario, en el que puede observarse como el valor más elevado corresponde a los pacientes con tumores localizados en la hipofaringe, contando además estos pacientes con una tendencia marcada a la aparición de estas segundas neoplasias en localizaciones como el pulmón y el esófago.

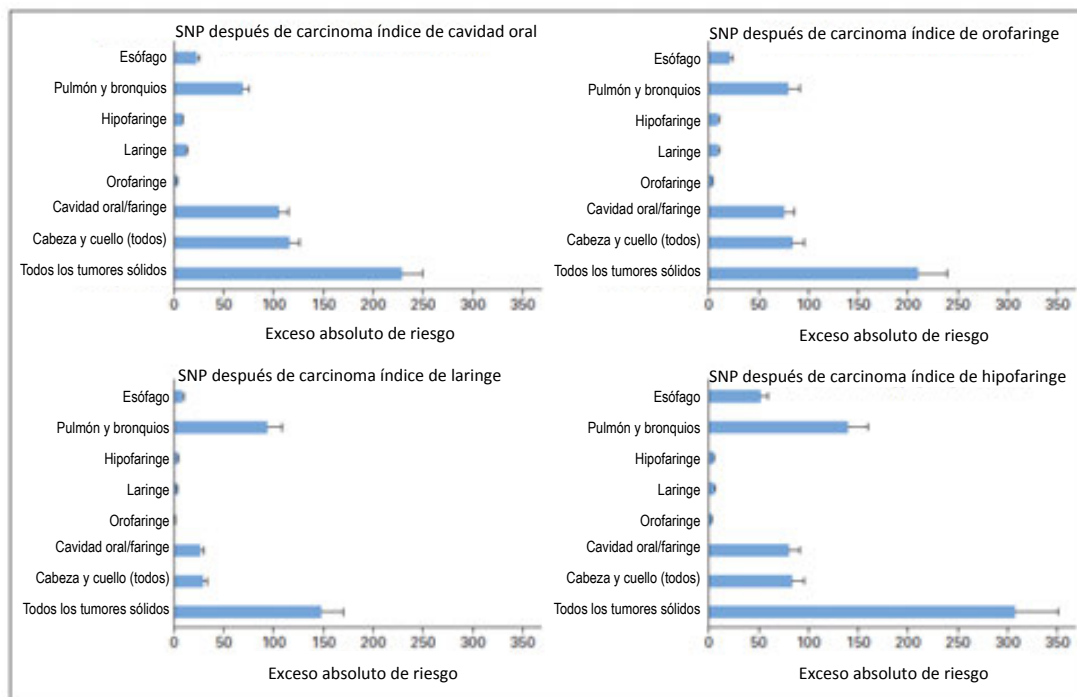


FIGURA 58. Exceso absoluto de riesgo de aparición de segundas neoplasias en función de la localización del tumor primario. Tomado de Morris y cols⁵⁰

En otro estudio realizado a partir de los datos contenidos en 13 registros de tumores poblacionales de Europa, Canadá, Australia y Singapur en el que se evaluaron un total de 99,257 pacientes con tumores índice de cabeza y cuello, Chuang y cols⁵³ también encontraron que la mayor incidencia de aparición de segundas neoplasias correspondió a los pacientes con tumores índice localizados en la hipofaringe. De acuerdo con sus resultados, el riesgo acumulado de aparición de una segunda neoplasia a los 20 años para el conjunto de pacientes con carcinomas de cabeza y cuello fue del 36%, oscilando entre el 33% correspondiente a los pacientes con tumores localizados en la cavidad oral y el 46% para los pacientes con tumores de localización hipofaríngea.

Al analizar el riesgo de aparición de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas en función del sexo de los pacientes, pudimos observar como el patrón de incremento progresivo en el riesgo de aparición de nuevos tumores con el diagnóstico de tumores sucesivos se mantuvo de forma equivalente para los pacientes independientemente del sexo. Si bien el riesgo de aparición de segundas neoplasias fue significativamente superior para el grupo de pacientes de sexo masculino, no aparecieron diferencias notables en la incidencia de

aparición de las terceras neoplasias y neoplasias sucesivas para los pacientes con tumores índice en cabeza y cuello.

Diferentes estudios no han encontrado una relación entre el riesgo de aparición de segundas neoplasias tras el diagnóstico de un tumor primario de cabeza y cuello y el sexo de los pacientes^{28,35}. Por el contrario, otros autores han encontrado diferencias en la frecuencia de aparición de segundas neoplasias en función del sexo. En un estudio realizado en 2,063 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello, Rennemo y cols³⁸ comunicaron una frecuencia de aparición del 18% de segundas neoplasias en el caso de los pacientes del sexo masculino y del 15% para los del sexo femenino. Igualmente, en un estudio caso-control realizado por Franco y cols⁷¹ con la finalidad de evaluar factores de riesgo asociados a la aparición de segundas neoplasias en pacientes con tumores índice de cabeza y cuello, el riesgo de aparición de una segunda neoplasia para las pacientes de sexo femenino fue un 70% inferior que el correspondiente a los pacientes varones. Una posible explicación a estas diferencias podría residir en los distintos patrones en el consumo de tóxicos en función del sexo.

De acuerdo con los resultados de un análisis multivariante realizado con datos del programa SEER publicado en 2006 en el que se incluyeron datos de 44,862 pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello, Bhattacharyya⁵⁷ no encontró una relación significativa entre el sexo de los pacientes y el riesgo de aparición de segundas neoplasias.

Igualmente, la influencia de la edad en el momento del diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello en la aparición de las segundas neoplasias es una variable que ofrece resultados contradictorios al consultar la literatura.

El incremento en la edad biológica supone un incremento en el riesgo de aparición de tumores. Sin embargo, los pacientes más jóvenes, al contar con una mayor expectativa de vida, cuentan en consecuencia con una mayor probabilidad de desarrollar una segunda neoplasia durante el periodo de seguimiento. Esta mayor probabilidad de desarrollar una segunda neoplasia quedaría corregida con el uso de cálculos actuariales, tal como hemos llevado a cabo en la realización del presente estudio.

En estudios desarrollados en pacientes con carcinomas de laringe, algunos autores han encontrado una mayor frecuencia de aparición de segundas

neoplasias en pacientes con edad más avanzada^{49,72}. Por el contrario para otros autores la incidencia sería más elevada en el grupo de pacientes más jóvenes^{7,25}. Finalmente, existen una serie de estudios que no encuentran una relación significativa entre el riesgo de aparición de segundas neoplasias y la edad^{28,35,42}.

En el estudio realizado por Chuang y cols⁵³ en el que se evaluaron los datos provenientes de 13 registros poblacionales, incluyendo información de 99,257 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello, existió una relación entre la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico y la incidencia de segundas neoplasias. Los valores de la ratio de incidencia estandarizada (SIR) de aparición de segundas neoplasias fue tanto superior cuanto menor la edad de los pacientes. Para los pacientes de menos de 55 años el valor de la SIR fue de 2.45 (IC 95%: 2.35-2.55), para los pacientes con edades entre 55-65 fue de 1.99 (IC 95%: 1.93-2.05), para los pacientes de 65-75 años fue de 1.59 (IC 95%: 1.53-1.65), y finalmente para los pacientes de más de 75 años fue de 1.47 (IC 95%: 1.39-1.55). En el momento de interpretar estos resultados, debe tenerse en cuenta que el SIR ofrece un resultado relativo en relación a la incidencia de aparición de tumores en una población ajustada por edad y sexo, lo que comporta una corrección en relación al incremento en la incidencia de aparición de tumores inherente por la edad.

En el estudio realizado por Bhattacharyya⁵⁷ sobre datos contenidos en el programa SEER, la edad promedio en el momento del diagnóstico del tumor índice que no sufrieron la aparición de una segunda neoplasia (60.9 años) fue significativamente inferior que la correspondiente a los pacientes que sí que contaron con el diagnóstico de una segunda neoplasia primaria (62.1 años, $P=0.001$). De acuerdo con el resultado de un estudio multivariante, la edad apareció como una variable con capacidad pronóstica independiente en relación con la aparición de segundas neoplasias en pacientes con un tumor primario de cabeza y cuello (hazard ratio 1.012, IC 95%: 1.007-1.107, $P<0.001$).

Nuestros resultados mostraron que el riesgo de aparición de segunda neoplasia era inferior para los pacientes más jóvenes (menores de 55 años), en tanto que el riesgo de aparición de terceras neoplasias y neoplasias sucesivas la edad no apareció como una variable con capacidad pronóstica. En relación

al incremento progresivo en el riesgo de aparición de los tumores de forma sucesiva, pudimos observar como las diferencias en el riesgo de aparición de nuevos tumores fueron disminuyendo a medida que se incrementaba la edad de los pacientes. Las diferencias entre las curvas de supervivencia entre los riesgos de aparición de las diferentes neoplasias alcanzaron valores de significación estadística en prácticamente la totalidad de neoplasias sucesivas en el grupo de pacientes de menor edad (menos de 55 años), en tanto que en el grupo de pacientes de mayor edad los riesgos de aparición de las segundas neoplasias y neoplasias sucesivas se agruparon, existiendo diferencias significativas tan sólo entre las incidencias de segundas y terceras neoplasias, siendo además estas diferencias muy poco trascendentes desde un punto de vista clínico. Los pacientes con edades entre 55-70 años contaron con un comportamiento intermedio al encontrado en el grupo de edades más extremas.

7.1. CAUSAS QUE JUSTIFICARÍAN EL RIESGO DE APARICIÓN DE NUEVAS NEOPLASIAS TRAS UN TUMOR ÍNDICE DE CABEZA Y CUELLO

Pueden ser varias las causas que ocasionan la elevada incidencia de aparición de segundas neoplasias así como el incremento progresivo en el riesgo de aparición de neoplasias sucesivas en los pacientes con un tumor índice localizado en cabeza y cuello.

- ✓ la intensidad previa en el uso de tabaco y alcohol previos al diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello
- ✓ la persistencia en el consumo de tabaco y alcohol tras el diagnóstico y tratamiento del tumor índice de cabeza y cuello
- ✓ la existencia de una predisposición individual al desarrollo de nuevos tumores malignos

Un elemento adicional a considerar sería el hecho de que el seguimiento de estos pacientes, con exploraciones clínicas y radiológicas periódicas, pudiera conducir a un incremento en la detección de nuevos tumores. Pensamos que este efecto resultante de la realización de controles periódicos de seguimiento podría influir en la posibilidad de conseguir un diagnóstico más precoz de las lesiones, pero evidentemente no tendría ninguna repercusión en la incidencia final de aparición de nuevos tumores malignos.

7.1.1. Uso previo de tabaco y alcohol.

Diferentes estudios han demostrado como el riesgo de aparición de una segunda neoplasia tras el diagnóstico de un tumor índice en cabeza y cuello se encuentra claramente relacionado con los antecedentes en los consumos de tabaco y alcohol. León y cols²⁸ encontraron que el riesgo de aparición de una segunda neoplasia en pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello era más del doble para los pacientes que contaron con el antecedente de consumo de tabaco y alcohol que para los pacientes que no reconocieron dicho consumo. Además, para aquellos pacientes con antecedentes de consumo de tabaco y alcohol las segundas neoplasias tendieron a localizarse en las vías aerodigestivas, en tanto que para los pacientes sin antecedentes en el

consumos de tóxicos, menos del 50% de los nuevos tumores se localizaron a dicho nivel. Por su parte, en un estudio realizado en 410 pacientes con carcinomas de glotis tratados con una laringectomía parcial, Laccourreye y cols³⁴ encontraron que la única variable que se relacionó de forma significativa con la aparición de segundas neoplasias fue el antecedente en el consumo de tabaco.

Para Lin y cols³⁵, las únicas variables que se relacionaron de forma independiente con el riesgo de aparición de una segunda neoplasia en pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello fueron los antecedentes en los consumos de tabaco y alcohol. Los autores analizaron un total de 1,257 pacientes con carcinomas de cavidad oral y orofaringe, que contaron con una incidencia de aparición de segundas neoplasias a los 5 años del 9%. De acuerdo con los resultados de un estudio multivariante, considerando como categoría de referencia a los pacientes sin antecedentes de tabaquismo o enolismo, el riesgo de aparición de una segunda neoplasia para los pacientes fumadores fue 5.2 veces superior (IC 95%: 1.3-22.0, P=0.02), y para los pacientes con consumo enólico habitual 2.1 veces superior (IC 95%: 1.4-3.3, P=0.02).

En un estudio que incluyó 1,127 pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello, Khuri y cols⁵¹ encontraron diferencias significativas en la incidencia de aparición de segundas neoplasias en función del status en el uso de tabaco en el momento del diagnóstico del tumor índice. Considerando la totalidad de la población estudiada, la incidencia anual de aparición de una segunda neoplasia fue del 5.1%, con una incidencia anual de neoplasias relacionadas con el tabaco (cabeza y cuello, pulmón, esófago y vejiga) del 3.5%. La máxima incidencia de aparición de una segunda neoplasia se dio en los pacientes fumadores activos (n=433) en el momento de iniciar el estudio, con una incidencia anual del 5.7%. La incidencia para los ex-fumadores (n=540), definidos como aquellos pacientes con antecedentes de tabaquismo que cesaron en su consumo al menos un año antes de ser incluidos en el estudio, fue del 4.9%. Finalmente, la incidencia anual para los pacientes sin antecedentes de tabaquismo (n=154) fue la más baja, del 3.5%. Igualmente, existieron diferencias significativas en la incidencia de aparición de tumores asociados al uso de tabaco en función del status en el uso del tabaco en el

momento de iniciado el estudio. Las incidencias anuales de aparición de segundas neoplasias en localizaciones asociadas habitualmente al consumo de tabaco para los pacientes fumadores activos, ex-fumadores y no fumadores fue del 4.2%, 3.2% y 1.9% respectivamente (P=0.018). La siguiente figura muestra los valores anuales de incidencia en localizaciones relacionadas con el tabaco en función del status en el consumo de tabaco de los pacientes incluidos en el estudio.

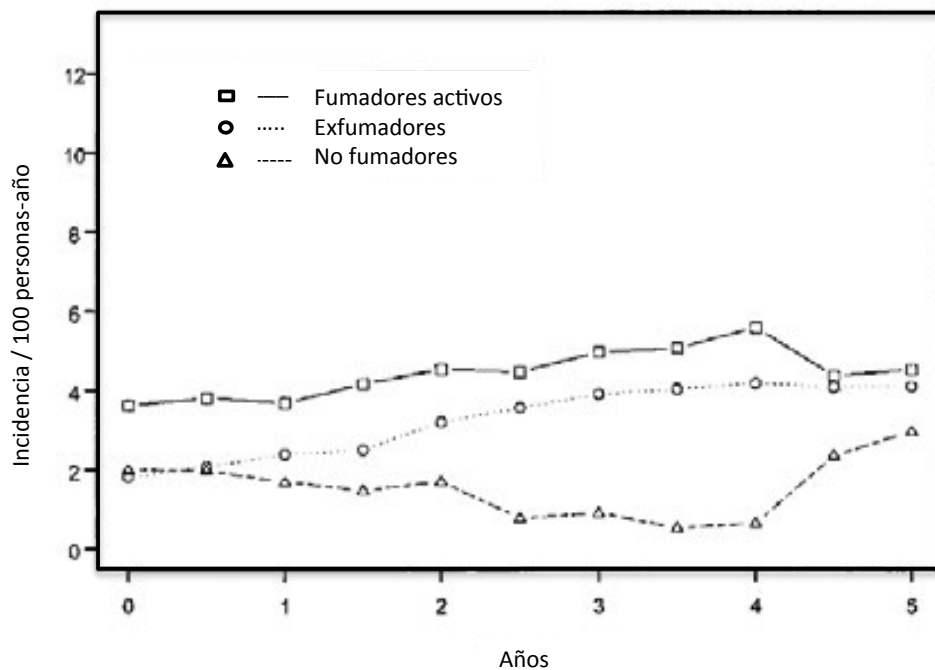


FIGURA 59. Valores anuales de incidencia en localizaciones relacionadas con el tabaco en función del status en el consumo de tabaco. Tomado de Khuri y cols⁵¹

Igualmente, en un estudio caso-control en que se analizaron factores de riesgo asociados a la aparición de segundas neoplasias a nivel de las vías aerodigestivas en pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello, Cloos y cols⁷³ encontraron una relación significativa entre el abandono del tabaco previo al diagnóstico de un tumor de cabeza y cuello y la aparición de una segunda neoplasia (P=0.019). La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia libre de segunda neoplasia en función del uso del tabaco en el momento del diagnóstico en el momento del diagnóstico del tumor índice.

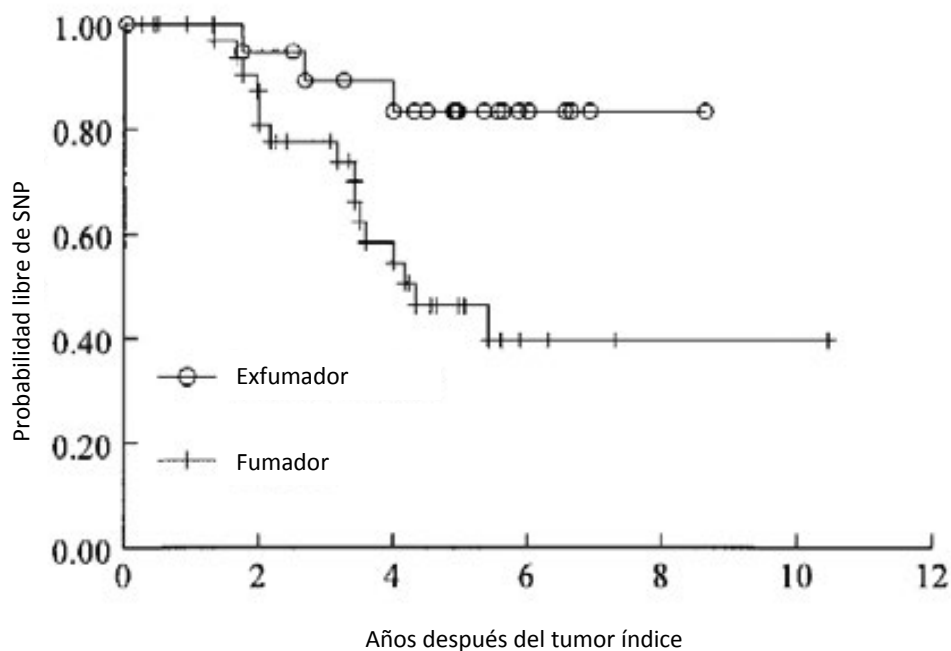


FIGURA 60. Curvas de supervivencia libre de segunda neoplasia en función del uso del tabaco en el momento del diagnóstico del tumor índice. Tomado de Cloos y cols⁷³

De acuerdo con el resultado de un estudio multivariante, la existencia de consumo activo de tabaco en el momento del diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello incrementó 9.70 veces (IC 95%: 1.22-77.07, P=0.03) el riesgo de aparición de una segunda neoplasia a nivel del tracto aerodigestivo.

Igualmente, en un estudio caso-control anidado en un ensayo clínico que pretendía evaluar el beneficio clínico asociado a la administración de dosis bajas de ácido 13-cis-retinoico en pacientes con un carcinoma de cabeza y cuello, Wu y cols⁷⁴ encontraron una relación significativa entre el consumo activo de tabaco en el momento del diagnóstico del tumor de cabeza y cuello y el riesgo de aparición de segundas neoplasias. En relación con los pacientes no fumadores, los ex-fumadores contaron con un hazard ratio de aparición de una segunda neoplasia de 1.66 (IC 95%: 0.70-3.93), en tanto que para los pacientes fumadores activos el hazard ratio se elevó a 2.65 (IC 95%: 1.12-6.31).

En un estudio realizado en 279 pacientes con carcinomas de cavidad oral, Gal y cols⁷⁵ encontraron que los pacientes con consumo activo en el momento del diagnóstico contaron con un incremento 4.38 veces superior (IC 95%; 1.63-11.76, P=0.003) respecto a los no fumadores de desarrollar una segunda

neoplasia, y de 7.10 veces mayor riesgo (IC 95%: 2.03-24.77, P=0.002) de desarrollar un neoplasia a nivel de las vías aerodigestivas. Para los pacientes ex-fumadores el incremento en el riesgo de aparición de una segunda neoplasia no alcanzó la significación estadística (hazard ratio 2.42, IC 95%: 0.89-6.60, P=0.08).

Una limitación en las conclusiones obtenidas de dichos estudios es que no consideran la posible influencia en la persistencia en el consumo de tóxicos tras el tratamiento del tumor índice, factor que, como se presentará más adelante, puede ser una variable con capacidad de modificar el riesgo de aparición de nuevos tumores en los pacientes con un carcinoma de cabeza y cuello.

Se ha descrito una relación dosis-dependiente entre la intensidad en los consumos de tabaco y alcohol previos al diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello y el riesgo de aparición de una segunda neoplasia. Al evaluar una cohorte de 472 pacientes varones afectados de un carcinoma de laringe, Hiyama y cols⁷⁶ describieron como el riesgo de aparición de una segunda neoplasia se incrementaba en función del nivel de consumo de tabaco, tal como aparece en la siguiente figura.

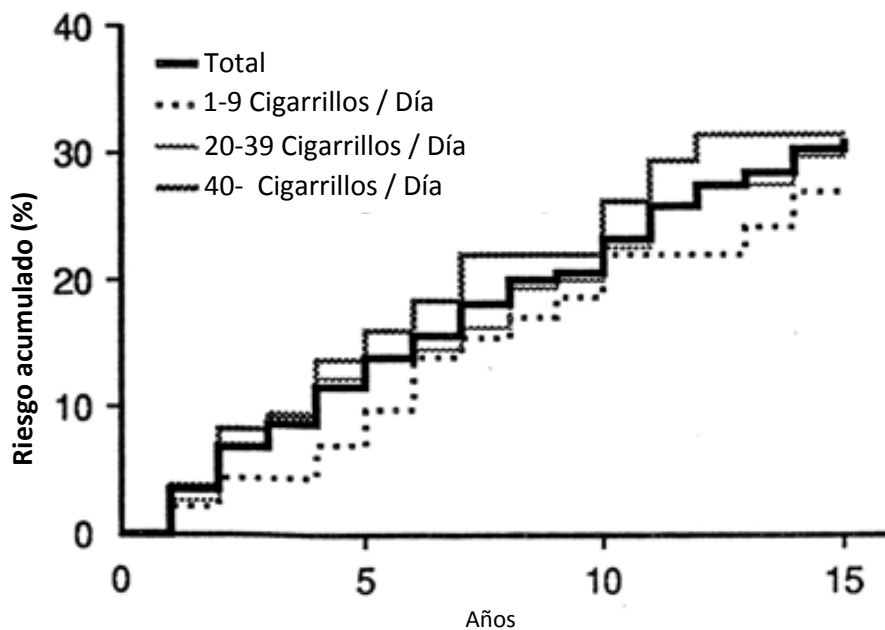


FIGURA 61. *Riesgo de aparición de una segunda neoplasia en función del nivel de consumo de tabaco. Tomado de Hiyama y cols⁷⁶*

Por su parte, Day y cols³² encontraron que el riesgo de aparición de una segunda neoplasia a nivel del tracto aerodigestivo para los pacientes con un tumor índice localizado en la cavidad oral se incrementaba con la cantidad y el periodo de consumo de tabaco previo al diagnóstico del tumor índice.

Dikshit y cols³⁶ siguieron un total de 876 pacientes varones con carcinomas de laringe-hipofaringe enrolados en un estudio caso-control realizado en cinco centros del sur de Europa. Los autores encontraron una incidencia anual de aparición de segundas neoplasias del 2.1%. Según los resultados de un estudio multivariante, existió una relación significativa entre la intensidad en el consumo de alcohol y el riesgo de aparición de una segunda neoplasia a nivel de cabeza y cuello, y entre la carga de tabaquismo y la aparición de segundas neoplasias localizadas a nivel pulmonar.

Para el estudio de los pacientes con tumores localizados en las vías aerodigestivas, una de las principales limitaciones de la base de datos contenida en el programa SEER es que no incluye información relativa a los antecedentes en los consumos de tabaco y/o alcohol, por lo que no es posible realizar estudios con los pacientes incluidos en SEER con dichas variables.

7.1.2. Persistencia en el uso de tabaco y alcohol.

A diferencia de la unanimidad existente entre la importancia en el consumo de tóxicos como el alcohol y el tabaco previos al diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello en el riesgo de aparición de segundas neoplasias, no todos los autores coinciden en señalar que la persistencia en el consumo de tóxicos tras el diagnóstico de un tumor de cabeza y cuello influya de forma significativa en la incidencia de nuevos tumores.

En 1965, Moore⁷⁷ fue el primer autor que relacionó la persistencia en el consumo de tabaco tras el tratamiento de un tumor de cabeza y cuello y la aparición de una segunda neoplasia. Con posterioridad, el mismo autor llevó a cabo un estudio longitudinal en 203 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello con un seguimiento de 3-18 años, encontrando que la frecuencia de segunda neoplasia en el grupo de pacientes que persistió con los tóxicos fue del 40%, significativamente superior a la del grupo de pacientes que cesó en el uso de tabaco, que quedó limitada al 6% ($P < 0.001$)⁷⁸.

En un estudio retrospectivo caso-control, Wynder y cols⁷⁹ encontraron que la persistencia en el uso de tabaco tras el diagnóstico de un tumor índice de cabeza y cuello era significativamente superior en el grupo de pacientes que desarrollaron una segunda neoplasia. La persistencia en el consumo de alcohol en los pacientes que desarrollaron un segundo tumor también fue más elevada, pero sin que las diferencias alcanzasen en este caso la significación estadística.

Por su parte, Do y cols⁸⁰ publicaron los resultados del seguimiento longitudinal de una cohorte de 1,190 pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello con estadios iniciales (estadios I-II) incluidos en un ensayo de quimio-prevención. La mediana de seguimiento de los pacientes estudiados fue de 4.9 años (rango 0.0-9 años). Se diagnosticó una segunda neoplasia primaria en 248 pacientes (20.8%), en un 70% de las ocasiones en localizaciones epidemiológicamente relacionadas con el consumo de tabaco. De acuerdo con los resultados de un estudio multivariante, el riesgo de aparición de una segunda neoplasia en localizaciones relacionadas con el tabaco fue significativamente superior en el grupo de pacientes que continuaron consumiendo tabaco tras el tratamiento del tumor índice de cabeza y cuello. Considerando el grupo de no fumadores como la categoría de referencia, el riesgo de una segunda neoplasia primaria relacionada al tabaco fue más de tres veces mayor en el grupo de pacientes quienes persistieron fumando después del tratamiento del tumor índice. Los exfumadores de más de 12 meses antes del estudio y los más recientes (menos de 12 meses antes del estudio) que permanecieron sin fumar durante el seguimiento, tuvieron 1.5 veces más riesgo de desarrollar una segunda neoplasia primaria (RR para el primer grupo de exfumadores 1.41, 95% IC 0.79-2.50; RR para exfumadores recientes 1.77, 95% IC 0.93–3.39).

En un estudio previo con la misma cohorte de pacientes⁸¹, se pudo observar que el riesgo de segundas neoplasias fue mayor para los pacientes que continuaron ingiriendo alcohol después del tratamiento del tumor índice. Considerando a los no bebedores como la categoría de referencia, los pacientes que continuaron con el abuso del alcohol después del tratamiento del tumor índice tuvieron un riesgo 1.3 veces mayor de una segunda neoplasia (RR1.3, IC 95% 1.0 - 1.7).

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia libre de segunda neoplasia para los pacientes incluidos en el estudio de acuerdo con los consumos conjuntos de tabaco y alcohol.

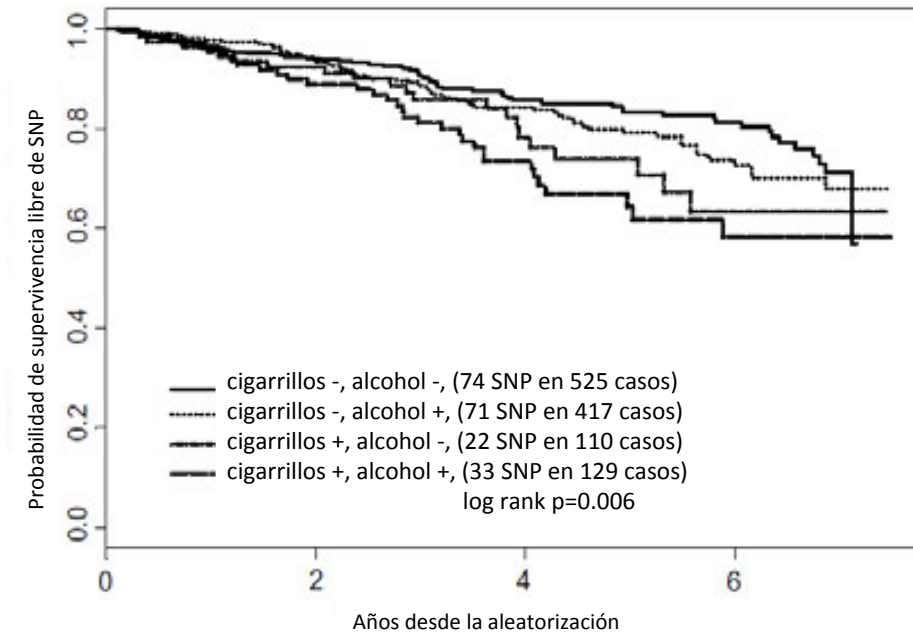


FIGURA 62. Curvas de supervivencia libre de segunda neoplasia de acuerdo con los consumos conjuntos de tabaco y alcohol. Tomado de Do y cols⁸¹

Sin embargo, otros autores no han encontrado una relación significativa entre la persistencia en los consumos de tabaco o alcohol y el riesgo de aparición de segundas neoplasias en pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello. En un estudio retrospectivo de tipo caso-control con datos apareados de pacientes con un carcinoma de cavidad oral y faringe, Day et al³² no encontró que el cese del consumo de tabaco o alcohol después del tratamiento de un carcinoma de cabeza y cuello, esté asociado con una reducción de riesgo de una segunda neoplasia. De la misma manera, de acuerdo a los resultados obtenidos en dos estudios retrospectivos llevados a cabo por Castigliano⁸² y Tomek et al⁸³, y en un estudio prospectivo por Schottenfeld et al⁸⁴, el cese del consumo del tabaco o alcohol, no redujo significativamente la incidencia de segundas neoplasias.

La discrepancia entre los diferentes estudios puede ser consecuencia de las diferencias en diseño y metodología, con sesgos no controlados inherentes al tipo de estudio realizado. Existen evidencias que señalan que la carga previa de tóxicos o la persistencia en el consumo de los mismos en el momento del diagnóstico del tumor índice son factores que influyen de forma significativa en

el riesgo de aparición de segundas neoplasias. Es posible una relación entre la intensidad y continuidad en el consumo de tabaco y alcohol en el momento del diagnóstico del tumor índice y su persistencia tras el tratamiento del mismo. En consecuencia, es difícil diferenciar el papel inductor en la aparición de las segundas neoplasias del consumo de tabaco y alcohol previo al diagnóstico del tumor índice del potencial incremento en el riesgo que supone la persistencia en el uso de estas sustancias.

Con el objetivo de resolver esta cuestión, León y cols⁸⁵ desarrollaron un estudio caso-control con datos apareados. El estudio incluyó pacientes con un tumor índice localizado en cavidad oral, oro-hipofaringe y laringe diagnosticados entre 1985-2000 y que contaron con un periodo mínimo de seguimiento de 3 años. El grupo caso lo compusieron un total de 257 pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello y que durante el periodo de seguimiento habían sufrido la aparición de una segunda neoplasia metacrónica a nivel de las vías aerodigestivas (cabeza y cuello en 91 ocasiones, pulmón en 137 caso y esófago en 29). El grupo control se escogió entre los 1,411 pacientes que durante el periodo de seguimiento no habían sufrido la aparición de una segunda neoplasia. Cada paciente caso se apareó con un control en base a la localización del tumor índice, estadiaje, sexo, consumos de tabaco y alcohol previos al diagnóstico del tumor índice, edad, estado general medido de acuerdo con el índice de Karnofsky, tratamiento y periodo de seguimiento. La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes incluidos en los grupos caso y control de acuerdo con las variables consideradas en el apareamiento.

TABLA 33. Distribución de los pacientes incluidos en los grupos caso y control de acuerdo con las variables consideradas en el apareamiento en el estudio por León y cols⁸⁵

		GRUPO CASO	GRUPO CONTROL	P
Localización	Cavidad oral	27 (11%)	27 (11%)	0.99
	Orofaringe	53 (21%)	53 (21%)	
	Hipofaringe	27 (11%)	27 (11%)	
	Supraglotis	66 (25%)	63 (24%)	
	Glottis	84 (32%)	87 (33%)	
Estadio	I	67 (26%)	62 (24%)	0.99
	II	51 (20%)	52 (20%)	
	III	71 (28%)	74 (29%)	
	IV	68 (26%)	69 (27%)	
Sexo	Masculino	244 (95%)	244 (95%)	1.0
	Femenino	13 (5%)	13 (5%)	
Uso previo de tabaco	No	8 (3%)	8 (3%)	0.92
	≤20 cig/día	41 (16%)	41 (16%)	
	21-30 cig/día	67 (26%)	76 (30%)	
	31-40 cig/día	65 (25%)	62 (24%)	
	>40 cig/día	76 (30%)	70 (27%)	
Consumo total de tabaco* (SD) (Consumo anual x nº años)		463.5 (265.5)	446.6 (257.4)	0.2
Uso previo de alcohol	No	26 (10%)	31 (12%)	0.28
	≤50 gr/día	103 (40%)	116 (45%)	
	>50 gr/día	128 (50%)	110 (43%)	
Promedio de edad (SD)		58.9 (10.2)	58.7 (9.8)	0.78
Karnofsky	90%	218 (85%)	229 (89%)	0.15
	≤80%	39 (15%)	28 (11%)	
Tratamiento	No cirugía	168 (65%)	168 (65%)	0.99
	Cirugía no LT**	54 (21%)	55 (22%)	
	LT**	35 (14%)	34 (13%)	
Mediana de seguimiento (años)		4.0	10.5	0.0001

* millares de cigarrillos; ** LT: Laringectomía total

Los datos referentes a los consumos de tabaco y alcohol con posterioridad al tratamiento del tumor índice se recogieron de forma retrospectiva del historial clínico de los pacientes, que incluía de forma sistemática el uso de tóxicos tras el tratamiento del tumor de cabeza y cuello. El consumo de tabaco con posterioridad al tratamiento del tumor índice fue categorizado como ausencia de consumo, consumo de 1-10 cig/día, consumo de 11-20 cig/día, y consumo de más de 20 cig/día. El consumo de alcohol fue categorizado como ausencia de consumo, consumo de <50 gr/día, y consumo de >50 gr/día.

Se realizó un estudio de validación de los datos retrospectivos relativos al consumo tras el tratamiento del tumor índice de tabaco y alcohol. Se compararon los datos obtenidos de forma retrospectiva con los datos que, de manera prospectiva se recogieron durante el mismo periodo de tiempo para la realización de un estudio en que se evaluaban los factores asociados a la persistencia en los consumos de tabaco y alcohol tras el tratamiento de un tumor índice de cabeza y cuello⁸⁶. Un total de 127 pacientes incluidos en el estudio caso-control habían sido también incluidos en el estudio prospectivo. Se consideró un paciente como concordante si la información ofrecida por los estudios retrospectivo y prospectivo era similar. Existió concordancia entre la información obtenida de forma retrospectiva con la obtenida de forma prospectiva en 119 ocasiones (94%). Las discordancias entre ambos estudios fueron atribuibles a un grupo de ocho pacientes con un tumor metacrónico que habían persistido en los consumos de tabaco o alcohol en el intervalo entre el tumor índice y la segunda neoplasia. Los ocho pacientes cesaron en el uso de tóxicos tras el diagnóstico de la segunda neoplasia, que fue cuando fueron incluidos en el estudio prospectivo.

Las siguientes tablas muestran la distribución de los consumos de tabaco y alcohol tras el tratamiento del tumor índice en los grupos caso y control.

TABLA 34. Distribución de los consumos de tabaco tras el tratamiento del tumor índice en los grupos caso y control en el estudio por León y cols⁸⁵

Consumo de tabaco	Grupo Caso	Control	OR (IC 95%)
No	171 (66.5%)	221 (86%)	1
1-10 cig/día	15 (5.8%)	28 (10.9%)	0.9 (0.6-1.6)
11-20 cig/día	25 (9.7%)	6 (2.3%)	5.3 (2.1-13.4)
>20 cig/día	46 (17.9%)	2 (0.8%)	29.7 (7.1-124.1)

TABLA 35. Distribución de los consumos de alcohol tras el tratamiento del tumor índice en los grupos caso y control en el estudio por León y cols⁸⁵

Consumo de alcohol	Grupo Caso	Grupo Control	OR (IC 95%)
No	144 (56%)	223 (71%)	1
<50 gr alcohol/día	78 (30%)	30 (12%)	4.0 (2.5-6.4)
≥50 gr alcohol/día	35 (14%)	4 (2%)	13.5 (4.7-38.9)

El porcentaje de pacientes que persistieron fumando en el grupo caso fue del 33.5% y en el grupo control del 14% (P=0.001), siendo además la intensidad en el consumo de tabaco superior en los pacientes del grupo caso (P=0.001).

Los pacientes que persistieron con un consumo moderado de tabaco (menos de 10 cig/día) no contaron con un incremento significativo en el riesgo de aparición de una segunda neoplasia, en tanto que dicho riesgo aumentó de forma significativa para los pacientes con unos niveles de consumo superiores. El valor de la odds ratio de aparición de una segunda neoplasia en el tracto aerodigestivo para los pacientes que persistieron en el consumo de tabaco fue de 2.9 (IC 95%: 1.8-4.1).

El porcentaje de pacientes que persistieron en el consumo de alcohol en el grupo caso fue del 44% y en el grupo control del 13% (P=0.001), siendo además la intensidad en el consumo de alcohol superior en los pacientes del grupo caso (P=0.02). La persistencia en el consumo de alcohol se asoció con un incremento en el riesgo de aparición de una segunda neoplasia. La odds ratio de aparición de una segunda neoplasia para los pacientes que persistieron con el consumo de alcohol frente a los que no lo hicieron fue de 5.2 (IC 95%: 3.3-7.9).

Dada la asociación entre los consumos de tabaco y alcohol, se llevó a cabo un análisis en base a una evaluación conjunta de ambos consumos. La siguiente tabla muestra los resultados obtenidos con dicha valoración.

TABLA 36. Odds ratio para la aparición de una segunda neoplasia en relación a la persistencia en el consumo de tabaco y alcohol, valorados de forma conjunta. Tomado de León y cols⁸⁵.

	Grupo Caso	Control	OR (IC 95%)
No consumo	137 (53%)	204 (79%)	1
Consumo moderado	45 (18%)	43 (17%)	1.6 (0.9-2.5)
High consumption	75 (29%)	10 (4%)	11.2 (5.6-22.4)

consumo moderado: <10 cig/día y/o <50 gr alcohol/día; consumo alto: ≥10 cig/día or ≥50 gr alcohol/día

En comparación con los pacientes que no consumían tabaco y alcohol tras el diagnóstico del tumor índice, los pacientes que refirieron unos niveles de consumo moderados contaron con un incremento no significativo en el riesgo de aparición de una segunda neoplasias (odds ratio 1.6, IC 95%: 0.9-2.5), en tanto que para los pacientes que reconocieron unos niveles de consumo importante, el incremento en el riesgo de aparición de una segunda neoplasia en las vías aerodigestivas se incrementó más de diez veces (odds ratio 11.2, IC 95%: 5.6-22.4).

De acuerdo con una estimación del riesgo atribuible a expuestos, la persistencia en los consumos de tabaco y/o alcohol tras el diagnóstico de un tumor índice de cabeza y cuello podría ser responsable de un 33% (IC 95%: 26-37%) de las segundas neoplasias localizadas en las vías aerodigestivas en este grupo de pacientes.

7.1.3. Predisposición individual.

Diferentes estudios han señalado la existencia de factores biológicos que podrían predisponer a la aparición de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas en los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello.

La capacidad de una exposición similar a carcinógenos no cuenta con la misma capacidad de inducir la aparición de un tumor maligno para la totalidad de los individuos. El riesgo de aparición de los cambios genéticos que inducen la aparición del tumor ante una misma carga de exposición a carcinógenos difiere de forma individual. Estas diferencias en el riesgo de aparición de los tumores malignos que justificarían el por qué un individuo desarrolla un tumor maligno, continuaría ejerciendo su efecto tras el tratamiento del tumor índice, favoreciendo en consecuencia la aparición de los segundos tumores y las neoplasias sucesivas.

Un dato a favor de esta hipótesis es el hecho de que los pacientes que contaron con uno o varios tumores previos al diagnóstico del tumor índice contaron con un incremento en el riesgo de aparición de segundas y hasta de terceras neoplasias tras el diagnóstico del tumor índice en relación a los pacientes para los cuales el tumor índice fue el primer tumor diagnosticado, tal como muestra la siguiente figura.

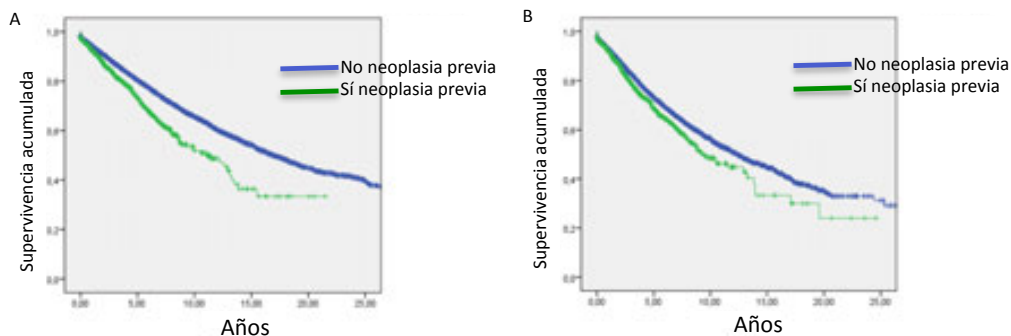


FIGURA 63. Curvas de supervivencia libre de segunda (A) y tercera (B) neoplasia en función de que el tumor índice de cabeza y cuello fuera primer tumor o tumor sucesivo.

6.1.3.1. Sensibilidad a mutágenos

Hsu y cols⁸⁷ desarrollaron un método para valorar la susceptibilidad individual a la acción mutagénica de determinados carcinógenos a partir de la cuantificación in vitro del número de rupturas cromosómicas por célula inducidas por la adición de bleomicina en un cultivo de linfocitos. Utilizando esta metodología, a partir de un estudio caso-control Cloos y cols⁸⁸ encontraron que la susceptibilidad a la acción de la bleomicina fue significativamente superior en los pacientes con un carcinoma escamoso de cabeza y cuello, y que dicha susceptibilidad podría actuar de forma conjunta con la exposición a tóxicos modulando el riesgo de aparición de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello. De acuerdo con sus resultados, considerando como categoría de referencia a los pacientes sin antecedentes en el consumo de tabaco y alcohol y con una escasa sensibilidad a la acción mutagénica de la bleomicina (<1 ruptura cromosómica/célula), el riesgo relativo de aparición de un carcinoma escamoso de cabeza y cuello para los individuos con antecedentes de consumo de tabaco y alcohol y con una sensibilidad baja a la bleomicina fue de 11 (IC 95%: 4-30), en tanto que cuando la sensibilidad a la bleomicina fue elevada el riesgo relativo de aparición de un carcinoma escamoso de cabeza y cuello fue 58 veces superior (IC 95%: 18-188). Para los pacientes sin antecedentes en el consumo de tóxicos pero con una sensibilidad elevada a la bleomicina el riesgo relativo de aparición de un carcinoma de cabeza y cuello se incrementó 2.3 respecto a la categoría de referencia, pero sin que dicho incremento alcanzase la significación estadística (IC 95%: 0.5-9.4). La siguiente figura muestra los valores de riesgo relativo de aparición de un carcinoma

escamoso de cabeza y cuello en función de los niveles de consumo de tabaco y la sensibilidad a la acción mutagénica de la bleomicina.

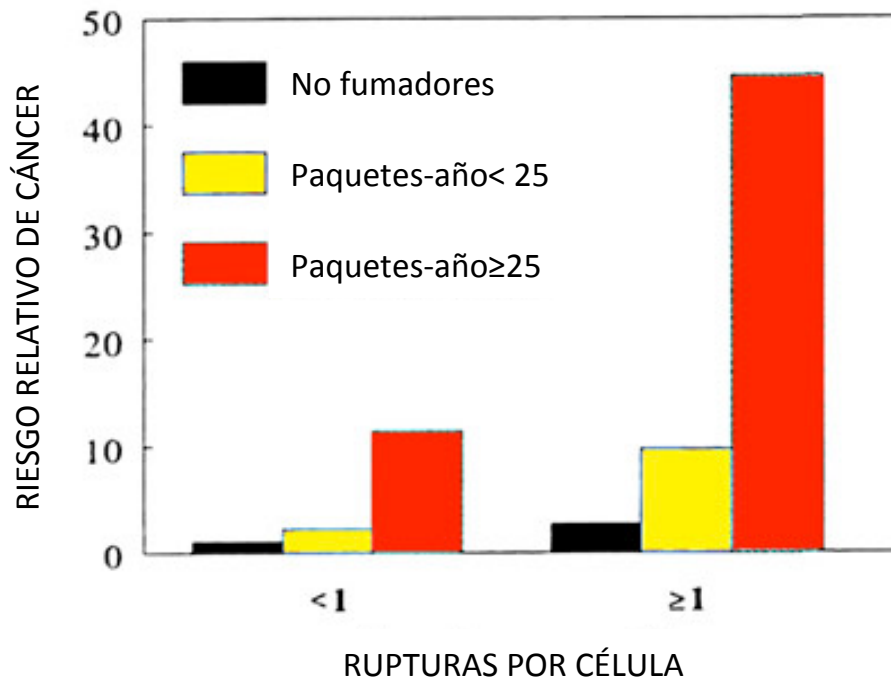


FIGURA 64. Valores de riesgo relativo de aparición de un carcinoma escamoso de cabeza y cuello en función de los niveles de consumo de tabaco y la sensibilidad a la acción mutagénica de la bleomicina. Tomado de Cloos y cols⁸⁸

Los mismos autores pudieron comprobar como la influencia genética a dicha susceptibilidad individual era considerable, con una heredabilidad estimada del 75%⁸⁹.

Schantz y cols⁹⁰ siguieron a una cohorte de 84 pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello. Tras un seguimiento medio de 20 meses pudieron observar como el porcentaje de pacientes con una sensibilidad baja a la bleomicina (n=51) que contaron con la aparición de una segunda neoplasia fue del 7.8%, en tanto que para aquellos pacientes con una sensibilidad elevada (n=33) ascendió al 27.3%: existieron diferencias significativas en la incidencia de aparición de segundas neoplasias en función de la sensibilidad a la acción mutagénica de la bleomicina (P<0.05).

Considerando como categoría de referencia a los pacientes que contaron con una sensibilidad baja a la bleomicina (<1 ruptura cromosómica/célula), el riesgo relativo de aparición de una segunda neoplasia para aquellos pacientes que contaron con una sensibilidad elevada fue 4.4 veces superior (IC 95%: 1.2-15.8). Los pacientes que desarrollaron segundas neoplasias contaron con un

consumo de tabaco superior respecto a los pacientes que no sufrieron la aparición de un segundo tumor, pero sin que las diferencias en los niveles de consumo alcanzasen la significación estadística.

Por su parte, a partir de una cohorte de 218 pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello consecutivos, Cloos y cols⁷³ llevaron a cabo un estudio caso control para valorar la influencia de la sensibilidad mutagénica en la aparición de las segundas neoplasias. Durante el seguimiento un total de 19 pacientes desarrollaron una segunda neoplasia localizada de nuevo en cabeza y cuello, en pulmón o esófago. Para cada caso se aparearon dos pacientes control sin segunda neoplasia. Se consideraron como variables de apareamiento el sexo, la edad, la localización del tumor primario, estadio TNM y el consumo de tóxicos. No aparecieron diferencias significativas en los valores de ruptura cromosómica/célula en función de la aparición de una segunda neoplasia. Para los pacientes con segunda neoplasia el número de rupturas/célula fue de 0.84 ± 0.22 , y para los pacientes sin segunda neoplasia fue de 0.85 ± 0.30 .

Al analizar la sensibilidad a mutágenos de forma exclusiva en los pacientes que desarrollaron una segunda neoplasia se observaron diferencias significativas en la sensibilidad a mutágenos en función de la cronología de aparición de la segunda neoplasia. El número de rupturas cromosómicas/célula para los pacientes en los que la segunda neoplasia apareció dentro de un periodo de 3 años de diagnosticado el tumor índice fue de 0.69 ± 0.09 (n=9), en tanto que para los pacientes en los que la segunda neoplasia se diagnosticó más allá de los 3 años de diagnosticado el tumor índice fue de 0.97 ± 0.24 (n=10) (P=0.005). No existieron diferencias en el consumo de tabaco entre los pacientes con segunda neoplasia en función de la cronología de aparición de la misma. La siguiente figura muestra los valores de ruptura/célula en función del intervalo entre el tumor índice y la segunda neoplasia.

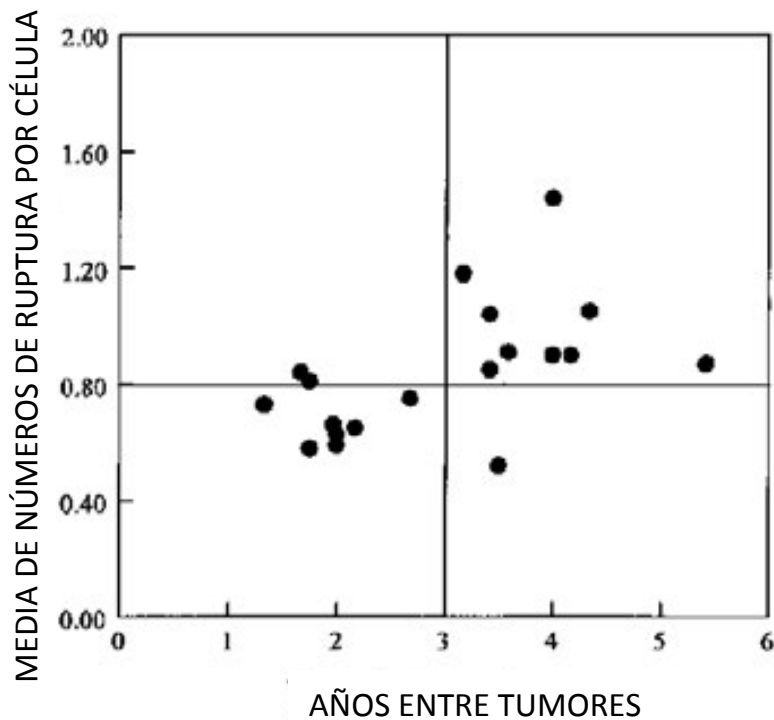


FIGURA 65. Valores de ruptura/célula en función del intervalo entre el tumor índice y la segunda neoplasia. Tomado de Cloos y cols⁷³

Para los pacientes con supervivencia tras el tumor índice superior a los 3 años (n=38), existieron diferencias significativas en la supervivencia libre de segunda neoplasia en función del grado de sensibilidad a mutágenos (P=0.0358), tal como aparece en la siguiente figura.

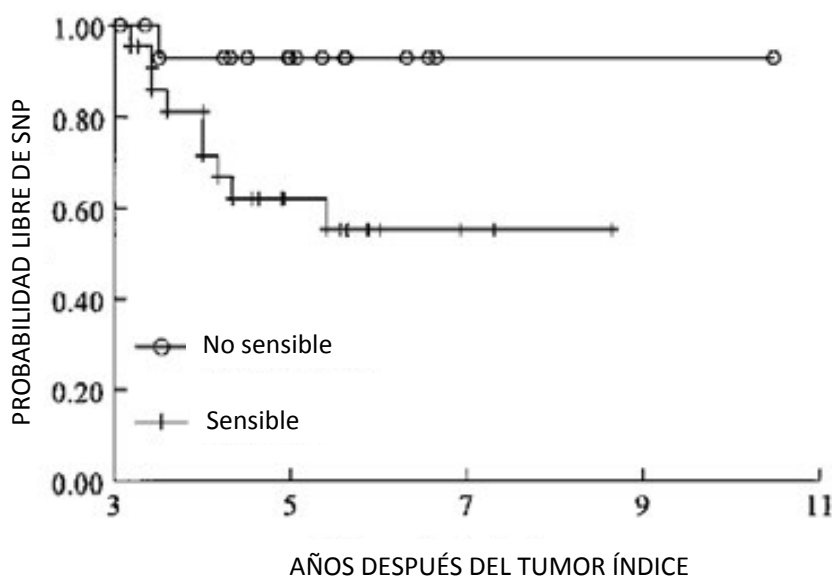


FIGURA 66. Supervivencia libre de segunda neoplasia en función del grado de sensibilidad a mutágenos en pacientes con supervivencia tras el tumor índice superior a los 3 años. Tomado de Cloos y cols⁷³

Para este grupo de pacientes con una supervivencia tras el tumor índice superior a los 3 años, el resultado de un estudio multivariante mostró que tanto la persistencia en el uso de tabaco (RR 9.70, IC95%: 1.22-77.07, P=0.03) como la sensibilidad a los mutágenos (RR 7.8, IC 95%: 0.99-61.74, P=0.05) fueron variables que se relacionaron con la aparición de una segunda neoplasia. De acuerdo con los autores, el hallazgo de que la diferencia en la sensibilidad a mutágenos era relevante en la aparición de las segundas neoplasias a partir de los 3 años del diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello era compatible con una “verdadera” segunda neoplasia, independiente del tumor índice. Para estos pacientes tanto la mayor carga de tóxicos como la susceptibilidad individual estarían relacionadas con la aparición del segundo tumor.

Los casos en los cuales la segunda neoplasia apareciese dentro de los primeros años de diagnóstico del tumor índice sería más probable que se pudiesen incluir dentro del grupo de tumores en campos de cancerización, con una relación biológica con el propio tumor índice, sin que en este caso fuese necesario la existencia de un incremento en la predisposición individual para la aparición del tumor.

En otro estudio caso-control en que se incluyeron además sujetos sin tumor, Gallo y cols⁹¹ encontraron diferencias significativas en el promedio de células con rupturas cromosómicas inducidas por bleomicina entre los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello que contaron con la aparición de una segunda neoplasia (19.06%±10.20%), pacientes con CEEC sin segunda neoplasia (9.17%±4.72%), y sujetos sanos (3.98%±3.07%) (P<0.001). Además, a partir de un estudio inmunohistoquímico, los autores encontraron una mayor correlación entre la sensibilidad a mutágenos y la expresión de la p53 para los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello que desarrollaron una segunda neoplasia (P<0.01) que para los pacientes que no presentaron un segundo tumor (P=0.12). De acuerdo con los autores, los sujetos con una sensibilidad incrementada a los carcinógenos contarían con un mayor riesgo de aparición de tumores múltiples, siendo uno de las alteraciones genéticas más relevantes las alteraciones en la función de la p53.

6.1.3.2. p53

Dado el importante papel jugado por la función de la p53 en el desarrollo carcinogénico en los carcinomas escamosos de cabeza y cuello, son numerosos los autores que han estudiado la relación existente entre la expresión de la p53 y el riesgo de aparición de segundos tumores en pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello.

Shin y cols⁹² encontraron una relación significativa entre la expresión de la p53 y el riesgo de aparición de segundas neoplasias en pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello. Los autores estudiaron mediante inmunohistoquímica un grupo de 69 pacientes con un carcinoma de cabeza y cuello, de los que un 52% (36/69) fueron considerados como p53+ y un 48% (33/69) como p53-. Un total de 22 pacientes (31.8%) contaron con la aparición de una segunda neoplasia, en la mayoría de ocasiones (20/22) localizada a nivel de las vías aerodigestivas. La supervivencia actuarial libre de una segunda neoplasia fue significativamente superior para el grupo de pacientes con tumor p53+ ($P=0.003$), tal como se puede apreciar en la siguiente figura.

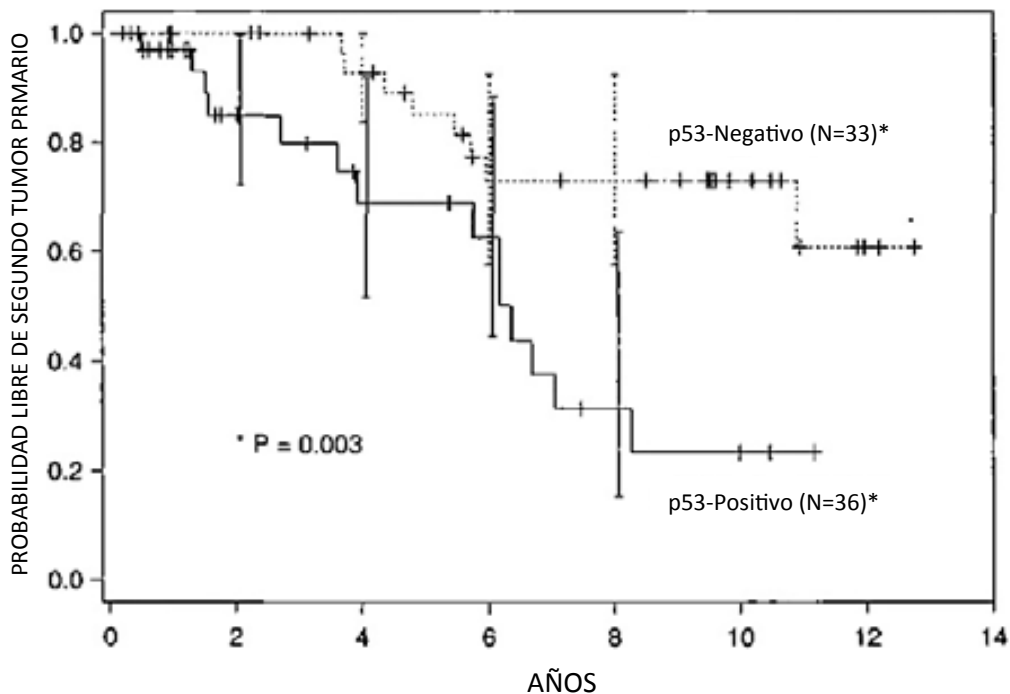


FIGURA 67. Supervivencia actuarial libre de una segunda neoplasia en relación a la expresión del p53. Tomado de Shin y cols⁹²

De acuerdo con el resultado de un estudio multivariante, el estatus de la p53 se comprobó como la variable con una mayor capacidad pronóstica en relación a la supervivencia observada de los pacientes, la supervivencia libre de recidiva, y la supervivencia libre de segunda neoplasia. En comparación con los pacientes p53-, el riesgo de sufrir la aparición de una segunda neoplasia para los pacientes p53+ fue 2.74 veces superior (IC 95%: 1.07-7.00, P=0.035).

Gallo y Bianchi⁹³ llevaron a cabo un estudio en 12 pacientes con un carcinoma escamoso de cabeza y cuello como tumor índice y que habían sufrido la aparición de una segunda neoplasia de nuevo a nivel de cabeza y cuello. Los autores analizaron mediante inmunohistoquímica la expresión de la p53 en el tumor y en muestras de mucosa sana alejada de la localización primaria del tumor, comparando el nivel de expresión con el obtenido en muestras de biopsia de mucosa de vías aerodigestivas de 35 sujetos control sin evidencia de tumor. El porcentaje de positividad frente a la p53 correspondiente a las muestras del tumor inicial de cabeza y cuello fue del 82%, y para las segundas neoplasias del 67%. Los pacientes p53+ contaron con unos niveles de consumo de tabaco significativamente superiores respecto a los pacientes p53- (50.3 ± 7.5 vs 17.8 ± 3.2 paquetes/año, $P < 0.001$). De las 84 biopsias obtenidas en mucosa sana de los pacientes con un antecedente de tumor, el porcentaje de positividad fue del 56%, siendo algo superior en las muestras obtenidas a nivel de la cavidad oral y la orofaringe que en la laringe o la hipofaringe. El porcentaje de biopsias p53+ en las mucosas de los sujetos control fue del 8.5% (3/35). Los tres casos de positividad correspondieron a pacientes fumadores con lesiones sospechosas de laringitis crónica. En función de estos resultados, la alteración en la función de la p53 parece ser un acontecimiento precoz en el proceso de la carcinogénesis en los carcinoma escamoso de cabeza y cuello, y su presencia en muestras de mucosa sana en los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello podría ser un marcador de la existencia de un riesgo incrementado de aparición de nuevos tumores a dicho nivel.

Homann y cols⁹⁴ realizaron un estudio prospectivo reclutando un mayor número de pacientes con carcinomas de cabeza y cuello en el que se relacionó la expresión inmuno-histoquímica de la p53 tanto en el tumor como en la mucosa sana con el riesgo de aparición de segundas neoplasias. Se estudiaron 105 pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello de los que se obtuvieron

biopsias tanto del tumor como de mucosa sin patología histológica obtenida a una distancia mínima de 4 cm del tumor, así como una muestra de biopsia de 63 sujetos sin patología oncológica, que fueron utilizados como control. Ninguna de las muestras de los sujetos control mostró positividad frente a la p53. De las muestras de tumor, un 57.1% (60/105) fueron consideradas p53+, en tanto que de las mucosas no patológicas obtenidas de los pacientes con tumor un 46.6% (49/105) mostraron positividad. No existió una correlación entre la positividad a nivel del tumor y la correspondiente a las mucosas sanas en el grupo de pacientes estudiados. De los pacientes p53+ a nivel de la mucosa sana, 65.3% (32/49) contaron con positividad a nivel del tumor, en tanto que un 50.0% (28/56) de los pacientes con mucosa p53- contaron también con una negatividad a nivel del tumor ($P=0.17$). No aparecieron diferencias significativas entre el consumo de tabaco y la positividad de las mucosas sanas a la p53.

Los autores no encontraron una relación entre el control de la enfermedad y la positividad frente a la p53 en las muestras de mucosa sana, en tanto que el riesgo de aparición de una segunda neoplasia en el tracto aerodigestivo sí que se relacionó de forma significativa. La incidencia de aparición de segundas neoplasias en función del estatus de la p53 en las muestras de biopsia fue del 28.6% (14/49) para los casos p53+ frente a un 1.8% (1/56) para los p53- ($P=0.0002$). La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia libre de segunda neoplasia en función de la expresión de la p53 en las muestras de mucosa sana.

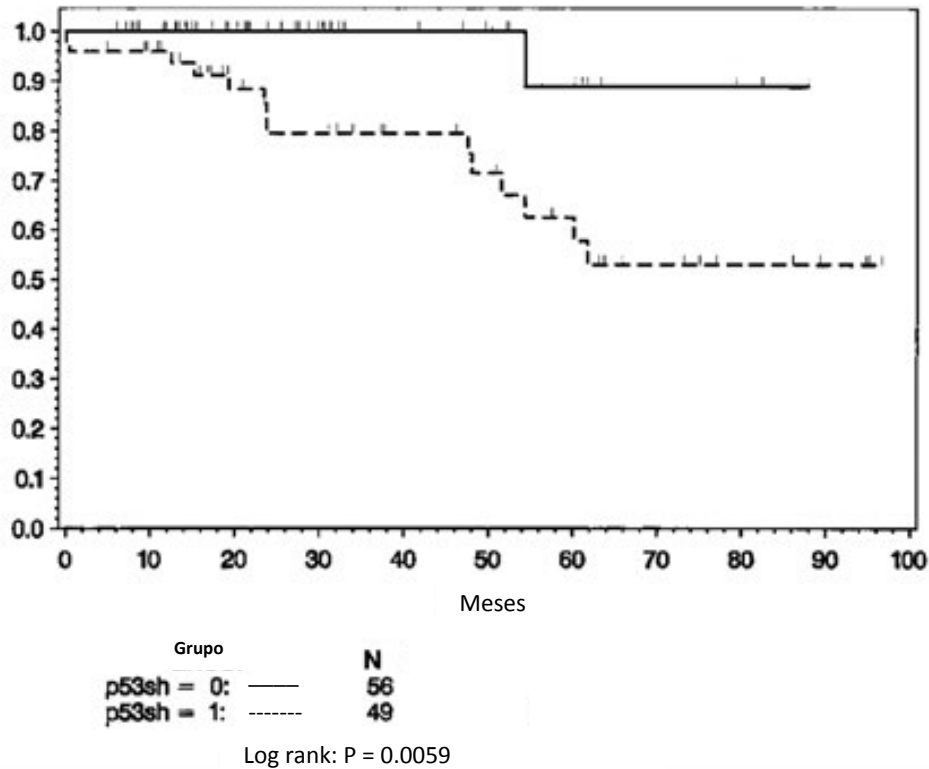


FIGURA 68. Curvas de supervivencia libre de segunda neoplasia en función de la expresión de la p53 en las muestras de mucosa sana (0=p53 -, 1=p53+). Tomado de Homann y cols⁹⁴

Por su parte, Waridel y cols⁹⁵ realizaron un estudio en que se analizaba la existencia de mutaciones en la p53 en la mucosa sana comparando 36 pacientes con un único carcinoma de cabeza y cuello con 16 pacientes que contaron con la presencia de tumores múltiples localizados en las vías aerodigestivas. La frecuencia de mutaciones en la mucosa normal de pacientes con un único tumor (32%) fue significativamente inferior a la que apareció en pacientes con tumores múltiples (76%) ($P < 0.00001$).

En una actualización de este estudio en que se evaluaron a largo plazo los 36 pacientes analizados que contaron con un tumor único, Escher y cols⁹⁶, a diferencia de los hallazgos efectuados por Homann y cols⁹⁴, no encontraron relación entre la existencia de mutaciones de la p53 en las biopsias efectuadas en la mucosa normal y la aparición de segundos tumores. La frecuencia de aparición de segundas neoplasias en el grupo de pacientes sin mutaciones de la p53 en las muestras de mucosa normal fue del 10.5%, en tanto que para el grupo que sí que contó con mutaciones fue del 12.5%.

En un estudio realizado en 106 pacientes con carcinomas de la laringe tratados con cirugía, Farhadieh y cols⁹⁷ determinaron a partir de inmunohistoquímica la

relación de la expresión de p53 mutada y ciclina A1, una de las proteínas implicadas en la regulación del ciclo celular y que actúa como una diana de la actividad p53 con la aparición de segundas neoplasias. Un total de 21 pacientes de la cohorte analizada (19.8%) contaron con la aparición de una segunda neoplasia. La positividad frente a la p53 mutada fue del 23.6% y frente a la ciclina A1 del 78.3%. No se apreció la existencia de correlación entre la expresión de ninguno de los marcadores analizados y la aparición de una segunda neoplasia.

Los polimorfismos de la p53 se incluyen en el punto 10 del apartado "Papel de los polimorfismos en el riesgo de aparición de las segundas neoplasias", página 147.

6.1.3.3. Relación entre la metabolización de carcinógenos y la aparición de segundas neoplasias.

Las glutatión-S-transferasas (GST) son una familia de 7 enzimas que juegan un papel central en la canalización de la conjugación de compuestos tales como los carcinógenos ambientales, convirtiéndolos en compuestos hidrofílicos, lo que los hace menos reactivos y facilita su excreción. Bongers y cols⁹⁸ realizaron un estudio caso-control con pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello con o sin aparición de segundas neoplasias para evaluar el papel de la GST a partir de un estudio inmunohistoquímico. Según sus resultados, los pacientes que tuvieron con una segunda neoplasia contaron con unos niveles de expresión significativamente superiores de la GST- μ , π y α en las capas suprabasal y superficial de la mucosa aparentemente sana adyacente al tumor.

Los polimorfismos de la GST se incluyen en el punto 5 del apartado "Papel de los polimorfismos en el riesgo de aparición de las segundas neoplasias", página 136.

6.1.3.4. Niveles séricos de Insulin Growth Factor (IGF-I) y segundas neoplasias.

Existen estudios que ha implicado los Insulin Growth Factor (IGF), y específicamente el IGF-I, así como su proteína de unión IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) con la carcinogénesis. El IGF-I juega un papel fundamental en la regulación de la proliferación y la diferenciación celular, acciones ejercidas a

partir de su unión a un receptor específico IGF-IR. Las funciones del IGF-I se encuentran reguladas parcialmente por la IGFBP-3, ya que más del 90% del IGF-I circulante se encuentra unido a la IGFBP-3, lo que previene su unión con el receptor. Sin embargo, bajo determinadas circunstancias, la unión a la IGFBP-3 puede incrementar la actividad del IGF-I al protegerlo de su degradación. Los niveles circulantes del IGF-I y de la IGFBP-3 cuentan con una marcada variabilidad individual, existiendo estudios que han asociado un incremento en el riesgo de aparición de tumores sólidos⁹⁹.

Wu y cols⁷⁴ llevaron a cabo un estudio caso-control para evaluar el posible papel de los niveles plasmáticos del IGF-I y de la IGFBP-3 en el riesgo de aparición de segundas neoplasias en pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello en estadios iniciales (I-II) que habían sido incluidos en un ensayo clínico que evaluaba la utilidad de dosis bajas de ácido 13-cis-retinoico en la prevención de segundas neoplasias. Para ello los autores analizaron los niveles plasmáticos del IGF-I y de la IGFBP-3 mediante una técnica de ELISA en 80 pacientes con un carcinoma escamoso de cabeza y cuello que habían desarrollado una segunda neoplasia (casos), comparándolos con los de 173 pacientes con un único tumor índice de cabeza y cuello (controles). Las segundas neoplasias se localizaron de forma preferente (72.5%) en localizaciones relacionadas con el uso de tabaco. Los niveles de consumo de tóxicos de los pacientes incluidos en el grupo caso fueron superiores a los del grupo control, si bien no existió una correlación significativa entre el estatus en el uso de tabaco y los niveles plasmáticos del IGF-I y de la IGFBP-3. De acuerdo con los resultados del estudio, los niveles medios del IGF-I y de la IGFBP-3 fueron significativamente superiores para los pacientes incluidos en el grupo caso (134.85 *versus* 93.61 ng/ml, $P=0.001$; 2969.6 *versus* 2405.8 ng/ml, $P=0.019$, respectivamente). Se utilizó una técnica de partición recursiva (RPA) para construir un modelo multivariante que predijese el riesgo de aparición de una segunda neoplasia. En el caso del IGF-I el mejor modelo incluyó un único punto de corte que definía dos poblaciones con diferencias significativas en el riesgo de aparición de una segunda neoplasia. La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia libres de segunda neoplasia a partir de la categorización del valor continuo del IGF-I obtenida mediante el método RPA.

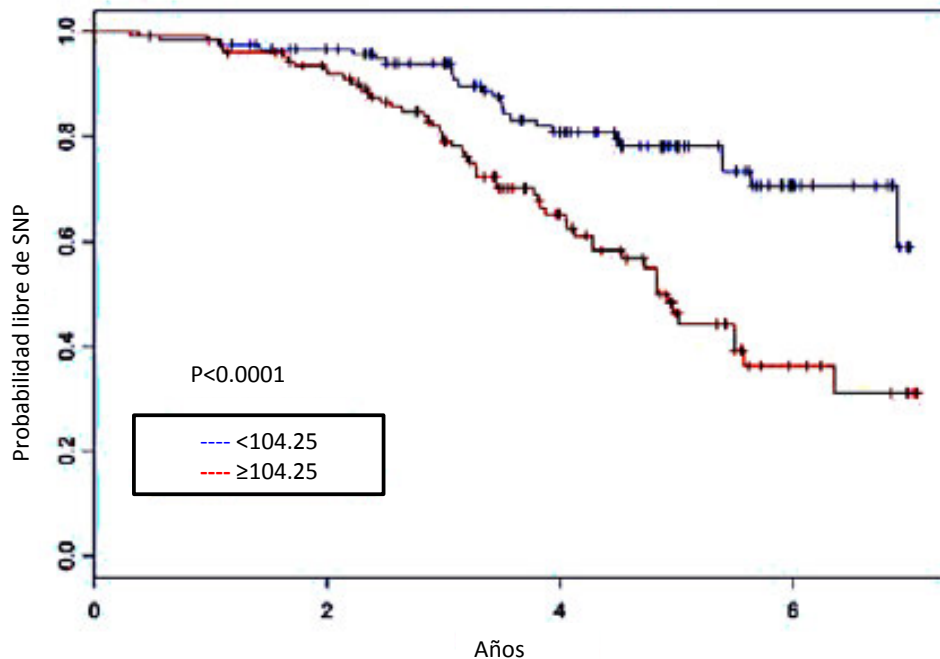


FIGURA 69. *Curvas de supervivencia libres de segunda neoplasia a partir de la categorización del valor continuo del IGF-I obtenida mediante el método RPA. Tomado de Wu y cols⁷⁴*

Para la IGFBP-3 el resultado fue similar, con una supervivencia libre de segunda neoplasia menor para los pacientes con unos niveles plasmáticos más elevados.

Los resultados de un estudio multivariante mostraron que los niveles elevados del IGF-I se relacionaron de forma significativa con el riesgo de aparición de una segunda neoplasia, con unas odds ratio de 3.66 (IC 95%: 1.86-7.19).

En un estudio más amplio elaborado por los mismos autores¹⁰⁰ y realizado igualmente en pacientes con CECC en estadios iniciales incluidos en el mismo ensayo clínico de quimioprevención con ácido 13-cis-retinoico, se analizaron los niveles plasmáticos del IGF-I y de la IGFBP-3 mediante ELISA, y el grado de sensibilidad a mutágenos a partir de la cuantificación del número de rupturas cromosómicas inducidas por la bleomicina en linfocitos cultivados de acuerdo con la técnica de Hsu y cols⁸⁷. Se analizaron un total de 991 pacientes, 298 de los cuales (30.1%) contaron con la aparición de una segunda neoplasia/recidiva. Los pacientes que sufrieron la aparición de una segunda neoplasia/recidiva contaron con un promedio de edad más avanzado, mayor porcentaje de pacientes con estadio II, una menor proporción de tumores

localizados en la laringe, y una mayor carga en los consumos de tabaco y alcohol. Los resultados del ensayo clínico no demostraron beneficio en cuanto a la incidencia de aparición de segundas neoplasias. El promedio en el número de rupturas cromosómicas inducidas por la bleomicina fue marginalmente superior para el grupo de pacientes con una segunda neoplasia/recidiva (0.86 ± 0.4 versus 0.82 ± 0.46 ; $P=0.083$). El punto de corte en el número de rupturas cromosómicas obtenido mediante la técnica de RPA y considerando la aparición de una segunda neoplasia como variable dependiente fue de 0.5 rupturas/célula. Los pacientes con unos niveles altos de sensibilidad a la bleomicina contaron con un incremento significativo en el riesgo de segunda neoplasia/recidiva, con un valor de la hazard ratio ajustada de 1.38 (IC 95%: 1.02-1.86).

Al igual que en el estudio previo⁷⁴, los niveles plasmáticos del IGF-I y la IGFBP-3 de los pacientes con segunda neoplasia/recidiva fueron significativamente superiores a los de los pacientes que no sufrieron ninguno de estos acontecimientos. Para la categorización de los pacientes en función del nivel de expresión plasmático del IGF-I y la IGFBP se utilizó en este estudio el valor promedio.

Al analizar de forma conjunta la capacidad pronóstica de la sensibilidad a mutágenos y los niveles plasmáticos del IGF-I y la IGFBP, pudo observarse como ambas variables interactuaban al definir el riesgo correspondiente a la aparición de segundas neoplasias/recidiva. La siguiente tabla muestra los valores obtenidos de un estudio multivariante en el que se proporcionan los valores de odds ratio ajustados en función de la edad, sexo, raza, consumos de tabaco y alcohol, estadio y localización del tumor, y tratamiento realizado.

TABLA 37. Análisis conjunto de la capacidad pronóstica de la sensibilidad a mutágenos y los niveles plasmáticos del IGF-I y la IGFBP para el riesgo de aparición de segundas neoplasias/recidiva en el estudio por Wu y cols¹⁰⁰. Tomada de su publicación.

IGF-I	Bleomicina	OR ajustado*	p
bajo	bajo	Referencia	
alto	bajo	2.85 (0.92-8.82)	0.07
bajo	alto	3.92 (1.28-11.97)	0.016
alto	alto	6.16 (2.03-18.71)	0.001
IGFBP-3	Bleomicina	OR ajustado*	p
bajo	bajo	Referencia	0.046
alto	bajo	3.49 (1.02-11.86)	0.046
bajo	alto	5.39 (1.56-18.63)	0.008
alto	alto	7.07 (2.06-24.19)	0.002

Una de las limitaciones de este estudio de Wu y cols¹⁰⁰ reside en que no proporciona el número de pacientes que sufrieron una segunda neoplasia o una recidiva del tumor, por lo que no permite obtener conclusiones aisladas respecto a la capacidad pronóstica de las variables estudiadas respecto a la aparición específica de nuevos tumores.

6.1.3.5. Papel de los polimorfismos en el riesgo de aparición de las segundas neoplasias.

Un polimorfismo genético hace referencia a la existencia en una población de múltiples alelos de un gen. Es una variación en la secuencia de un lugar determinado del ADN entre los individuos de una población. Aquellos polimorfismos que afectan a la secuencia codificante o reguladora y que producen cambios importantes en la estructura de la proteína o en el mecanismo de regulación de la expresión, pueden traducirse en diferentes fenotipos. Un polimorfismo de un solo nucleótido o SNP (Single Nucleotide Polymorphism) es una variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base (adenina (A), timina (T), citosina (C) o guanina (G)) de una secuencia del genoma. Los SNP se consideran una forma de mutación puntual que ha sido lo suficientemente exitosa evolutivamente para fijarse en una parte significativa de la población de una especie.

Los cambios poco frecuentes en la secuencia de bases en el ADN no se llaman polimorfismos, sino mutaciones. Para que verdaderamente pueda considerarse un polimorfismo, la variación debe aparecer al menos en el 1% de la población.

6.1.3.5.1. Gen p16.

Jeffereies y cols¹⁰¹ fueron los primeros autores que intentaron relacionar el riesgo de aparición de una segunda neoplasia en pacientes con un antecedente de un carcinoma escamoso de cabeza y cuello con la existencia de mutaciones en el ADN de las líneas germinales. Los autores secuenciaron el gen p16 en ADN obtenido de muestras de sangre periférica, un gen supresor de tumores que codifica una proteína que limita la progresión a través del ciclo celular en la transición G1/S y cuya inactivación aparece como un acontecimiento precoz en el desarrollo carcinogénico de los pacientes con un carcinoma de cabeza y cuello, en un grupo de 40 pacientes que habían sufrido

la aparición de una segunda neoplasia tras un tumor índice de cabeza y cuello. Los autores no identificaron ninguna mutación en la región de codificación del gen p16. Su la conclusión fue que las mutaciones en las líneas germinales del gen p16 no contribuyen al incremento en el riesgo de aparición de segunda neoplasias en los pacientes con el antecedente de un carcinoma escamoso de cabeza y cuello.

6.1.3.5.2. Gen Glutation Peroxidasa I (GPX1).

Posteriormente, el mismo grupo de autores¹⁰² llevó a cabo un estudio en que evaluaron la asociación entre los polimorfismos del gen glutacion peroxidasa I (GPX1) y la aparición de segundas neoplasias en pacientes con el antecedente de un carcinoma de cabeza y cuello.

El gen de la GPX1 codifica una enzima dependiente del selenio que participa en la detoxificación del peróxido de hidrógeno, siendo una de los enzimas con capacidad antioxidante más importantes. Es razonable pensar que la existencia de polimorfismos en dicho gen que modifiquen su actividad biológica puedan actuar modificando el riesgo de aparición de los carcinomas de cabeza y cuello y de segundas neoplasias.

Se realizó un estudio caso-control en que se incluyeron 61 pacientes con un carcinoma escamoso de cabeza y cuello que habían sufrido la aparición de una segunda neoplasia, 42 pacientes con un tumor único localizado en cabeza y cuello, junto a 260 sujetos control sin antecedentes de patología oncológica. Se llevó a cabo una secuenciación del gen GPX1 a partir de ADN obtenido de sangre periférica.

Se describieron un total de 3 alelos (ALA5, ALA6 y ALA7). De acuerdo con los resultados del estudio, la frecuencia de aparición del genotipo ALA7 fue significativamente superior en el grupo de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello independientemente de que contaran con la presencia o no de una segunda neoplasia. Las conclusiones de los autores fueron que la presencia del alelo ALA7 se asociaría con un incremento en el riesgo de aparición de los carcinomas de cabeza y cuello, pero sin que se relacionase con la aparición de segundos tumores.

El grupo de autores que ha estudiado de forma más extensa la implicación de los polimorfismos en relación a la aparición de segundas neoplasias tras el

diagnóstico de un tumor índice de cabeza y cuello pertenecen al Anderson Cancer Center y la University of Texas. En dichas instituciones se ha llevado a cabo una amplia labor de investigación analizando el papel de los polimorfismos en relación con la aparición de segundas neoplasias en pacientes con el antecedente de un tumor índice en cabeza y cuello.

Los estudios fueron realizados sobre dos grupos de pacientes. Por una parte, unos estudios se realizaron a partir de pacientes incluidos en un ensayo clínico realizado entre 1991-1999 en que se pretendía valorar la capacidad de dosis bajas de ácido 13-cis retinoico en pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello en estadios iniciales (Retinoid Head and Neck Second Primary Trial)⁸¹.

Otro grupo de estudios se realizaron a partir de pacientes incluidos en una cohorte de 1600 nuevos casos de carcinomas escamosos de cabeza y cuello diagnosticados entre 1995 y 2006 e incluidos en un estudio prospectivo de epidemiología molecular realizado por An y cols¹⁰³.

6.1.3.5.3. Polimorfismos en la vía de reparación de la escisión de nucleótidos (nucleotide excision repair, NER).

Las conclusiones alcanzadas en un estudio previo en que se analizó una población de 1,667 pacientes demostraron la relación entre determinados polimorfismos en genes de la vía NER y el riesgo de aparición de carcinomas de cabeza y cuello¹⁰³. A partir de dicha información, Zafereo y cols¹⁰⁴ analizaron la influencia de dichos polimorfismos en la aparición de segundas neoplasias en pacientes que contaban con el antecedente de un tumor índice en cabeza y cuello. Se estudiaron un total de 1,376 pacientes que, tras un seguimiento medio de 26.3 meses, desarrollaron un total de 110 (8.0%) segundas neoplasias. Las segundas neoplasias se localizaron de nuevo en cabeza y cuello en 43 ocasiones (39%), en 38 casos (35%) en otras localizaciones relacionadas con el tabaquismo, y en 29 casos (26%) en localizaciones no relacionadas con el consumo de tabaco. La siguiente tabla muestra las características de los pacientes incluidos en el estudio.

TABLA 38. Características de los pacientes incluidos en el estudio por Zafereo y cols¹⁰⁴

VARIABLE	TOTAL		LIBRE DE SNP		SNP		P
	N	%	n	%	n	%	
Total de pacientes	1376	100	1266	92.0	110	8.0	
Edad	57.3 ± 11.3		57 ± 11.5		60.8 ± 7.9		<0.010
≤ mediana (57 años)	722	52.5	686	54.2	36	32.7	<0.001
> mediana (57 años)	654	47.5	580	45.8	74	67.3	
Sexo							0.734
Masculino	1045	75.9	960	75.8	85	77.3	
Femenino	331	24.1	306	24.2	25	22.7	
Etnia							0.090
Blanco no-hispánico	1154	83.9	1068	84.4	86	78.2	
Otro	222	16.1	198	15.6	24	21.8	
Tabaco							0.022
Nunca	379	27.5	359	28.4	20	18.2	
Ha consumido	997	72.5	907	71.6	90	81.8	
Alcohol							0.050
Nunca	369	26.8	349	27.6	21	19.1	
Ha consumido	1007	73.2	917	72.4	89	80.9	
Localización tumor índice							0.118
Cavidad oral	452	32.9	418	33.0	34	30.9	
Orofaringe	618	44.9	575	45.4	43	39.1	
Laringe/hipofaringe	306	22.2	273	21.6	33	30.0	
Estadio tumor índice							0.830
1 ó 2	351	25.5	322	25.4	29	26.4	
3 ó 4	1025	74.5	944	74.6	81	73.6	
Tratamiento							0.982
Cirugía	247	17.9	228	18.0	19	17.3	
Cirugía + tto adyuvante	341	24.8	312	24.6	29	26.4	
Radioterapia	346	25.2	319	25.2	27	24.5	
Radioterapia + quimioterapia	442	32.1	407	32.2	35	31.8	

Valores de p calculados con la prueba chi-cuadrado;

tto adyuvante=radioterapia adyuvante y/o quimioterapia adyuvante.; SNP=segunda neoplasia primaria

En general, los pacientes que desarrollaron una segunda neoplasia fueron de mayor edad y contaban con una mayor carga en el uso de tóxicos como el tabaco y el alcohol. No aparecieron diferencias significativas en la incidencia de aparición de segundas neoplasias en función del sexo, la localización del tumor índice, su estadio, o el tipo de tratamiento empleado.

A partir de muestras de ADN obtenidas de sangre periférica, se llevó a cabo un genotipado de los polimorfismos correspondientes a diferentes genes relacionados con los mecanismos de carcinogénesis en los carcinomas de

cabeza y cuello y se evaluó su asociación con la aparición de segundas neoplasias.

Los autores procedieron al estudio de siete polimorfismos de la vía NER: ERCC1 C8092A, XPA G23A, XPC Ala499Val, Lys939Gln, XPD Asp312Asn, Lys751Gln y XPG His1104Asp. Considerando la hipótesis que las variantes homocigotas se relacionarían con la aparición de segundas neoplasias de acuerdo con un modelo genético recesivo, no aparecieron diferencias significativas en la aparición de segundas neoplasias para ninguno de los polimorfismos evaluados. Al combinar los siete polimorfismos en un modelo dominante, apareció una relación significativa entre el número total de variantes alélicas y el riesgo de aparición de una segunda neoplasia ($P=0.005$). Considerado como grupo de referencia a los pacientes con 0-2 variantes genotípicas de riesgo, el hazard ratio de aparición de una segunda neoplasia para los pacientes con 3-4 genotipos de riesgo fue de 1.5 (IC 95%: 0.9-2.7), y para los pacientes con 5-7 variantes alélicas de riesgo fue de 2.4 (IC 95%: 1.3-4.4), con un valor altamente significativo en el estudio de tendencias ($P=0.004$)

6.1.3.5.4. Polimorfismos en los genes involucrados en los mecanismos de reparación del ADN.

Gal y cols⁷⁵ realizaron un estudio en el que analizaron la relación entre determinados polimorfismos en genes que codifican proteínas relacionadas con diferentes mecanismos de reparación del ADN y la aparición de segundas neoplasias en un grupo de 279 pacientes con carcinomas de cavidad oral tratados de forma preferente (80%) con cirugía. Un total del 31.5% de los pacientes estudiados desarrollaron una segunda neoplasia durante el periodo de seguimiento, de las cuales aproximadamente tres cuartas partes se localizaron a nivel de las vías aerodigestivas (cabeza y cuello, pulmón y esófago).

El *X-ray repair cross-complementing 1 enzyme* (XRCC1) interactúa con la ADN ligasa III en reparar las rupturas de la cadena del ADN, así como con la ADN polimerasa en la escisión y reparación de bases. Se han descrito dos polimorfismos, Arg194Trp en el exón 6 y el Arg399Gln en el exón 10, que cuentan con la capacidad de incrementar el riesgo de aparición de los

carcinomas de cabeza y cuello¹⁰⁵. Los autores no encontraron ninguna asociación entre los polimorfismos en el XRCC1 y la aparición de segundas neoplasias.

Por el contrario, sí que existió una relación significativa entre el riesgo de aparición de una segunda neoplasia y determinados polimorfismos del gen XRCC3. El XRCC3 es un miembro de la familia de las proteínas RAD5, que participan en la recombinación y reparación de las rupturas de doble cadena, como las que resultan de la acción de las especies reactivas de oxígeno (reactive oxygen species, ROS), relacionadas con la actividad carcinogénica promovida por el tabaco. Un polimorfismo en el exón 7 del XRCC3 (Thr241Met) se ha asociado con un incremento en el riesgo de aparición de carcinomas de cabeza y cuello en fumadores¹⁰⁶. Los portadores de dos copias del alelo XRCC3 Met contaron con un riesgo significativamente incrementado de aparición de segundas neoplasias. En relación a los pacientes XRCC3 241 Thr/Thr El riesgo relativo de aparición de una segunda neoplasia para los pacientes XRCC3 241 Met/Met fue de 2.65 (IC 95%: 1.29-5.45, P=0.008) al considerar todas las segundas neoplasias, de 2.75 (IC 95%: 1.19-6.34, P=0.018) al considerar los tumores del tracto aerodigestivo, y de 3.44 (IC 95%: 1.18-10.03, P=0.02) al considerar sólo las segundas neoplasias localizadas de nuevo en cabeza y cuello.

No aparecieron diferencias significativas en el riesgo de aparición de segundas neoplasias en relación a los polimorfismos del *Xeroderma pigmentosum complementing group D* (XPD), una 5'-3' helicasa dependiente de ATP que reconoce y repara una amplia serie de lesiones estructurales del ADN, ni de la O⁶-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT), que participa en la reparación de los aductos O⁶-alquililguanina inducidos en el ADN por una variedad de agentes alquilantes.

6.1.3.5.5. Polimorfismos de la glutatión S-transferasa.

A partir de la actividad detoxificante de la glutatión S-transferasa, los cambios en la actividad enzimática asociados a la existencia de polimorfismos podrían suponer un mecanismo potencial que incrementase la susceptibilidad individual a la aparición de tumores asociados al tabaquismo, incluidos los carcinomas de cabeza y cuello.

Los resultados agrupados de un meta-análisis¹⁰⁷ mostraron una asociación modesta entre el riesgo de aparición de los carcinomas de cabeza y cuello y las variantes nulas de los genes GST-M1, GST-T1 y el polimorfismo Val¹⁰⁵ GST-P1.

Minard y cols⁵ evaluaron la relación entre polimorfismos de genes de la familia de la glutatión S-transferasa (GST) y la sensibilidad a mutágenos en el riesgo de aparición de una segunda neoplasia en pacientes con un carcinoma escamoso de cabeza y cuello. Para ello estudiaron un total de 303 pacientes de raza caucasiana incluidos en el ensayo Retinoid Head and Neck Second Primary Trial. Hasta el momento de cierre del estudio, un total de 50 pacientes (22%) habían desarrollado una segunda neoplasia, en un 60% de las ocasiones (30/50) en localizaciones relacionadas con el tabaco. Los autores evaluaron el riesgo de segunda neoplasia en función de la presencia de los alelos GST-M1 nulo y GST-T1 nulo que se asocian a una ausencia de actividad enzimática frente al genotipo wild type.

El genotipo GST-M1 nulo apareció en un 49.2% de la población, en tanto que el genotipo GST-T1 nulo lo hizo en un 17.8%. El genotipo GST-M1 apareció en el 60.0% de los pacientes con una segunda neoplasia versus 47.0% de los pacientes sin segundo tumor (P=0.09). Por su parte, el genotipo GST-T1 nulo apareció en el 12.0% de los pacientes con una segunda neoplasia versus 19.0% de los pacientes sin segundo tumor (P=0.24). No existieron diferencias significativas en el número de rupturas cromosómicas por célula inducidas por la bleomicina en función de la aparición de una segunda neoplasia (0.76 en pacientes con segunda neoplasia versus 0.72 en pacientes sin segundo tumor, P=0.62). Los resultados obtenidos al considerar sólo las segundas neoplasias relacionadas con el tabaco fueron similares a los obtenidos considerando la totalidad de segundas neoplasias. De acuerdo con los resultados de un estudio multivariante, el genotipo nulo se asoció de forma significativa con el riesgo de aparición de segundas neoplasias, con un hazard ratio de 1.99 (IC 95%: 1.11-3.56), alcanzando un valor de hazard ratio de 2.16 (IC 95%: 1.01-4.62) en el caso de considerar tan sólo las segundas neoplasias relacionadas con el tabaco. Esta asociación entre el genotipo GST-M1 nulo y la aparición de segundas neoplasias aún fue más evidente para los pacientes fumadores, alcanzando unos valores de hazard ratio de 2.02 y 4.23 en el riesgo de

aparición de segundas neoplasias en general y segundas neoplasias relacionadas con el tabaco respectivamente. Por el contrario, el genotipo GST-T1 nulo y la sensibilidad a mutágenos no se relacionaron de forma significativa con el riesgo de aparición de segundas neoplasias en el estudio multivariante. Zafereo y cols¹⁰⁸ evaluaron el papel de los polimorfismos de la glutation S-transferasa en la población de pacientes incluidos en el estudio prospectivo de epidemiología molecular realizado por An y cols¹⁰³. Sus resultados fueron concordantes con los del estudio realizados por Minard y cols⁵: el 50.4% de los pacientes fueron GST-M1 nulo, y el 20.7% fueron GST-T1 nulo. Los alelos con valina en los codones 105 y 114 de la GST-P1 aparecieron un 36.3% y 8.7% de ocasiones respectivamente. Al analizar las diferentes variantes nulas frente a las wild type, no aparecieron diferencias significativas en el riesgo de aparición de segundas neoplasias en relación con los genotipos GST-M1, GST-T1 y GST-P1 114. Para la variante nula GST-P1 105, el riesgo de aparición de una segunda neoplasia fue 1.7 veces superior en comparación con el genotipo wild type (IC 95%: 1.1-2.5). Al analizar de forma conjunta los genotipos nulos pudo apreciarse como, en relación a los pacientes sin ningún tipo de genotipo nulo (n=462, 38.3%), los pacientes con 1 ó 2 genotipos nulos (n=678, 56.2%) tuvieron un incremento en el riesgo ajustado de aparición de segundas neoplasias 1.6 veces superior (IC 95%: 1.1-2.5), y los pacientes con 3 ó 4 genotipos nulos un incremento en el riesgo 2.0 veces superior (IC 95%: 0.9-4.3), existiendo una tendencia lineal significativa dosis-respuesta (P=0.018). Al considerar tan sólo las segundas neoplasias asociadas al tabaco, los valores del hazard ratio ajustado para los pacientes con 1 ó 2 genotipos nulos fue de 1.5 (IC 95%: 0.9-2.4), y los pacientes con 3 ó 4 genotipos nulos de 2.3 (IC 95%: 1.0-5.3), con un valor significativo en la tendencia lineal (P=0.039). Para los tumores no relacionados con el tabaco se perdió la linealidad tipo dosis-respuesta en la relación entre el número de polimorfismos nulos y el riesgo de aparición de segundas neoplasias.

Los pacientes con 3 ó 4 genotipos nulos contaron con una supervivencia libre de segunda neoplasia significativamente inferior (P=0.015) a los pacientes con 0,1 ó 2 genotipos nulos, tal como puede apreciarse en la siguiente figura.

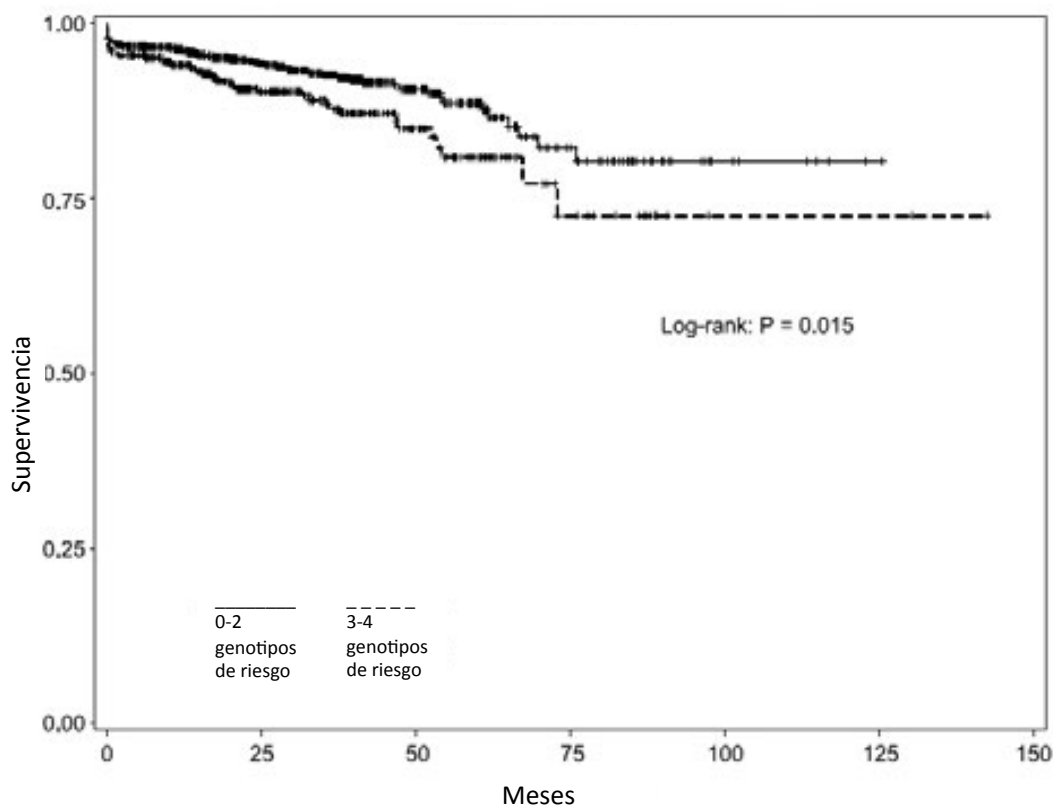


FIGURA 70. Supervivencia libre de segunda neoplasia en función del número de genotipos de riesgo. Tomado de Zafereo y cols¹⁰⁸

6.1.3.5.6. Polimorfismos de la p73.

La p73 es una proteína de la familia de la p53, que activa la transcripción de la p21 y de los genes dependientes de la p53. La actividad de la p73 puede contar con una actividad funcional independiente o compensadora de la p53. Existen descritos dos polimorfismos del gen responsable de la codificación de la p73 que afectan su función a partir de la modulación en la expresión del gen. En este caso los autores evaluaron el riesgo de aparición de segundas neoplasias en función de los polimorfismos de la p73¹⁰⁹ en un total de 1,284 pacientes procedentes de la población prospectiva estudiada por An y cols¹⁰³. La forma wild type homocigota (CG/CG) apareció en un 57.7% y la forma variante homocigota (AT/AT) en un 4.6%. Existieron diferencias significativas en la distribución de los genotipos de la p73 en función de la aparición de segundas neoplasias ($p=0.047$). La supervivencia libre de segunda neoplasia para los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello que contaron con el genotipo AT/AT o GC/AT fue significativamente superior a la correspondiente a

los pacientes con el genotipo homocigoto wild type GC/GC ($P=0.013$), tal como muestra la siguiente figura.

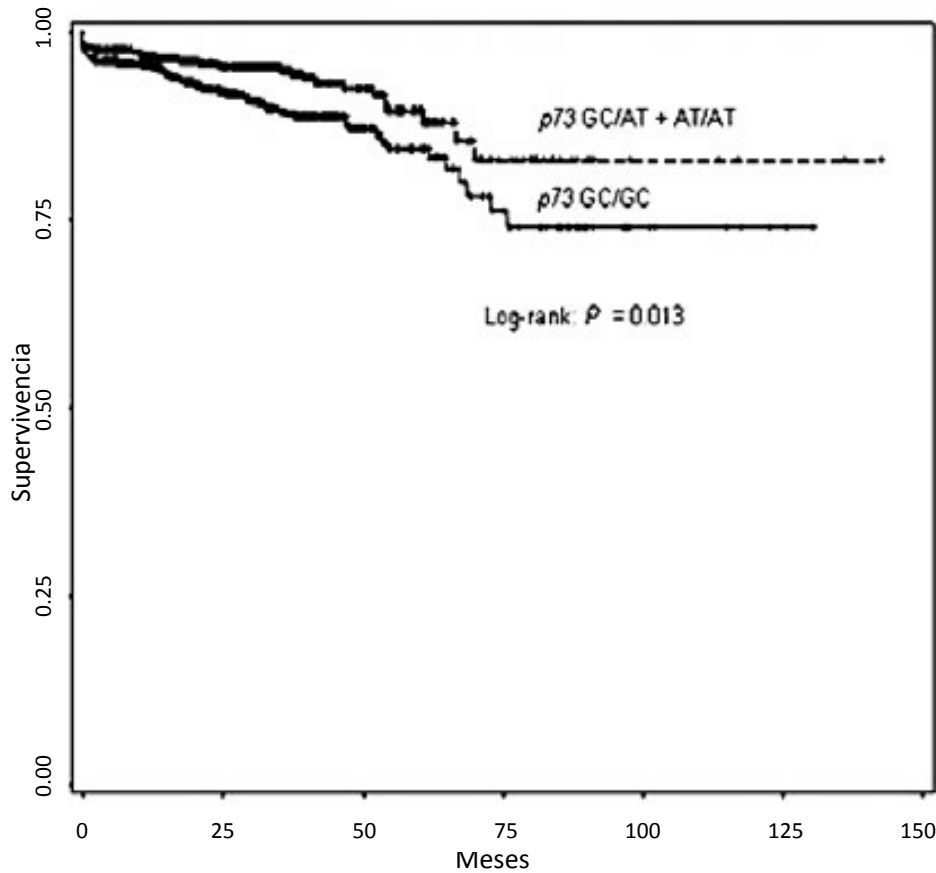


FIGURA 71. Supervivencia libre de segunda neoplasia para los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello que contaron con el genotipo AT/AT o GC/AT y con el genotipo homocigoto wild type GC/GC. Tomado de Li y cols¹⁰⁹

De acuerdo con el resultado de un análisis multivariante, y tras ajustar los resultados en función de edad, sexo, raza y consumos de tóxicos, considerando como categoría de referencia los pacientes con genotipo wild type CG/CG, los pacientes heterocigotos CG/AT contaron con un hazard ratio en el riesgo de aparición de una segunda neoplasia de 0.61 (IC 95%: 0.40-0.93) y los pacientes homocigotos AT/AT de 0.44 (IC 95%: 0.14-1.41). En un análisis dosis-respuesta, la presencia del alelo AT en el gen p73 se asoció de forma significativa al riesgo de aparición de una segunda neoplasia ($P=0.011$ para la tendencia).

6.1.3.5.7. Polimorfismos del gen p21.

El p21 es un gen supresor de tumor que codifica una proteína que pertenece a la familia de las proteínas inhibidoras de la CDK. La sobreexpresión de la p21 actúa inhibiendo las ciclinas CDK. La p21 queda regulada por la actividad p53, de manera que la proteína p53 activa directamente la transcripción de la p21. Existen evidencia de que los polimorfismos de la p21 se asocian al riesgo de aparición de los carcinomas de cabeza y cuello¹¹⁰. A partir de la cohorte de pacientes incluidos en el estudio de An y cols¹⁰³, Lei y cols¹¹¹ evaluaron el riesgo de aparición de segundas neoplasias en pacientes con un carcinoma escamoso de cabeza y cuello en función de los polimorfismos de la p21. La distribución de los genotipos p21 C98A y p21 C70T fue significativamente diferentes en función de la aparición de una segunda neoplasia ($p=0.010$ y $P=0.0050$, respectivamente). En el locus p21 C98A, en relación al genotipo wild type CC, la existencia de variantes CA/AA incrementó el riesgo de aparición de una segunda neoplasia 1.8 veces (IC 95%: 1.14-2.82). En relación al locus p21 C70T, en relación al alelo wild type CC, las variantes CT/TT incrementaron el riesgo 1.82 veces (IC 95%: 1.16-2.85). Para evaluar de forma conjunta los polimorfismos, los autores combinaron los genotipos homocigotos wild type, agrupando por un lado los pacientes sin variantes (p21 C98A CC + p21 C70T CC), y por el otro los pacientes que contaron con alguna o ambas variantes. La siguiente figura muestra las supervivencias libres de segunda neoplasia en función de la agrupación por genotipos.

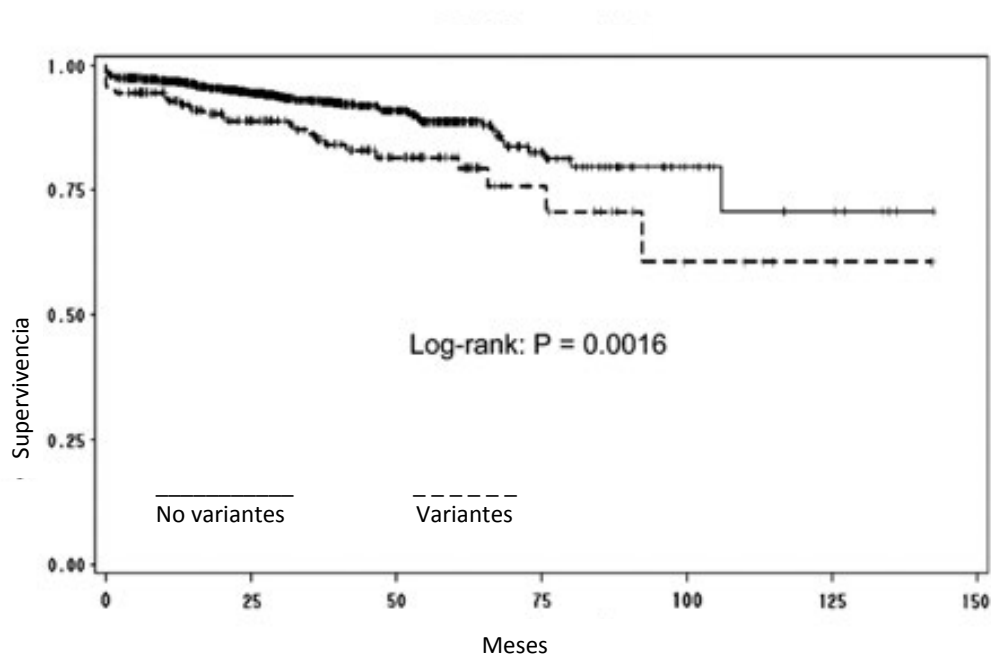


FIGURA 72. Supervivencias libres de segunda neoplasia en función de la presencia de variantes del gen p21. Tomado de Lei y cols¹¹¹

Existieron diferencias significativas en la supervivencia libre de segunda neoplasia en función del genotipo de la p21 ($P=0.0016$). De acuerdo con los resultados de un análisis multivariante, en relación a los pacientes homocigotos con los genotipos wild type, los pacientes que contaron con un alelo variante (p21 98 A o p21 70 T) tuvieron el doble de riesgo de sufrir la aparición de una segunda neoplasia (hazard ratio 2.00, IC 95%: 1.26-3.00).

6.1.3.5.8. Variaciones en los genes reguladores de la proteína G.

La familia de las proteínas G participan de la transducción de las señales a nivel celular, siendo reguladas por una proteínas reguladoras de la señal de la proteína G (regulator of G-protein signaling, RGS). Se han vinculado determinados polimorfismos en genes de la familia RGS con el riesgo de aparición de tumores¹¹². A partir de pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello incluidos en el ensayo clínico del ácido 13 cis-retinoico, Wang y cols¹¹³ desarrollaron un estudio en que se evaluó el riesgo de la aparición de una segunda neoplasia o a una recidiva del tumor de cabeza y cuello en función de la presencia de polimorfismos en la familia de genes RGS. Se analizaron un total de 98 polimorfismos de un nucleótido simple en 17 genes RGS a partir de un estudio caso-control que incluyó 147 que contaron con la aparición de una segunda neoplasia o una recidiva del tumor de cabeza y cuello y 293 pacientes

control. De los polimorfismos analizados, 8 se asociaron de forma significativa con el riesgo de aparición de una segunda neoplasia/recidiva. Dos de ellos aparecieron totalmente asociados, por lo que sólo se incluyó uno de los dos en los análisis ulteriores. Una vez realizados los ajustes para comparaciones múltiples, dos de los polimorfismos continuaron asociándose de forma significativa con la aparición de segundas neoplasias/recidiva: la variante homocigota AA del gen rs2179653 incrementó el riesgo de aparición de una segunda neoplasia recidiva 2.93 veces (IC 95%: 1.50-5.73), mientras que el genotipo AA del gen rs3795617 se asoció con una reducción del riesgo con un hazard ratio de 0.52 (IC 95%: 0.34–0.81). Se procedió a continuación a combinar los polimorfismos en función de la modificación que suponía su presencia en el riesgo de aparición de una segunda neoplasia/recidiva. Considerando como la categoría de referencia los pacientes con 0-2 genotipos desfavorables, los pacientes con 3 genotipos desfavorables tuvieron un incremento en el riesgo de aparición de una segunda neoplasia/recidiva con un hazard ratio de 1.73 (IC 95%: 1.10-2.70), y los pacientes con 4-7 genotipos desfavorable un incremento con un hazard ratio de 3.05 (IC 95%: 1.92-4.83), existiendo además un efecto tipos dosis-respuesta altamente significativo ($P=1.28 \times 10^{-6}$). Por último, se llevó a cabo un análisis multivariante mediante una técnica de partición recursiva, obteniéndose el siguiente árbol de clasificación.

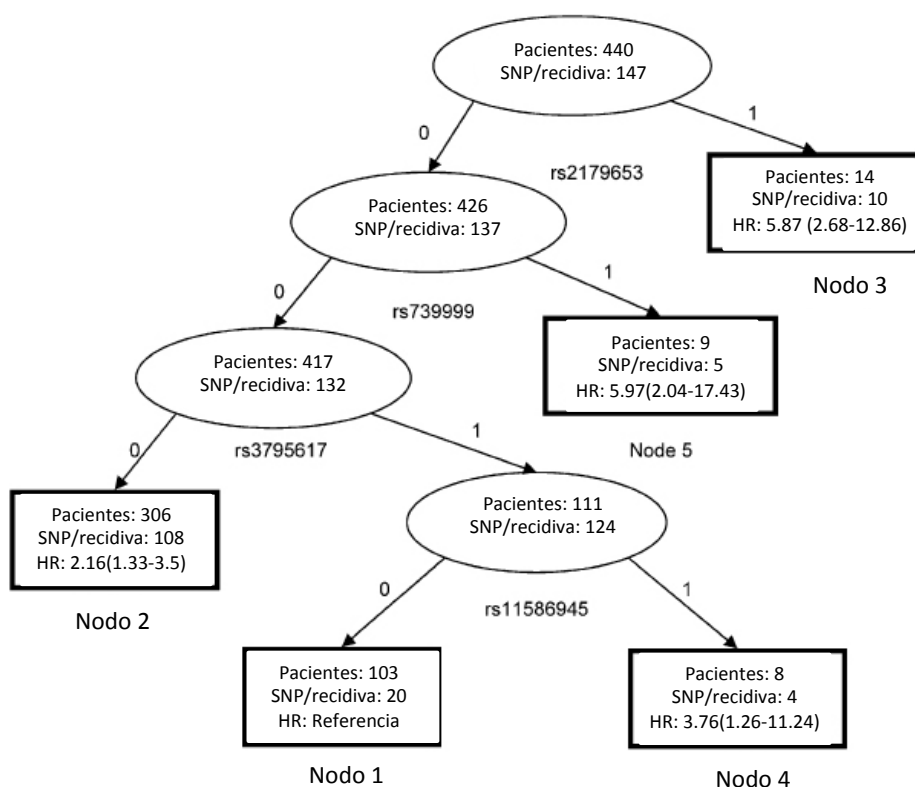


FIGURA 73. Árbol de clasificación para las variaciones en los genes reguladores de la proteína G y el riesgo de SNP/recidiva. Tomado de Wang y cols¹¹³

A partir de los nodos terminales, se definieron tres categorías de pacientes: de bajo riesgo (nodo 1, referencia), riesgo intermedio (nodo 2), y alto riesgo (nodos 3-4-5). El riesgo de aparición de una segunda neoplasia/recidiva fue significativamente diferente para cada uno de los grupos de riesgo. Comparado con la categoría de bajo riesgo, el riesgo de aparición de una segunda neoplasia/recidiva para los pacientes del grupo intermedio fue 2.16 veces superior (IC 95%: 1.33-3.50), y para los del grupo de alto riesgo 5.24 veces superior (IC 95%: 2.71-10.11). La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia libres de segunda neoplasia/recidiva en función del grupo de riesgo ($P=4.14 \times 10^{-6}$).

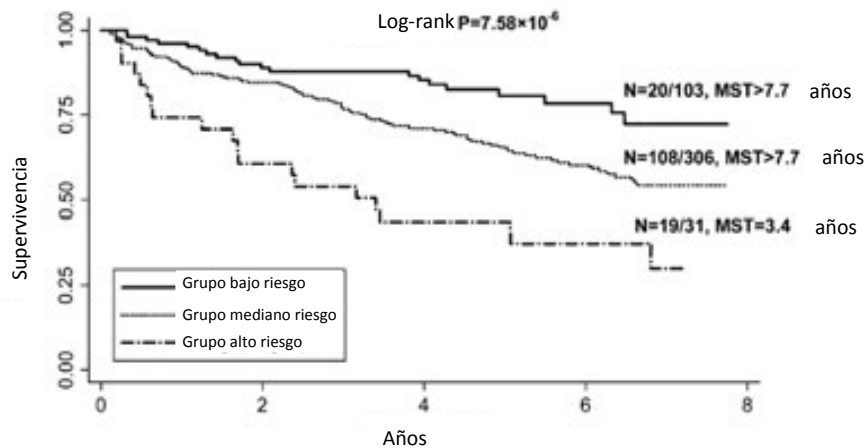


FIGURA 74. Curvas de supervivencia libres de segunda neoplasia/recidiva en función del grupo de riesgo del árbol de clasificación para las variaciones en los genes reguladores de la proteína G. Tomado de Wang y cols¹¹³

Una de las limitaciones de este estudio es que agrupa como variable dependiente la aparición de segundas neoplasias y la recidiva del tumor índice de cabeza y cuello, de manera que no permite evaluar de forma independiente la capacidad pronóstica de los polimorfismos para cada uno de estos acontecimientos.

6.1.3.5.9. Polimorfismos en micro-ARN.

Los microARN (miRNA) son pequeñas cadenas simples de ARN compuestas por aproximadamente unos 22 nucleótidos que tienen la capacidad de regular la expresión genética a nivel post-transcripcional a partir de su unión a la región 3' del mRNA. Se considera que existen más de 1,000 miRNA con capacidad para regular aproximadamente un tercio del genoma. Se han asociado polimorfismos en los miRNA con el incremento en el riesgo de aparición de determinados tumores sólidos. Zhang y cols¹¹⁴ desarrollaron un estudio caso-control anidado en el grupo de pacientes incluidos en el ensayo clínico con el ácido 13 cis-retinoico para evaluar la capacidad de los polimorfismos en miRNA en determinar el riesgo de aparición de segundas neoplasias/recidiva en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. Los miRNA evaluados fueron escogidos a partir de una búsqueda bibliográfica amplia. Se analizó un panel de 235 polimorfismos en 150 pacientes con segunda neoplasia/recidiva y 300 pacientes que no sufrieron estos acontecimientos y que fueron considerados como controles. Un total de 18 polimorfismos aparecieron relacionados de

forma significativa con la aparición de segundas neoplasias/recidiva, de los cuales 11 pertenecían a genes de las vías de biosíntesis de miRNA y 7 de otros genes que contenían un lugar de unión para los miRNA. El hallazgo más significativo apareció a expensas de un polimorfismo en el sitio de unión de un miRNA del gen que codifica la *structural maintenance of chromosomes protein 1B* (SMC-1B), que pertenece a la familia de proteínas requerida para la cohesión de las cromátides y la recombinación del ADN durante la meiosis y la mitosis.

Bajo un modelo recesivo, comparado con el genotipo wild-type, la variante homocigota del polimorfismo se asoció con un riesgo 1.74 veces superior de aparición de una segunda neoplasia/recidiva (IC 95%:1.19–2.54; P=0.004).

Ocho de los 18 polimorfismos que se asociaron con la aparición de una segunda neoplasia/recidiva se localizaron en RNASEN, que codifica una RNasa tipo III, un componente principal del complejo catalítico de síntesis de los miRNA.

Se apreció una relación entre la aparición de segundas neoplasias/recidivas con el incremento en el número de genotipos desfavorables. En comparación con los pacientes que sólo contaron con 0-4 genotipos desfavorables, el hazard ratio de aparición de una segunda neoplasia/recidiva para los pacientes con 5-9 genotipos desfavorables fue de 2.41 (IC 95%: 1.55-3.71, P=8.90x10⁻⁵), y para los pacientes con 5 o más genotipos desfavorables fue de 7.73 (IC 95%: 3.97-15.02, P=1.68x10⁻⁹), con un valor significativo en la tendencia dosis-respuesta (P<0.001). Mediante un análisis de partición recursiva se procedió a una clasificación de los pacientes en función del riesgo de aparición de segundas neoplasias/recidiva.

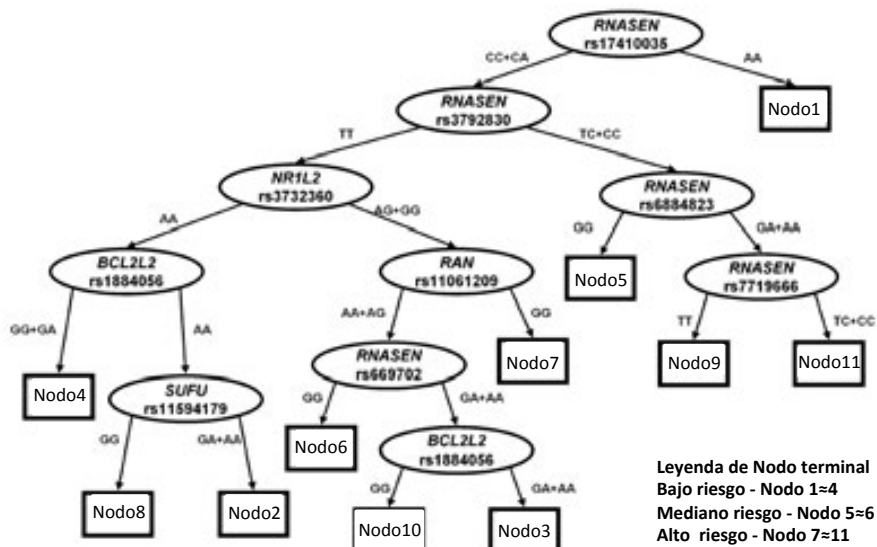


FIGURA 75. Árbol de clasificación de polimorfismos de micro-ARN en función del riesgo de aparición de SNP/recidiva en el estudio por Zhang y cols¹¹⁴. Tomado de su publicación.

Los 11 nodos terminales se agruparon en tres grupos de riesgo. Utilizando el grupo de riesgo bajo como referencia, el hazard ratio de aparición de una segunda neoplasia/recidiva para los pacientes con un riesgo intermedio fue de 1.67 (IC 95%: 1.13-2.45, P=0.0095), y para los de riesgo elevado de 4.84 (IC 95%: 3.11-7.51, P=2.45x10⁻¹²). La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia en función del grupo de riesgo definido con el método de partición recursiva.

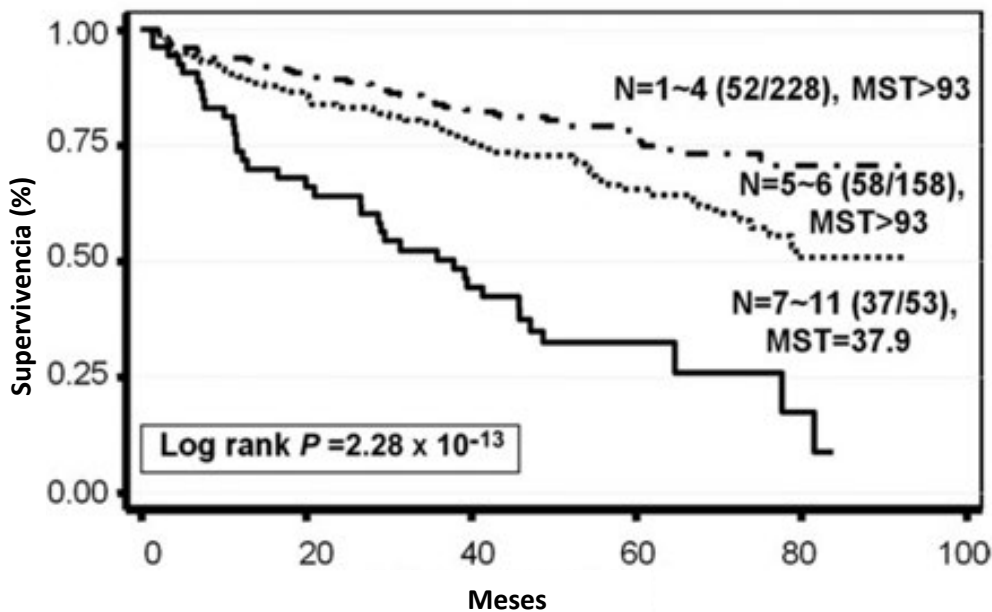


FIGURA 76. Curvas de supervivencia en función del grupo de riesgo definido con el método de partición recursiva para polimorfismos de micro-ARN en el estudio por Zhang y cols¹¹⁴. Tomada de su publicación.

De nuevo, una limitación del presente estudio es que evaluó de forma conjunta la aparición de segundas neoplasias y recidivas, no permitiendo el análisis individualizado de los riesgos.

6.1.3.5.10. Polimorfismos de la p53.

Los polimorfismos en el codón 72 de la p53 cuentan con la capacidad de alterar la función de la proteína. El alelo con arginina (Arg)72 induce apoptosis de forma más rápida y efectiva que el alelo con prolina (Pro)72. Se ha sugerido que los polimorfismos en el codón 72 de la p53 se asociarían con el riesgo de aparición de tumores. Li y cols¹¹⁵ estudiaron los polimorfismos de la p53 sobre la base de la población analizada previamente por An y cols¹⁰³. La frecuencia del genotipo Arg/Arg entre los pacientes fue 51.7% y la del Pro/Pro del 9.8%. La distribución del genotipo de la p53 fue significativamente diferente en función de la aparición de una segunda neoplasia ($P=0.008$). El alelo Pro fue más frecuente entre los pacientes con una segunda neoplasia. La supervivencia libre de segunda neoplasia fue significativamente superior para los pacientes con el genotipo wild-type Arg/Arg que para la combinación de pacientes heterocigotos Arg/Pro y homocigotos Pro/Pro ($P=0.005$), tal como muestra la siguiente figura.

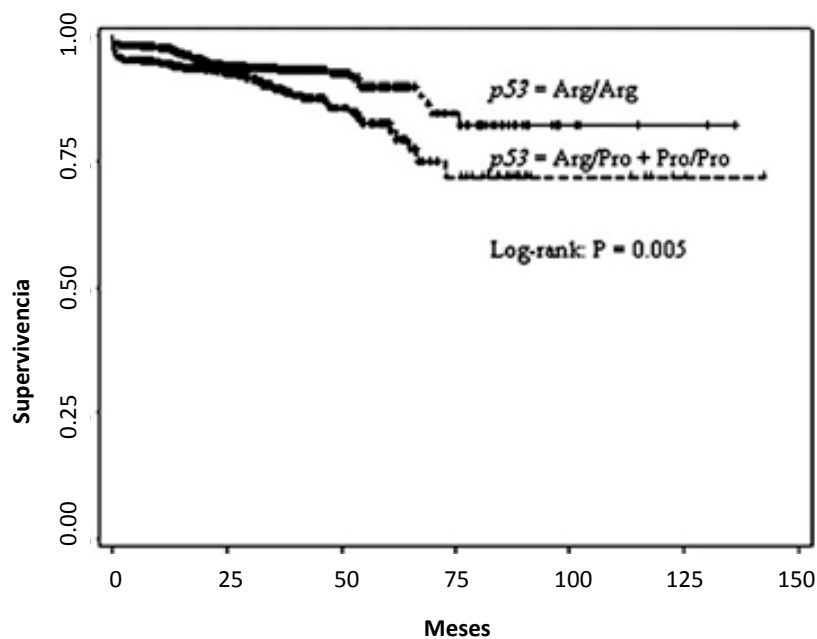


FIGURA 77. Supervivencia libre de segunda neoplasia en función de polimorfismos de p53 en pacientes con el genotipo wild-type Arg/Arg y pacientes heterocigotos Arg/Pro y homocigotos Pro/Pro. Tomado de Li y cols¹¹⁵

De acuerdo con los resultados de un estudio multivariante ajustados para la edad, sexo y consumos de tóxicos, los pacientes con genotipos Arg/Pro o Pro/Pro contaron con un riesgo 1.6 veces superior de sufrir la aparición de una segunda neoplasia (IC 95%: 1.07-2.34).

Posteriormente, el mismo grupo de autores realizó un estudio valorando de forma conjunta los polimorfismos correspondientes a la p53 y la p73¹¹⁶. Los pacientes p53 Arg/Arg y p73 GC/AT + AT/AT constituyeron el grupo de bajo riesgo; los pacientes p53 Arg/Arg y p73 GC/CG o p53 Arg/Pro+ Pro/Pro y p73 GC/AT+ AT/AT constituyeron el grupo de riesgo intermedio; y finalmente los pacientes p53 Arg/Pro+ Prol/Prol y p73 GC/GC el grupo de riesgo elevado. Existieron diferencias significativas en la supervivencia libre de segunda neoplasia en función del grupo de riesgo, tal como muestra la siguiente figura.

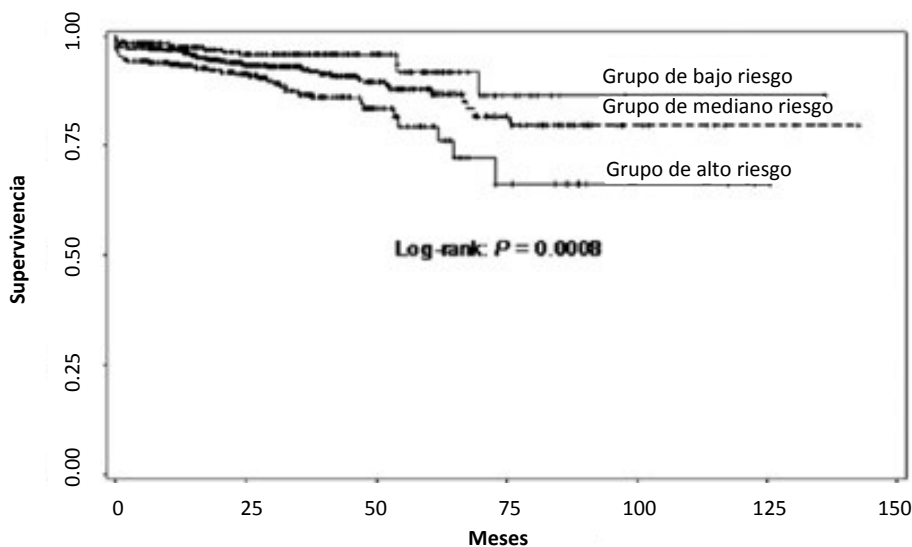


FIGURA 78. Supervivencia libre de segunda neoplasia en función del grupo de riesgo de polimorfismos de la p53 y p73 analizados de forma conjunta. Tomado de Zhang y cols¹¹⁶

Tras ajustar en función de la edad, el sexo y consumo de tóxicos, los grupos de riesgo medio y alto contaron con un incremento en la incidencia de aparición de segundas neoplasias 1.66 veces (IC 95%: 1.00-3.06) y 2.69 veces (IC 95%: 1.44-5.00) superior que el grupo de bajo riesgo, respectivamente. Existió una relación dosis-respuesta significativa entre los 3 grupos analizados (P=0.0007).

6.1.3.5.11. Polimorfismos de la p14^{ARF}.

De nuevo utilizando el mismo grupo de pacientes, Zhang y cols¹¹⁷ analizaron la relación de los polimorfismos en el gen que codifica la p14^{ARF} y la aparición de segundas neoplasias. El gen p14^{ARF} es un gen supresor de tumores que codifica dos proteínas diferentes, la p16N4a y la p14^{ARF}. Es una de las regiones del genoma más mutadas en los tumores malignos, tan sólo por detrás de la p53. La p14^{ARF} interactúa con la proteína *murine double minute* (MDM2) suprimiendo su actividad ligasa e inhibiendo de forma consecuente la degradación de la p53. La alteración en la actividad p14^{ARF} afecta la regulación del ciclo celular y la apoptosis a partir de la disrupción de la vía p53. Además, la p14^{ARF} cuenta con otras actividades relacionadas con la supresión tumoral al prevenir la degradación por el proteosoma de la proteína Rb. Las mutaciones en la p14^{ARF} son frecuentes en los carcinomas de cabeza y cuello¹¹⁸. Los autores analizaron el genotipo en dos locus de la p14^{ARF} en 1287 pacientes, 120 de los cuales (9.3%) habían desarrollado una segunda neoplasia, en la mayoría de ocasiones (70.8%) en localizaciones relacionadas con la actividad carcinogénica del tabaco. La distribución del genotipo p14^{ARF} rs3731217 no mostró diferencias significativas en función de la aparición de segundas neoplasias, mientras que sí que aparecieron diferencias al analizar los polimorfismos de la p14^{ARF} rs3088440 (P =0.002). En comparación con el genotipo wild-type (GG), los pacientes con una variante polimórfica (GA en 17%, AA en 2.3% de los pacientes) contaron con un riesgo 1.61 veces superior de sufrir la aparición de una segunda neoplasia (IC 95%: 1.07-2.43). Se analizaron los pacientes con genotipo wild-type para ambos locus (58.2% de pacientes) frente al resto (41.8% de pacientes), apareciendo diferencias significativas en la supervivencia libre de aparición de segundas neoplasias, tal como muestra la siguiente figura (P=0.006).

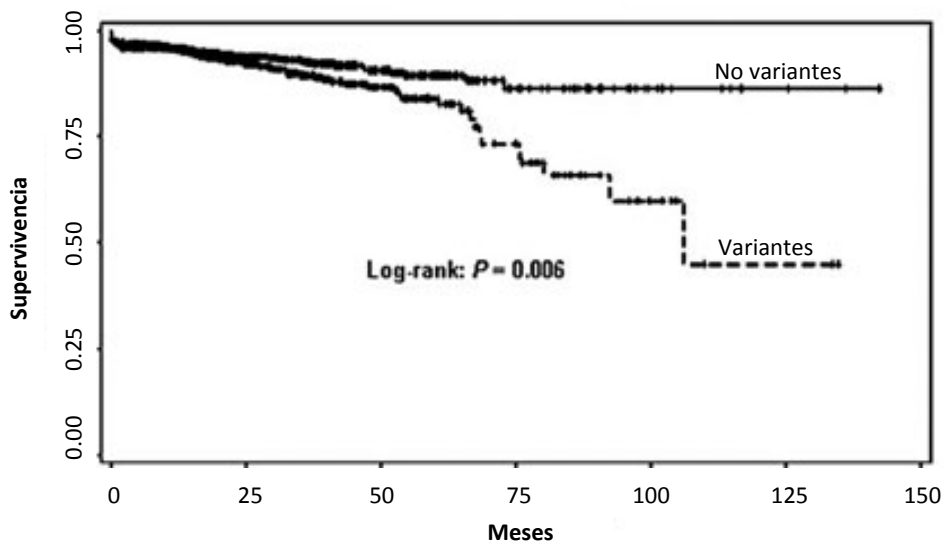


FIGURA 79. Supervivencia libre de segunda neoplasia en función de la presencia de polimorfismos de la $p14^{ARF}$. Tomado de Zhang y cols¹¹⁷

6.1.3.5.12. Polimorfismos de FAS y FASG.

FAS es un receptor de membrana que interactúa con el ligando FAS (FASG) promoviendo la apoptosis. Los polimorfismos del eje FAS/FASG se han asociado al incremento en la susceptibilidad de aparición de diferentes tumores, incluyendo los carcinomas de cabeza y cuello¹¹⁹. Lei y cols¹²⁰ realizaron un estudio en una cohorte de 1,286 pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello de la población analizada de forma prospectiva por An y cols^{103,120} de los cuales contaron con la presencia de una segunda neoplasia. Los genotipos FAS -670 AG+ GG aparecieron de forma más frecuente en los pacientes que desarrollaron una segunda neoplasia (83.3%) que en los pacientes que no lo hicieron (73.2%), lo que supuso un incremento significativo de 1.57 veces en el riesgo de aparición de segundas neoplasias (IC 95%: 1.00-2.54) respecto a los pacientes FAS -670 AA. Los genotipos FASG -844 CT + TT también aparecieron de forma más frecuente en los pacientes con segunda neoplasia (70.8%) en relación a los pacientes que no la presentaron (59.2%), lo que comportó un incremento en el riesgo de 1.71 (IC 95%: 1.15-2.54) respecto a los pacientes FASG -844 CC. No existieron diferencias significativas en la aparición de segundas neoplasias para los genotipos FAS -1377 o FASG -124. Al analizar de forma conjunta los cuatro polimorfismos, los pacientes que contaron con 0-2 variantes de riesgo contaron

con una supervivencia libre de segunda neoplasia significativamente superior a la correspondiente a los pacientes con 3-4 polimorfismos de riesgo ($P=0.0143$), tal como muestra la siguiente figura.

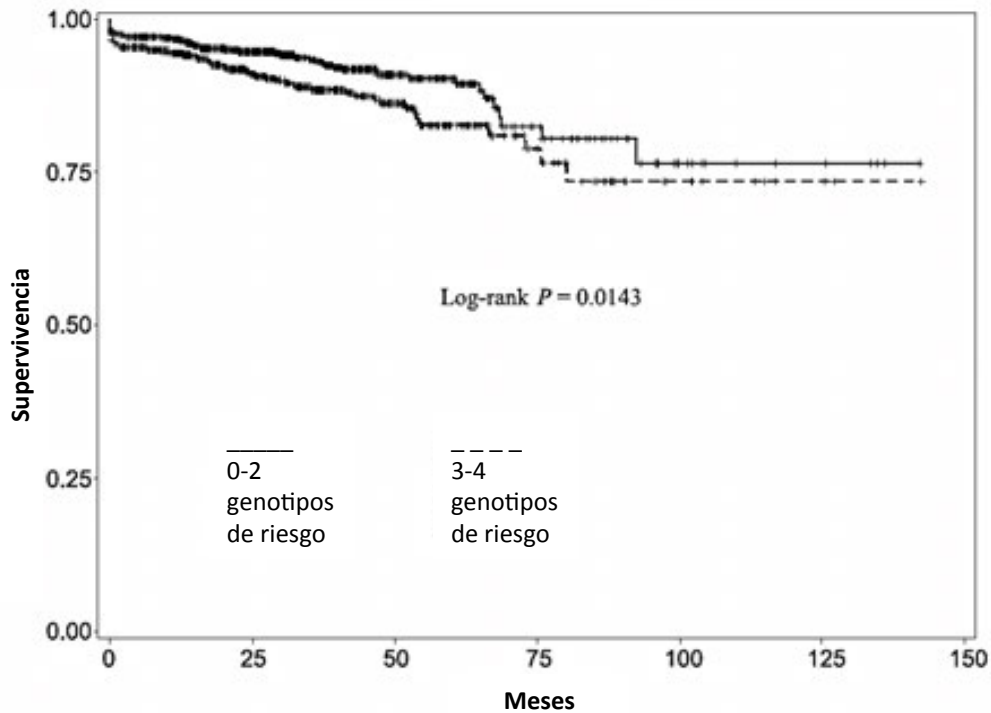


FIGURA 80. Supervivencia libre de segunda neoplasia en función del número de polimorfismos de FAS y FAG. Tomado de Lei y cols¹²⁰

Existió una tendencia significativa hacia el incremento en el riesgo de aparición de una segunda neoplasia a medida que se incrementaba el número de genotipos de riesgo ($P=0.004$).

6.1.3.5.13. Polimorfismos en el gen DNMT3B.

Azad y cols¹²¹ realizaron un estudio en que se evaluó la influencia en la aparición de segundas neoplasias de una serie de 23 variantes genéticas en 17 genes pertenecientes a 7 vías biológicas relacionadas con la supervivencia de los carcinomas de cabeza y cuello. Se estudiaron 531 pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello en estadios iniciales (I-II) tratados con radioterapia incluidos en un ensayo clínico que evaluaba la capacidad de suplementos de α -tocoferol y β -carotenos para reducir la incidencia de aparición de segundas neoplasias. Un total de 111 pacientes (21%) contaron con la aparición de una segunda neoplasia, en un 57% de ocasiones en

localizaciones asociadas al consumo de tabaco. La supervivencia a los 5 años libre de segunda neoplasia fue del 79% (IC 95%: 75-82%). De los genes evaluados (CCND1, TP53, DNMT3B, ERCC1, ERC2, ERCC4, ERCC5, MSH2, XPA, XRCC1, XRCC3, FGFR4, CTLA4, MMP3, GSTM1, GSTT1, CYP2D6), la mayoría de secuencias no se asociaron a la aparición de segundas neoplasias. Sin embargo, se observó una potente relación entre la variante DNMT3B:C149T y la aparición de segundas neoplasias. En comparación con el genotipo wild-type CC, el hazard ratio de aparición de una segunda neoplasia para el genotipo TC fue de 1.44 (IC 95%: 0.91-2.228, P=0.12) y para el genotipo TT de 2.23 (IC 95%: 1.32-3.78, P=0.003). La DNMT3B actúa como una metiltransferasa, y determinadas variantes polimórficas se han relacionado con el incremento en el riesgo de aparición de carcinoma de cabeza y cuello¹²². Cabe destacar que en el presente estudio, a diferencia de los resultados obtenidos por otros autores, los polimorfismos de GSTM1 o TP53 no aparecieron relacionados de forma significativa con la aparición de segundas neoplasias.

6.1.3.5.14. Arrays de polimorfismos en la evaluación del riesgo de aparición de segundas neoplasias.

Finalmente, a partir de los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello incluidos en el ensayo con ácido 13-cis-retinoico, Wu y cols¹²³ desarrollaron un chip “personalizado” para evaluar polimorfismos asociados al riesgo de aparición de segundas neoplasias/recidiva. Se analizaron un total de 9645 polimorfismos de un nucleótido (8583 polimorfismos cromosómicos y 156 correspondientes a genes de ADN mitocondrial), correspondientes a 998 genes de 12 vías celulares implicadas en la carcinogénesis de los carcinomas de cabeza y cuello. Se analizaron un total 440 pacientes, 147 casos (pacientes que habían sufrido la aparición de una segunda neoplasia/recidiva) y 293 controles.

De los polimorfismos cromosómicos, 6 se relacionaron con la aparición de una segunda neoplasia/recidiva. El polimorfismo que se asoció de forma más significativa a la aparición de una segunda neoplasia/recidiva se localizó en la región 3' del gen MKI67 (rs12359892). La variante homocigoto del genotipo se asoció con un incremento 2.65 veces superior en el riesgo de aparición de

segundas neoplasias/recidiva (IC 95%: 1.72-4.11; $P = 1.25 \times 10^{-5}$). De los mitocondriales, un total de 7 se asociaron con la presencia de segundas neoplasias/recidiva, el más significativo el mitoA11813G localizado en la subunidad 4 del gen NADH deshidrogenasa. En comparación con el alelo wild-type, el hazard ratio del alelo variante fue 0.06 (IC 95%: 0.01-0.44; $P = 1.24 \times 10^{-6}$).

Existió una relación entre el número de genotipos de riesgo y la incidencia en la aparición de segundas neoplasias/recidiva. Comparado con el grupo de bajo riesgo (4 o menos genotipos desfavorables), los pacientes con un riesgo medio-bajo (5-6 genotipos desfavorables) tuvieron un riesgo 2 veces superior de sufrir la aparición de una segunda neoplasia/recidiva (IC 95%: 2.52-7.29, $P=7.59 \times 10^{-8}$); los pacientes con un riesgo medio-alto (7 genotipos desfavorables) tuvieron un riesgo 9.16 veces superior (IC 95%: 5.52-17.83, $P=1.80 \times 10^{-14}$); y finalmente los pacientes con un riesgo alto (8 o más genotipos desfavorables) un riesgo 26.72 veces superior (IC 95%: 14.00-50.99, $P=1.00 \times 10^{-20}$). La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia libre de segunda neoplasia/recidiva correspondientes a los pacientes en función del grupo de riesgo de aparición de segundas neoplasias/recidiva.

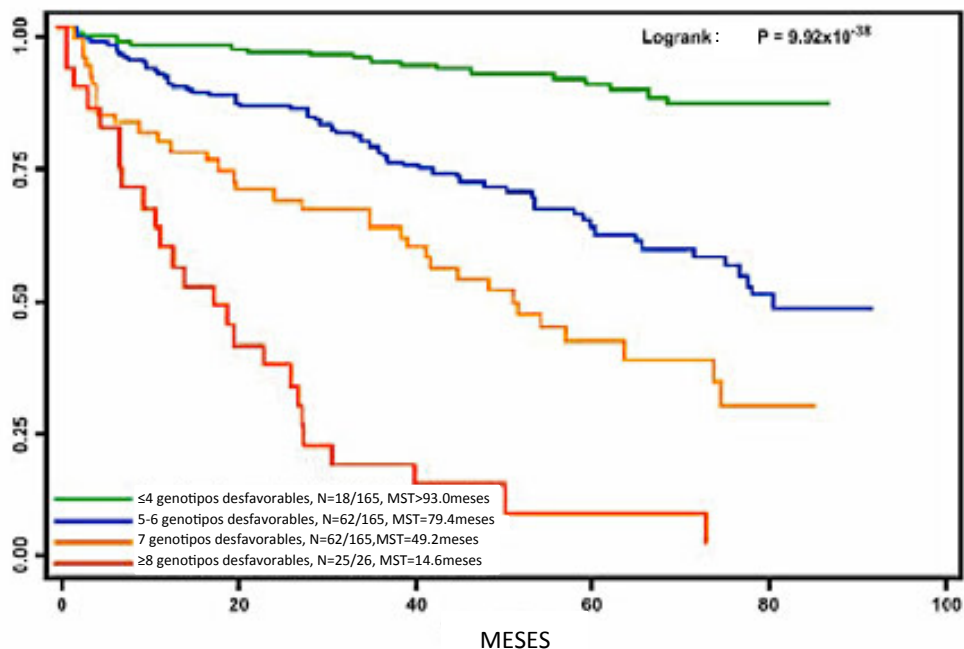


FIGURA 81. Curvas de supervivencia libre de segunda neoplasia/recidiva, en función del grupo de riesgo de aparición de segundas neoplasias/recidiva basado en el número de genotipos desfavorables. Tomado de Wu y cols¹²³

Los autores llevaron a cabo un análisis de los datos obtenidos mediante una técnica de partición recursiva, obteniendo el siguiente árbol de clasificación.

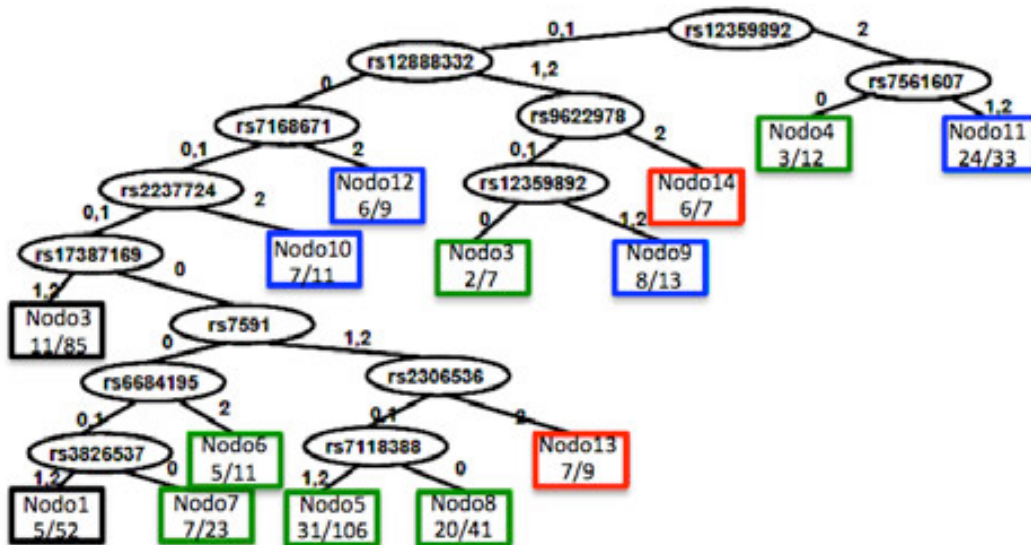


FIGURA 82. Árbol de clasificación de polimorfismos asociados a carcinomas de cabeza y cuello, en función del riesgo de aparición de segunda neoplasia/recidiva. Tomado de Wu y cols¹²³

Los 14 nodos terminales se agruparon en 4 categorías de acuerdo con el riesgo de aparición de segundas neoplasias/recidiva. Comparado con el grupo de bajo riesgo, y una vez ajustado por edad, consumo de tabaco, tratamiento, localización del tumor índice y estadio, los pacientes incluidos en el grupo de riesgo medio-bajo contaron con un incremento en el riesgo de aparición de segundas neoplasias/recidiva de 3.48 veces (IC 95%: 2.01-6.05), los pacientes con un riesgo medio-alto de 11.62 veces (IC 95%: 6.46-20.89), y los pacientes con alto riesgo de 17.04 veces (IC 95%: 8.00-36.29).

Se construyeron unos modelos de predicción basados en las variables clínicas (localización del tumor primario, estadio y tratamiento realizado), epidemiológicas (consumo de tabaco), y genéticas (polimorfismos identificados en el estudio). Los valores del área bajo la curva se incrementaron desde 0.61 al utilizar sólo las variables clínicas, a 0.64 al utilizar las variables clínicas y epidemiológicas, y a 0.84 al utilizar además las genéticas, tal como muestra la siguiente figura.

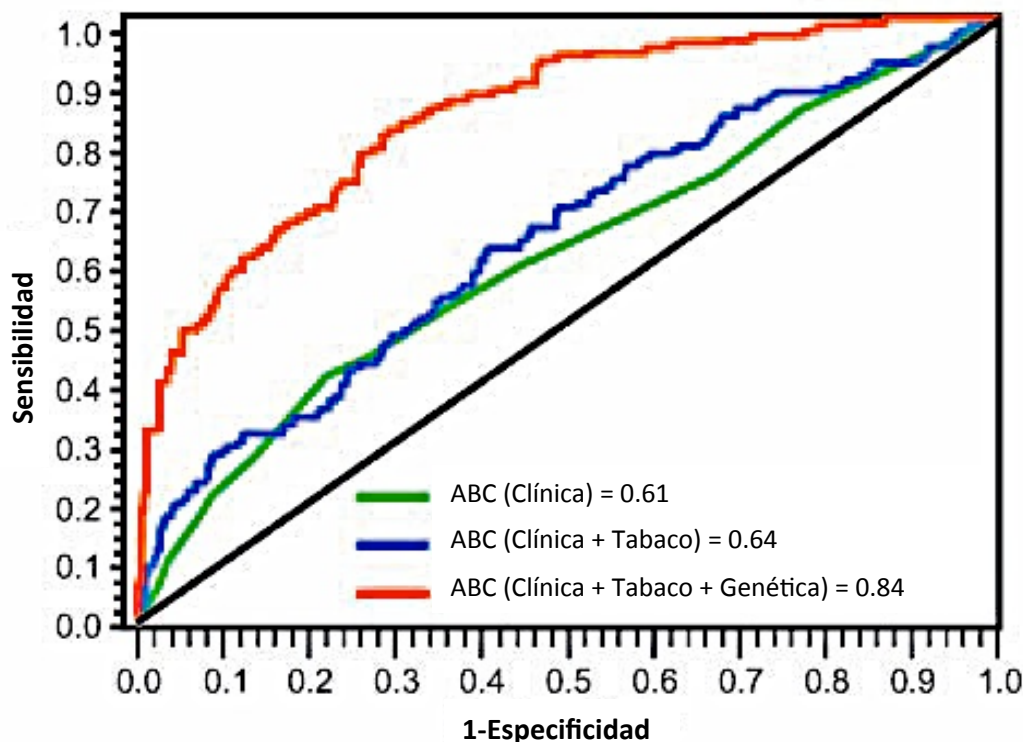


FIGURA 83. Modelos de predicción de segundas neoplasias/recidiva basados en variables clínicas, epidemiológicas y genéticas. Tomado de Wu y cols¹²³

7.2. VALORACIÓN CONJUNTA DE LOS FACTORES DE RIESGO IMPLICADOS EN LA APARICIÓN DE SEGUNDAS NEOPLASIAS Y NEOPLASIAS SUCESIVAS.

La existencia de una mayor carga de tóxicos previa al diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello, la persistencia en los consumos de tabaco y alcohol tras el diagnóstico y tratamiento del tumor índice, así como la presencia de factores de predisposición individual a la aparición de tumores podrían estar implicados, tal como hemos visto, en el incremento en el riesgo de aparición de nuevos tumores para los pacientes que cuentan con el antecedente de un tumor de cabeza y cuello en relación a aquellos pacientes que no desarrollaron un segundo tumor.

Estos factores continuarán actuando de forma inherente en estos pacientes tras el tratamiento de la segunda neoplasia, y podrían justificar el incremento en el riesgo de aparición de un tercer tumor, así como los incrementos sucesivos en el riesgo de aparición de tumores de forma sucesiva, tal como hemos podido comprobar al analizar los datos en los pacientes con el

antecedente de un carcinoma escamoso de cabeza y cuello incluidos en el programa SEER.

En gran medida como consecuencia de la carga acumulada de carcinógenos y la susceptibilidad individual a la acción de los mismos, podemos considerar la existencia de pacientes con un fenotipo “de riesgo” en relación a la aparición de tumores sucesivos. Con cada tumor se produciría una presión de carácter evolutivo por el que los pacientes con unos niveles de riesgo superiores, en caso de superar un tumor, contarían con un riesgo cada vez mayor de sufrir la aparición de un nuevo tumor. Con cada neoplasia sucesiva se irían seleccionando los pacientes con unos fenotipos de riesgo más elevados. Esta selección de los fenotipos de riesgo conduciría al incremento progresivo en el riesgo de aparición de nuevos tumores con cada nuevo tumor maligno, tal como hemos podido verificar en este estudio.

Se produciría a nivel poblacional un fenómeno de aceleración de la carcinogénesis, no porque se incremente la velocidad con la que se producen los fenómenos biológicos que llevan a la aparición de las neoplasias malignas, sino porque se produciría una selección progresiva de aquellos pacientes con una mayor probabilidad de desarrollar nuevos tumores.

7.3. CONSECUENCIAS DERIVADAS DEL INCREMENTO EN EL RIESGO DE APARICIÓN DE NEOPLASIAS SUCESIVAS EN PACIENTES CON UN TUMOR ÍNDICE DE CABEZA Y CUELLO.

Considerando que tras el diagnóstico y seguimiento de un tumor índice en cabeza y cuello la mayoría de las segundas neoplasias aparecen a nivel de las vías aerodigestivas, 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 clínicos¹²⁴.

TABLA 39. Propuesta de seguimiento de pacientes con cáncer de cabeza y cuello de la Asociación Americana de Cáncer. 1989. Tomado de Rice y cols¹²⁴

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	Cuatrimstral	Anual	Según hallazgos
>36	Semestral	Anual	Según hallazgos

Los resultados del presente estudio muestran que el riesgo de aparición de nuevas neoplasias para los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello se incrementa de forma progresiva a medida que se van diagnosticando nuevos tumores de forma sucesiva. Parecería adecuado, a raíz de estos resultados, el adaptar los patrones de seguimiento en función de los riesgos de aparición de nuevos tumores. Estaría por tanto indicado valorar la conveniencia de incrementar los controles en aquellos pacientes que han sufrido la aparición de más de un tumor maligno.

Por otro lado, en pacientes con tumores índice de cabeza y cuello se ha intentado prevenir la aparición de segundas neoplasias a partir de tratamientos de quimioprolifaxis basada en la administración de sustancias como retinoides, n-acetilcisteína, α -tocoferol, β -carotenos o fenritidina. La tabla No. 40 resume los resultados obtenidos por diferentes ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de estas sustancias en la prevención de segundas neoplasias en pacientes con lesiones preneoplásicas o carcinomas escamosos de cabeza y cuello.

Los resultados obtenidos hasta el momento son contradictorios, sin que en algunos de los ensayos el tratamiento profiláctico haya demostrado beneficio clínico, con limitaciones en el cumplimiento de los tratamientos como consecuencia de la toxicidad asociada a la administración de algunos fármacos como los retinoides, y una tendencia a la reinstauración del riesgo de aparición de segundas neoplasias al suspender el tratamiento profiláctico.

A medida que se incrementa el riesgo de aparición de neoplasias, es posible que el papel de prevención de estos fármacos profilácticos sea superior. Como consecuencia, es razonable pensar que los pacientes que han contado con la aparición de más de dos tumores malignos, especialmente en el caso de que éstos se encuentren localizados a nivel de las vías aerodigestivas, serían aquellos que se beneficiasen más de un tratamiento quimioprolifáctico, siendo un grupo de elección para incluir en los ensayos de quimiopreención.

TABLA 40. Ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de diferentes sustancias en la prevención de segundas neoplasias en pacientes con lesiones preneoplásicas o carcinomas escamosos de cabeza y cuello

Hong WK, 1990 ⁸ Benner SE, 1994 ¹²⁵	
Diseño	13-cis-RA (50-100 mg/m ² /día por 12 meses vrs. placebo)
Duración del estudio	Intervención = 12 meses; seguimiento = 54.4 meses (mediana)
Pacientes incluidos	103 pacientes libres de enfermedad después del tratamiento primario de un CECC
Final de seguimiento	Ocurrencia de segundas neoplasias primarias
Resultados	Intervención 4%; placebo = 24%; p=0.005
Observaciones	El 13-cis RA no previene las recidivas ni la progresión del tumor original. Las diferencias en la aparición de una SNP entre los grupos de tratamiento disminuye con el tiempo, sin embargo, persiste la reducción de aparición de SNP en cabeza y cuello, y pulmón.
Bolla M, 1994 ¹²⁶	
Diseño	Etretinato (50mg/día primer mes, y 25mg/día 23 meses) vrs. placebo
Duración del estudio	Intervención = 12 meses; seguimiento = 41 meses (mediana, rango 0-81)
Pacientes incluidos	316 pacientes tratados de CECC T1/T2 N0/N1 ≤3cm M0
Final de seguimiento	Ocurrencia de SNP
Resultados	No hay diferencias entre el grupo de intervención (28 SNP) y el grupo de placebo (29 SNP)
Observaciones	Estudio multicéntrico El tratamiento fue discontinuado en 33% de los pacientes debido a toxicidad vrs. 23% en placebo, p=0.05. El etretinato no previene las recidivas ni la progresión del tumor original.
van Zandwijk N, 2000 ¹²⁷	
Diseño	Grupo I - N-acetyl cysteina (600mg/día/2 años); grupo II - palmitato de retinol (300,000 IU/día/1 año y 150,000 IU/día/1 año); grupo III - ambos; grupo IV - placebo
Duración	Intervención = 24 meses; seguimiento = 49 meses (mediana)
Pacientes incluidos	2,595 pacientes tratados de un CECC curable (60%) y cáncer de pulmón (40%)
Final de seguimiento	Ocurrencia de SNP y recidivas del tumor tratado.
Resultados	No hay diferencias entre los cuatro grupos.
Observaciones	Estudio multicéntrico. 93.5% de pacientes habían fumado; 25% continuaban fumando después del diagnóstico de cáncer.
Bairati I, 2005 ¹²⁸ Meyer F, 2008 ¹²⁹	
Diseño	α-Tocoferol (400UI/día y β-caroteno (30mg/día) + RT vrs. placebo + RT
Duración del estudio	Intervención=36 meses; seguimiento = 52 meses (mediana)
Pacientes incluidos	400 pacientes con estadio I-II de un CECC tratado con RT
Final de seguimiento	Ocurrencia de SNP y recidivas del tumor tratado.
Resultados	α-Tocoferol tiene más riesgo que el placebo de aparición de una SNP (HR=2.88) y de recidivas (HR=1.86) durante el periodo de suplementación, pero el riesgo es menor cuando se suspendió la suplementación (SNP HR=0.41; recidiva HR = 0.33). Entre los fumadores durante la RT se encontró el riesgo de muerte por CECC (HR = 3.38)
Observaciones	Estudio multicéntrico En el curso del estudio el β-caroteno fue suspendido en 156 pacientes por motivos éticos.
Khuri FR, 2006 ¹³⁰	
Diseño	13-cis-RA (30mg/m ² /día) vrs. placebo
Duración del estudio	Intervención = 36 meses, seguimiento hasta 4 años
Pacientes incluidos	1190 CECC en estadio temprano (I-II)
Final de seguimiento	Ocurrencia de SNP y supervivencia global
Resultados	No hay diferencia estadísticamente significativa
Observaciones	Fumar aumenta significativamente la tasa de SNP (HR = 1.64) y de muerte (HR = 2.51) en relación a los no fumadores.
Perry CF, 2005 ¹³¹	
Diseño	Grupo I=altas dosis de isotretinoína (1mg/kg/día por 1 año y 0.5mg/kg/día por 2 años); grupo II=dosis moderada de isotretinoína (0.5mg/kg/día); placebo
Duración del estudio	3 años de intervención
Pacientes incluidos	151 pacientes curados de CECC
Final de seguimiento	Ocurrencia de una SNP en cabeza y cuello y pulmón o vejiga
Resultados	No hay diferencia significativa en la ocurrencia de SNP, recidiva del tumor original o DFS
Observaciones	Multicéntrico
Chiesa F, 2005 ¹³²	
Diseño	Fenretinida 200mg (1 año) vrs. placebo
Duración del estudio	Intervención = 12 meses; seguimiento = 60 meses
Pacientes incluidos	170 pacientes después de una resección de una leucoplasia oral
Final de seguimiento	Recidivas de las leucoplasias y ocurrencia de nuevas leucoplasias y cáncer
Resultados	Efecto protector de fenretinida
Observaciones	El efecto protector duró de forma significativa durante 7 meses después de ser suspendido el fármaco.

13-cis-RA=13-cis-ácido retinoico; SNP segunda neoplasia primaria

8. CONCLUSIONES

1.- Para los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello, existió un incremento progresivo en la incidencia de aparición de nuevos tumores a medida que los pacientes sufren la aparición de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas.

2.- En general, el riesgo de aparición de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas se mantuvo de forma constante a lo largo del periodo de seguimiento de los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello. La pendiente de la recta de regresión lineal correspondiente a las supervivencias libre de segunda neoplasia fue de -2.336 , la de las terceras neoplasias para los pacientes que sufrieron una segunda neoplasia fue de -2.701 , la de las cuartas neoplasias para los pacientes que sufrieron una tercera neoplasia fue de -3.894 , la de las quintas neoplasias para los pacientes que sufrieron una cuarta neoplasia fue de -5.416 , la de las sextas neoplasias para los pacientes que sufrieron una quinta neoplasia fue de -8.973 , y la de las séptimas neoplasias para los pacientes que sufrieron una sexta neoplasia fue de -21.230 . Existieron diferencias significativas entre el riesgo de aparición de una neoplasia tras el tumor índice de cabeza y cuello y la neoplasia sucesiva cronológicamente anterior o posterior.

3.- Tras un tumor índice en cabeza y cuello, el riesgo de aparición de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas en el tracto aerodigestivo (cabeza y cuello, pulmón y esófago) fue superior al correspondiente a localizaciones situadas fuera de las vías aerodigestivas. Existieron diferencias significativas entre los riesgos de aparición de los tumores sucesivos localizados a nivel de las vías aerodigestivas, en tanto que estas diferencias se atenuaron al considerar las segundas neoplasias y neoplasias sucesivas localizadas fuera del tracto aerodigestivo.

4.- El riesgo de aparición de segundas y terceras neoplasias tras el tumor índice de cabeza y cuello fue significativamente superior en aquellos pacientes que contaron con algún antecedente oncológico previo al diagnóstico del tumor de cabeza y cuello. El patrón según el cual el riesgo de aparición de nuevos tumores se incrementaba a medida que los pacientes sufrían la aparición de neoplasias de forma sucesiva se mantuvo de forma independiente a la

existencia de antecedentes oncológicos previos al diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello.

5.- La incidencia de aparición de segundas neoplasias tras el diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello fue significativamente superior para los pacientes del sexo masculino, en tanto que no existieron diferencias en los riesgos de aparición de las terceras neoplasias o neoplasias sucesivas en función del sexo. Para ambos sexos, el riesgo de aparición de nuevos tumores se incrementó de forma significativa a medida que los pacientes sufrían la aparición de nuevos tumores malignos.

6.- Para los pacientes con tumores índice localizados en la cavidad oral, orofaringe y laringe, se pudo comprobar un aumento progresivo en el riesgo de aparición de nuevos tumores a medida que se iba sucediendo la aparición de tumores malignos. Por el contrario, no aparecieron diferencias significativas en entre el riesgo de las segundas neoplasias y neoplasias sucesivas en el caso de los pacientes con el tumor índice localizado a nivel de la hipofaringe. No se pudo definir un patrón sistemático en el riesgo de aparición de segundas neoplasias o neoplasias sucesivas en función de la localización del tumor índice.

7.- El riesgo de aparición de segundas neoplasias para los pacientes más jóvenes (por debajo de 55 años) fue significativamente inferior al correspondiente al de los pacientes con mayor edad en el momento del diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello. Las diferencias entre los riesgos de aparición de las segundas neoplasias y las neoplasias sucesivas se atenuaron a medida que se incrementaba la edad de los pacientes.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin DM, et al. *Global cancer statistics, 2002*. CA Cancer J Clin. 2005; 55(2): 74-108.
2. Leon X, et al. *Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control*. Head Neck. 2000; 22(7): 680-6.
3. Leon X, et al. *Can cure be achieved in patients with head and neck carcinomas? The problem of second neoplasm*. Expert Rev Anticancer Ther. 2001; 1(1): 125-33.
4. Warren S, Gates O. *Multiple primary malignant tumors: A survey of the literature and statistical study*. Am J Cancer. 1932; 51: 1358-1414.
5. Minard CG, et al. *Evaluation of glutathione S-transferase polymorphisms and mutagen sensitivity as risk factors for the development of second primary tumors in patients previously diagnosed with early-stage head and neck cancer*. Cancer. 2006; 106(12): 2636-44.
6. Bedi GC, et al. *Multiple head and neck tumors: evidence for a common clonal origin*. Cancer Res. 1996; 56(11): 2484-7.
7. Jones AS, et al. *Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma*. Cancer. 1995; 75(6): 1343-53.
8. Hong WK, et al. *Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med. 1990; 323(12): 795-801.
9. Tabor MP, et al. *Multiple head and neck tumors frequently originate from a single preneoplastic lesion*. Am J Pathol. 2002; 161(3): 1051-60.
10. Leong PP, et al. *Distinguishing second primary tumors from lung metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma*. J Natl Cancer Inst. 1998; 90(13): 972-7.
11. Moertel CG. *Incidence and Significance of Multiple Primary Malignant Neoplasms*. Ann N Y Acad Sci. 1964; 114: 886-95.
12. Epstein SS, Shaw HJ. *Multiple malignant neoplasms in the air and upper food passages*. Cancer. 1958; 11(2): 326-33.
13. Anantharaman D, et al. *Population attributable risk of tobacco and alcohol for upper aerodigestive tract cancer*. Oral Oncol. 2011; 47(8): 725-31.
14. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. *Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin*. Cancer. 1953; 6(5): 963-8.
15. Califano J, et al. *Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization*. Cancer Res. 1996; 56(11): 2488-92.
16. Braakhuis BJ, et al. *A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications*. Cancer Res. 2003; 63(8): 1727-30.
17. Lydiatt WM, et al. *Molecular support for field cancerization in the head and neck*. Cancer. 1998; 82(7): 1376-80.
18. Tabor MP, et al. *Persistence of genetically altered fields in head and neck cancer patients: biological and clinical implications*. Clin Cancer Res. 2001; 7(6): 1523-32.
19. Carey TE. *Field cancerization: are multiple primary cancers monoclonal or polyclonal?* Ann Med. 1996; 28(3): 183-8.

20. Califano J, et al. *Second esophageal tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma: an assessment of clonal relationships*. Clin Cancer Res. 1999; 5(7): 1862-7.
21. van Oijen MG, et al. *The origins of multiple squamous cell carcinomas in the aerodigestive tract*. Cancer. 2000; 88(4): 884-93.
22. Braakhuis BJ, et al. *Second primary tumors and field cancerization in oral and oropharyngeal cancer: molecular techniques provide new insights and definitions*. Head Neck. 2002; 24(2): 198-206.
23. Haughey BH, et al. *Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1992; 101(2 Pt 1): 105-12.
24. Barbone F, 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(3): 367-72.
25. Cianfriglia F, Di Gregorio DA, Manieri A. *Multiple primary tumours in patients with oral squamous cell carcinoma*. Oral Oncol. 1999; 35(2): 157-63.
26. Esposito ED, Bevilacqua L, Guadagno MT. *Multiple primary malignant neoplasm in patients with laryngeal carcinoma*. J Surg Oncol. 2000; 74(1): 83-6.
27. Erkal HS, et al. *Synchronous and metachronous squamous cell carcinomas of the head and neck mucosal sites*. J Clin Oncol. 2001; 19(5): 1358-62.
28. Leon X, et al. *Second neoplasm in patients with head and neck cancer*. Head Neck. 1999; 21(3): 204-10.
29. Rennemo E, Zatterstrom U, Boysen M. *Synchronous second primary tumors in 2,016 head and neck cancer patients: role of symptom-directed panendoscopy*. The Laryngoscope. 2011; 121(2): 304-9.
30. Leon X, et al. *Second primary tumors in head and neck cancer patients*. Acta Otolaryngol. 2002; 122(7): 765-78.
31. Jovanovic A, et al. *Second respiratory and upper digestive tract cancer following oral squamous cell carcinoma*. Eur J Cancer B Oral Oncol. 1994; 30B(4): 225-9.
32. Day GL, et al. *Second cancers following oral and pharyngeal cancers: role of tobacco and alcohol*. J Natl Cancer Inst. 1994; 86(2): 131-7.
33. Yamamoto E, et al. *Site specific dependency of second primary cancer in early stage head and neck squamous cell carcinoma*. Cancer. 2002; 94(7): 2007-14.
34. Laccourreye O, et al. *Metachronous second primary cancers after successful partial laryngectomy for invasive squamous cell carcinoma of the true vocal cord*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2002; 111(3 Pt 1): 204-9.
35. Lin K, et al. *Second primary malignancy of the aerodigestive tract in patients treated for cancer of the oral cavity and larynx*. Head Neck. 2005; 27(12): 1042-8.
36. Dikshit RP, et al. *Risk factors for the development of second primary tumors among men after laryngeal and hypopharyngeal carcinoma*. Cancer. 2005; 103(11): 2326-33.
37. Sjogren EV, et al. *Second malignant neoplasia in early (T1S-T1) glottic carcinoma*. Head Neck. 2006; 28(6): 501-7.
38. Rennemo E, Zatterstrom U, Boysen M. *Impact of second primary tumors on survival in head and neck cancer: an analysis of 2,063 cases*. The Laryngoscope. 2008; 118(8): 1350-6.

39. Hsu YB, et al. *Second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the tongue and larynx: an analysis of incidence, pattern, and outcome.* J Chin Med Assoc. 2008; 71(2): 86-91.
40. Vrabc DP. *Multiple primary malignancies of the upper aerodigestive system.* Ann Otol Rhinol Laryngol. 1979; 88(Pt 1): 846-54.
41. Wagenfeld DJ, et al. *Second primary respiratory tract malignancies in glottic carcinoma.* Cancer. 1980; 46(8): 1883-6.
42. Tepperman BS, Fitzpatrick PJ. *Second respiratory and upper digestive tract cancers after oral cancer.* Lancet. 1981; 2(8246): 547-9.
43. McDonald S, et al. *Second malignant tumors in patients with laryngeal carcinoma: diagnosis, treatment, and prevention.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989; 17(3): 457-65.
44. Panosetti E, et al. *Multiple synchronous and metachronous cancers of the upper aerodigestive tract: a nine-year study.* The Laryngoscope. 1989; 99(12): 1267-73.
45. Larson JT, Adams GL, Fattah HA. *Survival statistics for multiple primaries in head and neck cancer.* Otolaryngol Head Neck Surg. 1990; 103(1): 14-24.
46. Boysen M, Loven JO. *Second malignant neoplasms in patients with head and neck squamous cell carcinomas.* Acta Oncol. 1993; 32(3): 283-8.
47. 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.* The Laryngoscope. 1998; 108(2): 250-6.
48. Fujita M, et al. *Second malignant neoplasia in patients with T1 glottic cancer treated with radiation.* The Laryngoscope. 1998; 108(12): 1853-5.
49. Nikolaou AC, et al. *Second primary neoplasms in patients with laryngeal carcinoma.* The Laryngoscope. 2000; 110(1): 58-64.
50. Rafferty MA, O'Dwyer TP. *Secondary primary malignancies in head and neck squamous cell carcinoma.* J Laryngol Otol. 2001; 115(12): 988-91.
51. Khuri FR, 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(8): 823-9.
52. 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(6): 503-8.
53. Chuang SC, et al. *Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: A pooled analysis of 13 cancer registries.* Int J Cancer. 2008; 123(10): 2390-6.
54. Gao X, et al. *Second primary cancers in patients with laryngeal cancer: a population-based study.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 56(2): 427-35.
55. Hashibe M, et al. *Radiotherapy for oral cancer as a risk factor for second primary cancers.* Cancer Lett. 2005; 220(2): 185-95.
56. Rusthoven K, et al. *Use of external beam radiotherapy is associated with reduced incidence of second primary head and neck cancer: a SEER database analysis.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 71(1): 192-8.
57. Bhattacharyya N. *An assessment of risk factors for the development of a second primary malignancy in the head and neck.* Ear Nose Throat J. 2006; 85(2): 121-5.
58. Morris LG, et al. *Anatomic sites at elevated risk of second primary cancer after an index head and neck cancer.* Cancer Causes Control. 2011; 22(5): 671-9.

59. Begg CB, et al. *Methodology for evaluating the incidence of second primary cancers with application to smoking-related cancers from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program*. Am J Epidemiol. 1995; 142(6): 653-65.
60. Morris LG, et al. *Second primary cancers after an index head and neck cancer: subsite-specific trends in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer*. J Clin Oncol. 2011; 29(6): 739-46.
61. Vaamonde P, et al. *Second primary malignancies in patients with cancer of the head and neck*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2003; 129(1): 65-70.
62. Liao CT, et al. *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(8): 811-9.
63. Leon X, et al. *Risk of third and fourth tumors in patients with head and neck cancer*. Head Neck. 2010; 32(11): 1467-72.
64. León X, et al. *Second, third, and fourth head and neck tumors. A progressive decrease in survival*. Head Neck. In press.
65. SEER Research Data Record Description. Case Diagnosed in 1973-2008. 2011. Acceso Noviembre 2011; Disponible en: <http://seer.cancer.gov/manuals/TextData.FileDescription.pdf>.
66. Harlan LC, Hankey BF. *The surveillance, epidemiology, and end-results program database as a resource for conducting descriptive epidemiologic and clinical studies*. J Clin Oncol. 2003; 21(12): 2232-3.
67. Fritz AG. *International classification of diseases for oncology : ICD-O*. 3rd ed. 2000. Geneva: World Health Organization. vii, 240 p.
68. Ferlay J, et al. *GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence an Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No.10*. Lyon, 2010; Acceso Noviembre 2011; Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
69. Sturgis EM, Cinciripini PM. *Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers?* Cancer. 2007; 110(7): 1429-35.
70. Cooper JS, et al. *Second malignancies in patients who have head and neck cancer: incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989; 17(3): 449-56.
71. 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(7): 615-25.
72. Albright JT, et al. *Second malignant neoplasms in patients under 40 years of age with laryngeal cancer*. The Laryngoscope. 2001; 111(4 Pt 1): 563-7.
73. Cloos J, et al. *Mutagen sensitivity as a biomarker for second primary tumors after head and neck squamous cell carcinoma*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000; 9(7): 713-7.
74. Wu X, et al. *Serum levels of insulin growth factor (IGF-I) and IGF-binding protein predict risk of second primary tumors in patients with head and neck cancer*. Clin Cancer Res. 2004; 10(12 Pt 1): 3988-95.
75. Gal TJ, et al. *DNA repair gene polymorphisms and risk of second primary neoplasms and mortality in oral cancer patients*. The Laryngoscope. 2005; 115(12): 2221-31.
76. Hiyama T, et al. *Second primary cancer following laryngeal cancer with special reference to smoking habits*. Jpn J Cancer Res. 1992; 83(4): 334-9.

77. Moore C. *Smoking and cancer of the mouth, pharynx, and larynx*. *Jama*. 1965; 191(4): 283-6.
78. Moore C. *Cigarette smoking and cancer of the mouth, pharynx, and larynx. A continuing study*. *Jama*. 1971; 218(4): 553-8.
79. Wynder EL, et al. *Epidemiologic investigation of multiple primary cancer of the upper alimentary and respiratory tracts. I. A retrospective study*. *Cancer*. 1969; 24(4): 730-9.
80. Do KA, et al. *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(12): 2837-42.
81. Do KA, et al. *Second primary tumors in patients with upper aerodigestive tract cancers: joint effects of smoking and alcohol (United States)*. *Cancer Causes Control*. 2003; 14(2): 131-8.
82. Castigliano SG. *Influence of continued smoking on the incidence of second primary cancers involving mouth, pharynx, and larynx*. *J Am Dent Assoc*. 1968; 77(3): 580-5.
83. Tomek MS, McGuirt WF. *Second head and neck cancers and tobacco usage*. *Am J Otolaryngol*. 2003; 24(1): 24-7.
84. Schottenfeld D, Gantt RC, Wyner 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(2): 277-93.
85. Leon X, et al. *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*. *Cancer Causes Control*. 2009; 20(5): 645-52.
86. Leon X, et al. *Prevalence of tobacco and alcohol use following treatment in patients with head and neck squamous carcinoma: a cross-sectional study*. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2002; 53(10): 764-70.
87. Hsu TC, et al. *Sensitivity to genotoxic effects of bleomycin in humans: possible relationship to environmental carcinogenesis*. *Int J Cancer*. 1989; 43(3): 403-9.
88. Cloos J, et al. *Genetic susceptibility to head and neck squamous cell carcinoma*. *J Natl Cancer Inst*. 1996; 88(8): 530-5.
89. Cloos J, et al. *Inherited susceptibility to bleomycin-induced chromatid breaks in cultured peripheral blood lymphocytes*. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91(13): 1125-30.
90. 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(22): 1773-5.
91. Gallo O, et al. *p53 oncoprotein overexpression correlates with mutagen-induced chromosome fragility in head and neck cancer patients with multiple malignancies*. *Br J Cancer*. 1995; 71(5): 1008-12.
92. Shin DM, et al. *p53 expressions: predicting recurrence and second primary tumors in head and neck squamous cell carcinoma*. *J Natl Cancer Inst*. 1996; 88(8): 519-29.
93. Gallo O, Bianchi S. *p53 expression: a potential biomarker for risk of multiple primary malignancies in the upper aerodigestive tract*. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1995; 31B(1): 53-7.
94. Homann N, 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(2): 290-6.

95. Waridel F, et al. *Field cancerisation and polyclonal p53 mutation in the upper aero-digestive tract*. *Oncogene*. 1997; 14(2): 163-9.
96. Escher A, et al. *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*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009; 266(4): 547-51.
97. Farhadieh RD, et al. *Mutant p53 and cyclin A1 protein expression in primary laryngeal squamous cell carcinomas do not correlate to second primary tumours of the head and neck*. *ANZ J Surg*. 2009; 79(1-2): 48-54.
98. Bongers V, 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(4): 503-10.
99. Renehan AG, et al. *Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis*. *Lancet*. 2004; 363(9418): 1346-53.
100. Wu X, et al. *Joint effect of mutagen sensitivity and insulin-like growth factors in predicting the risk of developing secondary primary tumors and tumor recurrence in patients with head and neck cancer*. *Clin Cancer Res*. 2006; 12(23): 7194-201.
101. Jefferies S, et al. *No germline mutations in CDKN2A (p16) in patients with squamous cell cancer of the head and neck and second primary tumours*. *Br J Cancer*. 2001; 85(9): 1383-6.
102. Jefferies S, et al. *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(5): 455-61.
103. An J, et al. *Potentially functional single nucleotide polymorphisms in the core nucleotide excision repair genes and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16(8): 1633-8.
104. Zafereo ME, et al. *Nucleotide excision repair core gene polymorphisms and risk of second primary malignancy in patients with index squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Carcinogenesis*. 2009; 30(6): 997-1002.
105. Sturgis EM, et al. *Polymorphisms of DNA repair gene XRCC1 in squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Carcinogenesis*. 1999; 20(11): 2125-9.
106. Shen H, et al. *A variant of the DNA repair gene XRCC3 and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck: a case-control analysis*. *Int J Cancer*. 2002; 99(6): 869-72.
107. Hashibe M, et al. *Meta- and pooled analyses of GSTM1, GSTT1, GSTP1, and CYP1A1 genotypes and risk of head and neck cancer*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003; 12(12): 1509-17.
108. Zafereo ME, et al. *Glutathione S-transferase polymorphisms and risk of second primary malignancy after index squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2009; 2(5): 432-9.
109. Li F, et al. *p73 G4C14-to-A4T14 polymorphism and risk of second primary malignancy after index squamous cell carcinoma of head and neck*. *Int J Cancer*. 2009; 125(11): 2660-5.
110. Li G, et al. *Genetic polymorphisms of p21 are associated with risk of squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Carcinogenesis*. 2005; 26(9): 1596-602.
111. Lei D, et al. *Genetic polymorphisms of p21 and risk of second primary malignancy in patients with index squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Carcinogenesis*. 2010; 31(2): 222-7.

112. You M, et al. *Fine mapping of chromosome 6q23-25 region in familial lung cancer families reveals RGS17 as a likely candidate gene.* Clin Cancer Res. 2009; 15(8): 2666-74.
113. Wang J, et al. *Genetic variations in regulator of G-protein signaling genes as susceptibility loci for second primary tumor/recurrence in head and neck squamous cell carcinoma.* Carcinogenesis. 2010; 31(10): 1755-61.
114. Zhang X, et al. *MicroRNA-related genetic variations as predictors for risk of second primary tumor and/or recurrence in patients with early-stage head and neck cancer.* Carcinogenesis. 2010; 31(12): 2118-23.
115. Li F, et al. *Association of p53 codon 72 polymorphism with risk of second primary malignancy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck.* Cancer. 2010; 116(10): 2350-9.
116. Zhang Y, et al. *Genetic variants of the p53 and p73 genes jointly increase risk of second primary malignancies in patients after index squamous cell carcinoma of the head and neck.* Cancer. 2012; 118(2): 485-92.
117. Zhang Y, et al. *p14ARF genetic polymorphisms and susceptibility to second primary malignancy in patients with index squamous cell carcinoma of the head and neck.* Cancer. 2011; 117(6): 1227-35.
118. Poi MJ, et al. *Somatic INK4a-ARF locus mutations: a significant mechanism of gene inactivation in squamous cell carcinomas of the head and neck.* Mol Carcinog. 2001; 30(1): 26-36.
119. Zhang Z, et al. *Polymorphisms of FAS and FAS ligand genes involved in the death pathway and risk and progression of squamous cell carcinoma of the head and neck.* Clin Cancer Res. 2006; 12(18): 5596-602.
120. Lei D, et al. *FAS and FASLG genetic variants and risk for second primary malignancy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010; 19(6): 1484-91.
121. Azad AK, et al. *Genetic sequence variants and the development of secondary primary cancers in patients with head and neck cancers.* Cancer. 2011.
122. Liu Z, et al. *Polymorphisms of the DNMT3B gene and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck: a case-control study.* Cancer Lett. 2008; 268(1): 158-65.
123. Wu X, et al. *Novel susceptibility loci for second primary tumors/recurrence in head and neck cancer patients: large-scale evaluation of genetic variants.* Cancer Prev Res (Phila). 2009; 2(7): 617-24.
124. Rice DH, Spiro RH. *Current concepts in head & neck cancer.* 1989. Atlanta, Ga.: American Cancer Society. 141 p.
125. Benner SE, et al. *Prevention of second primary tumors with isotretinoin in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: long-term follow-up.* J Natl Cancer Inst. 1994; 86(2): 140-1.
126. Bolla M, et al. *Prevention of second primary tumours with etretinate in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. Results of a multicentric double-blind randomised study.* Eur J Cancer. 1994; 30A(6): 767-72.
127. van Zandwijk N, et al. *EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer. For the European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck and Lung Cancer Cooperative Groups.* J Natl Cancer Inst. 2000; 92(12): 977-86.

128. Bairati I, et al. *A randomized trial of antioxidant vitamins to prevent second primary cancers in head and neck cancer patients.* J Natl Cancer Inst. 2005; 97(7): 481-8.
129. Meyer F, et al. *Interaction between antioxidant vitamin supplementation and cigarette smoking during radiation therapy in relation to long-term effects on recurrence and mortality: a randomized trial among head and neck cancer patients.* Int J Cancer. 2008; 122(7): 1679-83.
130. Khuri FR, et al. *Randomized phase III trial of low-dose isotretinoin for prevention of second primary tumors in stage I and II head and neck cancer patients.* J Natl Cancer Inst. 2006; 98(7): 441-50.
131. Perry CF, et al. *Chemoprevention of head and neck cancer with retinoids: a negative result.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2005; 131(3): 198-203.
132. Chiesa F, et al. *Randomized trial of fenretinide (4-HPR) to prevent recurrences, new localizations and carcinomas in patients operated on for oral leukoplakia: long-term results.* Int J Cancer. 2005; 115(4): 625-9.

ANEXO

Supervivencia libre de 2º tumor y tumores sucesivos en función de la existencia de antecedentes oncológicos previos al diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello.

TABLA 1. Supervivencia libre de 2º tumor y tumores sucesivos para los pacientes sin antecedentes oncológicos.

	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
2º tumor	81.8% (0.4)	67.1% (0.7)	56.3% (0.9)	47.9% (1.1)	40.4% (1.5)
3º tumor	74.0% (0.8)	58.1% (1.3)	45.0% (1.9)	36.8% (2.6)	24.0% (5.6)
4º tumor	68.1% (1.4)	45.8% (2.4)	30.9% (3.5)	21.2% (4.4)	
5º tumor	58.3 % (3.6)	32.6% (6.1)	19.6% (4.4)		
6º tumor	56.6 % (7.4)	14.2% (11.2)			
7º tumor	10.0% (9.0)				

TABLA 2. Supervivencia libre de 2º tumor y tumores sucesivos para los pacientes con antecedentes oncológicos.

	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
2º tumor	74.2% (0.6)	57.3% (1.0)	45.2% (1.5)	38.2% (2.4)	35.3% (3.4)
3º tumor	68.8% (1.8)	48.5% (3.1)	33.4% (5.2)	24.0% (7.0)	
4º tumor	68.3% (4.6)	43.7% (9.2)	17.5% (13.5)		
5º tumor	60.5 % (13.5)	40.3% (18.8)	0% (0)		
6º tumor	43.8 % (22.6)	0% (0)			
7º tumor	50.5% (35.4)				

Supervivencia libre de enfermedad en función del sexo.

TABLA 3. Supervivencia libre de 2º tumor y tumores sucesivos para los pacientes de sexo masculino.

	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
2º tumor	80.4% (0.5)	65.9% (0.8)	55.1% (1.1)	44.1% (1.4)	38.8% (1.8)
3º tumor	72.4% (1.0)	55.2% (1.5)	43.8% (2.2)	32.8% (3.8)	
4º tumor	67.6% (1.6)	43.4% (2.8)	30.2% (4.0)		
5º tumor	53.6% (4.5)	24.5% (8.2)	8.2 (7.2)		
6º tumor	56.1% (9.0)	0% (0)			
7º tumor	16.5% (10.1)				

TABLA 4. Supervivencia libre de 2º tumor y tumores sucesivos para los pacientes de sexo femenino.

	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
2º tumor	81.7% (0.4)	68.3% (0.6)	57.2% (0.8)	49.4% (1.0)	43.4% (1.2)
3º tumor	74.9% (0.9)	55.3% (1.4)	43.6% (1.9)	36.6% (2.6)	
4º tumor	69.3% (2.4)	51.0% (4.0)	31.4% (6.2)		
5º tumor	67.3% (5.5)	44.3% (8.5)			
6º tumor	52.9% (12.0)				
7º tumor	45.7% (17.8)				

Supervivencia libre de enfermedad en función de la localización del tumor índice.

TABLA 5. Supervivencia libre de 2º tumor y tumores sucesivos para los pacientes con el tumor índice localizado en la cavidad oral.

	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
2º tumor	80.5% (0.4)	65.0% (0.6)	53.6% (0.8)	45.4% (1.0)	39.9% (1.3)
3º tumor	70.7% (0.7)	51.8% (1.1)	39.3% (1.6)	30.0% (2.3)	
4º tumor	63.1% (2.0)	43.0% (3.3)	26.1% (4.8)		
5º tumor	53.8% (4.6)	25.2% (6.9)			
6º tumor	57.7% (8.2)				
7º tumor	9.9% (8.8)				

TABLA 6. Supervivencia libre de 2º tumor y tumores sucesivos para los pacientes con el tumor índice localizado en la orofaringe.

	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
2º tumor	83.2% (0.4)	70.9% (0.6)	59.1% (1.0)	51.8% (1.3)	44.7% (1.8)
3º tumor	74.1% (1.4)	57.6% (2.3)	45.1% (3.4)	34.9% (4.9)	
4º tumor	69.6% (4.3)	38.8% (7.3)	31.1% (9.1)		
5º tumor	73.3% (7.8)	73.3% (7.8)	36.7% (26.2)		
6º tumor	0% (0.0)				
7º tumor	0% (0.0)				

TABLA 7. Supervivencia libre de 2º tumor y tumores sucesivos para los pacientes con el tumor índice localizado en la hipofaringe.

	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
2º tumor	75.8% (0.7)	57.5% (1.1)	43.7% (1.5)	36.4% (1.9)	32.3% (2.4)
3º tumor	70.7% (2.2)	56.1% (3.4)	47.3% (5.0)		
4º tumor	65.1% (6.6)	54.0% (9.2)	45.0% (11.2)		
5º tumor	46.7% (22.0)				
6º tumor	0.0% (0)				
7º tumor	50% (35.4)				

TABLA 8. Supervivencia libre de 2º tumor y tumores sucesivos para los pacientes con el tumor índice localizado en la laringe.

	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
2º tumor	81.8% (0.4)	69.0% (0.5)	58.2% (0.7)	48.4% (0.9)	41.6% (1.1)
3º tumor	76.2% (0.7)	60.5% (1.1)	49.1% (1.6)	38.5% (2.6)	
4º tumor	74.5% (2.0)	50.2% (3.8)	33.8% (6.8)		
5º tumor	64.5% (6.6)	36.6% (12.4)			
6º tumor	70.0% (13.2)				
7º tumor	66.7% (27.2)				

Supervivencia libre de enfermedad en función de la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico del tumor índice.

TABLA 9. Supervivencia libre de 2º tumor y tumores sucesivos para los pacientes con edad inferior a 50 años.

	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
2º tumor	88.5% (0.6)	77.9% (1.0)	67.9% (1.4)	58.1% (1.9)	49.8% (2.4)
3º tumor	74.2% (1.6)	54.4% (2.5)	37.2% (3.4)	28.74% (4.1)	
4º tumor	64.3% (2.6)	40.8% (4.2)	23.5% (7.5)		
5º tumor	61.0% (5.9)	25.7% (9.6)			
6º tumor	65.8% (10.4)				
7º tumor	16.4% (14.7)				

TABLA 10. Supervivencia libre de 2º tumor y tumores sucesivos para los pacientes con edad entre 50 a 70 años.

	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
2º tumor	77.9% (0.7)	62.2% (1.0)	48.5% (1.3)	40.6% (1.6)	39.2% (1.8)
3º tumor	73.1% (1.1)	58.6% (1.7)	48.9% (2.6)	39.3% (4.0)	
4º tumor	69.1% (1.8)	46.3% (3.1)	31.3% (4.1)		
5º tumor	55.7% (4.9)	38.8% (7.3)			
6º tumor	41.6% (10.8)				
7º tumor	15.7% (13.1)				

TABLA 11. Supervivencia libre de 2º tumor y tumores sucesivos para los pacientes con edad superior a los 70 años.

	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
2º tumor	76.5% (1.0)	61.5% (1.7)	49.2% (2.6)	44.6% (3.7)	
3º tumor	74.3% (1.7)	62.7% (2.9)	54.6% (4.7)		
4º tumor	71.0% (3.2)	52.8% (5.8)	34.4% (11.2)		
5º tumor	62.8% (8.4)	39.9% (11.9)			
6º tumor	71.5% (11.3)				
7º tumor	41.7% (22..2)				