

**SEGUNDA NEOPLASIA EN CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO.  
INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO**

**M<sup>a</sup> del PRADO VENEGAS PIZARRO  
BARCELONA, MAYO 2004**

## **INTRODUCCIÓN**

## **NEOPLASIAS DE CABEZA Y CUELLO**

### **1. INCIDENCIA**

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

En la literatura se han descrito diferencias epidemiológicas en la incidencia de aparición de estos tumores entre distintas áreas geográficas. Estas diferencias se pueden observar entre países y entre diferentes áreas de un mismo país. Uno de los factores que justificaría estas diferencias serían los diferentes consumos de tabaco y alcohol descritos entre países y/o distintas áreas de un mismo país<sup>166</sup>.

Nuestro país presenta una incidencia elevada de neoplasias de cabeza y cuello, tal como corresponde a los países del sur de Europa. De los registros poblacionales existentes el más inmediato es el registro de Tarragona, que señala la existencia de una incidencia media de neoplasias cabeza y cuello en el sexo masculino de 22,9 casos/ 100.000 habitantes / año, en tanto que la incidencia de este tipo de tumores en el sexo femenino fue muy inferior, de 1,2 casos/100.000 habitantes / año<sup>22</sup>.

En el norte de España, en el registro del País Vasco se aprecia un incremento significativo de la incidencia de neoplasias de cabeza y cuello, con una incidencia

media de 42,5 casos / 100.000 habitantes / año para el sexo masculino y de 2,5 casos/100.000 habitantes / año para el femenino <sup>22</sup>.

Es posible que las diferencias existentes en la incidencia de aparición de los carcinomas de cabeza y cuello sea debida, entre otros factores, a las diferencias en el consumo de los tóxicos como el tabaco y el alcohol entre las diferentes regiones.

Por otra parte, la marcada diferencia en la incidencia en función del sexo estaría justificada por los diferentes niveles en el uso de tóxicos entre hombres y mujeres que ha existido en nuestro país.

## **2. ETIOPATOGENESIS**

Los mecanismos involucrados en la patogénesis del cáncer de cabeza y cuello son poco conocidos. Diversas investigaciones han sugerido que diferentes factores ambientales jugarían un papel importante en el desarrollo de la mayoría de neoplasias del organismo. Adicionalmente existiría una susceptibilidad individual a sufrir cambios malignos a nivel de los tejidos del organismo que podrían favorecer el desarrollo de los tumores.

Múltiples estudios epidemiológicos<sup>13,18,20,39,46,61,120,161,162,173,197,204,206</sup> han establecido al tabaco y al alcohol como los principales carcinógenos químicos ambientales implicados en la aparición de neoplasias malignas a nivel del eje aerodigestivo. Más del 75% de los individuos que desarrollan un cáncer a dicho nivel han consumido estas sustancias durante un largo período de su vida<sup>12,30,31,39,131</sup>.

## **2.1 TABACO**

### **a) Aspectos históricos**

El tabaco es una planta solanácea perteneciente al género *Nicotiana* como el tomate y la berenjena. Existen más de 65 especies diferentes de tabaco. La especie prototipo es la especie *Tabacum* y las variedades más utilizadas son: *Havanensis*, *Brasiliensis*, *Virginia* y *Purpúrea*. Aunque se considera dicha planta procedente de América, algunos estudiosos de botánica aseguran que era una planta ya conocida en Asia y África con anterioridad al descubrimiento del Nuevo Mundo.

En Europa el consumo de tabaco fue introducido hace más de 500 años por los marineros de Cristóbal Colón, a su vuelta del Nuevo Mundo, que aprendieron su uso de los nativos americanos que utilizaban la planta del tabaco tanto por motivos religiosos como por sus propiedades medicinales. Desde España pasó a Portugal y más tarde a Inglaterra. Finalmente, el consumo de tabaco se extendió por toda Europa a partir del siglo XVI, con diferentes formas de uso: fumado en pipa o en forma lenta de puro, masticado o aspirado en forma de rapé. Su uso se difundió de forma lenta pero progresiva, hasta finales del siglo XIX, cuando con el invento de la máquina de confeccionar cigarrillos se extendió rápidamente a todo el mundo. El consumo per cápita de tabaco en los Estados Unidos aumentó de 54 cigarrillos/año durante el año 1900 a un máximo de 4.345 cigarrillos/año durante el año 1963, siendo el perfil de incremento equiparable en otros países desarrollados<sup>34</sup>. Durante este periodo se han producido breves intervalos de estancamiento en el consumo debido a guerras (Segunda Guerra Mundial), crisis

económicas (Gran Depresión de 1929), informes científicos que cuestionaban el uso del tabaco o el incremento de impuestos gravando su consumo<sup>34</sup>.

El primer artículo que puso de manifiesto los efectos adversos del consumo de tabaco fue publicado en 1859. En él se describía la relación entre dicho hábito y la aparición de carcinomas de cavidad oral<sup>134</sup>. Con la extensión del consumo aumentaron las sospechas que asociaban al tabaco con la aparición de diferentes enfermedades, mostrando a éste como factor etiológico de las mismas.

A principios de los años 30, un médico internista, el Dr. Lickint, realizó los primeros estudios epidemiológicos en los que estableció una clara relación entre el consumo de tabaco y la aparición de cáncer a partir de la observación de un incremento en la incidencia de aparición de carcinomas bronquiales en los trabajadores de una fábrica de tabaco en Dresden, Alemania<sup>179</sup>.

Posteriormente han sido múltiples los estudios que han establecido la relación existente entre el consumo de tabaco y la aparición de neoplasias del tracto aerodigestivo. Entre estos estudios, cabe destacar el realizado de forma prospectiva y lineal, iniciado por Dorn y publicado por Kahn<sup>101</sup> en 1966, donde la mortalidad por cáncer de laringe entre los veteranos de USA fue de 15/100.000 personas/año para los individuos que fumaban 40 o más cigarrillos al día; 10/100.000 personas/año para los que fumaban entre 21 y 39 cigarrillos al día; 5,4/100.000 personas/año para los que fumaban de 10 a 20 cigarrillos al día; 3/100.000 personas/año entre los que fumaban de 1 a 9 cigarrillos al día y 0,6/100.000 personas/año para los no fumadores o fumadores ocasionales.

Hirayama y cols <sup>82</sup> publicaron un estudio en 1976 realizado en Japón a partir de 122.461 varones y 142.857 mujeres de 39 o más años, con un periodo mínimo de seguimiento de 9 años. Los resultados del estudio mostraron que entre los varones que iniciaron su tabaquismo en la adolescencia y siguieron fumando hasta el estudio, el riesgo relativo de morir por cáncer de laringe fue 17 veces superior respecto al de los no fumadores, mientras que el riesgo relativo para las mujeres que empezaron a fumar en la adolescencia fue de 3,6 , menor que el encontrado en la población masculina.

Silverman y cols <sup>188</sup> en un estudio realizado sobre 174 pacientes en 1972, establecieron una clara relación entre los carcinomas desarrollados en la cavidad oral y el consumo de tabaco. El 80% de este tipo de tumores aparecía en pacientes con antecedentes en el uso de tabaco.

Wynder y cols <sup>220</sup> demostraron que tanto el tiempo como la cantidad de tabaco consumida por un paciente, mostraban una relación lineal con la incidencia de aparición de tumores, existiendo una relación dosis-dependiente entre el consumo de tabaco y la aparición de carcinomas de cabeza y cuello.

La tabla de la siguiente página muestra las conclusiones obtenidas en diferentes estudios realizados de forma prospectiva, en los que se aprecia un incremento en el riesgo de aparición de carcinomas de cabeza y cuello en diferentes localizaciones asociado al uso del tabaco. La laringe constituyó la localización donde el riesgo de desarrollar carcinomas fue superior.

Población en estudio (tiempo seguimiento)	Localización Neoplasia			
	Pulmón	Orofaringe	Laringe	Esófago
Estudio Prevención Cáncer II (U.S.A.) (1982-1994) <sup>182</sup> RR (IC95% RR) Nº muertes	5,1 (4,0-6,6) 88	4,0 (1,5-10,3) 6	10,3 (2,6-41) 4	1,8 (0,9-3,7) 9
Cohorte población Suecia (1963-1979) <sup>24</sup> RR Nº muertes	7,6 11			
Estudio Prevención Cáncer I (U.S.A.) (1959-1972) <sup>182</sup> RR (IC95% RR) Nº muertes	2,1 (1,6-2,7) 73	7,9 (5,1-11,7) 26	10 (4-20,6) 7	3,6 (2,2-5,6) 20
Estudio veteranos U.S.A. (1954-1969) <sub>101,171</sub> RR Nº muertes	1,7 41	4,1 9	10,3 6	5,3 12

(RR : Riesgo Relativo)

Con la publicación en 1962 del primer informe del “Royal College of Physicians of London” y en 1964 del “Surgeon General “ de Estados Unidos quedó establecido el papel del tabaco en la etiología de un grupo muy amplio de enfermedades, entre ellas las neoplasias del eje aerodigestivo <sup>158</sup> .



## **b) Composición del tabaco**

En el humo del tabaco se han descrito más de 4.000 sustancias químicas diferentes. Además de la nicotina y el monóxido de carbono aparecen otros miles de productos químicos, entre los que cabe destacar los hidrocarburos aromáticos policíclicos (grupo al que pertenece el benzopireno), las nitrosaminas, las aminas aromáticas, el benceno y el cloruro de vinilo, además de numerosos gases y partículas irritantes, derivados nitrogenados, amoníaco, etc.

De las sustancias presentes en el humo del tabaco, algunas se presentan en fase de partículas, básicamente el alquitrán y la nicotina, y otras en fase gaseosa, como el monóxido de carbono.

La **Nicotina** es un alcaloide volátil, muy alcalino, que da el olor característico al tabaco. Es incolora, pero en contacto con el aire adquiere color marrón. Se trata de una sustancia muy tóxica: la inyección intravenosa de 50 mg de nicotina pura en un hombre de peso normal es capaz de producirle la muerte <sup>158,182</sup>.

La nicotina se absorbe por las mucosas con las que se pone en contacto el humo. Si no se realiza una inhalación muy profunda, se absorbe poca cantidad (alrededor de un 10%) a menos que se fume puros o en pipa. Si se produce una aspiración profunda, el humo penetra hasta los bronquios, el esófago y estómago, absorbiéndose entonces un 90% de la nicotina presente en el humo. La facilidad de absorción por la boca de la nicotina contenida en el humo del puro o la pipa se debe a que el humo en estas formas de tabaco es más alcalino, lo que facilita mucho la absorción. Como consecuencia, el fumador no necesita "tragarse el humo" para conseguir una concentración suficiente de nicotina en sangre.

Una vez absorbida la nicotina pasa a la sangre y se distribuye por el organismo alcanzando el cerebro a los 7-10 segundos. Los centros diencefálicos son los más sensibles a su acción y los determinantes de la dependencia tabáquica y de la insatisfacción o incomodidad que sufre el fumador habitual al reducirse la concentración de nicotina en sangre (síndrome de abstinencia).

La nicotina se metaboliza en el hígado y se elimina por el riñón en proporción directa a su concentración en sangre y a la acidez de la orina. La cotinina es una sustancia que se produce al metabolizarse la nicotina y su determinación en orina permite conocer la cantidad de nicotina en sangre.

Entre otros muchos efectos se ha descrito que la nicotina estaría implicada en la estimulación del sistema nervioso, produciendo una excitación seguida de depresión. Además, estimula el sistema nervioso vegetativo produciendo una vasoconstricción generalizada, un aumento de la contractibilidad cardíaca, el estímulo de la respiración, un aumento de la motilidad intestinal, la relajación de la musculatura esquelética, etc <sup>34</sup>.

En cuanto a la aparición y desarrollo de los tumores malignos relacionados con el tabaco, Wrigth y cols <sup>218</sup> describieron que la nicotina cuenta con la capacidad de inhibir la apoptosis celular después de la lesión del del ADN, lo que facilitaría la inestabilidad genética a nivel celular y la consiguiente formación de carcinomas.

El **Monóxido de carbono** (CO) es un gas incoloro, muy tóxico, que se produce al quemarse el tabaco y el papel que envuelve el cigarrillo. Constituye el 3-6% de la fase gaseosa del humo, variando su concentración según el nivel de oxígeno en el ambiente.

El CO pasa a la sangre a través del alvéolo pulmonar, dependiendo de su concentración en el aire inspirado. El CO tiene una mayor afinidad (200 veces más) por la hemoglobina que el oxígeno, de tal manera que desplaza a éste formando carboxihemoglobina y dificultando el transporte de oxígeno a los tejidos.

En la sangre de una persona que no fuma puede encontrarse un 2% de carboxihemoglobina, mientras que el en fumador crónico la carboxihemoglobina suele oscilar del 8-14%, considerándose un nivel tóxico a partir del 18% <sup>34</sup>.

Los efectos de la carboxihemoglobina en el organismo se deben, fundamentalmente, a la asfixia de los tejidos por la falta de oxígeno.

Se denominan **Alquitranes** a un conjunto de hidrocarburos aromáticos policíclicos con poder cancerígeno (hidrocarburos policíclicos, betanaftilaminas, etc.) y de sustancias irritantes (acroleína, óxido nítrico, bióxido de nitrógeno, etc.). Estos componentes son los responsables de la patología pulmonar obstructiva, del cáncer de pulmón, del cáncer de cabeza y cuello, y de otros cánceres.

El carcinógeno más importante es el **alfabenzopireno**. En ambientes no contaminados, la concentración de esta sustancia es unos 100 microgramos / 1.000 cm<sup>3</sup>, en tanto que en lugares cargados de humo de tabaco alcanza los 2.300 microgramos/1.000 cm<sup>3</sup>. Se ha observado que esta sustancia al ser absorbida en ciertos tejidos sufre unas transformaciones que dan lugar a la

aparición de metabolitos con capacidad de unirse al ADN. De esta manera pueden dar lugar a errores en la replicación, lo que determinaría la aparición de mutaciones que podrían representar el inicio de un proceso de transformación neoplásica<sup>205</sup>.

El efecto carcinogénico de estas sustancias contenidas en el del tabaco se induce sobre aquellos tejidos directamente expuestos al humo, como son las mucosas de las vías aerodigestivas. Sin embargo, también existen otros órganos que sufren dicho efecto en base a la absorción y el metabolismo de sus diferentes componentes, así como de factores de susceptibilidad individual. Por ejemplo, los carcinógenos del humo del cigarrillo además de ser inhalados se disuelven en la saliva, llegando con ella al intestino donde son absorbidos, pasando a través del hígado a la circulación sistémica.

Las sustancias irritantes como los fenoles, el ácido fórmico y las acroleínas, actúan sobre los cilios que bordean la superficie libre de las células de las vías respiratorias dificultando su acción de limpieza de las partículas y microorganismos que penetran con el aire inspirado. Además, aumentan la cantidad de mucosidad producida por estas células. Estas sustancias serían las responsables de la patología inflamatoria crónica producida por el tabaco sobre el tracto respiratorio.

### c) Efectos del tabaco

El humo del tabaco es capaz de inducir la aparición de carcinomas de cabeza y cuello. Este efecto se ha relacionado especialmente con el humo de cigarrillo negro, sobre todo si no lleva filtro. Esto se debe a que este tipo de cigarrillos posee un contenido mucho mayor de residuos alcalinos alquitranados, siendo más irritante incluso cuando la inhalación es menos profunda. Además, las partículas micelares del tabaco negro, en las que residen los carcinógenos, son de mayor tamaño, por lo que precipitan en los planos iniciales del tracto aerodigestivo, haciéndolo principalmente a nivel de la orofaringe y la supraglotis. En términos generales, la acción del humo del tabaco se ha descrito, básicamente, a dos niveles:

**Directo.** A nivel local, induciendo cambios inflamatorios crónicos en el epitelio de las superficies mucosas del tracto aerodigestivo, y mutaciones potencialmente carcinogénicas en las mismas. La acción carcinogénica de la mayoría de las sustancias que componen el tabaco ha sido comprobada en experimentación animal.

**Indirecto.** Alterando respuestas fisiológicas en los diferentes sistemas del organismo.

Entre los efectos más importantes ocasionados por el tabaco en los diferentes sistemas del organismo destacan:

### **Sistema Neuro-endocrinológico.**

Los efectos a este nivel son debidos básicamente a la nicotina y al monóxido de carbono. La nicotina se ha relacionado con un aumento de la secreción diurna de cortisol, pudiendo actuar como inductor de arritmias cardíacas y hiperglucemias transitorias. A nivel del sistema nervioso central actuaría estimulando los centros respiratorios, vasomotores y de la formación reticular, pudiendo originar temblores, convulsiones y desincronizaciones en el electroencefalograma. En el sistema nervioso autónomo actúa liberando catecolaminas adrenales, lo que origina un gran número de efectos periféricos (principalmente cardiovasculares) <sup>93</sup>.

El monóxido de carbono ejerce efectos sobre el sistema nervioso central caracterizados por ser dosis-dependiente: déficits de la agilidad mental, cefalalgias, alteraciones de la conducta psicomotriz, etc <sup>31</sup>.

### **Sistema cardiovascular.**

Hoy en día está completamente establecido que el tabaco constituye un factor de riesgo cardiovascular de primer orden aumentando la aparición de arteriosclerosis, la morbimortalidad por cardiopatía coronaria, la enfermedad arterial periférica y la enfermedad cerebrovascular <sup>31,34,93</sup>. Se acepta que los efectos patológicos del tabaco sobre el aparato cardiovascular se deben fundamentalmente a las acciones

de la nicotina y del monóxido de carbono (CO), aunque otros componentes como el cadmio, zinc, cromo, dióxido de carbono, etc., también se han visto implicados.

### **Sistema Respiratorio.**

Un 15-20% de los fumadores desarrollaran una bronquitis crónica. De los pacientes diagnosticados de esta enfermedad el 80-90% son o han sido fumadores en algún período de su vida <sup>93</sup>. La inhalación crónica y repetida del humo del tabaco produce diversos efectos sobre el aparato respiratorio, pero se ha implicado principalmente en la afectación del aclaramiento mucociliar, provocando alteraciones en la calidad (viscosidad) y cantidad del moco, la destrucción de las células ciliadas y en la coordinación del movimiento ciliar e induciendo a procesos repetidos de rinitis, sinusitis y bronquitis.

### **Sistema hematopoyético y hemostático.**

Numerosos trabajos <sup>31,34,66,93</sup> apoyan la hipótesis de que los fumadores, incluso los que no presentan alteraciones respiratorias evidentes, tienen una hipoxemia relacionada con la combinación del monóxido de carbono con la hemoglobina, agravada en caso de afectación pulmonar crónica, lo que originaría un aumento del número de eritrocitos (poliglobulia) y de la cifra de hematocrito. Por otra parte, se ha demostrado que los fumadores tienen un número de leucocitos aumentado (granulocitos, linfocitos y monocitos), sin anomalías evidentes de la fórmula leucocitaria.

Como consecuencia de las anomalías citadas los fumadores presentan una hiperviscosidad sanguínea, que se ve favorecida también por una concentración del volumen plasmático <sup>93</sup> .

### **Sistema digestivo.**

A nivel del aparato digestivo, el tabaco se ha relacionado con:

a) La aparición de reflujo gastroesofágico.

En el organismo existen unos mecanismos fisiológicos antireflujo que evitarían la regurgitación de ácido gástrico hacia el esófago y las estructuras laringofaríngeas: el tono del esfínter esofágico inferior, la función del esfínter pilórico, la peristalsis esofágica, la secreción salivar y la secreción esofágica de bicarbonato.

La exposición a las sustancias contenidas en el humo del tabaco suprime el efecto protector de estos mecanismos favoreciendo la aparición de reflujo. Kadakia y cols <sup>100</sup> demostraron una asociación significativa entre el consumo de tabaco y un incremento del reflujo del ácido gástrico. Algunos autores han sugerido la posible contribución, como factor etiológico, del reflujo gastroesofágico en la aparición de neoplasias de nivel de hipofaringe y la laringe <sup>27,65</sup> .

b) Estímulo de la secreción de ácido gástrico e inhibición de la secreción exocrina pancreática.

La prevalencia de la úlcera gastroduodenal es más elevada en los fumadores que en no fumadores. Además ciertos estudios clínicos han puesto en evidencia que las úlceras gastroduodenales de pacientes fumadores se curan más lentamente y tienden a recidivar con más frecuencia que las de los no fumadores <sup>66,158</sup> .



### **Aparición de enfermedad periodontal y lesiones pre-malignas en cavidad oral.**

Como consecuencia del contacto directo entre el humo del tabaco y la mucosa de la cavidad oral se han descrito múltiples efectos sobre las estructuras de la cavidad oral, fundamentalmente en forma de enfermedad dental y periodontal.

El tabaco está relacionado con la aparición de leucoplasias en la mucosa de la cavidad oral. Se ha descrito que entre el 3 y el 15% de estas lesiones se desarrollaría una displasia en mayor o menor grado <sup>13,31,71</sup>. La lengua y el suelo de la boca son las localizaciones con mayor incidencia de displasia <sup>71</sup>.

### **Alteración del sistema inmunitario.**

Por los alérgenos que contiene, el tabaco puede comportarse como un desencadenante de crisis asmáticas y de diversas afecciones inmunoalérgicas (rinitis alérgicas, dermatitis atópica, urticaria, etc.). En los fumadores se encuentran tasas de Ig G más bajas que en los no fumadores, eosinofilia y alteraciones diversas de la inmunidad celular <sup>3</sup>.

### **Interacciones medicamentosas.**

La inducción enzimática provocada por los componentes del humo de tabaco altera la metabolización de diferentes medicamentos. Entre los fármacos que verían disminuidos sus efectos farmacológicos a consecuencia del tabaquismo destacan la teofilina, las xantinas, el propoxifeno, el diazepam y la furosemida, así como los  $\beta$ -bloqueantes y la nifedipina <sup>3</sup>.

## **Neoplasias.**

En 1985 la Agencia Internacional de Investigación contra el Cáncer (IARC) estableció que el tabaco era la primera causa de cáncer en los países industrializados, estando asociado al 30% de todos los tumores malignos. Las neoplasias relacionadas con el tabaco se localizan a nivel de pulmón, laringe, orofaringe, esófago, vejiga, riñón y páncreas. Una revisión reciente añade a esta lista inicial el cáncer de estómago, hígado, fosas nasales y la leucemia mieloide.

**El cáncer de pulmón** es la principal causa de muerte por cáncer en varones en todos los países industrializados <sup>42,49</sup>. En Estados Unidos es también la primera causa de muerte en mujeres, habiendo sobrepasado la mortalidad provocada por el cáncer de mama. En España el cáncer de pulmón es el más frecuente en el varón, existiendo una mayor incidencia en las provincias del norte de España <sup>42,49</sup>. En las mujeres es todavía poco frecuente, aunque el aumento del hábito tabáquico en el sexo femenino a partir de la década de los 70 hace prever un incremento progresivo de su incidencia. Se considera que el tabaco es el responsable directo del 85% de los casos de cáncer de pulmón <sup>42</sup>. En los hombres fumadores el riesgo de padecer cáncer de pulmón es de 5 a 20 veces mayor que en los no fumadores <sup>31,34</sup>.

Algunos estudios epidemiológicos y bioquímicos han sugerido que las mujeres tienen más susceptibilidad de sufrir cáncer de pulmón como consecuencia del tabaquismo. Las mujeres tienden a fumar menos cigarrillos, inhalar con menor intensidad y comenzar a fumar más tarde que los hombres, pero cuando se tiene en cuenta la exposición acumulada, se ha observado que las mujeres tienen un

riesgo una vez y media más alta que los hombres en cada nivel de exposición y en diferentes tipos histológicos <sup>48</sup>.

**Los cánceres de cavidad oral, faringe, laringe y esófago** representan, después del cáncer de pulmón, el grupo de cánceres más relacionado con el tabaquismo. Según los datos del estudio ACS CPS-II, promovido por la Sociedad Americana del Cáncer, con el seguimiento de un millón de ciudadanos de los Estados Unidos durante un periodo de seis años, el riesgo relativo (RR) de presentar un cáncer del tracto aerodigestivo superior en los fumadores varones fue 7,9 y en mujeres de 7,0 respecto a los no fumadores <sup>48,66,101</sup>.

**Cáncer de páncreas.** El seguimiento de una cohorte de más de 100.000 enfermeras en los Estados Unidos (Nurses' Health Study) identificó un riesgo de 2,2 veces superior de sufrir cáncer pancreático en las mujeres que fumaban en relación a las que no lo hacían, y se observó también que el riesgo prácticamente desaparecía sólo dos años después de dejar de fumar <sup>48</sup>.

**Cáncer de vejiga urinaria** En un estudio caso-control multicéntrico <sup>48</sup> en el cual participaban diversos hospitales de Cataluña, se puso en evidencia como los hombres fumadores tenían un riesgo tres a cuatro veces superior al de los no fumadores de desarrollar una neoplasia en la vejiga urinaria.

**Cáncer de riñón.** En el estudio multicéntrico caso-control de McLaughlin <sup>192</sup> sobre 1.775 casos de adenocarcinoma renal en cinco países, se obtuvo un riesgo relativo de 2,1 en fumadores de 20 cigarrillos/día en relación a los que no habían fumado nunca.

**Cáncer de estómago.** El tabaquismo se considera como un factor de riesgo menor para el cáncer gástrico. Los resultados de un metaanálisis realizado por la

IARC sugieren un riesgo 1,5-1,6 veces más alto de desarrollar un tumor gástrico en los fumadores respecto a los no fumadores<sup>48</sup>. Este incremento en el riesgo relativo afecta de forma más importante a los hombres (RR=1,6) que en las mujeres (RR=1,1). A pesar de no constituir un factor de riesgo importante, su presencia puede actuar de forma sinérgica con elementos presentes en los alimentos relacionados con el cáncer gástrico<sup>46</sup>.

**Cáncer de colon y recto.** El tabaquismo se ha relacionado con la presencia de adenomas colorectales, pero no se ha podido asociar al cáncer colorectal<sup>46</sup>. En el caso del cáncer anal se ha observado que en las mujeres premenopáusicas el tabaquismo incrementa hasta cinco veces el riesgo de cáncer anal en relación a las no fumadoras; mientras que no mostraba ninguna asociación ni en las mujeres postmenopáusicas ni en los hombres. Debido a que la mucosa anal es un área sensible a los estrógenos, se ha sugerido un posible efecto antiestrogénico del tabaco como explicación de la asociación de éste con el cáncer anal en mujeres premenopáusicas<sup>46</sup>.

**Cáncer de mama.** A pesar de que se han hallado mutágenos específicos del tabaco en los fluidos de la mama de mujeres no gestantes, se ha sugerido que el tabaquismo puede ser un factor protector en el desarrollo de cánceres estrógeno-dependientes como el cáncer de mama, ya que se ha observado que las mujeres fumadoras presentan una menopausia avanzada en relación a las no fumadoras, y unos valores más bajos de estrógenos durante la fase luteínica del ciclo ovárico<sup>46</sup>. Diferentes estudios epidemiológicos han obtenido resultados discrepantes entre la asociación del tabaquismo y el riesgo de cáncer de mama<sup>48</sup>, con riesgos relativos entre 1 y 2, pero en ninguno se ha observado un efecto protector significativo.

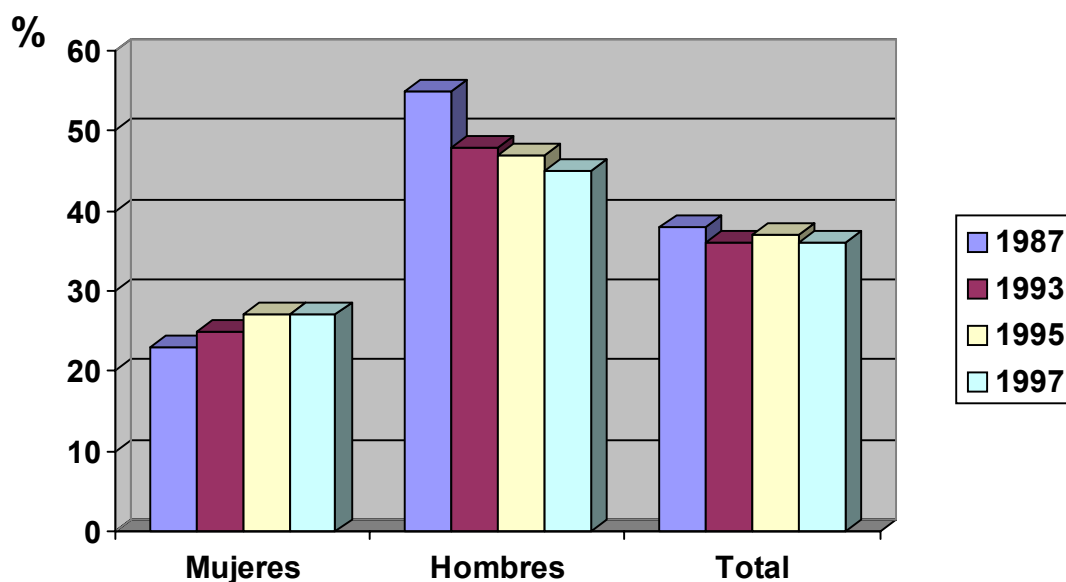
En un estudio de casos y controles se encontró una asociación del tabaco con el cáncer de mama tanto en mujeres premenopáusicas como en postmenopáusicas fumadoras de un paquete o más al día, independientemente de que fuera un tumor con presencia o no de receptores específicos estrogénicos<sup>48</sup>. Recientemente se ha propuesto un complejo modelo de desarrollo del cáncer de mama que combina el efecto cancerígeno con la acción antiestrogénica del tabaco<sup>48</sup>.

#### **d) Prevalencia del tabaquismo**

La población de la mayoría de países desarrollados es consciente de las consecuencias que tiene el tabaquismo para su salud. El consumo de tabaco puede variar mucho de unos países a otros, en parte por la heterogeneidad de los estudios realizados, en parte por las diferentes características culturales y socioeconómicas propias de cada país. En las naciones más avanzadas del norte de América y Europa, la prevalencia del hábito ha disminuido considerablemente en los últimos años, apreciándose ya un efecto positivo en el número de muertes atribuibles al tabaco.

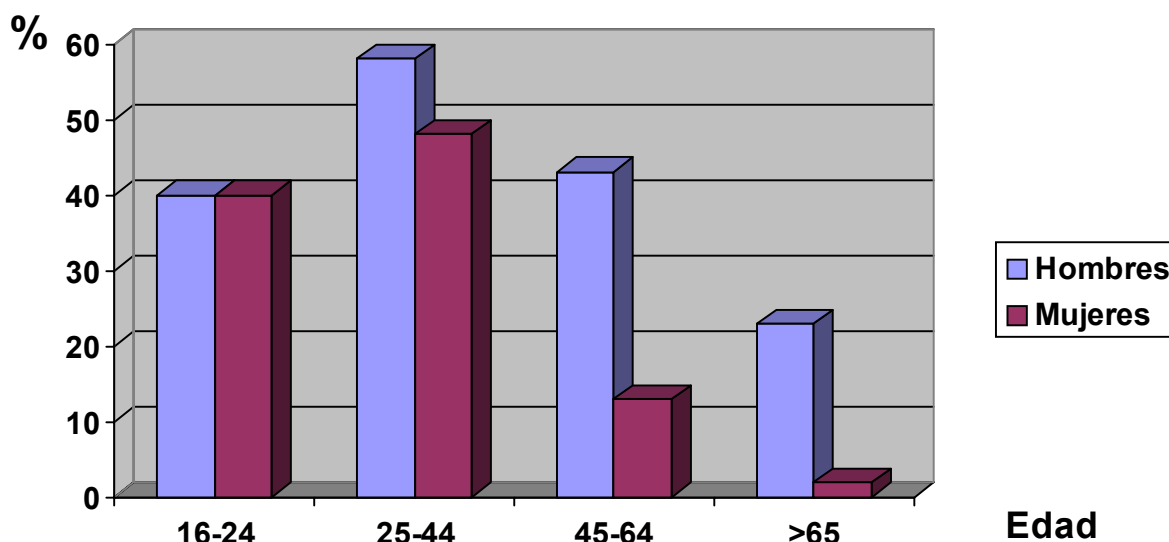
## El hábito tabáquico en la población general española

Prevalencia del hábito tabáquico por sexo (fumadores diarios y ocasionales  $\geq 16$  años) (España, 1987-1997) (fuente: Encuesta Nacional de Salud, 1987, 1993, 1995, 1997. Ministerio de Sanidad y Consumo) <sup>41,49</sup>.



En 1987 la prevalencia del hábito tabáquico en la población masculina era del 55%. En diez años se redujo 10,2 puntos. En la población femenina la prevalencia del hábito tabáquico el año 1987 era del 23%, aumentando 4,2 puntos, hasta el 27,2%, durante el mismo decenio.

**Hábito tabáquico por sexo y grupo de edad (España, 1997) ( fuente: Encuesta Nacional de Salud 1997. Ministerio de Sanidad y Consumo) <sup>41,49</sup>**



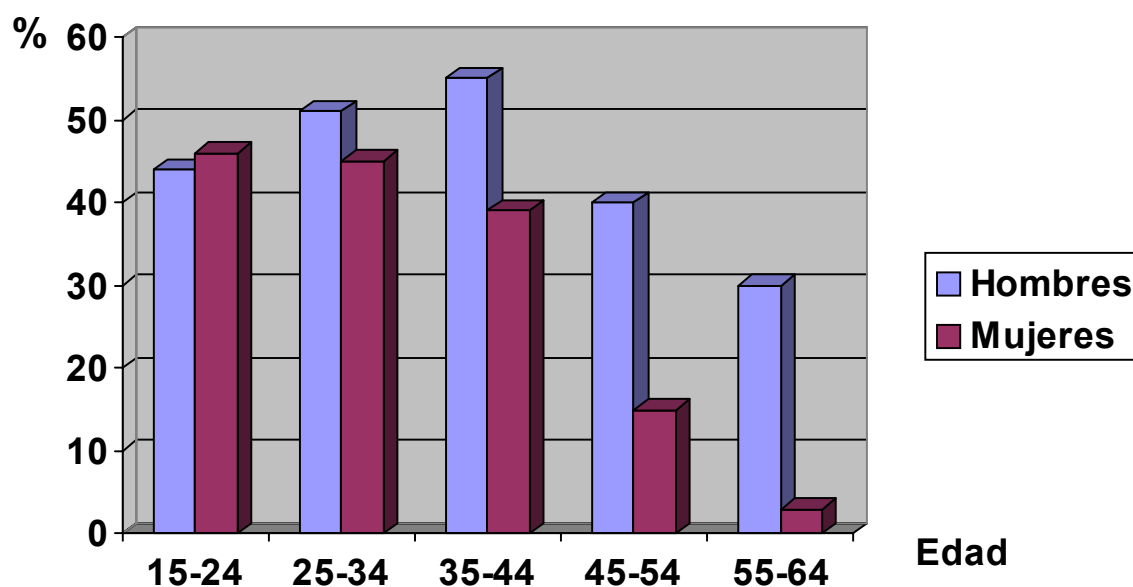
El análisis de los datos de 1997, por grupos de edad, refleja la incorporación tardía de la mujer española en el hábito tabáquico. Las mujeres que más fumaban son las del grupo entre 25 y 44 años. En cambio, sólo el 12,5% de las mujeres entre 45 y 64 años fumaban, y por encima de los 64 años este porcentaje se reducía a un 1,6%. Esto es debido al hecho de que en nuestro país las mujeres se incorporaron mayoritariamente en el hábito tabáquico a finales de los años sesenta e inicios de los setenta, con la incorporación al mundo laboral y las mejoras de acceso en la educación sanitaria y universitaria. Este patrón característico del hábito tabáquico por grupos de edad en las mujeres españolas podría comportar en el futuro una epidemia de enfermedades relacionadas con el tabaco.

### **El hábito tabáquico en la población general de Cataluña**

Desde 1982 en Cataluña se realizan encuestas periódicas para conocer el estado del tabaquismo en la población general. La última fue la realizada en el año 1998, publicada en el Plan de Salud de la Generalitat de Cataluña 1998-2001, del que se han extraído los datos que se exponen a continuación <sup>164</sup>.

En el año 1998 en Cataluña la prevalencia global de fumadores fue del 44,4% para los hombres y del 30,7% para las mujeres.

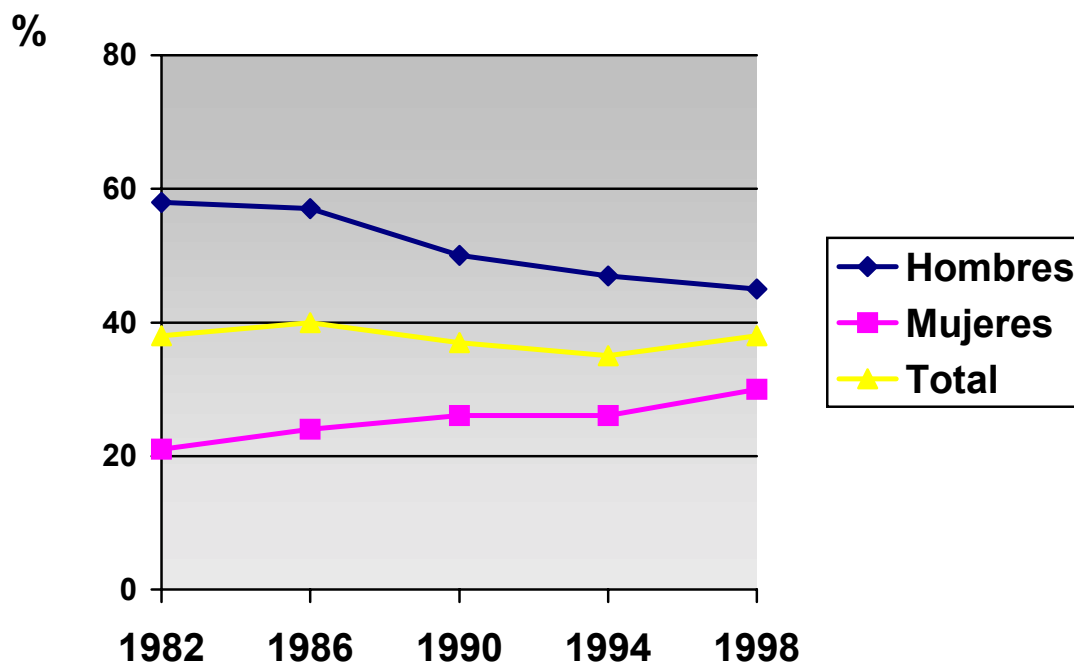
#### **Prevalencia del hábito tabáquico según grupos de edad y sexo. Cataluña, 1998.**



Por grupos de edad y sexo, los hombres de 35 a 44 años son los que presentan unas cifras de prevalencia más altas (54%). Entre las mujeres, las de 15 a 24 años son las que cuentan con una prevalencia más elevada (45%), por encima de los hombres del mismo grupo de edad, y con un incremento del 34% en relación a los datos del año 1994.

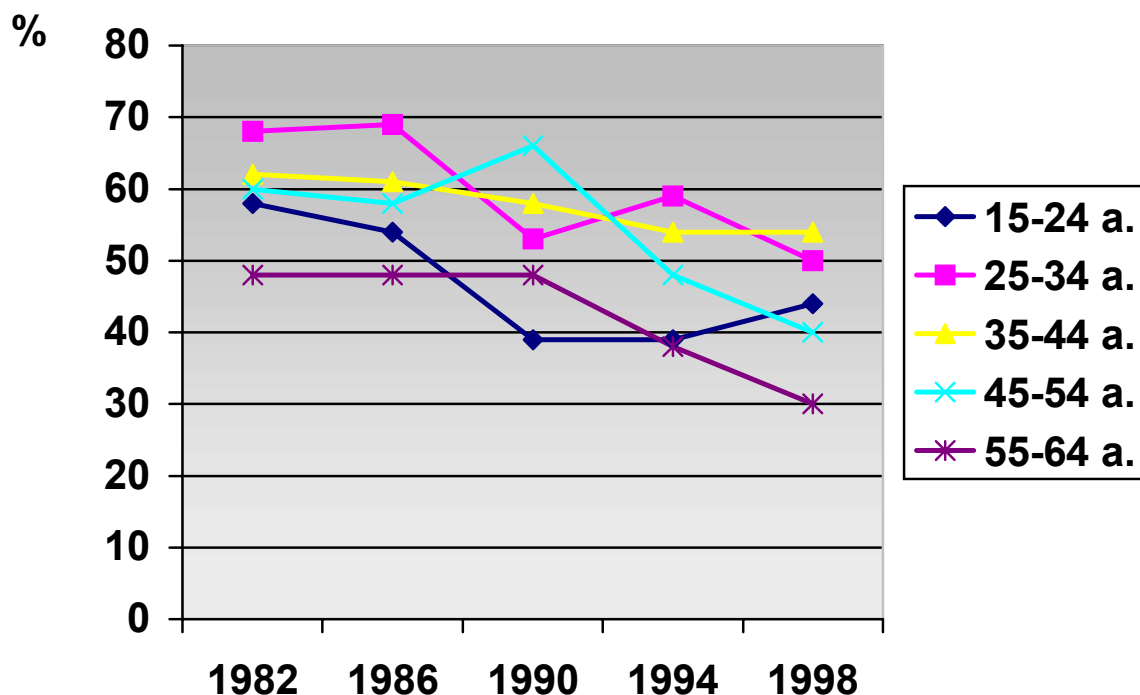


**Evolución de la prevalencia del hábito tabáquico por sexos. Cataluña, 1982-1998.**



En 16 años, desde 1982 a 1998, la prevalencia del hábito tabáquico en la población general de 15 a 64 años se ha mantenido prácticamente estable, reduciéndose sólo un 0,4% . Existe una diferencia de comportamiento según el sexo a lo largo del tiempo. Así, a lo largo de este periodo la prevalencia de tabaquismo se ha reducido un 14% en el sexo masculino, en tanto que se ha incrementado un 11% en el femenino.

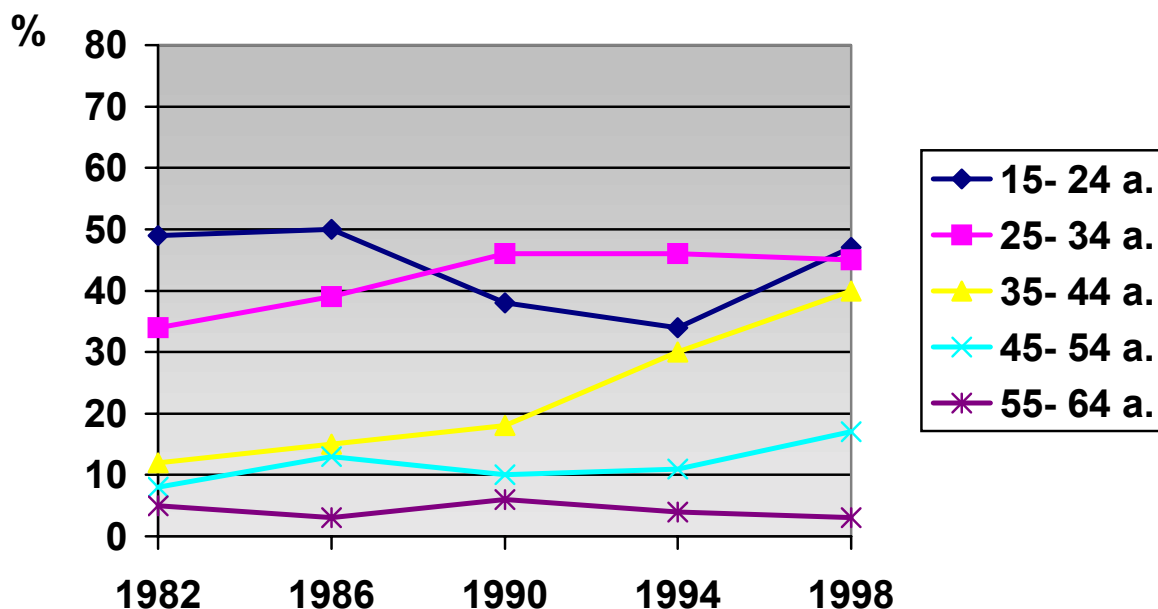
**Evolución de la prevalencia del hábito tabáquico por grupos de edad en hombres. Cataluña, 1982-1998.**



Al analizar los datos por grupos de edad en los varones, se constata que la disminución en la prevalencia del hábito tabáquico se produjo en todos los grupos de edad. Durante el periodo analizado el porcentaje medio de varones fumadores se redujo en casi un 14%, pasando de un 58,3% a un 44,4%.

En el momento del cierre del estudio, los hombres de 35 a 44 años fueron los que presentaron cifras de prevalencia más altas (53,9%). Solamente en el grupo de los más jóvenes, de 15 a 24 años, se rompió la tendencia descendente en la prevalencia de tabaquismo que se había dado hasta 1994, incrementándose el porcentaje de fumadores en este grupo de edad. Según los datos obtenidos en 1998, fumaban un 43,4% de los jóvenes de 15-24 años.

### Evolución de la prevalencia del hábito tabáquico , por grupos de edad en mujeres. Cataluña, 1982-1998

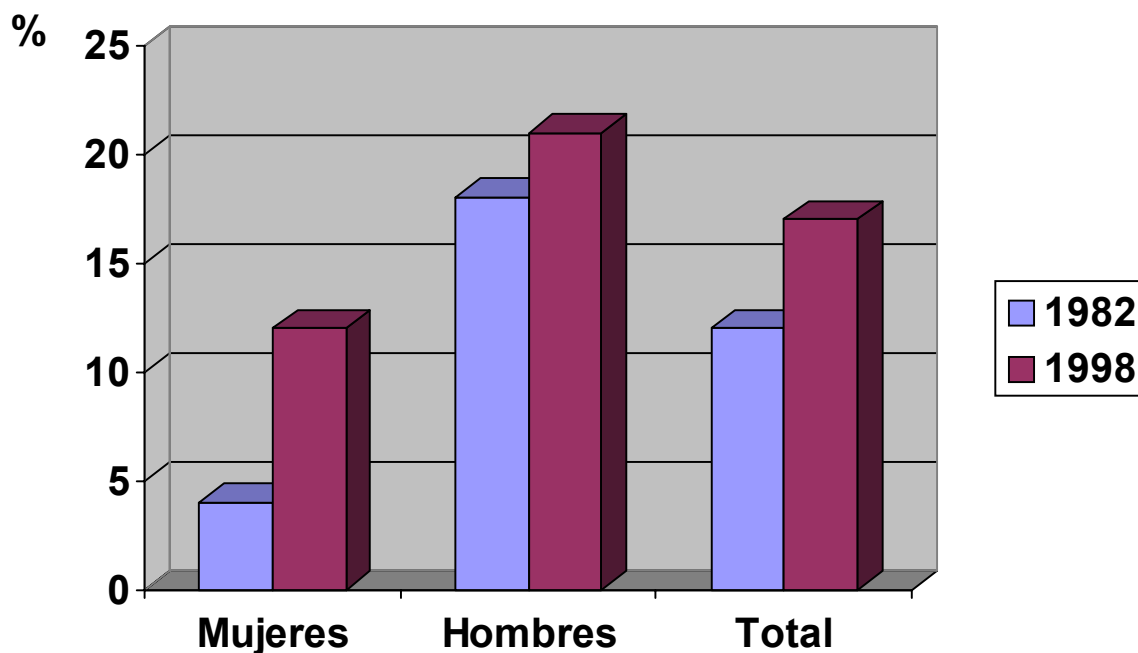


En las mujeres la prevalencia del hábito tabáquico ha aumentado casi un 11%, pasando de 20% el año 1982 al 30,7% el año 1998.

La prevalencia se ha venido incrementando casi en todos los grupos de edad. Cabe destacar que, tal como sucede con el sexo masculino, la prevalencia en el uso de tabaco para el grupo de edad más joven, entre 15-24 años, ha aumentado en los últimos años.

En el momento del cierre del estudio, el grupo de mujeres de edades entre 15 y 24 años fueron las que presentaron la prevalencia más alta de tabaquismo (45,1%), superando la prevalencia correspondiente al grupo de varones de la misma edad. Siguiendo la tendencia que se ha venido produciendo en Europa hasta 1994, el grupo de edad que experimentó el aumento de la prevalencia más importante fue el de 35 a 44 años (28%), en parte por el desplazamiento de la cohorte, siendo uno de los incrementos más importantes en el continente.

**Evolución de la prevalencia de exfumadores por sexos en la población de 15 a 64 años ( Cataluña, 1982-1998).**



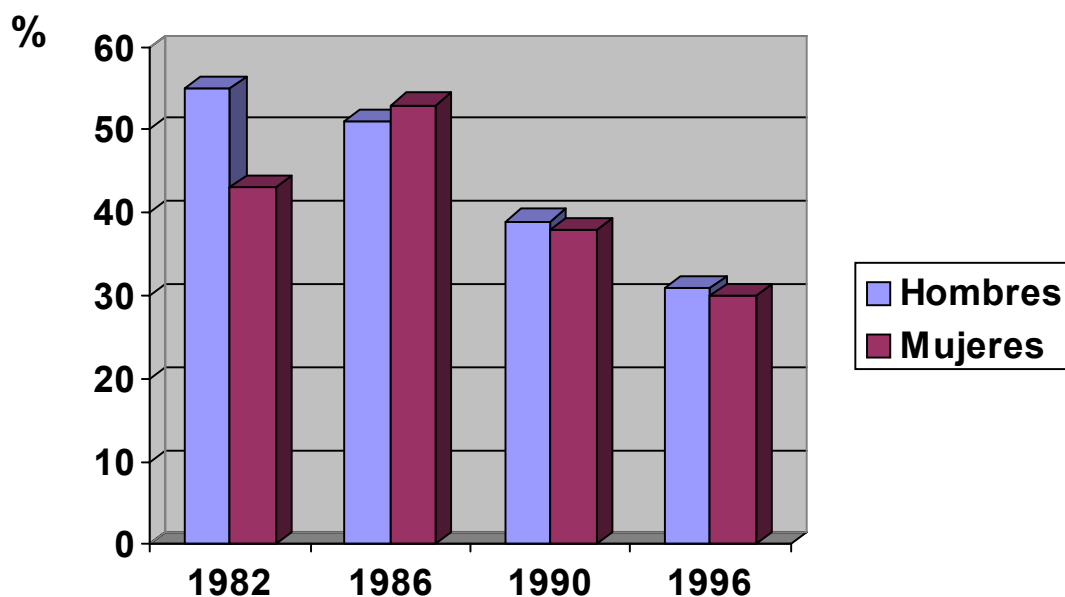
De acuerdo con los datos correspondientes a 1998, la prevalencia de exfumadores era más grande en los hombres (20,8%) que en las mujeres (11,5%), datos que no hacen más que reflejar el hecho de que el sexo masculino mantenía una prevalencia más alta de tabaquismo que el femenino. La prevalencia de los exfumadores en los hombres aumentó un 2% entre 1982 y 1998, mientras que en las mujeres el aumento fue del 6,7%. En el colectivo femenino el grupo de edad donde aparecieron más exfumadoras fue el de 35 a 44 años.

### El hábito tabáquico en algunos profesionales de Cataluña.

En Cataluña se dispone de datos referentes a la evolución del hábito tabáquico en algunos grupos profesionales desde 1982. Este es un aspecto esencial del análisis del tabaquismo, dado el papel ejemplar o de modelo que los grupos profesionales estudiados tienen en relación al resto de la población.

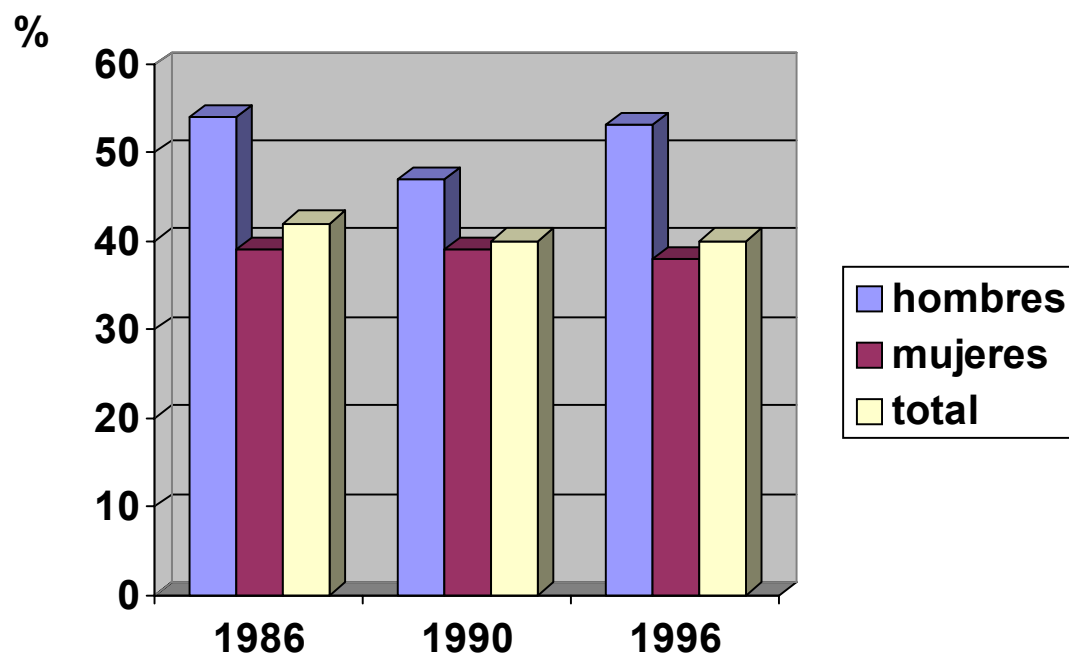
En el caso de los médicos, por ejemplo, el año 1996 fumaba el 31,3% del total del colectivo médico catalán de ambos sexos, con una disminución del 21,5% durante el período 1982-1996 (el año 1982 fumaban más de la mitad de la población medica catalana). El año 1996 la prevalencia de tabaquismo entre los médicos de Cataluña se encontraba por debajo de la de la población general (37,5%)<sup>164</sup>.

### Evolución del hábito tabáquico en los médicos por sexo



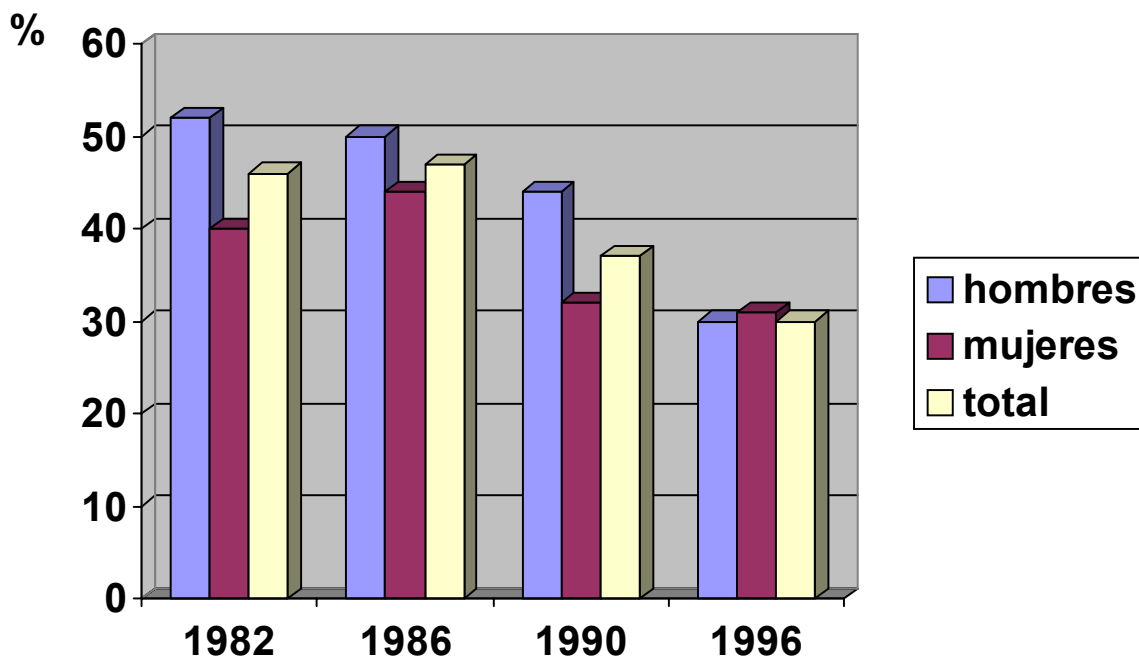
Entre las profesiones sanitarias, el personal de enfermería masculino es el que cuenta con una prevalencia de tabaquismo más elevada, que oscila alrededor del 50% desde hace 10 años. En el caso de las enfermeras de sexo femenino, aparece el mismo fenómeno de estabilidad en la prevalencia del tabaquismo. De acuerdo con los resultados obtenidos en 1996, un 38,1% de las enfermeras consumían tabaco de forma regular en Cataluña.

**Prevalencia del tabaquismo en los diplomados de enfermería. Cataluña, 1986-1996.**



Otro de los colectivos profesionales al que se les puede atribuir un papel ejemplarizante en referencia al hábito tabáquico es el de los profesionales de la enseñanza. Durante el periodo 1982-1996 se ha producido una reducción en la prevalencia de tabaquismo en este colectivo, mucho más acusada en los hombres (22%) que en las mujeres (10%) .

**Prevalencia de tabaquismo en los profesionales de la enseñanza. Cataluña, 1982-1996.**



### **e) Consecuencias del tabaquismo**

Actualmente el tabaquismo origina un problema de salud pública de tal relevancia que la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) lo ha considerado como una de las más graves amenazas para la salud mundial, constituyendo la principal causa de enfermedad y muerte prematura en los países desarrollados. Según los datos de la O.M.S. el uso de tabaco ocasiona la muerte, de forma directa o indirecta, de al menos 3 millones de personas al año en todo el mundo, de las cuales unas 450.000 pertenecen a países de la Unión Europea, y de éstas unas 45.000 a España <sup>34,49</sup>.

Dicha organización, en su documento "Políticas de Salud en Europa para el siglo XXI" <sup>49,158</sup>, estima que el 50% de los europeos que fuman regularmente, morirán a causa del tabaco, la mitad de los cuales lo harán prematuramente en el período más activo y productivo de sus vidas.

#### **Mortalidad, morbilidad y coste atribuible al tabaco en Cataluña.**

La mortalidad atribuible estima el número de muertos que se evitarían si no hubiera exposición al tabaco.

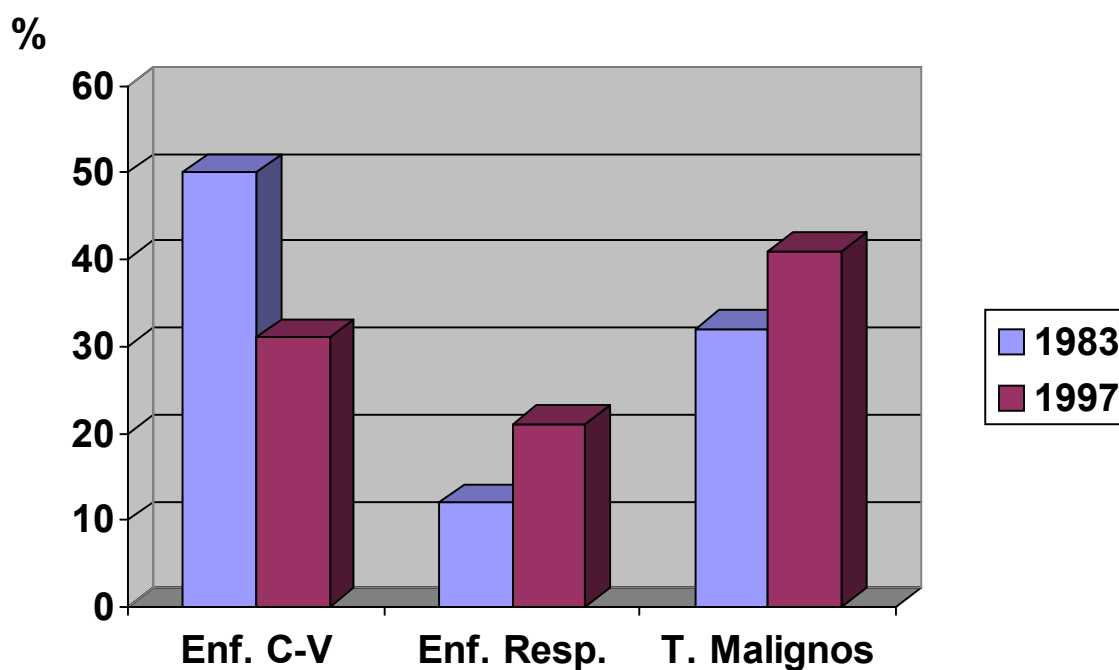
En 1997 se produjeron en Cataluña 8.931 muertes atribuibles al tabaco, lo que representó un 16,4% de todas las muertes que se produjeron en Cataluña aquel año. De las muertes atribuidas al tabaco, 7.484 se produjeron en hombres y 1.0447 en las mujeres, lo que correspondió al 27,4% y 5,7% respectivamente de todas las muertes producidas en personas de más de 35 años de la población catalana. De las muertes atribuibles al tabaco ocurridas el año 1997, el 40,6% se



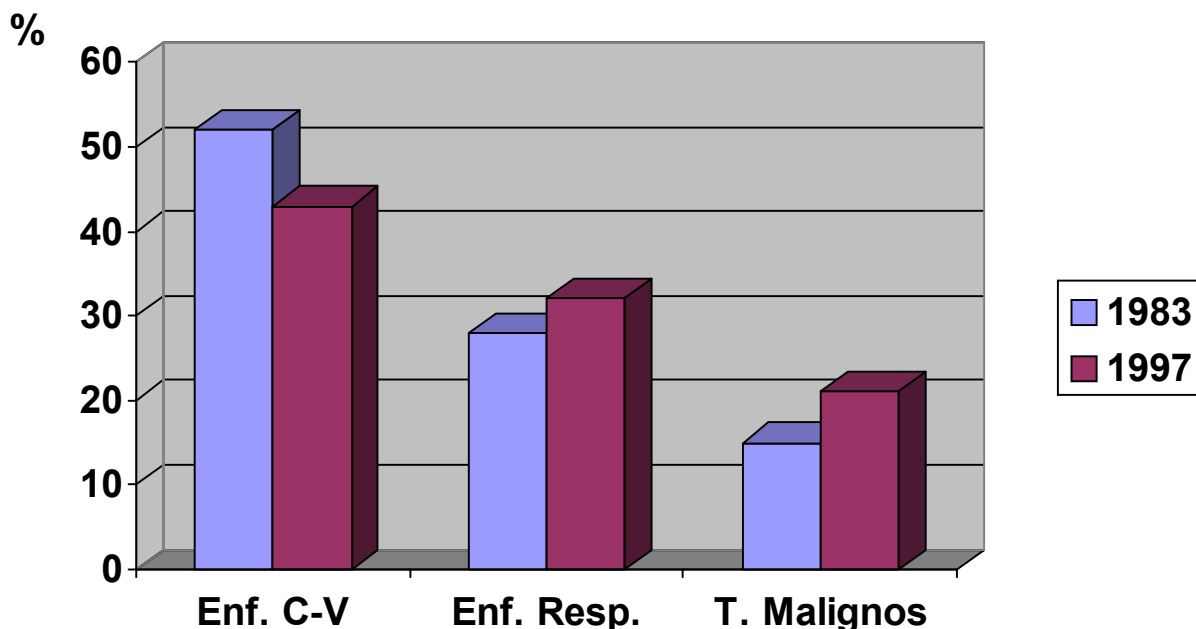
debió a tumores malignos, el 34,6% a enfermedades cardiovasculares, y el 24,8% a enfermedades respiratorias <sup>164</sup>.

De acuerdo con los datos epidemiológicos, durante el período 1983-1997 se produjo un incremento del 18% en el número de muertes atribuibles al tabaco. En referencia a la distribución de las enfermedades inducidas por el tabaco a lo largo del tiempo, pudo apreciarse una reducción en el porcentaje de la mortalidad atribuible a las enfermedades cardiovasculares. Por el contrario, se produjo un incremento en la mortalidad provocada por las enfermedades respiratorias y los tumores malignos. De acuerdo con los resultados correspondientes a 1997, los tumores malignos fueron la causa principal de mortalidad atribuible al tabaco en los individuos del sexo masculino <sup>164</sup>.

#### **Mortalidad atribuible al hábito tabáquico en hombres según grandes grupos diagnósticos ( Cataluña, 1983 y 1997)**



### Mortalidad atribuida al hábito tabáquico en mujeres según grandes grupos diagnósticos ( Cataluña, 1983 y 1997)



### El coste del tabaquismo en Cataluña

Los costes directos estimados causados por enfermedades atribuibles al hábito tabáquico en los servicios sanitarios (atención primaria, hospitalaria y productos farmacéuticos) en Cataluña durante el año 1995, fueron de 170.844.000 euros (28.474 millones de pesetas). Durante el mismo año, la estimación de los costes indirectos atribuibles al tabaquismo en Cataluña, basados únicamente en la productividad perdida por morbilidad atribuible al tabaquismo, representó 286.466.409 euros (47.664 millones de pesetas). Los costes que el tabaco representó a la comunidad durante el año 1995 fueron como mínimo de 457.598.596 euros (76.138 millones de pesetas) <sup>164</sup>.

### Estimación del coste atribuible al hábito tabáquico ( Cataluña, 1995)

<b>Costes en Euros (millones de pts.)</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>Total</b>
<b>Costes directos</b>			
<b>Atención primaria</b>	1.658.794 € (276 M)	2.253.796 € (375 M)	3.912.588 € (651 M)
<b>Atención hospitalaria</b>	15.776.568 € (2.625 M)	68.160.783 € (11.341 M)	83.937.350€ (13.966 M)
<b>Productos farmacéuticos</b>	40.784.682 € (6.786 M)	42.497.565 € (7.071 M)	83.282.247 € (13.857M)
<b>Costes indirectos</b>			
<b>Productividad perdida</b>	17.231.018 € (2.867M)	269.235.392 € (44.797M)	286.466.409 € (47.664 M)
<b>Total</b>	75.451.590 € (12.554 M)	382.147.536 € (63.584 M)	457.598.596 € (76.138 M)

Aunque el coste atribuible al tabaquismo en el caso de las mujeres representó una sexta parte del total, es razonable pensar que, de acuerdo con la tendencia en el incremento en la prevalencia del hábito tabáquico en el sexo femenino, estas cifras puedan aumentar en un futuro no muy lejano.

## 2.2 ALCOHOL

El alcohol es otro de los factores ambientales relacionados con la aparición de neoplasias del tracto aerodigestivo. Doll y cols <sup>47</sup> en 1993 hipotetizaron que el alcohol no actuaría como carcinógeno completo, sino que potenciaría el efecto del tabaco u otros factores ambientales, actuando como un co-carcinógeno capaz de afectar y/o inducir la carcinogénesis en diferentes estadios, ya sea en la iniciación o en la promoción.

El consumo excesivo y la dependencia del alcohol son la causa de una parte importante de la morbilidad y mortalidad asociada a patologías orgánicas y/o psicosociales producidas por el efecto tóxico del alcohol.

Durante el año 1994 el número de muertes atribuibles al consumo excesivo de alcohol en Cataluña fue de 2.764 personas (el 65,1% en hombres y el 34,9% en mujeres), las cuales representaron el 5,3% del total de muertes en Cataluña durante el mismo año. La cirrosis hepática, las enfermedades cerebrovasculares, los accidentes de tráfico, el cáncer de esófago y el cáncer de estómago representaron el 57% del total de las muertes atribuibles al consumo excesivo de alcohol<sup>164</sup>.

En el año 1997, 4.508 personas iniciaron tratamiento a causa de la dependencia del alcohol en centros ambulatorios de la Red de Atención a las Drogodependencias, los cuales supusieron el 40,1% del total de inicios de tratamientos ambulatorios en estos centros. La edad media de estos usuarios era

de 48 años. Los hombres representaban el 81% y las mujeres el 19% de los pacientes tratados.

Un estudio reciente ha estimado que los gastos sanitarios atribuibles al consumo excesivo de alcohol representaron, en todo el estado español, un total de 1.062.486.000 euros (177.081 millones de pesetas ) en el año 1997.

Según los datos correspondientes a una encuesta domiciliaria sobre el uso de drogas en una muestra de la población catalana de 1.043 personas de 15 o más años, la prevalencia en el consumo moderado de bebidas alcohólicas fue del 55,7% (63,1% en hombres y 48,3% en mujeres). El porcentaje de abstemios era del 38,8% ( 29,3% en hombres y 48,3% en mujeres) <sup>164</sup>.

España es uno de los principales productores y consumidores de alcohol del mundo, con una media de 9,7 litros de alcohol puro por habitante y año. Estas cifras son parecidas a las de otros países cercanos como Francia, Italia, Portugal y Alemania. En Cataluña, a pesar de que en los últimos años el consumo de bebidas alcohólicas ha experimentado una ligera disminución, las encuestas de consumo llevadas a cabo entre la población general ponen en evidencia que más del 20% de la población adulta bebe por encima de los límites de riesgo que determina la OMS.

Se estima que hay alrededor de un millón y medio de personas (4%) en España que presentan un consumo alto (más de 80 cc/día) o excesivo (más de 100 cc/día) de bebidas alcohólicas. En el estado español, los costes económicos y sociales son enormes (unos 640.000 millones de pesetas o 3.840 millones de euros al año). Se atribuyen al alcohol un total aproximado de unas 20.000 muertes cada año, lo que representa alrededor del 8% del total de muertes .

En Cataluña hay un 7,1% de personas que consumen una media de alcohol de más de 80 cc/día ( población general entre 15 y 64 años, datos de 1990). Entre los jóvenes con edades comprendidas entre 15 y 29 años, esta cifra se acerca al 10%<sup>164</sup>. Sin embargo, es muy posible que todas estas estimaciones infravaloren realmente la prevalencia del consumo excesivo de alcohol en nuestro país. En nuestro entorno, las estimaciones disponibles sobre la ingesta excesiva de bebidas alcohólicas no muestran cambios remarcables en los últimos años. Sin embargo, sí que se observan cambios en los modelos de consumo (disminución del consumo de vino ante el aumento de consumo de cerveza y destilados, aumento de la ingesta de alcohol de los jóvenes durante los fines de semana, incorporación de las mujeres jóvenes en el consumo excesivo de alcohol, etc.).

### **Efectos del alcohol favorecedores del desarrollo de carcinomas de cabeza y cuello.**

Entre los efectos provocados por el consumo crónico y excesivo de alcohol y que podrían favorecer el desarrollo de los tumores malignos de las vías aerodigestivas, se encuentran:

- El incremento en la actividad de enzimas procarcinogénicos como el citocromo microsomal P-450 <sup>55,70</sup>. La importancia de este factor radica en que más del 90% de los carcinógenos ambientales se adquieren en fase procarcinogénica, y requieren de la metabolización mediada por enzimas para su conversión a carcinógenos <sup>215</sup>.
- Generación de radicales libres o productos de la peroxidación lipídica <sup>150,156</sup>.

.- Interferencia en la reparación del ADN, principalmente mediante la disminución de la actividad de la O<sup>6</sup>-metilguanina transferasa, favoreciendo, el aumento de la incidencia de las aberraciones cromosómicas <sup>2,155</sup>.

.- Alteración del sistema inmunológico, disminuyendo la resistencia individual a la aparición de tumores. Se ha demostrado que un consumo crónico de alcohol provoca una disminución en el número de linfocitos T, disminuye la capacidad mitótica de los linfocitos, y altera la actividad fagocítica de los macrófagos <sup>50</sup>.

.- Las altas concentraciones de etanol y acetaldehído, metabolito tóxico del etanol, pueden causar daño directo a las células epiteliales de la superficie mucosa del tracto aerodigestivo <sup>133</sup>. La lesión celular da lugar a una hiperregenerabilidad de las mismas, estado en el cual los tejidos se muestran más sensibles a las sustancias carcinogénicas químicas.

.- Alteración de la permeabilidad de la membrana celular, actuando como disolvente de ciertos carcinógenos. En estudios experimentales realizados en ratones, aplicando carcinógenos de acción local como el benzopireno o el metilbenzoantraceno sobre la piel o mucosas de dichos animales, se pudo demostrar que el efecto carcinogénico de dichas sustancias era más evidente cuando se aplicaban disueltas en etanol <sup>50,79,88,150,197</sup>.

.- Causando atrofia lipomatosa de las glándulas salivares, con el correspondiente descenso de la secreción salival, induciendo a una reducción del aclaramiento de las superficies mucosas y, por tanto, aumentando las concentraciones locales de procarcinógenos y carcinógenos <sup>129,130</sup>.

.- Finalmente, el consumo crónico de alcohol se suele asociar a malnutrición y deplección de ciertas vitaminas y oligoelementos con conocido potencial protector del cáncer <sup>139,142,180</sup>.

Estudios recientes han relacionado el consumo crónico de alcohol como posible factor independiente en el desarrollo del cáncer de cabeza y cuello, mostrando una especial importancia en la etiología del cáncer de orofaringe <sup>13,20, 92, 131, 207</sup>. En un estudio realizado por Maier y cols <sup>131</sup> el consumo crónico de alcohol mostró una relación dosis-dependiente en el desarrollo del cáncer de orofaringe, llegando a un incremento en el riesgo relativo de 125 para consumiciones de > 100 gr alcohol/día.

Blot y cols en 1988 <sup>12</sup> y Franceshi y cols en 1999 <sup>61</sup> explican un modelo multiplicativo en relación al desarrollo de los carcinomas de la cavidad oral y la orofaringe en pacientes que consumen tabaco y alcohol, existiendo un sinergismo entre el consumo de ambos hábitos tóxicos en relación al riesgo de desarrollar un tumor maligno en la vía aerodigestiva.



## 2.3 FACTORES GENÉTICOS

La predisposición genética parece jugar un papel importante en el desarrollo del cáncer de cabeza y cuello. Moertel y cols <sup>147</sup> demostraron, en 1961, que las familias de pacientes que padecían una neoplasia en cualquier localización del organismo antes de los 50 años tenían un riesgo superior al de la población normal de padecer un tumor maligno y que los familiares de pacientes afectos de tumores múltiples tenían una incidencia de aparición de tumores malignos superior a la de los familiares de pacientes con una única neoplasia .

Los trabajos de Hsu y cols <sup>90</sup> cuantificando la presencia de rupturas cromosómicas en linfocitos cultivados tras su exposición a una sustancia mutagénica como la bleomicina, demostraron la existencia de una susceptibilidad individual frente a la acción de sustancias mutágenas. El número de rupturas cromosómicas se interpreta como una medición indirecta de la capacidad de reparación del ADN dañado. En función del número de rupturas cromosómicas existentes los individuos se clasificaban como sensibles o resistentes a la acción de los mutágenos.

En un estudio caso-control llevado a cabo por Cloos <sup>32</sup> a partir de 313 pacientes afectos de carcinoma de cabeza y cuello comparado con un grupo control de 334 individuos sanos, la susceptibilidad a la acción de la bleomicina fue significativamente más alta en un grupo de pacientes con carcinoma de cabeza y cuello que en el grupo control ( $p < 0.001$ ).

Por otra parte, según los mismos autores <sup>16,103</sup>, la susceptibilidad a la ruptura de cromátides inducida por la bleomicina no se relacionaría con la cantidad de tabaco, consumo de alcohol o estadiaje tumoral, sugiriendo que la sensibilidad

mutagénica es constitucional. La influencia genética en la susceptibilidad a la ruptura de cromátides inducida por bleomicina sería grande, estimándose una heredabilidad de la misma del 75%<sup>32</sup>.

A nivel molecular se han identificado diversos oncogenes (oncogén Ras, Ciclina D1, EGFR, Ki-67, bcl-2) y genes supresores de tumores ( p53, p16) implicados en el desarrollo de los carcinomas de cabeza y cuello.

La mutación de la p53 es la clave en la carcinogénesis de la mitad de los carcinomas de cabeza y cuello en fumadores<sup>105</sup>, apareciendo esta mutación entre el 37%<sup>186</sup> y el 76%<sup>107</sup> de los pacientes afectos de este tipo de tumores según las series. La mutación de este gen se ha asociado al consumo de tabaco. Brennan y cols<sup>18</sup> demostraron la correlación existente entre el consumo de tabaco y la mutación de la p53, hallando una mutación de dicho gen en el 58% de los tumores en pacientes fumadores pero sólo en el 17% de los no fumadores.

## 2.4 OTROS FACTORES

Han sido descritos otros factores de riesgo asociados con la aparición de los carcinomas de cabeza y cuello, pero que jugarían un papel secundario respecto a la influencia del tabaco y el alcohol. Entre los factores de riesgo citados se incluyen exposiciones ambientales de carácter profesional, como la exposición a níquel, determinados factores dietéticos, o la acción de determinados virus <sup>39,51,74,109,136,142,156</sup>.

Un ejemplo sería la asociación entre la infección por el virus del papiloma humano (HPV) y el carcinoma de cabeza y cuello en no fumadores. En un estudio realizado por Koch y cols<sup>105</sup>, la proporción de pacientes con carcinomas de cabeza y cuello con infección por HPV fue significativamente más alta en pacientes no fumadores que en los pacientes con antecedentes de tabaquismo.

## **SEGUNDAS NEOPLASIAS**

### **1. INTRODUCCIÓN**

En las últimas décadas se ha conseguido una mejora en el control locoregional de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello gracias a la introducción de nuevas técnicas quirúrgicas, la mejora en las técnicas de radioterapia y a la utilización de la quimioterapia . Sin embargo, esta mejora no parece reflejarse de forma paralela en la supervivencia final de este grupo de pacientes. Los principales factores que explicarían esta divergencia son la aparición de metástasis a distancia y de segundas neoplasias.

Tras el tratamiento de un carcinoma de cabeza y cuello, las recidivas del tumor a nivel locoregional o las metástasis a distancia aparecen de forma preferente (87-100%) durante los dos primeros años de seguimiento. La aparición de un segundo tumor primario constituye la principal causa de fracaso en el tratamiento de estos pacientes a partir del segundo año del diagnóstico y tratamiento del tumor inicial<sup>121</sup>

Los tumores desarrollados en el tracto aerodigestivo presentan una incidencia de aparición de segundas neoplasias superior a la que presentan tumores situados en otras localizaciones <sup>63,80,115,116,117,121</sup> . Este hecho se explicaría, entre otros motivos, por la relación existente entre la aparición de estos tumores y el consumo de tabaco y alcohol en este tipo de pacientes.

Por otra parte, el riesgo de presentar un segundo tumor primario no se reduce con el tiempo, sino que se mantiene constante durante el tiempo de seguimiento, representando el peor obstáculo en el pronóstico de pacientes que han superado con éxito una neoplasia de cabeza y cuello.

## **2. DEFINICIÓN DE SEGUNDA NEOPLASIA**

Se denomina tumor índice al tumor que se diagnostica en primer lugar y segunda neoplasia a cualquier otro tumor maligno descubierto de forma simultánea o con posterioridad.

Desde un punto de vista cronológico, Moertel y cols <sup>147</sup> clasificaron las segundas neoplasias en función de la secuencia temporal de aparición, definiendo como sincrónica la segunda neoplasia que se diagnostica de forma simultánea o durante los seis meses siguientes al diagnóstico del tumor índice, y metacrónica aquella que se diagnostica a partir de los seis meses de haberse diagnosticado el tumor índice.

Un tumor sincrónico es simultáneo si se diagnostica en el mismo momento que el tumor índice o durante el tratamiento del mismo. En el caso de tumores simultáneos, se considera como tumor índice aquel cuya sintomatología dió lugar al diagnóstico.

En 1869 Theodor Billroth proporcionó el primer caso bien documentado de la aparición de más de un tumor maligno en el mismo paciente. El artículo no fue publicado, sin embargo, hasta algunos años después <sup>10</sup>.

Originalmente fue este autor quien designó los criterios de seguimiento para definir múltiples tumores primarios:

- a) diferente histología.
- b) diferente localización.
- c) producción independiente de metástasis.

Warren y Gates <sup>215</sup>, en 1932, recogieron 40 tumores múltiples entre 1.078 autopsias de pacientes fallecidos como consecuencia de una neoplasia. Estos autores revisaron los criterios enunciados por Billroth, estableciendo los criterios definitorios de una segunda neoplasia que se consideran vigentes en la actualidad:

- Cada tumor debe ser definido histológicamente como maligno.
- Se debe descartar la posibilidad de que un tumor sea metástasis del otro.
- No debe existir conexión a nivel submucoso entre ambos o más tumores.

Un tumor localizado en el pulmón será considerado como un segundo tumor primario, diferenciándolo de una metástasis a distancia, cuando se presente de forma solitaria y el estudio histológico difiera del tumor primario. Si se considera un paciente al que se le diagnostican dos segundos tumores primarios sincrónicos, uno de laringe y otro localizado en pulmón, el diagnóstico diferencial entre segunda neoplasia y metatástasis a distancia se realizará en función del tamaño y grado de diferenciación celular de ambos tumores. Si el carcinoma de laringe es pequeño ( T1 o T2), y no se acompaña de metástasis linfáticas regionales, el nódulo pulmonar solitario podría considerarse un nuevo tumor primario en función del análisis histológico.

Los tumores metastásicos presentan, habitualmente, el mismo grado de diferenciación celular o un grado menos diferenciado en relación al tumor primario. Si el carcinoma escamoso de pulmón presentase un mayor grado de

diferenciación que el carcinoma de laringe apoyaría el supuesto diagnóstico de segundo tumor primario. El diagnóstico de certeza se obtendría al realizar un análisis genético de ambos tumores.

Braakhuis y cols<sup>17</sup>, basándose en el análisis molecular, propusieron recientemente patrones de definición de segunda neoplasia "verdadera", recidiva local, segundo tumor situado en el campo de cancerización del tumor inicial (derivado de la misma mucosa genéticamente alterada del tumor primario) y metástasis a distancia.

### **3. FRECUENCIA DE SEGUNDAS NEOPLASIAS**

La frecuencia de aparición de segundas neoplasias sincrónicas puede evaluarse a partir de estudios de prevalencia en estudios transversales. Por el contrario, dado que el riesgo de aparición de segundas neoplasias metacrónicas se mantiene durante todo el periodo de seguimiento de los pacientes tras el diagnóstico y tratamiento de un tumor, la prevalencia de las segundas neoplasias metacrónicas se encuentra muy condicionada por el período de tiempo y exhaustividad del seguimiento, siendo más apropiado considerar la incidencia anual en la evaluación de las segundas neoplasias metacrónicas.

#### **3.1 Prevalencia de segundas neoplasias sincrónicas.**

Moertel y cols<sup>146</sup>, en un estudio publicado en 1961, revisaron una serie de 732 pacientes diagnosticados de carcinoma de cavidad oral y hallaron una prevalencia del 8,7% de aparición de 2 ó más neoplasias en la misma región.

Los resultados de un metaanálisis realizados por Haughey y cols <sup>78</sup> a partir de 24 estudios publicados, incluyendo un total de 3.706 pacientes con tumores índice en cabeza y cuello, mostraron una prevalencia de aparición de segundas neoplasias sincrónicas que oscilaba entre el 0,8% y el 18%, con una mediana ponderada del 4%. De acuerdo con estos autores, una explicación a las diferencias existentes en la prevalencia de segundas neoplasias entre las diferentes series podría ser la diferente metodología utilizada, siendo superior la prevalencia de segundas neoplasias en los estudios realizados de forma prospectiva. Si se limita el análisis a los estudios prospectivos, la mediana de aparición de segundas neoplasias sincrónicas fue del 9%.

La tabla de la siguiente página muestra la prevalencia de aparición de segundas neoplasias sincrónicas en diferentes series de la literatura.



<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Nº de casos</b>	<b>Sincrónicos</b>	<b>(%)</b>
Vrabec y cols <sup>212</sup>	1979	1.518	31	2,0 %
Gluckmany cols <sup>72</sup>	1979	162	15	9,2 %
Weichert y cols <sup>216</sup>	1979	825	19	2,3 %
Maisel y cols <sup>132</sup>	1981	449	36	8,0 %
Grosman y cols <sup>77</sup>	1983	696	33	5,0 %
Atkins y cols <sup>4</sup>	1984	451	11	2,5 %
Kinzie y cols <sup>104</sup>	1984	321	24	7,4 %
Leipzig y cols <sup>114</sup>	1985	384	34	8,9 %
Saha y cols <sup>174</sup>	1988	140	18	13,0 %
Parker y cols <sup>163</sup>	1988	208	15	7,2 %
Panosetti y cols <sup>162</sup>	1989	9.089	350	3,8 %
Larson y cols <sup>111</sup>	1990	875	72	8,2 %
León y cols <sup>115</sup>	1999	2.128	121	5,6 %

Tabla 1: Prevalencia de segundas neoplasias descrita por diferentes autores.

### **3.2 Incidencia de segundas neoplasias metacrónicas.**

Diferentes estudios longitudinales con periodos de seguimiento prolongados coinciden en señalar que la incidencia anual de segundas neoplasias metacrónicas tras el diagnóstico de un tumor índice en cabeza y cuello se mantiene constante durante los años de seguimiento, variando ésta entre el 2,7 al 10% dependiendo de la localización del tumor índice <sup>18,44,57,98,106,115,215,216</sup>.

La tabla de la siguiente página muestra los porcentajes de incidencia anual de diferentes series publicadas, así como las características de los tumores índice.

<b>Autor</b>	<b>Número pacientes</b>	<b>Año</b>	<b>Localización tumor índice</b>	<b>Incidencia anual (%)</b>
Wagenfeld y cols <sup>213</sup>	740	1980	Glottis	6,5 %
Tepperman y cols <sup>203</sup>	377	1981	Cav. Oral	3,6 %
Shikhani y cols <sup>185</sup>	1.961	1986	Cabeza y cuello	4,5 %
Hordijk y cols <sup>87</sup>	143	1989	Cabeza y cuello	2,0 %
Grossman y cols <sup>77</sup>	268	1989	Cabeza y cuello	1,9 %
Hsairi y cols <sup>89</sup>	2.738	1989	Cabeza y cuello	4,4 %
Hong y cols <sup>86</sup>	103	1990	Cabeza y cuello	3,0 %
Choy y cols <sup>29</sup>	573	1991	Cabeza y cuello	2,4 %
Jovanovic y cols <sup>98</sup>	740	1994	Cabeza y cuello	2,8 %
Day y cols <sup>37</sup>	1.090	1994	Cav. Oral y Orofaringe	4,0 %
Sturgis y cols <sup>201</sup>	1.259	1995	Cabeza y cuello	10,0 %
León y cols <sup>115</sup>	2.128	1999	Cabeza y cuello	3,8 %
Yamamoto y cols <sup>222</sup>	1.639	2001	Cabeza y cuello	3,2 %
Laccourreye y cols <sup>110</sup>	410	2002	Glottis	2,0%

Tabla 2: Incidencia de segundas neoplasias descrita por diferentes autores.

El siguiente gráfico muestra la curva de supervivencia actuarial ajustada libre de segunda neoplasia en un grupo de 2.128 pacientes con carcinomas de cabeza y cuello tratados en el hospital de Sant Pau durante los años 1985-1999, donde se puede apreciar como durante el periodo de seguimiento (15 años) se mantuvo un riesgo constante de aparición de una segunda neoplasia metacrónica de un 3,8 % anual<sup>115</sup>.

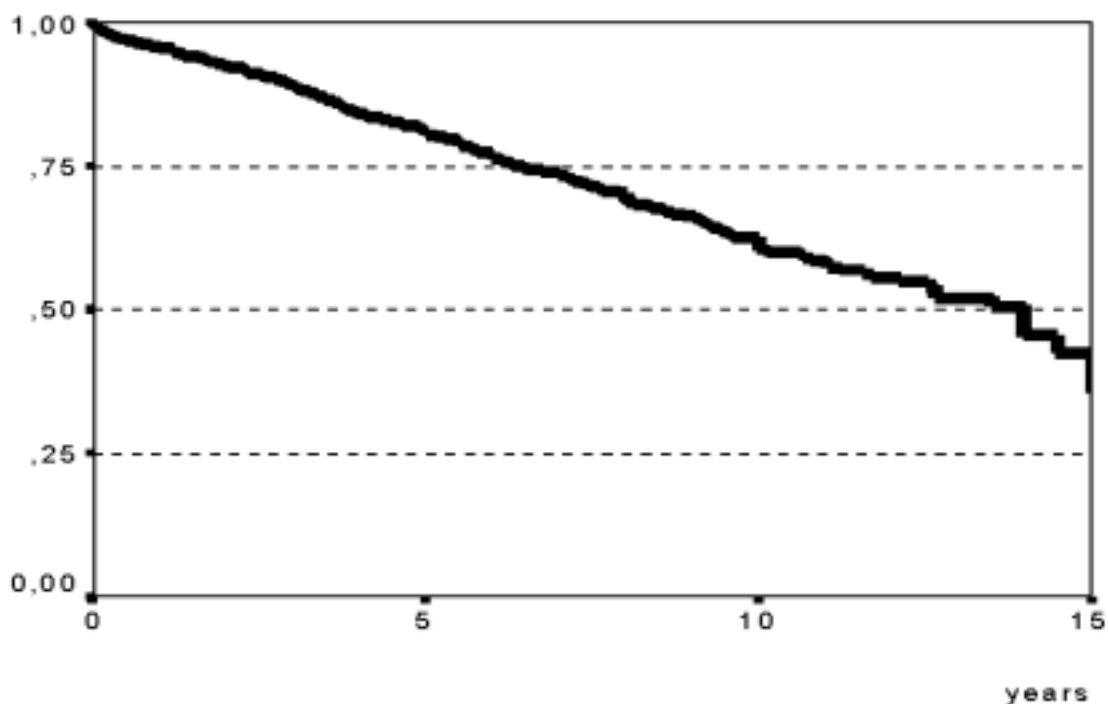


Fig 1. Supervivencia actuarial ajustada libre de segunda neoplasia para 2.128 pacientes diagnosticados y tratados de un tumor de cabeza y cuello en el hospital de Sant Pau durante los años 1985-1999.

#### **4. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA APARICIÓN DE SEGUNDAS NEOLASIAS**

##### **a) Riesgo de segundas neoplasias**

Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que tras el diagnóstico de un tumor índice en cabeza y cuello existe un mayor riesgo de desarrollar una segunda neoplasia que en la población general. Franco y cols <sup>63</sup> describieron como pacientes a los que se les había diagnosticado un cáncer del eje aerodigestivo presentaban un riesgo 10,7 veces superior (IC 95% RR : 8,5-13,2) de desarrollar otras neoplasias que la población general.

Por su parte, Epstein y cols <sup>51</sup> realizaron un estudio a partir de 800 pacientes afectados de tumores de cabeza y cuello, y hallaron un riesgo de 2ª neoplasia a nivel regional 6 veces superior, respecto a los controles apareados no afectados por este tipo de tumor.

##### **b) Localización del tumor índice**

Desde un punto de vista epidemiológico, se ha descrito como el riesgo de aparición de segundas neoplasias variaría en función de la localización y el tipo histológico del tumor índice y la exposición a hábitos tóxicos (tabaco y alcohol). Así, en el grupo de tumores de cabeza y cuello situados en zonas no relacionadas epidemiológicamente con tóxicos como son las neoplasias de rinofaringe o los tumores malignos de las glándulas salivales, el riesgo de aparición de segundas neoplasias se ha mostrado significativamente inferior al existente con tumores índices localizados en la cavidad oral, oro-hipofaringe o laringe, relacionados epidemiológicamente con el consumo de tabaco y alcohol<sup>9</sup>.

En un estudio realizado por León y cols<sup>115</sup>, la frecuencia de aparición de segundas neoplasias fue el doble cuando el tumor índice se desarrolló en localizaciones epidemiológicamente relacionadas con el tabaco y el alcohol en relación al resto de localizaciones. Cuando el tumor índice se localizaba en zonas epidemiológicamente relacionadas con el tabaco y el alcohol, el 80% de las segundas neoplasias se desarrollaron en el eje aerodigestivo, en tanto que la frecuencia de segundas neoplasias en vías aerodigestivas para los tumores índice no relacionados con tóxicos fue inferior al 50%.

Considerando tan sólo el grupo de pacientes con tumores índices localizados en zonas epidemiológicamente relacionadas con el tabaco y el alcohol, no existe acuerdo en la literatura al establecer una posible relación entre la localización del tumor índice y el riesgo de aparición de una segunda neoplasia. Cooper y cols<sup>35</sup> y León y cols<sup>115</sup>, no hallaron diferencias en la incidencia de segundas neoplasias en relación a la localización del tumor índice. Sin embargo, otros autores describieron que el riesgo de desarrollar una segunda neoplasia se modificaba en función de la localización del tumor índice.

Autores como Boysen y Loven<sup>16</sup>, Jones y cols<sup>97</sup>, Khuri y cols<sup>103</sup> y Franco y cols<sup>63</sup> describieron un riesgo significativamente superior de desarrollar segundas neoplasias cuando el tumor índice se localizó en cavidad oral y/o orofaringe que cuando éste se situó en laringe o hipofaringe. Para Erkal y cols<sup>52</sup> el desarrollo de segundas neoplasias metacrónicas fue más frecuente cuando el tumor índice se localizó en la orofaringe o hipofaringe que en la supraglotis. Haughey y cols<sup>78</sup>, en su metaanálisis, describieron una tendencia superior de desarrollar segundas neoplasias cuando el tumor índice se localizó en la cavidad oral.

Si se consideran únicamente aquellos pacientes con un tumor en la laringe, el riesgo de desarrollar segundas neoplasias metacrónicas también se vería modificado por la sublocalización del tumor. Silvestri y cols<sup>190</sup> describieron que el riesgo de desarrollar un segundo tumor primario pulmonar, especialmente en el caso de carcinomas indiferenciados, fue más alto cuando el tumor índice se situó en la supraglotis que cuando éste se encontró situado en la glotis. Además, en el caso de pacientes con tumores supraglóticos multicéntricos, el riesgo de segunda neoplasia pulmonar fue más importante que en tumores supraglóticos únicos. Otros autores como Nikolau y cols<sup>154</sup> y León y cols<sup>115</sup> describieron hallazgos similares, mostrando éste último autor, diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de segundas neoplasias de pulmón en función de la sublocalización del tumor índice dentro de la laringe.

### **c) Extensión del tumor índice**

Se ha descrito en la literatura que la extensión del tumor índice, tanto local como regional, mostraría una relación indirecta con el desarrollo de segundas neoplasias<sup>35, 64,97,111,140</sup>.

Este hecho se explicaría porque pacientes con enfermedad localizada y poco extendida (estadios precoces) experimentarían una larga supervivencia y, por lo tanto, serían pacientes con riesgo de desarrollar una segunda neoplasia durante un largo período de tiempo. Por el contrario, pacientes con enfermedad avanzada desarrollarían un menor porcentaje de segundas neoplasias debido, principalmente, al pobre pronóstico condicionado por su enfermedad, constituyendo un menor número de pacientes en riesgo.

En un análisis multivariante realizado por Jones y cols <sup>97</sup> se evidenció un menor número de segundas neoplasias en aquellos pacientes que presentaron tumores localmente avanzados (T3-T4) y con metástasis regionales o a distancia.

Otros autores <sup>52,115,195</sup>, sin embargo, no hallaron asociación entre el estadiaje del tumor índice y el desarrollo de una segunda neoplasia.

#### **d) Edad y sexo de los pacientes**

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

Algunos autores han hallado una gran incidencia de segundas neoplasias en pacientes de edad avanzada <sup>154</sup>, al contrario de otros autores que han descrito una mayor incidencia en pacientes jóvenes <sup>97</sup>. En diferentes estudios multivariantes, la edad perdió su influencia como factor de riesgo asociado al desarrollo de segundas neoplasias <sup>97,115</sup>.

Respecto al sexo, se ha descrito en la literatura que las mujeres se verían afectadas por segundas neoplasias con una frecuencia inferior a la de los hombres. En el estudio realizado por Franco y cols <sup>64</sup>, las mujeres se veían afectadas de una segunda neoplasia en un porcentaje de 70-80% menor que en



los hombres. Una posible explicación a este hallazgo podría ser la incorporación tardía de la mujer al consumo de tóxicos, especialmente al tabaco.

**e) Tratamiento del tumor índice**

Para determinados autores el tipo de tratamiento realizado en el tumor índice no influyó de forma significativa el desarrollo de segundas neoplasias <sup>115,125</sup>. Existe controversia en la literatura al establecer si el tratamiento con radioterapia del tumor índice predispondría al desarrollo de segundas neoplasias.

Cuando el tumor índice se localizó en la laringe, Nickolau y cols<sup>154</sup> describieron que en los pacientes tratados con radioterapia el intervalo de tiempo transcurrido hasta el desarrollo de una segunda neoplasia en el campo irradiado resultó significativamente superior a los pacientes en los que el tumor de laringe se trató con cirugía, sugiriendo que la radioterapia podría retrasar el desarrollo de segundas neoplasias. Por otro lado, para Storn y cols<sup>201</sup> el tratamiento con radioterapia disminuyó la incidencia de aparición de segundas neoplasias .

Sin embargo, otros autores <sup>25,221</sup> hallaron un incremento en el desarrollo de segundas neoplasias en los pacientes en los que el tumor índice se trató con radioterapia.

Tepperman y cols<sup>203</sup> intentaron interpretar esta disparidad de hallazgos argumentando como la radioterapia reduciría inicialmente el riesgo de segundas neoplasias eliminando lesiones subclínicas sincrónicas, pero a largo plazo los supervivientes podrían experimentar un aumento del riesgo de desarrollar segundas neoplasias metacrónicas.

## f) Hábitos tóxicos

- **Tabaco y alcohol antes del diagnóstico del tumor índice**

El riesgo de desarrollar un segundo tumor en un paciente afecto inicialmente de un carcinoma de cabeza y cuello depende de la intensidad y duración del consumo de tabaco y alcohol previo al inicio de la primera neoplasia<sup>81,115,191</sup>. Por otra parte, como ya se ha descrito anteriormente, el riesgo de presentar una segunda neoplasia es superior en aquellos pacientes que presentaron un primer tumor localizado en zonas epidemiológicamente relacionadas con el consumo de tabaco y alcohol. En un estudio multivariante realizado por León y cols<sup>115</sup> entre el 36 y el 39% de la incidencia de segundas neoplasias podría ser atribuida a la historia previa de consumo de tabaco y alcohol.

Hiyama y cols<sup>81</sup> hallaron que el riesgo de desarrollar un segundo tumor después de presentar un tumor índice de laringe mostraba una relación directamente proporcional al número de cigarrillos/día descrito en el momento del diagnóstico del carcinoma de laringe. Aquellos pacientes que no consumían tabaco ni alcohol en el momento del diagnóstico del primer tumor mostraron un riesgo inferior de desarrollar una segunda neoplasia.

En un estudio caso-control realizado por Day y cols<sup>37</sup> en pacientes afectados de cáncer de cavidad oral, el riesgo de un segundo tumor del tracto aerodigestivo dependió de la duración y la intensidad del consumo de tabaco previos al diagnóstico del tumor índice. El riesgo fue significativamente superior para los fumadores, comparado con los exfumadores o no fumadores y descendió después

del cese de dicho hábito. El riesgo fue también superior en los pacientes con antecedentes en el consumo de alcohol, pero los hallazgos no alcanzaron significación estadística. La exposición combinada de tabaco y alcohol antes del tumor índice mostró un efecto multiplicativo del riesgo de desarrollar segundas neoplasias.

- **Tabaco y alcohol después del diagnóstico del tumor índice**

Como hemos citado anteriormente, son múltiples los estudios que han establecido la relación entre el consumo del tabaco y el alcohol con la aparición de los carcinomas de cabeza y cuello. Sin embargo, existe controversia en la literatura respecto a la posible relación entre la continuación en el consumo de tóxicos tras el tratamiento de un tumor índice en cabeza y cuello y el riesgo de aparición de segundas neoplasias.

A los pacientes tratados de un carcinoma de cabeza y cuello se les aconseja una abstinencia en el consumo de tabaco y un consumo muy moderado de alcohol, sin embargo, un porcentaje variable de estos pacientes persiste en dichos hábitos.

La tabla de la siguiente página muestra los porcentajes de persistencia de tabaquismo tras el tratamiento de un carcinoma de cabeza y cuello comunicados por diferentes autores en la literatura.

Autor	Nº pacientes	Tipo de estudio	% tabaquismo pre-tratamiento	% tabaquismo post-tratamiento
Moore <sup>149</sup>	203	Longitudinal	100%	60%
Schottenfeld y cols <sup>178</sup>	733	Longitudinal	90%	31%
Silverman y cols <sup>189</sup>	160	Longitudinal	73%	40%
Stevens y cols <sup>198</sup>	200	Retrospectivo	84%	37%
Ostroff y cols <sup>161</sup>	144	Retrospectivo	85%	18%
Vander Ark y cols <sup>210</sup>	87	Longitudinal	100%	31%
Christensen y cols <sup>30</sup>	55	Longitudinal	-	40%
Gritz y cols <sup>75</sup>	83	Longitudinal	100%	25%
Khuri y cols <sup>103</sup>	1.127	Longitudinal	86%	20%
Allison y cols <sup>1</sup>	191	Transversal	-	22%
León y cols <sup>118</sup>	582	Transversal	93%	13%

Tabla 3 : Porcentaje de persistencia en el consumo de tabaco después del tratamiento de un carcinoma de cabeza y cuello.

En 1965 Moore <sup>148,149</sup> fue el primer autor en estudiar la posible relación entre la persistencia del consumo de tabaco en un grupo de pacientes que habían superado un carcinoma de cavidad oral y orofaringe y la aparición de una segunda neoplasia, describiendo un riesgo superior de presentar un segundo tumor en aquellos pacientes que continuaron fumando.

Posteriormente, han sido varios los autores que han estudiado esta posible relación entre tabaquismo post-tratamiento y el riesgo de aparición de una segunda neoplasia en la vía aerodigestiva. Wynder <sup>221</sup> y Silverman <sup>188,189</sup> describieron un incremento en la incidencia de aparición de segundas neoplasias

en aquellos pacientes que persistieron con el consumo de tabaco después del tratamiento del tumor índice. Por su parte, Castigliano<sup>25</sup> y Schottenfeld y cols<sup>17</sup>, a partir de estudios realizados de forma prospectiva, no hallaron diferencias en el riesgo de segundas neoplasias en función de la continuación en el uso de tabaco después del tratamiento de un carcinoma de cabeza y cuello.

En comparación con el consumo de tabaco, no existen en la literatura estudios que analicen de forma específica la prevalencia en el consumo de alcohol tras el tratamiento de un carcinoma escamoso de cabeza y cuello, ni la posible influencia en la persistencia en el consumo de alcohol y el riesgo de aparición de segundas neoplasias. Los datos aportados por diferentes autores muestran una variabilidad en el consumo de alcohol tras el tratamiento de un tumor índice de cabeza y cuello que oscila entre el 21%<sup>118</sup> y el 47%<sup>75</sup>.

##### **5. Marcadores de susceptibilidad individual**

Evidencias recientes sugieren que ciertos individuos podrían tener una susceptibilidad genética que favorecería el desarrollo de neoplasias de cabeza y cuello<sup>56</sup>.

Durante la vida normal de un individuo las células somáticas se encuentran constantemente en división y replicación. El ADN es reproducido con un sorprendente grado de exactitud. El genoma humano está compuesto, aproximadamente, de  $3 \times 10^9$  pares de bases. Se ha estimado que durante la mitosis o replicación celular podrían cometerse errores en el apareamiento en unas  $10^9$  bases<sup>28</sup>. En situación normal, existirían enzimas y genes reguladores que detectarían las células con un contenido de ADN anormal, pudiendo reparar

el daño, o bien, promover la apoptosis o muerte celular programada. Todo ello con el fin de lograr una estabilidad genómica del organismo.

Existen variaciones individuales en la eficiencia de los sistemas de reparación del ADN <sup>90</sup>. Individuos aparentemente "normales" serían más susceptibles al daño celular provocado por carcinógenos ambientales, presentando una propensión especial a desarrollar neoplasias. Este hecho crea una nueva línea de investigación, basada en el estudio de los factores genéticos individuales determinantes de la susceptibilidad a presentar tumores múltiples <sup>56</sup>.

La identificación de pacientes con alto riesgo de desarrollar una segunda neoplasia permitiría desarrollar programas específicos de prevención y seguimiento con el fin último de mejorar la supervivencia en este grupo de pacientes.

Hasta ahora se han reconocido cuatro enfermedades congénitas (Sdme de Bloom, Sdme de Werner, Anemia de Fanconi y Ataxia Telangiectásica) que se asocian a una inestabilidad cromosómica dependiente de una alteración genética en la habilidad de reparación del ADN, lo cual predispone al desarrollo de diferentes tumores. Estas enfermedades se caracterizan por un alto grado de rupturas cromosómicas espontáneas o un incremento de la susceptibilidad a esas rupturas <sup>67</sup>.

Hsu y cols <sup>90</sup> desarrollaron un test que analizaba la susceptibilidad mutagénica individual, a través de la observación de la capacidad de reparación del daño cromosómico después de la exposición a bleomicina. La bleomicina es una sustancia mutagénica que induce rupturas de las cromátides tras un corto período

de exposición. Estas rupturas son causadas por la generación de radicales libres de oxígeno<sup>90</sup>.

En un test realizado con linfocitos cultivados de sujetos sanos expuestos a la bleomicina (0,03 U/ml) durante un período de tiempo aproximado de 5 horas, se determinó el número de rupturas cromosómicas por célula mediante métodos citogenéticos.

A partir de una muestra de 335 individuos voluntarios, Hsu y cols<sup>90</sup> determinaron que el perfil de rupturas cromosómicas (r/c) de los linfocitos cultivados en la población normal variaba entre 0,12 hasta 2,0. En su estudio, el 77% de los sujetos presentaron un valor (r/c) inferior a 0,8, y el 88% el valor (r/c) era inferior a 1. Hsu y cols<sup>90</sup> consideraron que la fragilidad cromosómica inducida por la bleomicina reflejaría la capacidad de reparación del ADN, pudiendo convertirse en un marcador de la susceptibilidad de cada individuo frente a diferentes carcinógenos. Así, los pacientes que presentaban un incremento en el número de rupturas cromosómicas fueron considerados más sensibles a la acción mutagénica de carcinógenos ambientales y en consecuencia contaban con un mayor riesgo de aparición tumores.

En un estudio en que se comparó la sensibilidad a la bleomicina en pacientes afectos de neoplasias de cabeza y cuello o pulmón, con la de individuos fumadores de más de 20 paquetes/año durante un mínimo de 50 años y que no habían sufrido ningún cáncer, se pudo observar un incremento significativo en los perfiles de sensibilidad mutagénica en los pacientes que presentaban cáncer, mientras que los fumadores que no habían desarrollado ninguna neoplasia mostraron un perfil similar al de la población normal<sup>90</sup>. Estos autores concluyeron

que existía una variación individual en la susceptibilidad a la bleomicina y correlacionaron un incremento de la sensibilidad con un incremento de la susceptibilidad a desarrollar neoplasias de cabeza y cuello y de pulmón.

El papel de la sensibilidad mutagénica como un factor de riesgo independiente en el desarrollo de neoplasias de cabeza y cuello ha sido descrito por Spitz y cols <sup>195</sup>. Este autor realizó un estudio comparando 75 pacientes afectados de un carcinoma de cabeza y cuello con 60 individuos sanos, determinando mediante un análisis de regresión logística que la sensibilidad mutagénica se comportaba como un factor de riesgo independiente cuando se controlaban variables confundidoras como el sexo, la edad y el consumo de tabaco y alcohol.

En un estudio llevado a cabo por Cloos <sup>32</sup> a partir de 313 pacientes afectados de carcinoma de cabeza y cuello comparado con un grupo control de 334 individuos sanos, la susceptibilidad a la acción de la bleomicina fue significativamente más alta en un grupo de pacientes con carcinoma de cabeza y cuello que en el grupo control ( $p < 0.001$ ). El riesgo más alto de desarrollar un carcinoma de cabeza y cuello fue observado en aquellos pacientes con alta sensibilidad a la bleomicina y una historia de consumo abusivo de tabaco y alcohol. El riesgo relativo de desarrollar un carcinoma de cabeza y cuello para sujetos con alta sensibilidad a la bleomicina y consumidores de tabaco y alcohol fue de 58 (IC 95% RR: 18-188), sin embargo, el riesgo relativo para pacientes con sensibilidad a la bleomicina sin consumo de tabaco fue sólo de 2,3 (IC95% RR: 0,5-9,4). En pacientes con historia de consumo de tabaco y alcohol pero con una susceptibilidad normal a la bleomicina, el riesgo relativo de carcinoma de cabeza y cuello fue de 11 (IC 95% RR: 4-30) <sup>32</sup>. Asimismo, dichos autores describieron que el número de rupturas



cromosómicas en el test de la bleomicina fue significativamente superior para los pacientes con tumores múltiples sincrónicos (media 1,20) que para los pacientes con un tumor índice único (media 0,96).

La sensibilidad mutagénica se ha hallado también predictiva en el desarrollo de segundas neoplasias metacrónicas. Schantz y cols<sup>176</sup> realizaron un estudio longitudinal a partir de 84 pacientes que habían sido tratados de una neoplasia de cabeza y cuello a los cuales se les realizó el test de la bleomicina. Tras un seguimiento de 9 meses, un 27% (9 de 33) de los pacientes con sensibilidad aumentada a la bleomicina desarrollaron segundos tumores malignos; en tanto que para los pacientes con sensibilidad normal la frecuencia de aparición de segundos tumores fue del 8% (4 de 41) ( $p < 0,05$ ). Por su parte, Spitz y cols<sup>195</sup> realizaron un seguimiento a 278 pacientes afectados de un carcinoma de cabeza y cuello, y observaron que el incremento en la susceptibilidad mutagénica se asociaba de una forma significativa a un incremento en el riesgo de desarrollo de segundas neoplasias.

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

Desde un punto de vista bioquímico, se ha estudiado la posible relación entre la susceptibilidad a desarrollar carcinomas del eje aerodigestivo y la variabilidad en el metabolismo de sustancias carcinógenas y procarcinógenas. Se ha asociado un

incremento en la expresión de diferentes isoenzimas de la glutation-S-transferasa en la mucosa próxima al tumor índice y el desarrollo de segundas neoplasias <sup>14</sup>.

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

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

Shin y cols <sup>186</sup> y Gallo y cols <sup>69</sup> no hallaron diferencias significativas en la frecuencia de desarrollo de segundas neoplasias en pacientes con una alteración de la p53. Por el contrario, Kohmura y cols <sup>106</sup> describieron que una gran expresión de la cyclin D1 y la p53 podría relacionarse con el desarrollo de tumores múltiples primarios en la hipofaringe y esófago. Homann y cols <sup>85</sup> describieron cómo la expresión de la p53 en mucosa normal del eje aerodigestivo de pacientes afectos de un carcinoma de cabeza y cuello podría relacionarse con un aumento en el riesgo de desarrollar segundas neoplasias. Estos autores concluyeron que el estudio de la expresión de la p53 en el epitelio distante al tumor podría identificar los grupos de pacientes que presentarían un alto riesgo de desarrollar segundas neoplasias.

De Vries et al <sup>38</sup> hallaron que ciertos alotipos de inmunoglobulinas se relacionaban con la aparición de segundas neoplasias. Estos autores contabilizaron los

antígenos leucocitarios humanos (HLA) y los alotipos de inmunoglobulinas en 98 pacientes con un tumor único de cabeza y cuello y en 51 pacientes afectados de tumores múltiples en la misma localización. El alotipo de la inmunoglobulina Km (1) fue hallado en el 4% de los pacientes afectados de múltiples tumores y en el 21% de los pacientes con un tumor único. La frecuencia de HLA-B8, HLA-DR3 y HLA-DQW2 en pacientes con tumores múltiples y de HLA-B8 y HLA-B45 en pacientes con un único tumor mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a la existente en controles de la población sana.

#### **6. Localización de la segunda neoplasia**

Todos los autores coinciden en señalar que la localización de la gran mayoría de segundas neoplasias en los pacientes en los que el tumor índice fue un carcinoma de cabeza y cuello son las vías aerodigestivas <sup>16,29,33,37,44,52,80,97,115,162</sup>.

La tabla de la siguiente página muestra la localización de las segundas neoplasias tras un tumor índice en cabeza y cuello descrita a partir de diferentes estudios en la literatura.

Autor	Loc. Tumor índice	Nº pacientes	Nº2ª neoplasia	Localización segunda neoplasia			
				2º tumor pulmón	2º tumor C y C	2º tumor esófago	Otros
Vrabec y cols <sup>212</sup>	C y C	1.518	175	49	49	25	52
Wagenfeld y cols <sup>214</sup>	C y C	740	48	25	20	3	0
Maisel y cols <sup>132</sup>	C y C	449	44	17	23	1	3
Shons y cols <sup>187</sup>	C y C	405	52	19	19	14	0
Mc Donald y cols <sup>140</sup>	Laringe	235	47	22	9	0	16
Panosetti y cols <sup>162</sup>	C y C	9.089	672	89	398	103	82
Larson y cols <sup>111</sup>	C y C	875	254	54	129	13	58
Haughey y cols <sup>78</sup>	C y C	3.706	528	106	246	17	159
Boysen y cols <sup>16</sup>	C y C	714	84	19	29	10	26
Jovanovic y cols <sup>98</sup>	Cav. oral	740	114	22	58	11	23
Dhooge y cols <sup>44</sup>	C y C	127	15	6	5	4	0
León y cols <sup>115</sup>	C y C	2.009	315	100	122	27	66
Nikolau y cols <sup>154</sup>	Laringe	514	42	13	5	12	12
Yamamoto y cols <sup>222</sup>	C y C	1.639	333	47	117	66	103
Laccourreye y cols <sup>110</sup>	Laringe	410	98	25	36	5	32
Total		23.170	2.821	613	1.265	311	632
%				22%	45%	11%	22%

C y C : Cabeza y Cuello

Tabla 4: Localización de las segundas neoplasias tras un tumor índice de cabeza y cuello.

Considerando la totalidad de los pacientes, la localización preferente de las segundas neoplasias fue, de nuevo, un segundo carcinoma a nivel de cabeza y cuello (45%), seguido por los tumores pulmonares (22%), y del esófago (11%). Del total de segundas neoplasias, el tracto aerodigestivo constituyó la localización más frecuente, localizándose a dicho nivel un 78% de los tumores.

Licciardello y cols <sup>121</sup> publicaron un detallado estudio de la distribución de la localización de segundas neoplasias a partir de un grupo de pacientes afectos de un tumor índice de cabeza y cuello. Estos autores sugirieron que la localización del tumor primario podría correlacionarse con la localización de la segunda neoplasia en el tracto aerodigestivo. En su revisión, los tumores primarios de cavidad oral parecían estar asociados con más frecuencia a segundas neoplasias de cabeza y cuello, mientras que tumores primarios localizados a nivel de la laringe se asociaban a segundas neoplasias pulmonares.

Panosetti y cols <sup>162</sup> describieron como la mayoría de tumores sincrónicos se localizaban en áreas anatómicas próximas o adyacentes al tumor inicial, mientras que los tumores metacrónicos tendrían una tendencia a seguir dos ejes: el respiratorio (laringe-pulmón) o el digestivo (faringe-esófago). Si el tumor índice se encontrara localizado en uno de estos ejes (digestivo o respiratorio) el segundo tumor diagnosticado tendría tendencia a presentarse en el mismo eje. Analizando una serie de 480 tumores metacrónicos, estos autores describieron que cuando el tumor índice se localizó en la cavidad oral, el segundo tumor primario lo hizo con mayor frecuencia en la orofaringe, hipofaringe o de nuevo en la cavidad oral. Cuando el tumor índice se localizó en la orofaringe, el segundo tumor lo hizo de

forma preferente en la cavidad oral o el pulmón. Si el tumor inicial se localizó en hipofaringe, el segundo tumor lo hizo preferentemente en la cavidad oral. Por último, cuando el tumor primario se localizó en la laringe, las segundas neoplasias se localizaron preferentemente a nivel pulmonar.

Para Jones y cols <sup>97</sup>, la localización del tumor índice influyó de forma significativa en la localización de la segunda neoplasia. Cuando el tumor índice se localizó en la hipofaringe, la orofaringe y/o la laringe la segunda neoplasia se localizó con mayor frecuencia en el pulmón; mientras que cuando el tumor índice se localizó en la cavidad oral, la segunda neoplasia se situó de nuevo en la cavidad oral.

En el estudio realizado por Haughey y cols <sup>78</sup>, los pacientes con un tumor índice a nivel de la cavidad oral o la orofaringe contaron con una mayor tendencia a desarrollar el segundo tumor primario a nivel de cabeza y cuello, en tanto que en los pacientes con un tumor índice localizado en la laringe o la hipofaringe la tendencia fue de desarrollar la segunda neoplasia a nivel pulmonar.

León y cols <sup>115</sup> también hallaron diferencias significativas en la localización de la segunda neoplasia en función de la localización del tumor índice. Cuando éste se situó en la cavidad oral y orofaringe, la segunda neoplasia lo hizo de forma predominante en la cavidad oral y orofaringe. Cuando el tumor índice se presentó a nivel de la hipofaringe, la segunda neoplasia lo hizo, con más frecuencia, a nivel del eje digestivo (hipofaringe y esófago). Finalmente, si el tumor índice se situó en la laringe, la segunda neoplasia se localizó de forma preferente a lo largo del eje respiratorio (laringe y pulmón).

Autores como Mc Donald <sup>140</sup> y cols y Cooper y cols <sup>35</sup> no encontraron una relación entre la localización del tumor primario de cabeza y cuello y la localización

de la segunda neoplasia. Para estos autores existirían otros factores, como la duración, intensidad y continuidad en los consumos de tabaco y alcohol, o el tipo de tabaco consumido, que influirían de forma significativa en la localización de las segundas neoplasias.

## **7. Etiopatogénesis de las segundas neoplasias**

Desde el punto de vista de la etiopatogénesis, se han descrito en la literatura diferentes teorías que pretenderían explicar el desarrollo de neoplasias múltiples.

En 1953 Slaughter y cols <sup>191</sup>, a partir del estudio de pacientes con tumores de la cavidad oral y la orofaringe, propusieron la teoría del “síndrome de la mucosa condenada”, donde se define el término de “campo de cancerización “. 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.

Slaughter y cols <sup>191</sup> describieron algunos rasgos que explicarían el término 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, interpretándose este hecho como múltiples eventos independientes.
- 2) El tejido adyacente al tumor suele contar con fenómenos de displasia con características pre-tumorales.

3) Los carcinomas de cavidad oral y orofaringe con frecuencia se localizan en áreas independientes múltiples que, en algunas ocasiones, pueden coalescer.

4) La persistencia de tejido anormal displásico después del tratamiento del tumor inicial puede explicar la aparición de recurrencias locales y de segundas neoplasias.

El cáncer de cabeza y cuello se ha identificado como un modelo válido del concepto de “campo de cancerización”, con la progresión de cambios epiteliales pre-malignos especialmente en pacientes con antecedentes en el abuso de sustancias tóxicas como el alcohol y el tabaco.

Datos epidemiológicos a favor de esta teoría son la preferencia de aparición de las segundas neoplasias en el eje aerodigestivo y el aumento de la incidencia en el desarrollo de segundas neoplasias cuando el tumor índice se asoció con el abuso en el consumo de tabaco y alcohol.

Una hipótesis alternativa a la anterior es la propuesta por Carey y cols <sup>23</sup>. Estos autores explican la aparición de segundas neoplasias a partir de la migración de células malignas a través del tracto aerodigestivo, dando lugar a la colonización a distancia por parte de células tumorales en forma de micrometástasis, apareciendo múltiples tumores geográficamente diferentes pero genéticamente relacionados. En diferentes estudios se han podido evidenciar alteraciones en el genoma en la mucosa de aspecto clínicamente benigno. Se ha comprobado que estas alteraciones derivan de un clon común, sugiriendo que los fenómenos clínicamente locales del campo de cancerización serían debidos a la expansión y



migración de células clonalmente alteradas <sup>21,128</sup>. Esta teoría podría explicar el campo de cancerización de mucosas localizadas cerca del tumor índice.

Sin embargo, a mayor distancia en el espacio o en el tiempo entre el tumor índice y la segunda neoplasia la probabilidad de que exista una conexión genética entre ambos tumores disminuiría. En un estudio llevado a cabo por Califano y cols <sup>21</sup>, sólo un 13% de las segundas neoplasias de esófago se relacionaron clonalmente con el tumor índice en cabeza y cuello. Van Oijen y cols <sup>208</sup> 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 uno 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 campo de cancerización propuesto por Slaughter.

## **8. Pronóstico de las segundas neoplasias**

Todos los autores están de acuerdo en señalar que los pacientes que desarrollan una segunda neoplasia presentan una supervivencia más baja que aquellos que no la presentan <sup>35,44,68,80,97,135,140,154</sup>. Según Dhooge y cols <sup>44</sup>, el desarrollo de un segundo tumor primario presenta un pronóstico equivalente a una recurrencia del tumor primario. Se considera que el desarrollo de un segundo tumor primario es la principal causa de fracaso en el tratamiento y muerte de los pacientes a los que se ha diagnosticado un carcinoma de cabeza y cuello en estadiaje precoz <sup>68,123</sup>.

Diferentes autores han mostrado una menor supervivencia cuando la segunda neoplasia desarrollada fue sincrónica en relación a las metacrónicas. Para Panosetti y cols <sup>162</sup>, la supervivencia actuarial a los 5 años de los pacientes con un segundo tumor primario sincrónico fue del 18%, significativamente inferior al 55% de supervivencia a los 5 años para pacientes afectados de un segundo tumor primario metacrónico.

La supervivencia actuarial ajustada a 5 años en el caso de segundas neoplasias sincrónicas en el Hospital de Sant Pau fue del 19% y del 32% para los pacientes afectados de segundas neoplasias metacrónicas. Las diferencias de supervivencia en relación a la cronología de aparición de las segundas neoplasias se mostraron estadísticamente significativas ( $p=0'003$ )<sup>115</sup>.

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

- Un gran número de segundas neoplasias aparecen en pulmón y esófago, siendo estas localizaciones de mal pronóstico.

- Los cambios clínicos y anatómicos inducidos por el tratamiento del tumor índice de cabeza y cuello hacen en ocasiones difícil el diagnóstico precoz de las segundas neoplasias.
- Los tratamientos utilizados para el control del tumor índice ocasionalmente limitan las posibilidades terapéuticas de tratamiento de las segundas neoplasias.

La localización de la segunda neoplasia también afecta a la supervivencia. Así, las segundas neoplasias en cabeza y cuello tienen un mejor pronóstico que aquellas localizadas en el pulmón o en esófago <sup>97,115,162</sup>.

Algunos estudios han descrito que el pronóstico de las segundas neoplasias mejora si el tumor índice no ha sido irradiado <sup>5,170</sup>, pero este hecho no ha sido observado por otros autores <sup>97</sup>.

## **9. Diagnóstico de segundas neoplasias**

Una de las justificaciones en el seguimiento de los pacientes diagnosticados y tratados de un carcinoma de cabeza y cuello es la aparición de segundas neoplasias. La Sociedad Americana del Cáncer ha propuesto un esquema de seguimiento de los pacientes afectados por este tipo de tumor, 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 clínicos <sup>168</sup>.

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

Tabla 5 . Propuesta de seguimiento de pacientes con cáncer de cabeza y cuello de la Asociación Americana de Cáncer <sup>168</sup>

Algunos autores han abogado por la realización de un cribaje panendoscópico durante la evaluación del tumor índice, con el fin de mejorar la detección de tumores sincrónicos. En el metaanálisis realizado por Haughey y cols <sup>78</sup> a partir de estudios prospectivos se evidenció que la realización de un cribaje mediante panendoscopia ofrecía muy pocas ventajas en la detección de segundos tumores primarios .

La impresión que refleja la literatura es que el cribaje panendoscópico añade pocos beneficios en la detección de tumores sincrónicos al cribaje con radiografía simple de tórax y el uso de exploraciones complementarias (esofagoscopia, TC torácico, etc) en función de los síntomas que presente el paciente. En un estudio prospectivo basado en el papel de la panendoscopia en el manejo de los pacientes afectos de un carcinoma de cabeza y cuello, Davidson y cols <sup>36</sup>, han cuestionado el coste-efectividad de este proceso.

De todas formas, el problema principal consiste en el diagnóstico de tumores metacrónicos, ya que su riesgo de aparición permanece constante durante el seguimiento de estos pacientes tal como han demostrado gran cantidad de estudios con seguimientos longitudinales de pacientes con tumores índice de cabeza y cuello <sup>17,37,81,98,115,119,123,154,202,205</sup>. La única solución estaría en la realización de exploraciones radiológicas y endoscópicas de forma repetida y periódica durante todo el periodo de seguimiento, con una eficiencia limitada en relación a la rentabilidad diagnóstica y al coste-efectividad.

A pesar de los protocolos de seguimiento, un porcentaje elevado de segundas neoplasias se diagnostican a partir de la sintomatología clínica que provocan, lo que significa que la segunda neoplasia permaneció sin diagnosticar durante la fase silente pre-clínica propia de la historia natural de cualquier proceso neoplásico. En el trabajo publicado por Dhooge y cols <sup>44</sup>, el 82% de segundas neoplasias fueron descubiertas porque el paciente desarrolló síntomas relacionados .

Panosetti y cols <sup>162</sup> describieron que los segundos tumores primarios metacrónicos eran diagnosticados en el 57% de las ocasiones debido a signos clínicos obvios, en un 23% debido a la exploración clínica rutinaria durante el seguimiento, el 10% por el examen radiológico, y en el 9% a partir de técnicas de endoscopia. En un estudio llevado a cabo por Shah y cols <sup>181</sup> a partir del seguimiento de pacientes diagnosticados inicialmente de un tumor de cabeza y cuello, la radiografía torácica de rutina detectó sólo el 34% de los tumores pulmonares, mientras que el 66% restante de casos fue hallado en función a los síntomas que presentaba el paciente. No existieron diferencias significativas en la supervivencia entre el grupo

de pacientes en que el cáncer de pulmón fue hallado a partir de una radiografía y en el que los síntomas sugirieron la evaluación.

Dhooge y cols <sup>44</sup> establecieron que la radiografía torácica anual no se mostraba suficiente como cribaje en la detección de segundos tumores primarios pulmonares. En un estudio prospectivo, 6 de 7 tumores pulmonares fueron diagnosticados en un estadio avanzado de enfermedad. Algunos autores han propuesto seguimientos más agresivos consistentes en radiografías torácicas cada 3 meses durante 3 años y después anualmente <sup>33</sup> o esputos citológicos cada 3 meses y radiografías torácicas <sup>60</sup>.

Ritoe y cols <sup>168</sup> han cuestionado recientemente la utilidad en el uso de estos protocolos agresivos de seguimiento para la detección precoz de carcinomas metacrónicos pulmonares.

Es posible que en un futuro cercano la tomografía por emisión de positrones (PET) se incorpore como herramienta de cribaje en el estudio de extensión de pacientes con carcinomas de cabeza y cuello. Stokkel y cols <sup>199</sup> realizaron un estudio prospectivo en 68 pacientes que presentaban un carcinoma de cavidad oral y/o orofaringe. En 12 de sus pacientes se descubrió un segundo tumor primario mediante la tomografía de emisión de positrones marcados con 18 F-fluorodesoxi-glucosa (PET). En ocasiones estos tumores no habían sido detectados clínica ni radiológicamente durante el estudio de extensión inicial del tumor índice. La conclusión de estos autores fue que el uso de PET incrementaba de forma significativa el porcentaje de detección de segundos tumores primarios. Sin embargo, es preciso la realización de más estudios para establecer con claridad la utilidad de la PET en el diagnóstico de segundos tumores primarios.

## **10. Medidas preventivas**

La prevención en el desarrollo de múltiples tumores primarios en el eje aerodigestivo en pacientes que han superado con éxito un carcinoma de cabeza y cuello podría ser abordado a partir de diferentes planteamientos. En primer lugar, la realización de un seguimiento periódico de estos pacientes con el objetivo de diagnosticar una segunda neoplasia de forma precoz. Por otro lado, se han descrito en la literatura diferentes sustancias que revertirían los fenómenos de carcinogénesis existentes en la mucosa del vía aerodigestiva evitando el desarrollo de múltiples tumores primarios.

Finalmente, aconsejar a todos los pacientes el abandono de hábitos tóxicos, ofreciendo un soporte psicológico y terapéutico necesario en cada caso.

### **a) Quimioprevención**

Sporn y cols <sup>196</sup>, en 1976, fueron los primeros en definir la quimioprevención como un intento de revertir, suprimir o retrasar la progresión de cambios carcinogénicos a tumores invasivos.

En los tumores de cabeza y cuello se han realizado diversos estudios, con el fin de prevenir la aparición de múltiples tumores, a partir de diferentes sustancias:

- ácido retinoico (vitamina A)
- $\beta$ -carotenos
- N- acetilcisteína

La vitamina A es esencial para el desarrollo y mantenimiento del epitelio normal. En estudios experimentales se ha podido constatar una alteración del epitelio traqueobronquial normal en animales sometidos a déficits de la vitamina A,

evidenciándose una transformación a hiperplasia epitelial seguida de metaplasia escamosa. El inicio de estas transformaciones no se limitaría únicamente a la vía aérea, sino que también se podría apreciar a nivel de otros epitelios tisulares (por ejemplo, en cabeza y cuello).

El ácido retinoico, no sólo bloquea la expresión fenotípica de la metaplasia escamosa en células epiteliales traqueobronquiales cultivadas, sino que también promueve la diferenciación normal. A nivel molecular el ácido retinoico inhibe cambios biomecánicos asociados a la transformación escamosa, así como el aumento de la actividad transglutaminasa y sulfotransferasa, la acumulación de colesterol sulfato y el cambio en la expresión queratínica <sup>59,125,126</sup>.

Algunos estudios epidemiológicos han sugerido que el riesgo de desarrollar un cáncer de cabeza y cuello <sup>27</sup>, esófago <sup>136</sup> y pulmón <sup>108</sup> sería inversamente proporcional al consumo de vitamina A y/o carotenos.

El tratamiento con retinoides actuaría interfiriendo la carcinogénesis, hecho comprobado en modelos experimentales de tumores animales y humanos "in vitro", actuando aparentemente en la fase de promoción tumoral interrumpiendo la carcinogénesis. Como agentes preventivos se ha podido observar que la utilización de retinoides reduce la incidencia de metaplasia escamosa en los bronquios de sujetos fumadores y disminuye la extensión de leucoplasias en la mucosa de la cavidad oral <sup>59</sup>.

Otros agentes estudiados relacionados con la quimioprevención son los betacarotenos, los cuales actuarían oponiéndose o desactivando el efecto de los radicales libres y, la N-acetilcisteína y la vitamina C, las cuales poseen una



actividad antioxidante inespecífica que ha demostrado que disminuye la ruptura de cromátides inducida por mutaciones en líneas celulares de linfocitos in vitro <sup>26</sup>.

Hong y cols <sup>86</sup> realizaron un estudio randomizado a doble ciego, administrando altas dosis de ácido 13-cis-retinoico (50-100 mg/m<sup>2</sup> por día durante 12 meses) en pacientes afectados de cáncer de cabeza y cuello, con un seguimiento medio de 32 meses. El objetivo del estudio fue el de prevenir recurrencias tumorales y la aparición de nuevos tumores primarios. En dicho estudio se pudo observar una reducción significativa en el porcentaje de aparición de segundos primarios. El riesgo de desarrollar un segundo tumor en el grupo de pacientes tratados fue del 4%, en comparación con el 24% en el grupo placebo (p= 0,005). El principal problema con este tipo de tratamiento preventivo fue la aparición de efectos secundarios, que condicionaron que sólo un 67% de los pacientes pudieron continuar su tratamiento 12 meses después de haberlo iniciado.

Bolla y cols <sup>13</sup> realizaron un estudio similar administrando etretinato (50 mg/día durante 1 mes, seguido de 25 mg/día durante 24 meses) en pacientes afectados de carcinoma de cavidad oral y orofaringe. Después de un seguimiento medio de 41 meses no observó una reducción significativa en la aparición de segundas neoplasias en el grupo de pacientes tratados comparado con el grupo placebo.

El programa "Euroscan" <sup>209</sup> iniciado en 1988 en el Instituto Nacional del Cáncer de Milán, introdujo el tratamiento preventivo con retinol palmitato y/o N-acetilcisteína. Este estudio fue diseñado con el objetivo de prevenir la aparición de segundas neoplasias en 2.573 pacientes tratados radicalmente de un tumor inicialmente localizado en laringe, cavidad oral y pulmón con la intención de mejorar el pronóstico de estos pacientes. En contra de las expectativas, el estudio Euroscan

no mostró ningún beneficio después de 2 años de suplementación con retinol palmitato y/o N-acetil-cisteína en una población en riesgo de desarrollar un segundo tumor primario o una recurrencia tumoral en la vía aerodigestiva. Es preciso tener en cuenta que la carcinogénesis es un proceso complicado, que se da a partir de diferentes fases y requiere varios años de evolución, presentando un periodo de latencia entre el inicio de la carcinogénesis y la aparición clínica del tumor que se estima en aproximadamente 10 años. Por lo tanto, los pacientes que formen parte en un estudio de prevención del cáncer, como el estudio Euroscan, deberían seguirse durante un mínimo de 10 años para obtener unas conclusiones definitivas satisfactorias.

Uno de los inconvenientes en la utilización de retinoides como fármacos quimiopreventivos es que las lesiones reaparecen después de finalizar el tratamiento, implicando que estos pacientes pueden requerir tratamientos durante toda su vida, con la toxicidad potencial que presentan estos agentes.

Respecto a la utilización de  $\beta$ -carotenos, en un estudio de seguimiento de pacientes tratados de un carcinoma de cabeza y cuello, Barbone y cols <sup>5</sup> hallaron que el riesgo de desarrollar una segunda neoplasia decrecía con el aumento del consumo de  $\beta$ -carotenos en la dieta. En un ensayo clínico randomizado de los efectos de suplementos de  $\beta$ -carotenos en pacientes a los que se había diagnosticado un carcinoma de cavidad oral, faringe o laringe en un estadiaje precoz <sup>138</sup>, los resultados no mostraron un descenso significativo en el desarrollo de un segundo primario de cabeza y cuello, en tanto que se evidenció un posible incremento del riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón en los pacientes

tratados con 50 mg/día de  $\beta$ -carotenos en comparación a los pacientes del grupo placebo.

Russo y cols <sup>173</sup> describieron en relación al abuso en el consumo de tabaco y alcohol que los hábitos dietéticos podrían influenciar en la aparición de segundas neoplasias. Pacientes con una alta concentración de ácidos grasos monosaturados en la dieta, presentaron un riesgo un 33% menor de desarrollar una segunda neoplasia.

A partir de estudios epidemiológicos se ha demostrado de manera concluyente una disminución en la incidencia de cáncer de colon en sujetos tratados de forma crónica con aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES) <sup>217</sup>. El efecto beneficioso de los AINES residiría en su capacidad de inhibir la reacción inflamatoria que aparece a nivel de los tumores. Los AINES inhiben la ciclooxigenasa (COX), lo que induce una disminución en la síntesis de prostaglandinas (PG) a partir del ácido araquidónico. Se han descrito dos isoformas de COX, la COX-1 y la COX-2, que se codifican en genes diferentes. La COX-1 es un isoenzima constitutivo, presente en la mayoría de tejidos del organismo, regulando la producción de las prostaglandinas necesarias para el mantenimiento de la homeostasis. Por el contrario, la COX-2 es un isoenzima inducible, no presente en condiciones normales, y que se expresa a partir de su inducción por diferentes factores implicados en el desarrollo de procesos inflamatorios y tumorales, como son citoquinas diferentes, oncogenes, factores de crecimiento epitelial y sustancias carcinógenas.

Existen evidencias preclínicas que demuestran la participación de la COX-2 en el proceso de la carcinogénesis. Muchos tumores malignos, incluyendo los carcinomas de cabeza y cuello <sup>8,99</sup>, producen una mayor cantidad de PG que los tejidos normales, consecuencia de la sobre-expresión de la COX-2 a nivel del tejido tumoral <sup>26,112,223</sup>. Este incremento en la producción de PG tiene su expresión a nivel sérico. Los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello cuentan con unos niveles séricos aumentados de PG que se normalizan una vez tratado el tumor, volviendo a incrementarse en caso de recidiva tumoral <sup>102</sup>. Existe igualmente evidencia de que las lesiones preneoplásicas de cabeza y cuello mantienen un incremento en la expresión de la COX-2 <sup>153</sup>, lo que indicaría que la alteración en la regulación de dicho enzima es un acontecimiento precoz en el desarrollo de la carcinogénesis. En un estudio llevado a cabo para evaluar la ubicación de actividad de la COX-2, pudo evidenciarse que la sobre-expresión se localizaba de forma preferente en los márgenes del tumor que invadían el tejido normal circundante, así como en las regiones pericapsular y perivascular de los ganglios linfáticos afectados por el tumor <sup>94</sup>. La administración de AINES o inhibidores selectivos de la COX-2 han demostrado la capacidad de revertir este fenómeno, incrementándose de forma significativa la inducción de apoptosis <sup>112,223</sup>.

Existen pues evidencias que señalan la participación de la sobreproducción de la PGE2 mediada por una activación de la COX-2 en los fenómenos de carcinogénesis, inmunosupresión, promoción de angiogénesis y de la capacidad de invasión y progresión tumoral, tanto en el cáncer de cabeza y cuello como en cánceres de otras localizaciones. Se ha especulado con la posibilidad de utilizar de forma terapéutica los inhibidores selectivos de la COX-2 en el tratamiento de

tumores como agente de quimioprevención en situaciones preneoplásicas o en un intento de limitar la posible aparición de segundas neoplasias.

#### **b) Abandono del consumo de tóxicos**

Epidemiológicamente, en nuestro medio la gran mayoría de pacientes con carcinomas de cabeza y cuello cuentan con el antecedente de abuso crónico en el consumo de tabaco y/o alcohol <sup>166</sup>. Tras el diagnóstico y tratamiento de los carcinomas de cabeza y cuello, y a pesar de los consejos en contra, un porcentaje variable de pacientes mantienen el consumo de estas sustancias tóxicas. En caso que la persistencia en el consumo de tabaco y alcohol influyese de forma significativa en la aparición de las segundas neoplasias, todas las medidas terapéuticas y de soporte que tuviesen como objetivo la abstención en el uso de tóxicos contarían con la posibilidad de minimizar el riesgo de aparición de segundas neoplasias.

#### **• Tabaco**

En el caso de los pacientes con el antecedente de un carcinoma de cabeza y cuello, un porcentaje variable de pacientes, entre un 13% <sup>118</sup> y un 60% <sup>148</sup> según las series consultadas, persistieron con el consumo de tabaco. Entre los factores relacionados con la persistencia de tabaquismo post-tratamiento en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello se encuentran la intensidad en la dependencia del tabaco <sup>75</sup>, la edad precoz en el inicio en el consumo de tabaco <sup>75</sup>, los estadios precoces de enfermedad <sup>1,75,210</sup>, y la realización de un tratamiento exclusivo con

radioterapia <sup>1,75,210</sup> . Por el contrario, factores como la edad del paciente <sup>30,148,210</sup> , el sexo <sup>1,30,75,148</sup> , la localización primaria del tumor <sup>75</sup> o el periodo de seguimiento transcurrido desde el tratamiento <sup>30,148</sup> ,no se relacionaron de forma significativa con la persistencia de consumo de tabaco.

En un estudio de los aspectos psicológicos que influirían en la persistencia del tabaquismo post-tratamiento, Christensen y cols <sup>30</sup> describieron que en los pacientes que atribuían la aparición del tumor al antecedente de tabaquismo, la probabilidad de abandono del tabaco era superior para aquellos que consideraban que la modificación de su conducta podría influir en el resultado de la enfermedad. La dependencia al tabaco cuenta con componentes psíquicos y físicos. La nicotina actuaría como un reforzante y los síntomas que aparecen cuando se deja de fumar (ansiedad, nerviosismo, insomnio, fatiga, irritabilidad) serían consecuencia de la abstinencia a esta sustancia.

Esta dependencia ligada a la nicotina ha sido comparada a la que crean otras drogas (alcohol, cocaína, heroína). Existen diferentes modalidades de evaluación de dicha dependencia, ya sea con pruebas biológicas basadas en medir los niveles de cotinina (el metabolito de la nicotina) o mediante cuestionarios específicos, p.ej. el Test de Fargerström (FTND)<sup>54</sup>.

Se considera que dejar de fumar es un proceso donde los factores claves son la motivación, la dependencia/adicción y la confianza en la propia capacidad de dejarlo. El grado de motivación para superar la dependencia y los recursos a los cuales podemos acceder, condicionan que la persona fumadora avance en un proceso largo que se tiene que iniciar con un cambio de actitudes ante el consumo de tabaco, que pasa por un período de acción en el cual se intenta dejar

de fumar, y que se acaba cuando en uno de los intentos se consigue mantener la abstinencia definitivamente.

Según el modelo transteórico ( Prochaska and DiClemente) una persona que deja de fumar pasa por las fases siguientes<sup>165</sup> :

- Pre- contemplación: no se ve la conducta de fumar como un problema y no se piensa en dejar de fumar.
- Contemplación : se empieza a ser consciente de que existe un problema y se piensa seriamente en dejar de fumar, aunque no se ejecuta para hacerlo.
- Preparación : se está preparado para cambiar, se ha pensado en un plan para dejar de fumar y se prevé ponerlo en marcha el mes siguiente.
- Acción : la persona está intentando dejar de fumar (se considera que esta fase dura hasta los 6 meses después del cese).
- Mantenimiento: la persona ha dejado de fumar hace más de 6 meses y se mantiene abstinente.
- Finalización : la persona es exfumadora estable desde hace 5 años o más.

Los principales instrumentos de la estrategia antitabaco son la información y la sensibilización de la población a través de los medios de comunicación de masas, la educación sanitaria en el colegio, el consejo antitabaco impartido en el marco de la práctica asistencial y la legislación, y en especial la limitación de la publicidad del tabaco y del consumo de cigarrillos en lugares públicos cerrados. Se debe remarcar que la información y la sensibilización de la población y la legislación

permiten la concienciación de ésta ante el problema, pero, en general, no consiguen el cese del hábito en los fumadores.

De aquí la importancia del consejo del profesional de la salud, el cual ha demostrado ser efectivo en la consecución del cese en individuos previamente informados y sensibilizados por las medidas informativas y legislativas. En Gran Bretaña, Russell y cols <sup>48</sup>, demostraron que el consejo breve del médico general es una de las acciones más eficaces para conseguir que los fumadores de cigarrillos abandonen su hábito. En la experiencia realizada por estos autores con 2.138 fumadores, que fueron atendidos por 20 médicos generales en 5 consultas de atención primaria del área de Londres, un 5,1% de los pacientes que recibieron consejo educativo y un folleto con instrucciones sobre como dejar de fumar abandonaron el hábito y mantuvieron la abstinencia un año después de la experiencia (en comparación con el 0,3% del grupo control que no recibió consejo educativo ni folletos explicativos). Según estos autores si todos los médicos generalistas adoptaran esta práctica, el número de fumadores de cigarrillos que abandonarían su hábito sobrepasaría el medio millón cada año.

Estudios más recientes realizados en el marco de la atención primaria han aportado resultados más optimistas con tasas de cese al año entre el 10 y el 15%. Esta estrategia es sin duda mucho más eficiente que la estrategia alternativa de crear unidades especializadas que atiendan a toda la población fumadora<sup>164</sup>.

La intervención más efectiva de los profesionales de atención primaria es el consejo breve, firme y claro sobre la necesidad de dejar de fumar, repetido en diversas ocasiones de diferentes maneras y reforzado por todos los profesionales que intervienen en la atención del paciente fumador. El seguimiento después del



cese se ha identificado en diversos estudios como uno de los elementos clave: es muy importante tener algún contacto (visita, teléfono,...) con el paciente en las dos primeras semanas para reforzar el proceso y permitir al paciente que exprese sus dudas y sus impresiones. Alertar en relación a las causas habituales de recaída es otro elemento importante en esta fase. Respecto a como evaluar/comprobar la abstinencia, además de la propia declaración del paciente, resultan útiles algunos métodos objetivos (monitorización del CO exhalado, cotinuria, etc...) especialmente cuando sean necesarias las validaciones por motivos de investigación.

En el Plan de Intervención para pacientes fumadores, recomendado por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos como protocolo de intervención, en el consejo a impartir en el marco de la práctica asistencial se incluye <sup>192</sup>:

1. Interrogar a todos los pacientes sobre el status del fumador.
2. Aconsejar a todos los fumadores que dejen de fumar.
3. Ayudar a los que quieran dejar de fumar a conseguirlo.
4. Acordar el tratamiento de soporte a realizar, en caso de que sea necesario, y las visitas de seguimiento para verificar el cumplimiento y realizar en tratamiento de soporte en cada caso que sea necesario .

Esta institución recomienda que en cada consulta haya un responsable de organizar la lucha contra el tabaco y de coordinar el seguimiento de los pacientes. Es conveniente también que el medio ambiente de la consulta sea favorable al cese (pósters en las paredes, ausencia de ceniceros, rótulos de dejar de fumar). En general, este tipo de intervenciones tiene una eficacia que oscila entre el 5% y el 10% de éxitos en el abandono del consumo de tabaco al año de seguimiento .

Esta baja eficacia es compensada por el elevado número de fumadores que pueden recibir esta intervención terapéutica con un mínimo esfuerzo por parte del médico. Se ha calculado que aproximadamente el 70% de los fumadores de un país desarrollado visita a un médico al menos una vez al año <sup>164</sup>. Además se sabe que del 60% al 90% de los fumadores quiere dejar de serlo, y consideran que ser avisados por su médico en este sentido sería un punto importante en la definitiva toma de su decisión. Son estos hechos los que hacen que el consejo médico sea uno de los métodos de tratamiento a fumadores con más alto rendimiento <sup>164</sup>.

El tratamiento especializado del tabaquismo está basado en los siguientes pilares: apoyo psicológico, elección del día para dejar de fumar (día D) y tratamiento de las recaídas. La terapia farmacológica sustitutiva es la mejor forma de tratamiento del síndrome de abstinencia, que ha demostrado ser la causa más frecuente de recaída.

El consumo ocasional del tabaco conduce a un consumo crónico. La mayoría de fumadores crónicos cumplen criterios de "dependencia por el tabaco", enfermedad que ha sido enumerada por la OMS en su ICD 10 o "dependencia por la nicotina", enfermedad que ha sido encuadrada por la American Psychiatric Association en su DSM IV. El DSM IV también identifica la abstinencia nicotínica " como un síndrome clínico causado por la deprivación aguda de nicotina en personas que han llegado a ser dependientes de esta droga ". Lo que no estaba claro hasta hace poco tiempo era la naturaleza de los efectos fisiológicos del tabaco sobre el organismo que conducían al proceso de dependencia.

El uso del tabaco produce fundamentalmente cambios en las funciones cerebrales como alteración de la actividad eléctrica de la corteza, liberación de hormonas y

patrones típicos de utilización de energía por parte de las neuronas. Estos efectos están en relación con la dosis total de nicotina liberada y con la rapidez y forma de la misma. El cigarrillo aporta nicotina de la forma más tóxica y adictiva, así como otras sustancias que pueden incrementar los efectos que aquella tiene y producir otros efectos tóxicos.

La terapia de reemplazamiento nicotínico se define como la administración de nicotina a un fumador que quiere dejar de serlo por una vía distinta a la del consumo de un cigarrillo, en una cantidad suficiente como para evitar el padecimiento de los desagradables síntomas del síndrome de abstinencia, pero en cantidad insuficiente como para crear dependencia. Es especialmente útil en aquellos fumadores con adicción física ya que los síntomas de abstinencia se atenúan mucho hasta desaparecer. Existen varias formas de administración de estos productos: chicle, parche, spray nasal e inhalador bucal.

El chicle de nicotina fue el primer producto nicotínico de reemplazamiento que se introdujo a principio de los años 80. Ensayos clínicos han demostrado su eficacia, especialmente en clínicas de deshabituación tabáquicas, siendo su eficacia en el ámbito de la atención primaria menos evidente. Probablemente dificultades en la utilización del chicle, efectos indeseables, explicaciones deficientes por parte de los sanitarios y una baja observancia por parte de los pacientes explican estos resultados más bien modestos. A pesar de todo, el reemplazamiento con chicle de nicotina, siguiendo las pautas de utilización y administración correctas, constituye un tratamiento valioso en el cese tabáquico.

Los parches transdérmicos de nicotina se han introducido más recientemente. En nuestro país su comercialización se inició el año 1994. Existe un buen número de

ensayos clínicos que han demostrado su eficacia. Respecto al placebo se doblan, aproximadamente, las tasas de abstinencia a los 6 y 12 meses y los pacientes cumplen mejor las instrucciones de utilización. A pesar de que de momento es un tratamiento que permite menos individualización, se podría considerar que el parche transdérmico de nicotina sería el tratamiento farmacológico inicial de elección para la mayoría de fumadores en el ámbito de la asistencia primaria.

Los metaanálisis llevados a cabo sobre las terapias de reemplazamiento nicotínico han demostrado claramente que estos tipos de tratamiento constituyen una ayuda valiosa para los fumadores adictos motivados a dejar de fumar. La utilización del chicle y del parche de nicotina incrementa (dobla aproximadamente) los niveles de abstinencia a los 12 meses cuando se comparan con grupos control. El beneficio es más grande cuanto mayor sea el nivel de dependencia nicotínica de los fumadores.

Los estudios que han hecho comparaciones parecen mostrar unos resultados ligeramente superiores para el parche respecto al chicle a pesar de que, en los fumadores muy altamente dependiente, el chicle de 4 mg de nicotina puede ser la mejor opción terapéutica. La observancia global con los parches resulta ligeramente superior y el riesgo de crear dependencia al producto a largo término es muy inferior al del chicle.

En Cataluña, en los últimos años y en el marco de colaboraciones multi-institucionales, se han realizado una serie de experiencias pilotos utilizando el parche de nicotina con profesionales sanitarios voluntarios y seleccionados por su perfil adictivo, los resultados de los cuales han sido muy positivos. Se han

conseguido tasas de abstinencia al año de seguimiento superiores al 30% en médicos y farmacéuticos y alrededor del 26% en enfermeras<sup>164</sup>.

Existen también otros dos productos de reemplazamiento nicotínico, el spray nasal y el inhalador bucal. Los datos publicados sobre estos dos productos son limitados aunque algunos estudios han mostrado que habría un incremento significativo de las tasas de cese respecto al grupo placebo.

Actualmente está adquiriendo mayor protagonismo el uso de antidepresivos para el tratamiento del tabaquismo. Este hecho se ha sugerido después de una serie de consideraciones: los fumadores sufren con más frecuencia episodios de depresión que los no fumadores<sup>91</sup> y durante la terapia de deshabituación tabáquica aparece en un 35% de los casos un cuadro depresivo que puede ser causa de recaída.

El bupropion es el único antidepresivo que se ha mostrado eficaz hasta el momento para dejar de fumar, recogándose ya este dato en la última normativa SEPAR para el tratamiento del tabaquismo<sup>95</sup>. Se desconoce la causa exacta por la cual bupropion aumenta la capacidad de los pacientes para abstenerse de fumar. Podría deberse a su efecto inhibitor de la absorción neuronal de norepinefrina, serotonina y dopamina, aumentando los niveles de dichas sustancias en las sinapsis neuronales de los núcleos "accumbens y ceruleus". El síndrome de abstinencia se debería, por lo menos en parte, a un descenso de estas sustancias en las sinapsis neuronales. Con ello, el bupropion aliviaría de manera considerable los síntomas debidos a la abstinencia tabáquica.

El primer trabajo que valora la eficacia del bupropion fue publicado por Hurt y cols<sup>91</sup>, en 1997 en un estudio multicéntrico (Mayo Clinic, Palo Alto Center for pulmonary Disease Prevention y West Virginia University) randomizado a doble

ciego y con un grupo placebo. Se incluyeron 615 pacientes, mayores todos ellos de 18 años, fumadores de más de 15 cigarros al día y motivados para dejar de fumar. Al analizar la tasa de abandono, el 19% de los pacientes tratados con placebo dejaron de fumar después de 6 semanas de finalizar el tratamiento, mientras que el grupo de bupropion lo dejó en un 44,2% ( $p < 0.001$ ). Al analizar las cifras después de 1 año de abandono se habían reducido al 12,4% del grupo placebo y al 23,1% del grupo bupropion ( $< 0.01$ ).

Adicionalmente, existe evidencia científica sobre la efectividad de otros métodos de deshabitación farmacológicos, como son el uso del antihipertensivo clonidina o la mecamilamina, un bloqueante de los receptores nicotínicos.

Otros métodos de carácter no farmacológico como la acupuntura, la laserterapia, la homeopatía o la hipnosis han demostrado contar con una efectividad muy débil o inconsistente.

- **Alcohol**

Si bien existen datos que relacionan el consumo crónico y excesivo de alcohol con la aparición de carcinomas a nivel de las vías aerodigestivas, en especial en el caso de los tumores con localización a nivel de la hipofaringe y el esófago, no existen estudios que hayan evaluado de forma consistente la posible relación entre la persistencia en el consumo excesivo de alcohol y la aparición de segundas neoplasias.

Diversos estudios han demostrado la efectividad de las técnicas de consejo breve en el marco de la atención primaria para la disminución de la ingesta alcohólica en bebedores excesivos. Desde los estudios iniciales de Wallace (1988) o Eadie

(1991) hasta los más recientes (Anderson 1996, Blay 1996, Altisen 1997) se observó que la intervención mínima o breve produce entre un 20 y un 25% de reducción del consumo alcohólico en bebedores excesivos, o que más de un 20% de los bebedores excesivos, reducen los niveles hasta los límites aconsejables (consumo de bajo riesgo) <sup>163</sup> .

Dada la naturaleza del cuadro, la dependencia alcohólica que muestran muchos de los individuos consumidores regularmente de alcohol precisa un abordaje plural bio-psicosocial, que se configura como un programa terapéutico que ha de permitir al paciente conseguir su deshabituación. Este programa terapéutico, dependiendo del cuadro de dependencia que presente el paciente, puede pasar por un tratamiento farmacológico, el cual constituye un soporte esencial en la fase de desintoxicación previniendo o tratando el síndrome de abstinencia alcohólico, y en el tratamiento de deshabituación, mejorando las tasas de abstinencia a medio y largo plazo.

## **JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**



## **JUSTIFICACIÓN**

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

No existe unanimidad en la literatura respecto a la posible influencia en la persistencia de hábitos tóxicos como el consumo de tabaco y alcohol tras el diagnóstico y tratamiento de un tumor de cabeza y cuello en la aparición de segundas neoplasias. Pensamos que la totalidad de estudios realizados al respecto presentan problemas de metodología que hacen difícil definir de forma definitiva esta posible influencia.

Está bien establecido en la literatura que la intensidad y la duración de los hábitos tóxicos durante la vida de un individuo influye de forma importante en el desarrollo del tumor índice de cabeza y cuello. No obstante, esta historia previa en el uso de tóxicos ya no se puede modificar en el momento del diagnóstico del tumor índice. En caso de que la persistencia en el consumo de tóxicos se comprobase como un factor influyente en la aparición de segundas neoplasias, sería importante insistir a los pacientes de la conveniencia en la abstención de estos hábitos y, de esta forma disminuir el porcentaje de aparición de segundas neoplasias con la finalidad última de mejorar la supervivencia final.

## **OBJETIVO**

### ***Objetivo principal.***

El objetivo de esta tesis es el de evaluar la hipótesis de que la persistencia de los hábitos tóxicos en los pacientes que han sido diagnosticados y tratados de un carcinoma de cabeza y cuello influye de forma significativa en la posibilidad de aparición de una segunda neoplasia a nivel de las vías aerodigestivas.

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

1. Analizar los posibles factores que podrían influir en la persistencia del consumo de tóxicos tras el diagnóstico y tratamiento del tumor índice de cabeza y cuello.
2. Analizar la localización de las segundas neoplasias en función de la localización del tumor índice en cabeza y cuello.
3. Analizar la influencia en la persistencia de tóxicos tras un tumor índice de cabeza y cuello en la localización de la segunda neoplasia.
4. Valorar la repercusión en la supervivencia que tiene la aparición de una segunda neoplasia en pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello.
5. Ofrecer a los planificadores sanitarios una herramienta de trabajo y consulta que facilite la toma de decisiones en salud pública en relación a la realización de campañas antitabaco y antialcohol, principalmente en la población de pacientes con el antecedente de un carcinoma de las vías aerodigestivas .

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

## I. **Material**

La presente tesis está efectuada sobre un total de 514 pacientes diagnosticados y tratados de carcinoma escamoso de cabeza y cuello en el Hospital de Sant Pau durante el período comprendido entre el 1 de Enero de 1985 y el 31 de diciembre del año 2000. El diseño utilizado ha sido el Caso-Control utilizando la técnica del emparejamiento.

### 1. **Procedencia de la muestra**

El presente estudio se ha realizado a partir de la información contenida en una base de datos informatizada que desde 1985 recoge, de forma prospectiva, información referente a la totalidad de pacientes con un tumor maligno de cabeza y cuello diagnosticados y tratados en nuestro centro.

La base de datos incluye información referente a:

- Características epidemiológicas de los pacientes, incluyendo el antecedente en el uso de tóxicos como el alcohol y el tabaco.
- Características clínicas del proceso oncológico, incluyendo la histología del tumor, su localización y extensión.
- Tratamiento realizado.
- Seguimiento, incluyendo la posible aparición y localización de segundas neoplasias.

El estudio se realizó a partir de los pacientes con diagnóstico de carcinoma escamoso infiltrante de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe,

localizaciones epidemiológicamente relacionadas con el consumo de tabaco y alcohol.

Dado que el objetivo del estudio era evaluar la influencia en la aparición de segundas neoplasias en función de la persistencia en el consumo de tóxicos tras el tratamiento del tumor índice, se excluyeron las segundas neoplasias sincrónicas. Se consideró que su aparición simultánea o inmediatamente después del diagnóstico y tratamiento del tumor índice no estaría relacionada con la persistencia en el consumo de tóxicos tras el tratamiento del tumor índice.

El grupo caso estaba formado por 257 pacientes que habían desarrollado una segunda neoplasia metacrónica en las vías aerodigestivas, mientras que el grupo control estaba formado por 257 pacientes afectados de un tumor de cabeza y cuello que no desarrollaron una segunda neoplasia durante el tiempo de seguimiento. Todos los pacientes incluidos en el presente estudio contaron con un seguimiento mínimo de 2 años.

En la primera visita, los pacientes fueron sometidos a una historia clínica, en que de forma explícita se recogieron los antecedentes en el consumo de tóxicos: duración e intensidad tanto del hábito tabáquico como del enólico. De forma sistemática se efectuó una exploración completa de las mucosas de vías aerodigestivas superiores. Como exploraciones complementarias, a la totalidad de pacientes se les solicitó una radiografía de tórax y una analítica.

Con la excepción de los pacientes con tumores T1N0 localizados a nivel de la pars membranosa de la glotis o en margen lingual, se solicitó de forma sistemática un

estudio por imagen (TC o RM) para valorar la extensión de la enfermedad. Otras pruebas complementarias, como esofagoscopia, broncoscopia o TC torácico, sólo se solicitaron en función de la sintomatología clínica de los pacientes, sin que existiese un uso sistemático de las mismas.

La totalidad de pacientes fueron valorados por un Comité Oncológico, compuesto por un otorrinolaringólogo, un oncólogo médico y un radioterapeuta, con el asesoramiento ocasional de un radiólogo y un patólogo. El Comité llevó a cabo una valoración del tumor, y efectuó una propuesta terapéutica.

Una vez finalizada la secuencia terapéutica, los controles periódicos fueron llevados a cabo de forma rotatoria por parte de los servicios asistenciales que participaron en el tratamiento. En general, los pacientes eran visitados de forma electiva cada 2-3 meses durante el primer año de seguimiento, cada 3-4 meses durante el segundo y tercer año, y cada 6 meses a partir de entonces y de forma indefinida. Ocasionalmente, a partir del 10 año de seguimiento los pacientes eran dados de alta por parte de alguno de los servicios asistenciales, pasando a controlarse con una periodicidad anual.

La práctica clínica habitual en las visitas de control incluía en todos los casos un interrogatorio dirigido referido a la sintomatología asociada a recidiva tumoral o aparición de segundas neoplasias a nivel de las vías aerodigestivas. Se realizó una exploración de las mucosas de cabeza y cuello y palpación de posibles adenopatías laterocervicales. Con una periodicidad anual se solicitó un control analítico y una radiografía de tórax. A partir de la sintomatología referida por el paciente y de los hallazgos exploratorios se solicitaron las exploraciones complementarias que fueron consideradas adecuadas.

A todos los pacientes que persistían en el consumo de tabaco o con un consumo excesivo de alcohol en el momento de diagnosticado el tumor índice, se les instó a abstenerse en dicho consumo. Durante las visitas de seguimiento se interrogó de forma sistemática y explícita en referencia al consumo de dichas sustancias tóxicas. En caso de consumo se hizo constar en el seguimiento clínico.

## **2. Muestra**

### **a) Grupo Caso.**

El grupo caso estaba formado por 257 pacientes que desarrollaron una segunda neoplasia metacrónica durante el seguimiento y de los que se pudo obtener información adecuada a los requerimientos del estudio. Las segundas neoplasias fueron carcinomas escamosos de las vías aerodigestivas (pulmón, cabeza y cuello y esófago), localizaciones epidemiológicamente relacionadas con el consumo de tabaco y alcohol.

Para la configuración de los grupos caso y control, utilizando la técnica del apareamiento, se consideraron un total de 9 variables :

1. **Localización tumoral.** Localización primaria del tumor índice. Se consideraron las siguientes localizaciones:

- cavidad oral
- orofaringe
- hipofaringe
- laringe ( supraglotis y glotis)

2. **Estadaje.** Clasificación en estadios de acuerdo con la 5ª Edición del TNM<sup>202</sup>

### 3. **Sexo**

4. **Tabaco.** Clasificación de acuerdo a las categorías de consumo existentes en la base de datos:

- no fuma
- fumador  $\leq 20$  cigarrillos/día (incluyendo en esta categoría a fumadores de cigarros o pipa)
- fumador  $> 20$  cigarrillos/día

5. **Alcohol.** Clasificación de acuerdo a las categorías de consumo existentes en la base de datos:

- no hábito enólico habitual o enolismo leve ( $\leq 50$ gr/día)
- consumo severo de alcohol ( $> 50$  gr/día)

6. **Edad.** Edad en el momento del diagnóstico del tumor índice, categorizada en grupos de 5 años.

7. **Karnofsky.** Estado general en el momento del diagnóstico del tumor índice de acuerdo con la valoración de la escala de Karnofsky, categorizado según la siguiente agrupación:

- 90%: índice de Karnofsky del 90%
- 80%: índice de Karnofsky igual o inferior al 80%



**8. Tratamiento** (tipo de tratamiento / tipo de cirugía empleada). Tratamiento utilizado sobre la localización primaria del tumor índice, categorizado de acuerdo con la siguiente clasificación:

- tratamiento con radioterapia (no cirugía)
- tratamiento con cirugía no laringectomía total
- tratamiento con cirugía laringectomía total

**9. Tiempo de seguimiento.** Período de supervivencia desde el diagnóstico del tumor índice al último control (última visita de control en pacientes vivos perdidos en el seguimiento, fecha del éxitus en pacientes fallecidos).

Se obtuvo un listado para la totalidad de pacientes del grupo caso con las variables enunciadas.

**b) Grupo control.**

El grupo control estaba formado asimismo por 257 pacientes a los que se diagnosticó un carcinoma de cabeza y cuello. Se procedió a la obtención de un listado con la totalidad de pacientes sin antecedentes de segunda neoplasia ordenados de acuerdo con las variables consideradas en la técnica de apareamiento. El orden de las variables consideradas para la asignación de cada paciente control fue el siguiente:

- 1.- Localización tumoral.
- 2.- Estadiaje.
- 3.- Sexo.
- 4.- Tabaco. Consumo de tabaco previo al diagnóstico del tumor índice.

- 5.- Alcohol. Consumo de alcohol previo al diagnóstico del tumor índice.
- 6.- Edad.
- 7.- Karnofsky.
- 8.- Tratamiento.
- 9.- Tiempo de seguimiento.

A partir del listado se obtuvo un paciente control que contase con las características más parecidas posible al paciente caso correspondiente. De no poder contar con un paciente control con una correspondencia exacta, se optó por escoger un paciente de la categoría más próxima (en primer lugar una categoría superior y en caso de no existir tal, en una inferior). Se intentó que el período de seguimiento de los pacientes control fuese equivalente o superior al correspondiente de los pacientes caso.

## **II. Método**

El presente estudio fue realizado de forma retrospectiva a partir de datos obtenidos de forma prospectiva en el servicio ORL del Hospital de Sant Pau (estudio ambispectivo). A partir del análisis retrospectivo de la historia clínica, se rellenó de forma sistemática un formulario (Fig 1) en el que se recogían los consumos de tabaco y alcohol previos al diagnóstico y tratamiento del tumor índice (incluyendo información referente a la cantidad de consumo promedio diario, número de años de consumo y el abandono o persistencia en el consumo de tabaco y alcohol durante el año previo al diagnóstico del tumor índice). Toda

esta información quedaba recogida de forma explícita en el curso de la primera visita al servicio de Oncología de nuestro centro.

A partir de la revisión de la información contenida en la historia clínica de las revisiones periódicas de los pacientes tras el tratamiento del tumor índice, se evaluó la persistencia en el consumo de tabaco y alcohol tras finalizar el tratamiento del tumor índice. Esta información se recogió de forma sistemática en las visitas de control de los pacientes.

En caso de persistencia de tóxicos tras el tratamiento del tumor índice, se procedió a la categorización de la intensidad en el consumo:

Tabaco:        -no consumo  
                  -fuma 1-10 cigarrillos/día  
                  -fuma 11-20 cigarrillos/día  
                  -fuma >20 cigarrillos/día

Alcohol:        -no consumo o consumo leve ( $\leq 50$  gr/ día)  
                  -consumo severo ( $> 50$  gr/día)

En la persistencia en el consumo de alcohol, el consumo leve se consideró junto con el no consumo de dicho tóxico. El motivo por el cual ambos se incluyeron en una misma categoría es que en nuestro medio el consumo leve de alcohol, inferior a 50 gr/ día, ha mostrado efectos beneficiosos en la salud, principalmente a nivel cardiovascular. Es por ello que, en los pacientes sin antecedentes de alcoholismo,

los facultativos que participan en el seguimiento autorizan a los pacientes a estos niveles de consumo.

A partir de la información recogida de los antecedentes familiares oncológicos de la historia clínica, se evaluó la existencia o no de familiares directos con tumores malignos a nivel de las vías aerodigestivas, así como el número total de familiares con dicho antecedente.

Además, en la revisión de las historias de los pacientes del grupo caso, se recogieron datos relacionados con la segunda neoplasia: localización, fecha diagnóstico, histología, tratamiento realizado y resultados obtenidos con dicho tratamiento.

Historia de tóxicos previa al tumor índice

Tabaco

. nº cig/día  
. nº años de consumo de tabaco  
. abandono del tabaco 1 año antes del diagnóstico del t. Índice

Alcohol

. nº gr/día  
. nº a los de consumo de alcohol  
. deja el alcohol 1 año antes del diagnóstico del t. Índice

Historia de tóxicos posterior al tumor índice

Tabaquismo

. No  
. Sí :           - 1-10 cig/día  
                  - 11-20 cig/día  
                  - > 20 cig/día

Enolismo

. No  
. Sí :           - 0-50 gr/día  
                  - >50 gr/día

**Fig 1:** Formulario de recogida de datos del consumo de tabaco y alcohol previo y posterior al diagnóstico de un tumor de cabeza y cuello.

### **III. Validación de la información referente a los consumos de tabaco y alcohol tras el tratamiento del tumor índice.**

Una de las peculiaridades de los estudios caso-control es la recogida de la información. En este tipo de diseño la exposición se recoge tras el efecto y es normalmente retrospectiva. El inconveniente que supone una recogida de datos retrospectiva es, principalmente, la aparición de sesgos no controlados.

Para averiguar si existían estos sesgos en nuestro estudio, se procedió a la validación de la información referente al consumo de tabaco y alcohol después del tumor índice, utilizando los datos de un estudio transversal prospectivo realizado en nuestro centro <sup>117</sup>.

Durante el primer semestre del año 2001 se recogió de forma prospectiva y sistemática la información de los consumos de tabaco y alcohol tras el tratamiento de un carcinoma de cabeza y cuello para la totalidad de pacientes que acudieron a control de seguimiento a nivel ambulatorio. Durante dicho período se obtuvo información válida de 582 pacientes<sup>117</sup>.

A partir de la comparación de las bases de datos de los pacientes incluidos en el presente estudio de caso-control y de la utilizada en la realización del estudio de prevalencia en el consumo de tóxicos post-tratamiento<sup>117</sup>, se pudo contrastar la información retrospectiva obtenida de la historia clínica con la información prospectiva correspondiente al estudio transversal en un total de 127 pacientes que acudieron a las consultas ORL para seguimiento de su enfermedad. De ellos, en 8 pacientes no se observó una concordancia en el consumo de tabaco y alcohol después del tumor índice entre ambos estudios (6%). El motivo que explicó esta discordancia es que estos pacientes, que habían persistido en el

consumo de tóxicos entre la primera y la segunda neoplasia, fueron entrevistados cuando acudieron a control de seguimiento después del tratamiento de la segunda neoplasia momento en el que habían abandonado el consumo de tóxicos. En el resto de los casos existió una concordancia entre los datos obtenidos de forma retrospectiva y los obtenidos de forma prospectiva, lo que supone un elevado nivel de validez interna de los datos analizados en la realización del presente trabajo.

#### **IV. Comparación de los grupos caso y control para las variables utilizadas en el proceso de apareamiento.**

Para comprobar la idoneidad del proceso de apareamiento y verificar la equivalencia de los grupos caso y control, se llevó a cabo un estudio comparativo univariante para la totalidad de las variables utilizadas en el proceso de apareamiento.

##### **1. Localización**

La primera variable que se tuvo en cuenta a la hora de realizar el apareamiento de ambos grupos, fue la localización del tumor índice. La siguiente tabla muestra la distribución de las localizaciones de los tumores índice correspondientes a los grupos caso y control.

<b>Localización</b>	<b>GRUPO</b>		<b>Total</b>
	<b>Caso</b>	<b>Control</b>	
Cavidad Oral	27	27	54
Orofaringe	53	53	106
Hipofaringe	27	27	54
Laringe	150	150	300
Total	257	257	514

Existió una correspondencia exacta en cuanto a las localizaciones de los grupos caso y control ( $\chi^2 = 0,00$  ;  $p=1,000$ ).



## 2. Estadiaje

La siguiente tabla muestra la distribución por estadios correspondiente a los pacientes de los grupos caso y control. Se obtuvo una correspondencia en el 98% de las ocasiones ( $\chi^2 = 0,136$  ;  $p=0,987$ ).

ESTADIAJE	GRUPO		TOTAL
	CASO	CONTROL	
1	67	62	129
2	51	52	103
3	71	74	145
4	68	69	137
TOTAL	257	257	514

### 3. Sexo

Respecto a la distribución de la variable sexo, se consiguió una correspondencia exacta entre los grupos caso y control ( $\chi^2 = 0,00$  ;  $p=1,000$ ).

SEXO	GRUPO		TOTAL
	CASO	CONTROL	
MASCULINO	244	244	488
FEMENINO	13	13	26
TOTAL	257	257	514

### 4. Consumo de tabaco previo al tumor índice

La tabla de la siguiente página muestra la distribución en el consumo de tabaco previo al diagnóstico del tumor índice entre los grupos caso y control. Se obtuvo una correspondencia exacta en el 99% de las ocasiones ( $\chi^2 = 0,525$  ;  $p=0,774$ ).

TABACO	GRUPO		TOTAL
	CASO	CONTROL	
No	8	8	16
≤20	41	42	83
>20	208	207	415
Total	257	257	514

#### 5. Consumo de alcohol previo al tumor índice

La siguiente tabla muestra la distribución en el consumo de alcohol previo al diagnóstico del tumor índice entre los grupos caso y control. Se obtuvo una correspondencia exacta en el 92% de las ocasiones ( $\chi^2 = 2,572$  ;  $p=0,276$ ).

ALCOHOL	GRUPO		TOTAL
	CASO	CONTROL	
No consumo o consumo leve	129	147	276
Consumo severo	128	110	238
Total	257	257	514

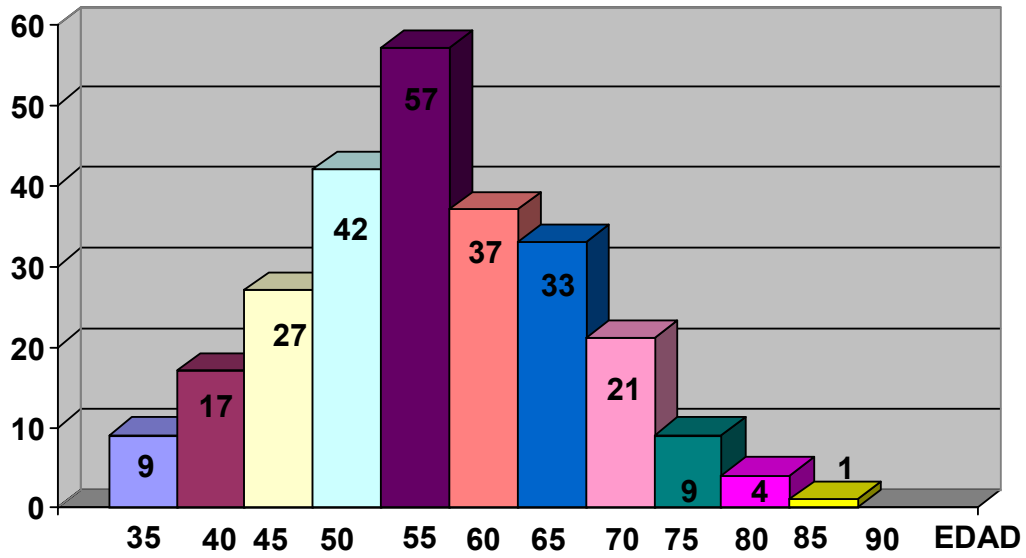
## 6. Edad

No existieron diferencias significativas en la distribución por edades entre los grupos caso y control (t student:  $t = 0,283$  ;  $p = 0,778$ ).

EDAD	GRUPO		TOTAL
	CASO	CONTROL	
35-39	9	6	15
40-44	17	23	40
45-49	27	28	55
50-54	42	39	81
55-59	57	43	100
60-64	37	50	87
65-69	33	40	73
70-74	21	19	40
75-79	9	8	17
80-84	4	1	5
≥ 85	1	0	1
TOTAL	257	257	514

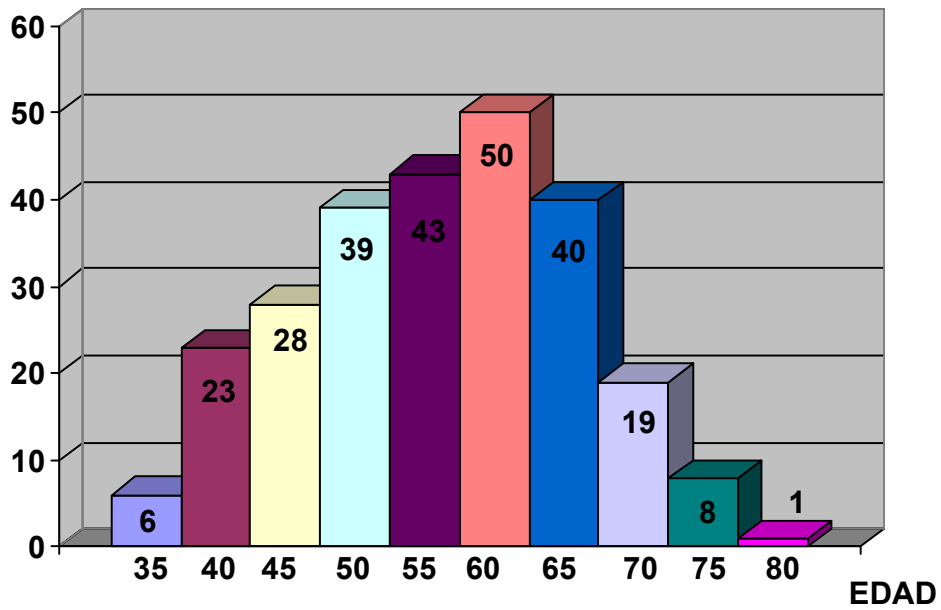
### Distribución por edades en el grupo Caso

Nº pacientes



### Distribuciones por edades en el grupo Control

Nº pacientes



## 7. Estado general (Karnofsky)

La siguiente tabla muestra la distribución en el estado general medido mediante el índice de Karnofsky entre los grupos caso y control. Se obtuvo una correspondencia en el 96% de las ocasiones. ( $\chi^2 = 2,077$ ;  $p = 0.150$ ).

KARNOFSKY	GRUPO		TOTAL
	CASO	CONTROL	
≤ 80 %	39	28	67
90 %	218	229	447
TOTAL	257	257	514

## 8. Tratamiento

La siguiente tabla muestra la distribución en el tratamiento realizado entre los grupos caso y control. Se obtuvo una correspondencia en el 99% de las ocasiones ( $\chi^2 = 0,024$ ;  $p = 0,988$ ).

TRATAMIENTO	GRUPO		TOTAL
	CASO	CONTROL	
RADIOTERAPIA	168	168	336
CIRUGIA LT	54	55	109
CIRUGIA NO LT	35	34	69
TOTAL	257	257	514

## 9 Tiempo de seguimiento

El tiempo de seguimiento de cada paciente en el grupo caso se calculó a partir del intervalo de tiempo existente entre el diagnóstico de la primera neoplasia y el diagnóstico del segundo tumor.

En el grupo control, el tiempo de seguimiento se calculó a partir del intervalo de tiempo existente entre el diagnóstico del tumor índice y el cierre del estudio.

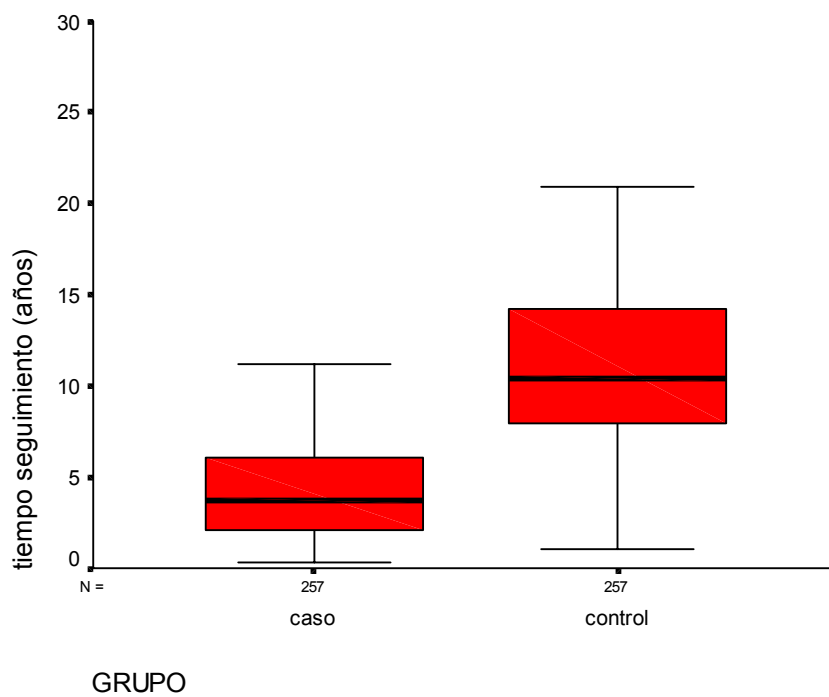
El apareamiento se realizó partiendo del supuesto de que el tiempo de seguimiento del grupo control debía de ser igual o inferior al tiempo de seguimiento del grupo caso.

Los periodos de seguimiento para los grupos caso y control no siguieron una distribución normal. La mediana de seguimiento para los pacientes del grupo caso fue de 4 años y para los del grupo control fue de 10,5 años. Se compararon los tiempos de seguimiento de ambos grupos mediante una prueba no paramétrica (Test U de Mann-Whitney).

<b>Grupo</b>	<b>Tiempo de seguimiento</b>		
	<b>N</b>	<b>Rango promedio</b>	<b>Suma de rangos</b>
Caso	257	162,68	41808,00
Control	257	352,32	90547,00
Total	514		



En el siguiente gráfico se comparan los tiempos de seguimiento para los pacientes de los grupos caso y control.



El periodo de seguimiento para los pacientes del grupo control fue significativamente superior que el seguimiento para los pacientes del grupo caso (U=8655,5; P=0,000).

## **V. ESTUDIO ESTADÍSTICO**

La totalidad de los datos referentes a las diferentes variables cualitativas (sexo, localización tumoral, estadiaje tumoral, consumo previo de tabaco, consumo previo de alcohol, karnofsky, tratamiento, tabaco posterior al tumor índice o alcohol posterior al tumor índice) o cuantitativas (edad, carga de tabaco y carga de alcohol previas al tumor índice o tiempo de seguimiento) se introdujeron en una base de datos (DBase III +), y a partir de aquí se procedió a su análisis estadístico utilizando el sistema SPSS.

### **1. ANÁLISIS UNIVARIANTE**

#### **a) Variables cualitativas categóricas**

La posible relación entre variables (estadística descriptiva bivariante) se ha analizado mediante tablas de contingencia para estudiar las variables cualitativas. La estadística inferencial de dichas tablas de contingencia se ha efectuado mediante el test de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson y /o la prueba exacta de Fischer.

A partir de este método se estudió la relación entre la variable grupo (caso y control) y la persistencia de tóxicos de forma independiente y su interacción. Se valoró la tendencia lineal de la exposición al tabaco postratamiento, categorizada en función al nº de cig/d, en relación a la variable grupo (caso y control) a partir de la prueba  $\chi$  de Mantel-Haenszel, con el objetivo de observar si existía un gradiente de dosis-respuesta.

Dado que se trata de un estudio caso-control, para poder estimar la fuerza de asociación se recurrió a la odds ratio (OR) y su intervalo de confianza.

#### **b) Variables cuantitativas**

Para el análisis de la relación entre variables cuantitativas se llevó a cabo la prueba de comparación de medias de Student -Fisher cuando la distribución de las variables cumplió la condición de normalidad.

En caso contrario, cuando no se cumplió el supuesto de normalidad, se llevó a cabo la comparación de variables con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

## **2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE**

Los modelos de regresión multivariante permiten analizar las relaciones entre diferentes variables consideradas factores de riesgo y una variable dependiente, intentando superar el efecto de los posibles factores de confusión. El objetivo es obtener un modelo válido a partir de las variables factores de riesgo con capacidad pronóstica independiente respecto a la variable dependiente.

Se llevó a cabo el análisis multivariante con el procedimiento de Regresión logística del sistema SPSS. El método utilizado fue el *Enter*.

#### a) Variables relacionadas con la persistencia de hábitos tóxicos

Los pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello y con antecedentes de abuso de tabaco y alcohol presentan unas características epidemiológicas, clínicas y biológicas diferenciadas respecto a los pacientes sin antecedentes en el consumo de estas sustancias. En la literatura se ha descrito la posible relación existente entre algunos de estos factores y la persistencia en el consumo de tabaco y alcohol después del diagnóstico de este tipo de tumores.

La identificación de los factores que se relacionarían de forma significativa con la persistencia en el consumo de tabaco y alcohol después del diagnóstico del tumor índice favorecería la realización de programas de prevención terciaria. El objetivo final de dichos programas sería, entre otros, minimizar el posible riesgo de aparición de segundas neoplasias.

Se estudió la relación entre la persistencia en el consumo de tóxicos después del tratamiento y diferentes variables epidemiológicas relacionadas con el tumor y con el tratamiento para los pacientes incluidos en el grupo **caso** y en el grupo **control**.

Se llevó a cabo el análisis multivariante utilizando el procedimiento de Regresión logística en cada grupo de forma independiente, analizando en cada caso las variables predictoras de la persistencia en el consumo severo de alcohol y el consumo de tabaco después del tratamiento del tumor índice.

Variable Dependiente :

- PERSISTENCIA TABACO : . Categorías: -Si

-No

o

- PERSISTENCIA ALCOHOL : . Categorías : - No consumo o consumo

leve

- Consumo severo

Variables Independientes :

~ Variables categóricas

1. TABACO PREVIO AL TUMOR ÍNDICE

. Categorías : - no

- < 20 cig/d

-  $\geq$  20 cig/d

2. ALCOHOL PREVIO AL TUMOR ÍNDICE

.Categorías: - No consumo o consumo o leve

-Consumo severo

3. LOCALIZACIÓN TUMOR ÍNDICE

. Categorías : - Cavidad Oral

- Orofaringe

- Hipofaringe

- Laringe

4. EDAD INICIO CONSUMO ( ALCOHOL O TABACO)

- . Categorías: - 10- 15 años
- 16 - 21 años
- 22- 27 años
- $\geq 28$  años

5. ESTADIAJE TUMORAL

- .Categorías : - I
- II
- III
- IV

6. ANATOMÍA PATOLÓGICA

- .Categorías : - Carcinoma bien diferenciado
- Carcinoma moderadamente diferenciado
- Carcinoma mal diferenciado

7. HISTORIA FAMILIAR

- .Categorías : - Si
- No

## **b) Factores de riesgo en el desarrollo de segundas neoplasias**

Se introdujeron en el análisis estadístico multivariante las variables con posibilidad de influir en la aparición de segundas neoplasias en el eje aerodigestivo. El objetivo fue identificar las variables con capacidad pronóstica independiente en relación a la aparición de segundas neoplasias en pacientes con un tumor índice en cabeza y cuello.

### Descripción de variables

#### Variable dependiente:

GRUPO :

\* Caso: pacientes con un tumor índice en cabeza y cuello que desarrollaron una segunda neoplasia en el eje aerodigestivo.

\*Control: pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello que no habían desarrollado, hasta el momento del cierre del estudio, una neoplasia de las vías aerodigestivas.

#### Variables independientes:

##### a) Variables cuantitativas:

1. CARGA DE TABACO (consumo de tabaco previo a la primera neoplasia). Esta variable se calcula multiplicando el número de cigarrillos/ día consumidos por el paciente por el número de años en el consumo del mismo. Hemos

considerado que era la forma más específica de comparar la cantidad de cigarrillos total consumida por cada individuo.

2. CARGA DE ALCOHOL (consumo de alcohol previo a la primera neoplasia). Al igual que en el caso del tabaco, esta variable es el resultado de la multiplicación realizada entre los gramos de alcohol/día consumidos por el paciente y los años de consumo del mismo.
3. EDAD

b) Variables cualitativas o categóricas :

1. TABACO POSTERIOR (consumo de tabaco posterior al diagnóstico del tumor índice)

Categorías : + No consumo  
+ Consumo

2. ALCOHOL POSTERIOR (consumo de alcohol posterior al tumor índice)

Categorías : + No consumo o consumo leve (< 50 gr/d)  
+ Consumo severo ( $\geq$  50 gr/d)

3. INTERACCIÓN ALCOHOL - TABACO\* POSTRATAMIENTO

4. HISTORIA FAMILIAR (historia de tumores malignos en el eje aerodigestivo).

Categorías : + No  
+ Si

5. ANATOMÍA PATOLÓGICA

Categorías: + Carcinoma escamoso bien diferenciado  
+ Carcinoma escamoso moderadamente diferenciado  
+ Carcinoma escamoso mal diferenciado



6. LOCALIZACIÓN (ubicación del tumor índice)

- Categorías : + Cavidad oral  
+ Orofaringe  
+ Hipofaringe  
+ Laringe

7. EXTENSIÓN TUMOR ÍNDICE (Estadaje)

- Categorías : + E1  
+ E2  
+ E3  
+ E4

8. SEXO

- Categorías: + Masculino  
+ Femenino

9. KARNOFSKY

- Categorías: +  $\leq 80$  %  
+  $\geq 90$  %

10. TRATAMIENTO ( realizado en el tumor índice )

- Categorías: + Cirugía laringectomía total  
+ Cirugía no laringectomía total  
+ Radioterapia

### 3. FRACCIÓN ATRIBUIBLE EN EXPUESTOS

La fracción atribuible en expuestos (AFe) se utiliza para medir el grado de asociación entre la exposición y la enfermedad.

La AFe toma valores entre 0 y 1. Cuanto más cerca de 1 es el valor mayor es la asociación entre la exposición y la enfermedad.

$$\text{AFe} = \frac{\text{Casos evitables si se evitara la exposición}}{\text{Casos ocurridos en los expuestos}}$$

En un estudio caso-control, como el presente, el cálculo se realiza a partir de la fórmula:

$$\text{AFe} = \frac{\text{OR} - 1}{\text{OR}}$$

Calculando el IC 95% de AFe :  $\frac{\text{OR}_i - 1}{\text{OR}_i}$  a  $\frac{\text{OR}_s - 1}{\text{OR}_s}$

#### **4. DISTRIBUCIÓN DE LAS SEGUNDAS NEOPLASIAS**

Se llevó cabo un estudio univariante con el objetivo de evaluar la influencia de la persistencia de hábitos tóxicos, después del tratamiento del tumor índice, en la distribución topográfica de las segundas neoplasias en el eje aerodigestivo en los pacientes del grupo caso.

#### **5. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA**

Mediante el método de Kaplan-Meier se llevó a cabo la estimación y la representación de las curvas de supervivencia actuarial ajustada para los pacientes del grupo caso y del grupo control, así como para los pacientes del grupo caso en función de la localización de la segunda neoplasia. Finalmente, se estudió la supervivencia actuarial ajustada para los pacientes del estudio en función a la persistencia de tabaco y alcohol después del tratamiento del tumor índice.

La comparación de las diferentes curvas de supervivencia analizadas se realizó mediante la prueba de Mantel-Haenszel, más conocida con el nombre de "Log Rank test".

## **RESULTADOS**

## I. ANALISIS UNIVARIANTE

### A. HÁBITOS TÓXICOS DESPUÉS DEL TUMOR ÍNDICE

#### 1. Influencia de la persistencia del hábito tabáquico en la aparición de segundas neoplasias

La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes del grupo caso y del grupo control en relación al consumo de tabaco posterior al diagnóstico de un tumor de cabeza y cuello en la muestra de pacientes.

		GRUPO		Total
		CASO	CONTROL	
Persistencia tabaco	No	171 66,5%	221 86%	392 76,3%
	Si	86 33,5%	36 14%	122 23,7%
Total		257 100%	257 100%	514 100%
$\chi^2 = 26,8$ $p = 0,001$				

Al analizar la muestra total, compuesta por 514 pacientes, la persistencia en el consumo de tabaco después del diagnóstico del tumor índice se situó en el 24% de los pacientes.

En el grupo caso (pacientes que desarrollaron una segunda neoplasia), el 34% de los pacientes continuaron con el consumo de tabaco después del diagnóstico del tumor índice, mientras que en el grupo control la persistencia en el consumo del mismo se halló en el 14% de los pacientes.

Las diferencias en el porcentaje de persistencia en el consumo de tabaco en ambos grupos se mostraron estadísticamente significativas ( $\chi^2=26,8$ ;  $p=0,001$ ). El porcentaje de pacientes que continuó con el consumo de tabaco fue significativamente superior en el grupo que desarrolló una segunda neoplasia del eje aerodigestivo (grupo caso) que en el grupo de pacientes que no la desarrolló (grupo control).

La odds ratio de desarrollar una segunda neoplasia del eje aerodigestivo en el grupo de pacientes que persistió en el consumo de tabaco después de un tumor de cabeza y cuello fue de 3,2 (IC 95% OR : 1,9-4,7) respecto a los pacientes que no consumieron tabaco tras el tratamiento.

Con el objetivo de analizar la cantidad de tabaco consumida después del tratamiento del tumor índice , se realizaron 4 categorías :

- 0 - no consumo de tabaco
- 1 - consumo entre 1-10 cig/día
- 2 - “ “ 11 -20 cig/día
- 3 - “ “ > 20 cig/día

La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes de ambos grupos en relación a la cantidad de tabaco consumida, en aquellos pacientes que continuaron en el consumo de tabaco, después del diagnóstico del tumor índice,

<b>Consumo de tabaco</b>	<b>CASO</b>	<b>CONTROL</b>	<b>TOTAL</b>
<b>1-10 cig/d</b>	<b>15</b> 17 %	<b>28</b> 78 %	<b>43</b> 35%
<b>11-20 cig/d</b>	<b>25</b> 29 %	<b>6</b> 17 %	<b>31</b> 26 %
<b>&gt;20 cig/d</b>	<b>46</b> 54 %	<b>2</b> 5 %	<b>48</b> 39%
<b>TOTAL</b>	<b>86</b> <b>100%</b>	<b>36</b> <b>100%</b>	<b>122</b> <b>100%</b>
<b><math>\chi^2 = 62,2</math>    <b>p = 0,001</b></b>			

La cantidad de tabaco consumida por los pacientes que persistieron en el consumo de tóxicos en el grupo caso fue significativamente superior a la del grupo control ( $\chi^2 = 62,2$  ;  $p=0,001$ ). Al considerar tan sólo los pacientes consumidores de tabaco tras el tratamiento del tumor índice, existió una tendencia lineal creciente o positiva en la cantidad de cig/día consumidos para los pacientes del grupo caso , en tanto que para los pacientes consumidores de tabaco del grupo control existió una tendencia lineal decreciente o negativa ( $\chi^2_{TL} = 51,4$  ;  $p= 0,001$ ).

## 2. Influencia de la persistencia del hábito alcohólico en la aparición de segundas neoplasias

La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes de ambos grupos en relación al consumo de alcohol posterior al diagnóstico del tumor índice .

		GRUPO		Total
		Caso	Control	
Persistencia alcohol	No enolismo o enolismo leve	222 86,4%	253 98,4%	475 92,4%
	Enolismo severo	35 13,6%	4 1,6%	39 7,6%
Total		257 100%	257 100%	514 100%
$\chi^2 = 26,6$ $p = 0,001$				



De la muestra total compuesta por 514 pacientes, un 8% de los pacientes continuaron con un consumo severo de alcohol después del diagnóstico del tumor índice.

La persistencia en el consumo severo de alcohol en el grupo de pacientes que desarrollaron una segunda neoplasia (grupo caso), se situó en el 14% (35 pacientes). En el grupo control el porcentaje descendió al 2% (4 pacientes). La diferencia en el porcentaje de pacientes que persistieron en el consumo severo de alcohol después del diagnóstico del tumor índice en ambos grupos se mostró estadísticamente significativa ( $\chi^2 = 26,6$  ;  $p = 0,001$ ).

La odds ratio (OR) de desarrollar una segunda neoplasia en aquellos pacientes que persistieron en el consumo severo de alcohol fue de 10,0 (IC 95% OR : 3,4-28,4) respecto a los pacientes que continuaron con un consumo leve o no consumieron alcohol.

### **3. Influencia de la persistencia del hábito tabáquico y alcohólico en la aparición de segundas neoplasias**

La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes de ambos grupos en relación a la persistencia en el consumo de tabaco y alcohol después del diagnóstico del tumor índice .

Persistencia	GRUPO		TOTAL
	CASO	CONTROL	
No tabaco + No enolismo o enolismo leve	<b>169</b> 65%	<b>219</b> 85%	<b>388</b> 75%
No tabaco + Enolismo severo	<b>2</b> 1%	<b>2</b> 1%	<b>4</b> 1%
Tabaco + No enolismo o enolismo leve	<b>53</b> 21%	<b>34</b> 13%	<b>87</b> 17%
Tabaco + Enolismo severo	<b>33</b> 13%	<b>2</b> 1%	<b>35</b> 7%
<b>Total</b>	<b>257</b> 100%	<b>257</b> 100 %	<b>514</b> 100%
<b><math>\chi^2 = 37,98</math>    <math>p &lt; 0,001</math></b>			

El 13% de los pacientes del grupo caso continuaron en el consumo de tabaco y enolismo severo después del tratamiento del tumor índice, mientras que en el grupo control sólo lo hizo el 1% de los pacientes.

El 21% de los pacientes del grupo caso persistió en el consumo de tabaco después del tratamiento del tumor índice y no persistió en el consumo de alcohol o el consumo del mismo fue leve después del tumor índice; en el grupo control el porcentaje de pacientes que persistió en el consumo de dichas sustancias fue inferior (13%).

Un pequeño porcentaje de pacientes en ambos grupos (1%) persistió en el consumo severo de alcohol en tanto que no hizo uso del consumo de tabaco después del tratamiento del tumor índice.

Finalmente, la mayoría de los pacientes del grupo control (85%) y del grupo caso (65%) no persistieron en el consumo de tabaco ni en el consumo de alcohol o su consumo fue leve después del tumor índice.

Las diferencias en la distribución de los pacientes de ambos grupos en función de la persistencia de tóxicos después del tumor índice resultaron estadísticamente significativas ( $\chi^2 = 37,98$ ;  $p < 0,001$ ).

#### **4. Análisis de la persistencia de hábitos tóxicos en ambos grupos en función de la localización del tumor índice**

Se evaluó la relación existente entre la persistencia de hábitos tóxicos en las diferentes localizaciones del tumor índice en cabeza y cuello y el desarrollo de segundas neoplasias en la muestra de pacientes,

##### **4.1 CAVIDAD ORAL**

El tumor índice se localizó a nivel de la cavidad oral en 54 de nuestros pacientes; 27 de ellos pertenecían al grupo caso y los 27 restantes al grupo control.

##### **4.1.1. Persistencia de tabaco**

La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes de ambos grupos en relación al consumo de tabaco después del diagnóstico del tumor índice cuando éste se localizó en la cavidad oral,

		GRUPO		Total
		Caso	Control	
<b>Persistencia Tabaco</b>	<b>No</b>	<b>14</b> 51,9%	<b>21</b> 77,8%	<b>35</b> 64,8%
	<b>Si</b>	<b>13</b> 48,1%	<b>6</b> 22,2%	<b>19</b> 35,2%
<b>Total</b>		<b>27</b> <b>100%</b>	<b>27</b> <b>100%</b>	<b>54</b> <b>100%</b>
<b>p = 0,04</b>				

Cuando el tumor índice se localizó en la cavidad oral, un 48% de los pacientes del grupo caso continuaron en el consumo de tabaco, mientras que en el grupo control el porcentaje de pacientes que persistió con dicho hábito fue del 22%, significativamente inferior ( $p=0,04$ ).

La odds ratio (OR) de desarrollar una segunda neoplasia para los pacientes que presentaron una neoplasia en la cavidad oral y persistieron en el consumo de tabaco fue de 2,0 (IC 95% OR: 1,1 - 2,8) respecto a los pacientes que no persistieron en el consumo.

La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes que persistieron en el consumo de tabaco de ambos grupos en relación a la cantidad consumida después del diagnóstico de un tumor índice localizado en la cavidad oral:

<b>Consumo Tabaco</b>	<b>CASO</b>	<b>CONTROL</b>	<b>TOTAL</b>
<b>1-10 cig/d</b>	<b>2</b> 15 %	<b>6</b> 100 %	<b>8</b> 42%
<b>11-20 cig/d</b>	<b>4</b> 31 %	<b>0</b>	<b>4</b> 21%
<b>&gt;20 cig/d</b>	<b>7</b> 54 %	<b>0</b>	<b>7</b> 37%
<b>TOTAL</b>	<b>13</b> <b>100%</b>	<b>6</b> <b>100%</b>	<b>19</b> <b>100%</b>
<b><math>\chi^2 = 14,2</math> <math>p=0,002</math></b>			

Al considerar únicamente los pacientes que continuaron con el consumo de tabaco después del tratamiento del tumor índice, la intensidad del consumo fue significativamente superior para los pacientes del grupo caso que para los del grupo control ( $\chi^2 = 14,2$  ;  $p=0,002$ ).

En los pacientes del grupo caso existió una tendencia lineal creciente o positiva en la cantidad de cig/día consumidos ( $\chi^2_{TL} = 9,9$  ;  $p= 0,002$ ).

Los 6 pacientes del grupo control que continuaron en el consumo de tabaco lo hicieron de forma leve ( 1- 10 cig/d).

#### **4.1.2. Persistencia de alcohol**

La tabla de la siguiente página muestra la distribución de los pacientes con un tumor índice en la cavidad oral en relación al consumo de alcohol después del diagnóstico y tratamiento del mismo,

		GRUPO		Total
		Caso	Control	
Persistencia Alcohol	No enolismo o enolismo leve	23 85,2%	27 100%	50 92,6%
	Severo	4 14,8%	0	4 7,4%
Total		27 100%	27 100%	54 100%
<b>p = 0,1</b>				

En el grupo caso 4 pacientes (15%) continuaron con un consumo severo de alcohol después del tumor localizado en la cavidad oral. Ningún paciente del grupo control continuó en el consumo severo del mismo.

Dado el tamaño de la muestra, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de persistencia en el consumo severo de alcohol en los pacientes de ambos grupos cuando el tumor índice se localizó en la cavidad oral ( p= 0,1).

## 4.2 OROFARINGE

De la muestra total de pacientes, 106 presentaron un tumor localizado en la orofaringe,

### 4.2.1. Persistencia de tabaco

La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes de ambos grupos en función del consumo de tabaco después del diagnóstico del tumor índice cuando éste se localizó en la orofaringe,

		GRUPO		Total
		Caso	Control	
Persistencia Tabaco	No	33 62'3%	45 84'9%	78 73'6%
	Si	20 37'7%	8 15'1%	28 26'4%
Total		53 100%	53 100%	106 100%
$\chi^2 = 6,9$ $p = 0,008$				

Cuando el tumor se localizó en la orofaringe, el porcentaje de persistencia en el consumo de tabaco se situó en el 38% de los pacientes del grupo caso y en el 15% de los pacientes del grupo control. Las diferencias en el porcentaje de persistencia entre los pacientes de ambos grupos se mostraron estadísticamente significativas ( $\chi^2 = 6,9$  ;  $p=0,008$ ).



La odds ratio (OR) de desarrollar una segunda neoplasia en los pacientes en los que el tumor índice se localizó en la orofaringe y persistieron en el consumo de tabaco fue de 3,3 (IC95% : 1,3-8,6) respecto a la de pacientes que no continuaron fumando.

La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes de ambos grupos en función a la cantidad de tabaco consumida después del diagnóstico de un tumor localizado en la orofaringe,

<b>Consumo Tabaco</b>	<b>CASO</b>	<b>CONTROL</b>	<b>TOTAL</b>
<b>1-10 cig/d</b>	<b>1</b> 5 %	<b>3</b> 37,5 %	<b>4</b> 14,2 %
<b>11-20 cig/d</b>	<b>4</b> 20 %	<b>4</b> 50 %	<b>8</b> 28,5 %
<b>&gt;20 cig/d</b>	<b>15</b> 75 %	<b>1</b> 12,5%	<b>16</b> 57,3 %
<b>TOTAL</b>	<b>20</b> <b>100%</b>	<b>8</b> <b>100%</b>	<b>28</b> <b>100%</b>
<b><math>\chi^2 = 15,1</math>    <b>p = 0,002</b></b>			

Considerando tan sólo los pacientes en que persistieron el consumo de tabaco tras el tratamiento del tumor índice, la intensidad de consumo para los pacientes del grupo caso fue significativamente superior ( $\chi^2 = 15,1$  ;  $p=0,002$ ) que para los pacientes del grupo control.

En los pacientes consumidores de tabaco del grupo caso se mantuvo la tendencia creciente descrita en otras localizaciones, en tanto que para los pacientes consumidores en el grupo control se mantuvo la tendencia decreciente.

( $\chi^2_{TL} = 11,6$  ;  $p= 0,001$ )

#### 4.2.2 Persistencia de alcohol

La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes de ambos grupos en relación al consumo de alcohol cuando el tumor índice se localizó en la orofaringe,

		GRUPO		Total
		Caso	Control	
Persistencia alcohol	No enolismo o enolismo leve	42 79,2%	50 94,3%	92 86,8%
	Severo	11 20,8%	3 5,7%	14 13,2%
Total		53 100%	53 100%	106 100%
$\chi^2 = 5,2$ $p = 0,02$				

Cuando el tumor índice se localizó en orofaringe, un 21% de los pacientes del grupo caso continuó con un consumo severo de alcohol mientras que sólo lo hizo el 6% de los pacientes del grupo control. La diferencias en los porcentajes de persistencia en ambos grupos se mostraron estadísticamente significativas ( $\chi^2=5,2$  ;  $p=0,02$ ).

La odds ratio (OR) de desarrollar una segunda neoplasia para los pacientes que presentaron un tumor en orofaringe y continuaron con un consumo severo de alcohol fue de 4,2 (IC 95% OR: 1,1-16,6) respecto a los pacientes que continuaron con un consumo leve o no persistieron en el consumo del mismo.

### **4.3 LARINGE**

La laringe constituyó la localización más frecuente donde se situó el tumor índice de los pacientes en nuestro estudio (300 pacientes).

Se evaluó la persistencia de tóxicos en ambos grupos en función de la sublocalización del tumor en la laringe : supraglotis y glotis.

### 4.3.1. Persistencia de tabaco

#### a) SUPRAGLOTIS

La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes de ambos grupos en función del consumo de tabaco después del diagnóstico del tumor índice localizado en la supraglotis,

		GRUPO		Total
		Caso	Control	
Persistencia Tabaco	No	44 66,7%	55 87,3%	99 76,7%
	Si	22 33,3%	8 12,7%	30 23,3%
Total		66 100%	63 100%	129 100%
$\chi^2 = 7,6 \quad p = 0,006$				

Cuando el tumor índice se localizó en la supraglotis la persistencia en el consumo de tabaco en el grupo caso se situó en el 33% de los pacientes mientras que dicha persistencia se observó en el 13% de los pacientes del grupo control. Las diferencias observadas en el porcentaje de persistencia de ambos grupos se mostraron estadísticamente significativas ( $\chi^2 = 7,6$  ;  $p = 0,006$ ). La odds ratio de

desarrollar una segunda neoplasia en los pacientes en los que el tumor índice se localizó en la supraglotis y persistieron en el consumo de tabaco fue de 3,4 (IC 95% OR: 1,3-8,4) respecto a los pacientes que no persistieron en el consumo de dicha sustancia.

#### b) GLOTIS

La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes de ambos grupos en función del consumo de tabaco después del diagnóstico del tumor índice en la glotis,

		GRUPO		Total
		Caso	Control	
<b>Persistencia Tabaco</b>	<b>No</b>	<b>60</b> 71,4%	<b>75</b> 86,2%	<b>135</b> 78,9%
	<b>Si</b>	<b>24</b> 28,6%	<b>12</b> 13,8%	<b>36</b> 21,1%
<b>Total</b>		<b>84</b> <b>100%</b>	<b>87</b> <b>100%</b>	<b>171</b> <b>100%</b>
<b><math>\chi^2 = 5,6</math> p= 0,01</b>				

Cuando el tumor índice se localizó en la glotis, la persistencia en el consumo de tabaco en el grupo caso se situó en el 29% de los pacientes mientras que dicha persistencia se observó en el 14% de los pacientes del grupo control. Las

diferencias observadas en el porcentaje de persistencia de ambos grupos se mostraron estadísticamente significativas ( $\chi^2 = 5,6$  ;  $p = 0,01$ ).

La odds ratio de desarrollar una segunda neoplasia en los pacientes en los que el tumor índice se localizó en la supraglotis y persistieron en el consumo de tabaco fue de 2,5 (IC 95% OR : 1,1-5,4) respecto a los pacientes que no persistieron en el consumo.

A continuación se evaluó la distribución de los pacientes de ambos grupos en función de la cantidad de tabaco consumida cuando el tumor índice se localizó en la **laringe**. No se tuvieron en cuenta las dos sublocalizaciones descritas con anterioridad (supraglotis y glotis) con el fin de disponer de un mayor número de pacientes en la descripción de resultados.

La tabla de la siguiente página muestra la distribución de los pacientes de ambos grupos en función de la cantidad de tabaco consumida después del diagnóstico de una neoplasia en la **laringe**,

<b>Consumo Tabaco</b>	<b>CASO</b>	<b>CONTROL</b>	<b>TOTAL</b>
<b>1-10 cig/d</b>	10 <b>21,7%</b>	17 <b>85%</b>	27 <b>41%</b>
<b>11-20 cig/d</b>	15 <b>32,6%</b>	2 <b>10%</b>	17 <b>25,7%</b>
<b>&gt;20 cig/d</b>	21 <b>45,7%</b>	1 <b>5%</b>	22 <b>33,3%</b>
<b>TOTAL</b>	46 <b>100%</b>	20 <b>100%</b>	66 <b>100%</b>
<b><math>\chi^2 = 32,8</math>    <b>p = 0,001</b></b>			

Al considerar sólo los pacientes que persistieron en el consumo de tabaco después de un tumor localizado en la laringe, la intensidad de tabaco consumida por los pacientes del grupo caso fue significativamente superior a la intensidad que mostraron los pacientes del grupo control ( $\chi^2 = 32,8$  ; p= 0,001).

Se pudo observar una tendencia lineal creciente o positiva en la cantidad de cigarros/día consumidos por los pacientes del grupo caso , en tanto que para los pacientes consumidores de tabaco del grupo control existió una tendencia lineal decreciente o negativa ( $\chi^2_{TL} = 26$  ; p= 0,001).

### 4.3.2. Persistencia alcohol

#### a) SUPRAGLOTIS

La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes de ambos grupos en relación al consumo de alcohol cuando el tumor índice se localizó en la supraglotis,

		GRUPO		Total
		Caso	Control	
Persistencia Alcohol	No enolismo o enolismo leve	58 87,8%	63 100%	121 93,8%
	Severo	8 12,2%	0	8 6,2%
Total		66 100%	63 100%	129 100%
$\chi^2 = 8,14$ $p=0,006$				

La persistencia en el consumo severo de alcohol, cuando el tumor índice se localizó en la supraglotis, se situó en el 12% de los pacientes del grupo caso y en ninguno de los pacientes del grupo control. Las diferencias en los porcentajes de persistencia severa de alcohol se mostraron estadísticamente significativas ( $\chi^2 = 8,14$ ;  $p=0,006$ ).

La odds ratio de desarrollar una segunda neoplasia cuando el tumor índice se localizó en la supraglotis en los pacientes que persistieron en el consumo de



alcohol no pudo ser calculada dado que ningún paciente del grupo control persistió en el consumo severo de alcohol después del tratamiento del tumor índice.

## b) GLOTIS

La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes de ambos grupos en relación al consumo de alcohol cuando el tumor índice se localizó en la glotis,

		GRUPO		Total
		Caso	Control	
Persistencia Alcohol	No enolismo o enolismo leve	77 91,7%	86 98,9%	163 95,3%
	Severo	7 8,3%	1 1,1%	8 4,7%
Total		84 100%	87 100%	171 100%
$\chi^2 = 8,14 \quad p = 0,05$				

La persistencia en el consumo severo de alcohol, cuando el tumor índice se localizó en la glotis, se situó en el 8% de los pacientes del grupo caso y en el 1% de los pacientes del grupo control. Las diferencias en los porcentajes de persistencia severa de alcohol no se mostraron estadísticamente significativas ( $\chi^2 = 8,14$ ;  $p=0,05$ ) ; (OR= 7,81; IC 95% OR : 0,94-66,6).

#### 4.4 HIPOFARINGE

El tumor índice se localizó en la hipofaringe en 54 pacientes de la muestra total del presente estudio.

##### 4.4.1 Persistencia de tabaco

La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes de ambos grupos en relación al consumo de tabaco cuando el tumor índice se localizó en la hipofaringe,

		GRUPO		Total
		Caso	Control	
Persistencia Tabaco	No	20 74,1%	25 92,6%	45 83,3%
	Si	7 25,9%	2 7,4%	9 16,7%
Total		27 100%	27 100%	54 100%
$\chi^2 = 3,3$ p= 0,09				

Cuando el tumor índice se localizó en la hipofaringe, la persistencia en el consumo de tabaco se situó en el 26% de los pacientes del grupo caso mientras que lo hizo en el 7% de los pacientes del grupo control. Las diferencias observadas en el porcentaje de persistencia no alcanzaron significación estadística ( $\chi^2 = 3,3$  ; p=0,09).

#### 4.4.2 Persistencia de alcohol

La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes de ambos grupos en relación al consumo de alcohol cuando el tumor índice se localizó en la hipofaringe,

		GRUPO		Total
		Caso	Control	
Persistencia Alcohol	No enolismo o enolismo leve	22 81,5%	27 100%	49 90,7%
	Severo	5 18,5%	0	5 9,3%
Total		27 100%	27 100%	54 100%
<b>p=0,05</b>				

Al igual que se ha podido observar con el consumo de tabaco, cuando al tumor índice se localizó en la hipofaringe, las diferencias en el porcentaje de pacientes que persistieron en el consumo importante de alcohol entre los grupos caso y control no alcanzó significación estadística (p=0,05).

#### 4.5 Persistencia en el consumo de tabaco en función de la localización del tumor índice

La siguiente tabla muestra un resumen esquemático de los resultados obtenidos en la persistencia en el consumo de tabaco en función de las localizaciones del tumor índice estudiadas,

LOCALIZACION TUMOR ÍNDICE	PERSISTENCIA CONSUMO DE TABACO				
	CASO	CONTROL	SIGNIFICACIÓN	OR	IC 95% OR
<b>CAVIDAD ORAL</b> N=54	48% n=13	22% n=6	<b>0,04</b>	<b>2,3</b>	<b>(1,02-2,85)</b>
<b>OROFARINGE</b> N=106	38% n=20	15% n=8	<b>0,008</b>	<b>3,7</b>	<b>(1,33-8,69)</b>
<b>SUPRAGLOTIS</b> N=129	33% n=22	13% n=8	<b>0,006</b>	<b>3,4</b>	<b>(1,31-8,40)</b>
<b>GLOTIS</b> N=171	29% n=24	14% n=12	<b>0,01</b>	<b>2,5</b>	<b>(1,11-5,41)</b>
<b>HIPOFARINGE</b> N=54	26% n=7	7% n=2	0,09	4,8	(0,18-23,2)

La cavidad oral constituyó la localización donde la persistencia en el consumo de tabaco fue superior en relación a las otras localizaciones descritas, casi la mitad de los pacientes del grupo caso (48%) y el 22% de los pacientes del grupo control continuaron en su consumo.

La odds ratio (OR) de desarrollar una segunda neoplasia en los pacientes que continuaron en el consumo de tabaco en relación a los pacientes que no lo hicieron fue similar cuando el tumor se localizó en la orofaringe y en la supraglotis (OR de 3,7 y 3,4 , respectivamente). Cuando el tumor índice se localizó en la glotis la OR de desarrollar una segunda neoplasia fue de 2,5 y de 2,3 cuando el tumor índice se localizó en la cavidad oral.

#### 4.6 Persistencia en el consumo severo de alcohol en función de la localización del tumor índice

La siguiente tabla muestra un resumen de los resultados obtenidos en la persistencia en el consumo severo de alcohol en función de las localizaciones del tumor índice estudiadas,

LOCALIZACION TUMOR ÍNDICE	PERSISTENCIA CONSUMO SEVERO DE ALCOHOL				
	CASO	CONTROL	SIGNIFICACIÓN	OR	IC 95% OR
<b>CAVIDAD ORAL</b> <b>N= 54</b>	15% n=4	0	<b>0,1</b>	<b>NO</b>	
<b>OROFARINGE</b> <b>N= 106</b>	21% n=11	6% n=3	<b>0,02</b>	<b>4,6</b>	<b>(1,1-16,6)</b>
<b>SUPRAGLOTIS</b> <b>N=129</b>	12% n=8	0	<b>0,006</b>	<b>NO</b>	
<b>GLOTIS</b> <b>N=171</b>	8,3% n=7	1,1% n=1	0,05	7,8	(0,94-66,6)
<b>HIPOFARINGE</b> <b>N=54</b>	19% n=5	0	0,05	NO	

En el grupo caso la orofaringe constituyó la localización donde la persistencia en el consumo severo de alcohol fue superior (21%). Igualmente, en el grupo control el mayor porcentaje en el consumo severo de alcohol apareció cuando el tumor se localizó en la orofaringe (21%).

La supraglotis y la orofaringe constituyeron las únicas localizaciones donde la persistencia en el consumo severo de alcohol se relacionó de forma significativa con el desarrollo de segundas neoplasias. Cuando el tumor índice se localizó en la orofaringe, la OR de desarrollar una segunda neoplasia en el eje aerodigestivo en los pacientes que continuaron en el consumo severo de alcohol fue de 4,6 en relación a los pacientes que no persistieron en el consumo o el consumo fue leve. Cuando el tumor índice se localizó en la supraglotis no se pudo calcular la OR puesto que ningún paciente del grupo control persistió en el consumo severo de alcohol. Para el resto de localizaciones, el porcentaje de pacientes que persistieron en el consumo severo de alcohol fue superior en el grupo caso pero dado el tamaño de la muestra las diferencias no alcanzaron significación estadística.

## II. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

### A. FACTORES RELACIONADOS CON LA PERSISTENCIA DE HÁBITOS TÓXICOS

Se evaluó la influencia de diferentes variables epidemiológicas, tumorales y terapéuticas en la continuación en el consumo de tabaco y alcohol después del tumor índice de forma separada en ambos grupos, caso y control.

#### 1. Factores relacionados con la persistencia de hábitos tóxicos en el grupo caso

##### 1.1 Persistencia en el consumo de tabaco en los pacientes del grupo caso

La tabla de la siguiente página muestra la relación entre diferentes variables epidemiológicas, tumorales y terapéuticas y la persistencia en el consumo de tabaco después del diagnóstico del tumor índice en los pacientes del grupo **caso**,

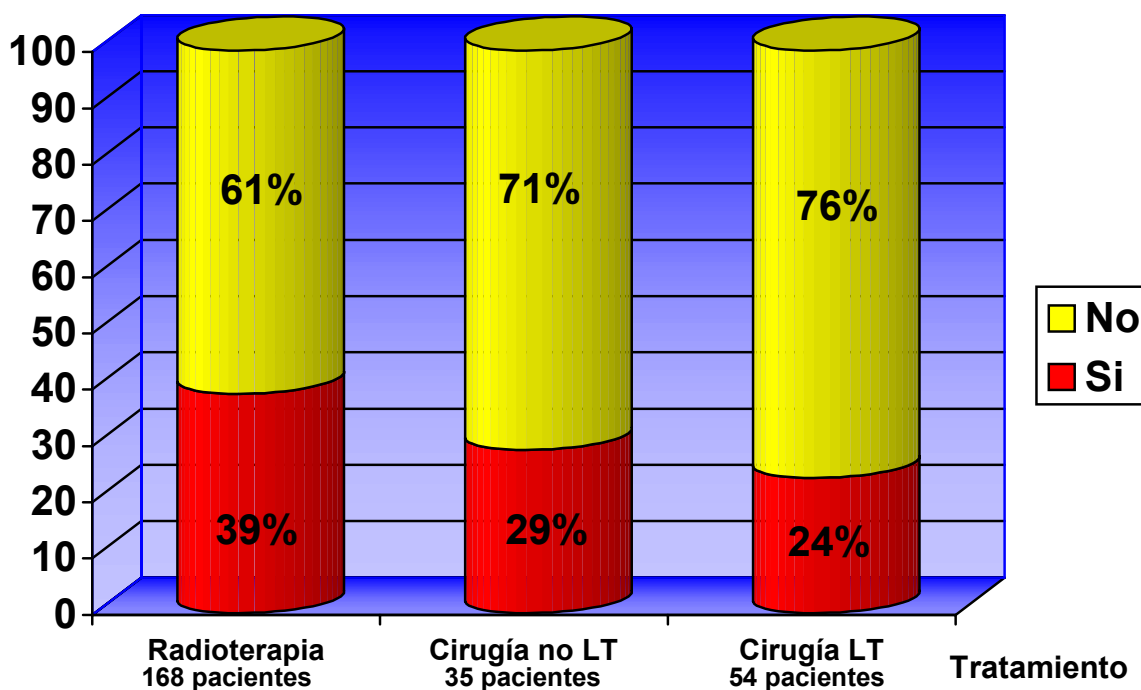


Variable	Categoría	Frecuencia		P	OR	IC 95% OR
		Persistencia/No persistencia				
Tabaco previo	· No	0 / 8	( 0 / 3 %)	0,65	Ref	Ref
	· ≤ 20 cig/d	12 / 29	( 5% / 11%)	0,43	1,3	0,64 - 2,76
	· > 20 cig/d	74 / 134	(29% / 52%)	0,61	6,9	0,00 - 7,98
Localización tumor índice	· Cav oral	13 / 14	( 5% / 6%)	0,24	Ref	Ref
	· Orofaringe	20 / 33	( 8% / 13%)	0,08	0,47	0,20 - 1,09
	· Hipofaringe	7 / 20	( 3% / 8%)	0,34	0,72	0,37 - 1,40
	· Laringe	46 / 104	(17% / 40%)	0,62	1,26	0,49 - 3,19
Sexo	· Hombre	84 / 160	(33% / 62%)		Ref	Ref
	· Mujer	2 / 11	( 1% / 4%)	0,23	2,88	0,62 - 13,3
Edad	· ≤ 55 años	33/ 61	(13% / 24%)	0,55	Ref	Ref
	· 56 -70 años	44 / 83	(17% / 32%)	0,52	0,59	0,12 - 2,91
	· ≥ 71 años	8 / 27	( 3% / 11%)	0,16	0,52	0,21 - 1,29
Edad inicio Consumo Tabaco	· 10-15 años	13 / 16	( 5% / 6%)	0,16	Ref	Ref
	· 16-21 años	20 / 41	( 8% / 16%)	0,26	1,66	0,67 - 4,12
	· 22-27 años	37 / 57	(14% / 22%)	0,60	1,25	0,54 - 2,90
	· ≥ 28 años	16 / 65	( 6% / 25%)	0,57	2,48	0,98 - 6,26
Estadaje Tumor	· I	19 / 48	( 7% / 19%)	0,78	Ref	Ref
	· II	18 / 33	( 7% / 13%)	0,38	1,37	0,66 - 2,85
	· III	25 / 46	(10% / 18%)	1,00	1,00	0,46 - 2,13
	· IV	24 / 44	( 9% / 17%)	0,99	1,00	0,50 - 2,01
Tratamiento	· Cirugía LT	10 / 44	( 4% / 16%)	0,23	Ref	Ref
	· Cirugía no LT	10 / 25	( 4% / 10%)	0,01	1,61	1,04 - 4,01
	· Radioterapia	66 / 102	(26% / 40%)	0,001	2,84	1,34 - 6,04
Anatomía patológica	· Ca bien dif	19 / 25	( 7% / 10%)	0,15	Ref	Ref
	· Ca mod. dif	56 / 131	(22% / 51%)	0,20	1,71	0,71 - 3,96
	· Ca mal dif	11 / 15	( 4% / 6%)	0,94	0,96	0,36 - 2,57
Karnofsky	· ≤80 %	9 / 30	( 4% / 12%)		Ref	Ref
	· ≥90 %	77 / 141	(30% / 55%)	0,13	0,54	0,24 - 1,21
Historia familiar	· No	59 / 123	(23% / 48%)		Ref	Ref
	· Si	27 / 48	(11% / 19%)	0,58	0,85	0,48 - 1,50
Consumo alcohol previo	· No o enol leve	42 / 115	(16% / 45%)	0,004	Ref	Ref
	· Enol severo	44 / 56	(17% / 22%)		2,15	1,26 - 3,64

De todos los factores analizados, el tipo de tratamiento realizado en el tumor índice y el consumo previo de alcohol fueron las únicas variables que influyeron de forma significativa en la persistencia en el consumo de tabaco después del diagnóstico del tumor índice en los pacientes del grupo caso del presente estudio. Para el grupo caso, los pacientes que recibieron tratamiento con RT o con cirugía no laringectomía total presentaron unos índices de persistencia en la continuación en el consumo de tabaco superiores que los pacientes tratados con laringectomía total. La odds ratio de persistir en el consumo de tabaco después de la realización de radioterapia fue de 2,8 (IC 95% OR : 1,3 - 6,0) en relación a aquellos pacientes a los que se les realizó laringectomía total, mientras que en los pacientes a los que se realizó tratamiento con cirugía no laringectomía total la odds ratio fue de 1,6 (IC 95% OR : 1,0 – 4,0) en relación a los pacientes laringectomizados.

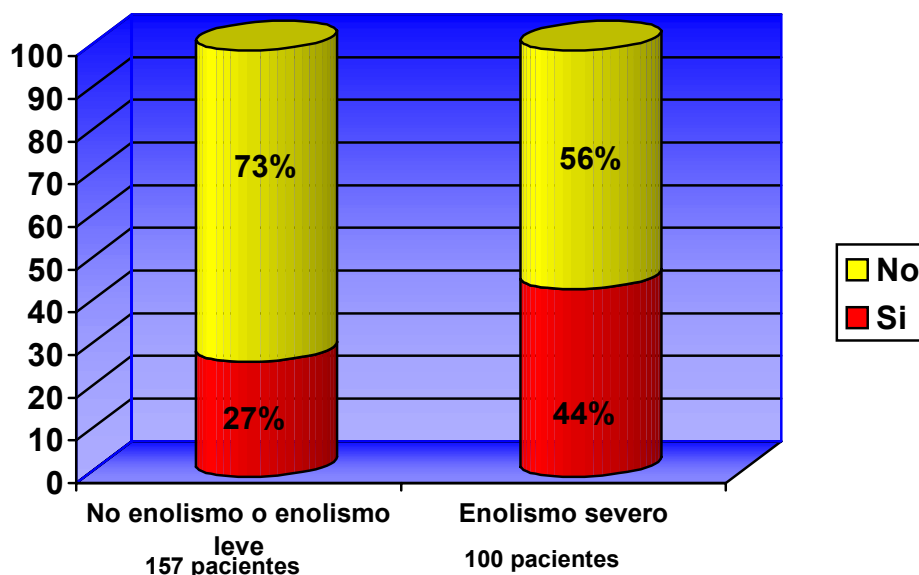
El siguiente gráfico muestra la frecuencia en la persistencia del consumo de tabaco después del tumor índice en función del tratamiento realizado en los pacientes del grupo caso ,

**% Pacientes**



El siguiente gráfico muestra la frecuencia en la persistencia en el consumo de tabaco después del tumor índice en función del consumo de alcohol previo al tratamiento del tumor para los pacientes del grupo **caso**,

**% Pacientes**



La persistencia en el consumo de tabaco fue significativamente superior en los pacientes que reconocieron un consumo severo de alcohol antes del diagnóstico del tumor índice ( $p=0,004$ ).

La odds ratio de persistir en el consumo de tabaco en aquellos pacientes que reconocieron un consumo severo de alcohol antes del tumor índice fue de 2,0 (IC 95% OR : 1,2 - 3,6) en relación a los pacientes en los que el consumo de alcohol previo al tumor fue leve o no existió.

## 1.2 Persistencia en el consumo severo de alcohol en los pacientes del grupo caso

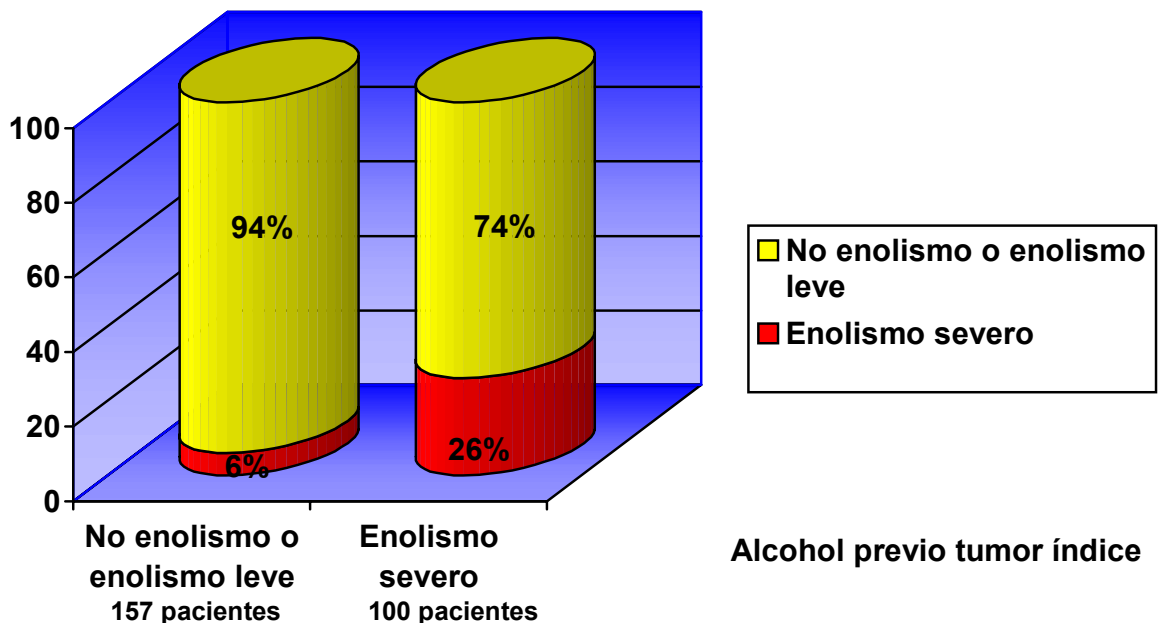
La siguiente tabla muestra la relación entre diferentes variables epidemiológicas, tumorales y terapéuticas y la persistencia en el consumo severo de alcohol después del diagnóstico del tumor índice en los pacientes del grupo **caso**,

Variables	Categoría	Frecuencia		P	OR	IC 95% OR
		Persistencia/No persistencia				
Tabaco previo	-No	0 / 8	( 0 / 3%)	0,89	Ref	Ref
	-≤ 20 cig/d	5 / 36	( 2% / 14%)	0,76	615,1	0,1 - 9,4
	->20 cig/d	30 / 178	( 12% / 69%)	0,77	506,9	0,1 - 7,8
Localización tumor índice	- Cav oral	4 / 23	( 2% / 9%)	0,22	Ref	Ref
	- Orofaringe	11 / 42	( 4% / 16%)	0,45	1,56	0,4 - 5,1
	- Hipofaringe	5 / 22	( 3% / 8%)	0,05	2,35	1,0 - 5,5
	- Laringe	15 / 135	( 6% / 52%)	0,20	2,04	0,6 - 6,1
Sexo	-Hombre	35 / 209	(14% / 81%)		Ref	Ref
	-Mujer	0 / 13	( 0 / 5%)	0,22	0,85	0,8 - 0,9
Edad	-≤ 55 años	21 / 74	( 8% / 29%)	0,02	Ref	Ref
	-56 -70 años	12 / 115	( 5% / 44%)	0,03	8,24	1,1 - 60,2
	- ≥ 71 años	2 / 33	( 1% / 13%)	0,05	4,36	0,9 - 19,9
Edad inicio Consumo	-10-15 años	7 / 25	( 3% / 10%)	0,41	Ref	Ref
	-16-21 años	11 / 40	( 4% / 15%)	0,81	0,82	0,1 - 4,2
	-22-27 años	19 / 81	( 7% / 32%)	0,54	1,41	0,4 - 4,4
	- ≥ 28 años	8 / 66	( 3% / 26%)	0,14	1,93	0,7 - 4,7
Estadaje Tumor	- I	4 / 63	( 2% / 25%)	0,12	Ref	Ref
	- II	11 / 40	( 4% / 15%)	0,10	0,36	0,1 - 1,2
	-III	10 / 61	( 4% / 24%)	0,33	1,55	0,6 - 4,1
	-IV	10 / 58	( 4% / 22%)	0,91	0,95	0,3 - 2,4
Tratamiento tumor índice	-Cirugía LT	6 / 48	( 2% / 20%)	0,29	Ref	Ref
	-Cirugía no LT	3 / 32	( 1% / 12%)	0,42	0,68	0,2 - 1,7
	-Radioterapia	26 / 142	(10% / 55%)	0,47	0,51	0,1 - 1,7
Anatomía Patológica	-Ca bien dif	10 / 34	( 4% / 13%)	0,08	Ref	Ref
	-Ca mod. dif	20 / 167	( 8% / 65%)	0,21	0,50	0,1 - 1,4
	-Ca mal dif	5 / 21	( 2% / 8%)	0,73	1,23	0,3 - 4,1
Karnofsky	- ≤80	4 / 35	( 1% / 14%)		Ref	Ref
	- ≥90	31 / 187	(12% / 73%)	0,50	1,45	0,4 - 4,3
Historia familiar	-No	25 / 157	(10% / 61%)		Ref	Ref
	-Si	10 / 65	( 4% / 25%)	0,93	0,96	0,4 - 2,1
Alcohol previo	-No enolismo o leve	9 / 148	( 4% / 57%)		Ref	Ref
	-Enol severo	26 / 74	(10% / 29%)	0,001	5,7	2,5- 12,9

De las variables estudiadas, el consumo de alcohol previo al diagnóstico del tumor índice y la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico del tumor índice fueron variables que influyeron de forma significativa en la persistencia en el consumo de alcohol después del tumor.

El siguiente gráfico muestra la relación entre el consumo de alcohol previo al tratamiento del tumor índice y la persistencia en el consumo severo de alcohol después de dicho tratamiento,

**% Pacientes**

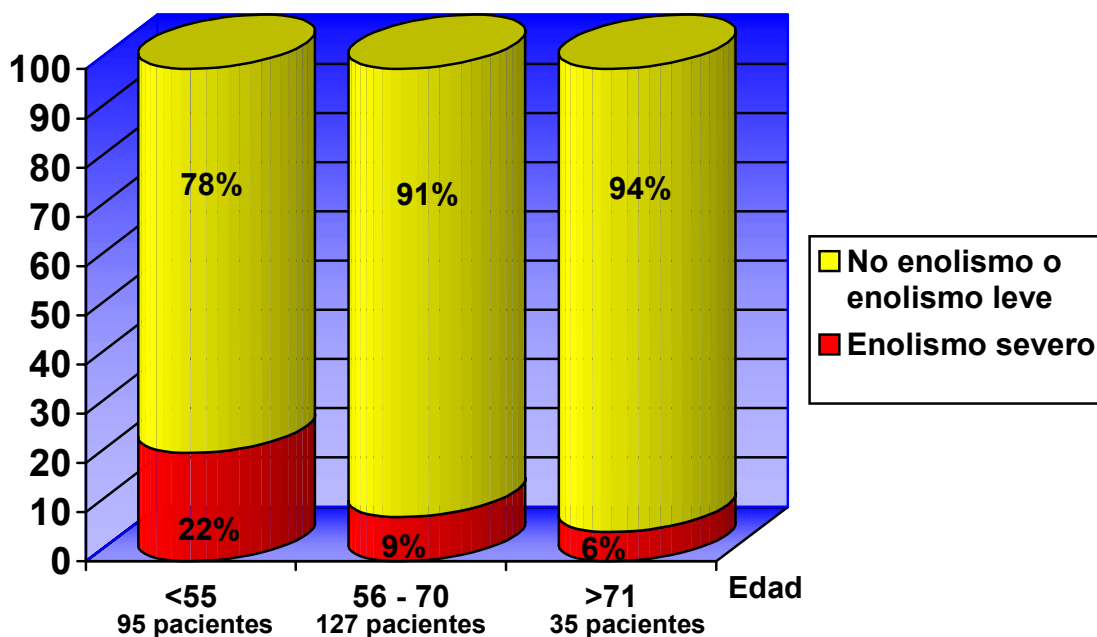


Los pacientes que no consumieron alcohol o el consumo de dicha sustancia fue leve antes del diagnóstico del tumor de cabeza y cuello mostraron una persistencia en el consumo del mismo significativamente inferior que los pacientes que reconocieron un consumo severo de alcohol previo al tratamiento del tumor índice ( $p=0,001$ ).

La odds ratio de persistir en el consumo severo de alcohol para los pacientes con un consumo severo previo fue de 5,0 (IC 95% OR: 2,5 – 13,0) en relación a los pacientes que no consumieron alcohol antes del tumor índice o el consumo del mismo fue leve.

El siguiente gráfico muestra la relación entre la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico del tumor índice y la persistencia en el consumo de alcohol después del mismo,

**% Pacientes**



Existió una relación entre la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico del tumor índice y el consumo de alcohol tras el tratamiento en los pacientes del grupo caso. El porcentaje de pacientes con consumo severo de alcohol fue más importante cuanto menor era la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico del tumor índice.

## **2. Factores relacionados con la persistencia de hábitos tóxicos en el grupo control**

### **2.1 Persistencia en el consumo de tabaco en los pacientes del grupo control**

La tabla de la siguiente página muestra la relación entre diferentes variables epidemiológicas, tumorales y terapéuticas y la persistencia en el consumo de tabaco después del diagnóstico del tumor índice en los pacientes del grupo control,



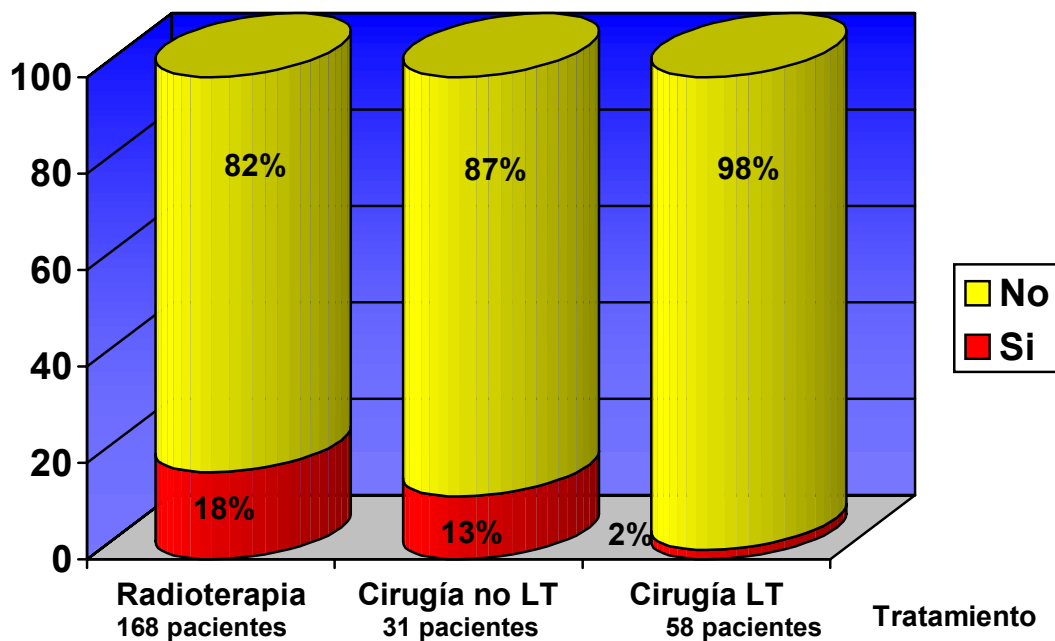
Variable	Categoría	Frecuencia		P	OR	IC 95% OR
		Persistencia	No persistencia			
Tabaco previo	-No	0 / 8	( 0 / 3% )	0,56	Ref	Ref
	- ≤ 20 cig/d	3 / 40	( 1% / 16% )	0,13	2,8	0,71 - 11,3
	- > 20 cig/d	33 / 173	( 13% / 67% )	0,51	34,7	0,23 - 45,8
Localización tumor índice	- Cav oral	6 / 21	( 2% / 8% )	0,44	Ref	Ref
	- Orofaringe	20 / 33	( 8% / 18% )	0,43	1,7	0,43 - 7,11
	- Hipofaringe	2 / 25	( 1% / 10% )	0,40	2,3	0,32 - 16,7
	- Laringe	20 / 130	( 8% / 50% )	0,72	0,7	0,22 - 2,79
Sexo	- Hombre	35 / 209	( 14% / 81% )		Ref	Ref
	- Mujer	1 / 12	( 1% / 4% )	0,82	1,3	0,12 - 13,6
Edad	- ≤ 55 años	17 / 79	( 7 % / 30 % )	0,85	Ref	Ref
	- 56 -70 años	15 / 118	( 6 % / 46 % )	0,64	1,2	0,49 - 3,07
	- ≥ 71 años	4 / 24	( 2% / 9% )	0,63	1,4	0,31 - 6,60
Edad inicio consumo tabaco	- 10- 15 años	4 / 27	( 3% / 11 % )	0,70	Ref	Ref
	- 16-21 años	13 / 53	( 6% / 21% )	0,42	0,57	0,14 - 2,25
	- 22-27 años	10 / 74	( 4% / 29% )	0,99	0,99	0,24 - 4,09
	- ≥ 28 años	9 / 57	( 3% / 23% )	0,87	0,89	0,21 - 3,76
Estadaje tumor	- I	9 / 53	( 3% / 21% )	0,40	Ref	Ref
	- II	10 / 42	( 4% / 16% )	0,17	0,45	0,14 - 1,41
	- III	10 / 64	( 4% / 25% )	0,55	0,07	0,21 - 2,26
	- IV	7 / 62	( 3% / 24% )	0,80	1,19	0,30 - 4,76
Tratamiento	- Cirugía LT	1 / 57	( 1% / 22% )	0,05	Ref	Ref
	-Cirugía no LT	4 / 27	( 3% / 11% )	0,008	1,5	1,1 - 3,01
	- Radioterapia	31 / 137	( 12% / 51% )	0,004	2,5	1,2 - 5,14
Anatomía patológica	- Ca bien dif	6 / 39	( 2% / 15% )	0,29	Ref	Ref
	- Ca mod. dif	29 / 155	( 11% / 60% )	0,44	1,52	0,51 - 4,54
	- Ca mal dif	1 / 27	( 1% / 11% )	0,15	4,88	0,55 - 42,6
Karnofsky	- ≤ 80%	7 / 21	( 3% / 8% )		Ref	Ref
	- ≥ 90%	29 / 200	( 11% / 78% )	0,36	0,24	0,06 - 1,88
Historia familiar	- No	25 / 143	( 10% / 56% )		Ref	Ref
	- Si	11 / 78	( 4% / 30% )	0,34	1,5	0,64 - 3,56
Consumo alcohol previo	- No enolismo o leve	23 / 166	( 9% / 65% )		Ref	Ref
	- Enol severo	13 / 55	( 5% / 21% )	0,15	0,4	0,19 - 1,29

De todas las variables analizadas, el tratamiento realizado en el tumor índice fue la única que influyó de forma significativa en la persistencia en el consumo de tabaco después del tumor en los pacientes del grupo control.

Del mismo modo que sucedió al analizar el grupo caso, los pacientes del grupo control que recibieron tratamiento con radioterapia o cirugía no laringectomía total presentaron unos índices de persistencia en el consumo de tabaco superiores a los pacientes tratados con laringectomía total. La odds ratio de persistir en el consumo de tabaco después de la realización de radioterapia fue de 2,5 ( IC 95% OR : 1,2 - 5,14) en relación a aquellos pacientes a los que se realizó laringectomía total, mientras que aquellos pacientes a los que se les realizó tratamiento con cirugía no laringectomía total la odds ratio fue de 1,5 (IC 95% OR : 1,1 - 3,01) en relación a los pacientes laringectomizados.

El siguiente gráfico muestra la frecuencia en la persistencia del consumo de tabaco después del tumor índice en función del tratamiento realizado sobre el mismo,

**% Pacientes**



## 2.2 Persistencia en el consumo severo de alcohol en los pacientes del grupo control

La tabla de la siguiente página muestra la relación entre diferentes variables epidemiológicas, tumorales y terapéuticas y la persistencia en el consumo severo de alcohol después del diagnóstico del tumor índice en los pacientes del grupo control,

Variables	Categoría	Frecuencia		P
		Persistencia/no persistencia		
Tabaco previo	- No	0 / 8	( 0 / 3%)	0,98
	- ≤ 20 cig/d	1 / 42	( 1% / 16%)	0,87
	- >20 cig/d	3 / 203	( 1% / 79%)	0,80
Localización Tumor índice	- Cav oral	0 / 27	( 0 / 11%)	1,00
	- Orofaringe	3 / 50	( 1% / 18%)	0,99
	- Hipofaringe	0 / 27	( 0 / 11%)	0,97
	- Laringe	1 / 149	( 1% / 58%)	0,99
Sexo	- Hombre	4 / 240	( 2% / 93%)	0,93
	- Mujer	0 / 13	( 0 / 5%)	
Edad	- ≤ 55 años	4 / 92	( 2% / 36%)	0,99
	- 56 -70 años	0 / 133	( 0 / 51%)	0,90
	- ≥ 71 años	0 / 28	( 0 / 11%)	0,99
Edad inicio consumo	- 1- 15 años	2 / 23	( 1% / 10%)	0,87
	- 16-21 años	0 / 52	( 0 / 24%)	0,98
	- 22-27 años	1 / 76	( 1% / 34%)	0,96
	- ≥ 28 años	1 / 65	( 1% / 29%)	0,95
Estadíaje tumor	- I	0 / 62	( 0 / 24%)	0,99
	- II	1 / 51	( 1% / 20%)	0,98
	- III	2 / 72	( 1% / 27%)	0,94
	- IV	1 / 68	( 1% / 26%)	0,95
Tratamiento Tumor índice	- Cirugía LT	1 / 57	( 1% / 22%)	0,89
	- Cirugía no LT	0 / 31	( 0 / 12%)	0,88
	- Radioterapia	3 / 165	( 1% / 64%)	0,86
Anatomía Patológica	- Ca bien dif	1 / 44	( 1% / 17%)	0,99
	- Ca mod. dif	3 / 181	( 1% / 70%)	0,94
	- Ca mal dif	0 / 28	( 0 / 11%)	0,96
Karnofsky	- ≤ 80 %	0 / 28	( 0 / 11%)	1,00
	- ≥ 90 %	4 / 225	( 1% / 88%)	
Historia familiar	- No	2 / 166	( 1% / 64%)	0,96
	- Si	2 / 87	( 1% / 34%)	
Alcohol previo	- No o enol leve	1 / 188	( 1% / 73%)	0,93
	- Enol severo	3 / 65	( 1% / 25%)	

Ninguna de las variables estudiadas mostraron relación significativa en la continuación del consumo severo de alcohol después del tratamiento del tumor índice en los pacientes del grupo control.

## **B. FACTORES DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE SEGUNDAS NEOPLASIAS**

A continuación se exponen los resultados del análisis multivariante realizado con el procedimiento de *Regresión Logística* con el objetivo de identificar las variables con capacidad pronóstica independiente en relación a la aparición de segundas neoplasias en pacientes con un tumor índice en cabeza y cuello.

VARIABLE	P	IC 95% OR		
		OR	INFERIOR	SUPERIOR
<b>CARGA TAB</b>	0,1472	1,0000	0,0009	1,0001
<b>CARGA ALC</b>	0,5850	1,0000	0,0099	1,0011
<b>HIST FAMILIAR(1)</b>	0,1616	1,3359	0,8906	2,0041
<b>ANATOMIA PATOLOGICA</b>				
Ca BIEN DIF	0,5503	REF	REF	REF
Ca MOD DIF	0,2746	1,3375	0,7939	2,2533
Ca MAL DIF	0,9528	1,0193	0,5420	1,9168
<b>LOCALIZACION</b>				
CAV ORAL	0,9125			
OROFARINGE	0,9907	0,9956	0,4766	2,0801
HIPOFARINGE	0,6512	0,8186	0,3437	1,9498
LARINGE	0,6316	0,8449	0,4242	1,6827
<b>SEXO (1)</b>	0,2611	0,6064	0,2535	1,4509
<b>KARNOFSKY(1)</b>	0,1529	0,6534	0,3646	1,1711
<b>EDAD</b>	0,6234	0,9950	0,9751	1,0152
<b>ESTADIAJE</b>				
ESTADIO I	0,5891			
ESTADIO II	0,2476	1,4049	0,7895	2,4998
ESTADIO III	0,2130	1,4443	0,8099	2,5756
ESTADIO IV	0,3047	1,3851	0,7436	2,5803
<b>TRATAMIENTO</b>				
RADIOTERAPIA	0,7208			
CIRUGIA NO LT	0,5519	0,8008	0,3852	1,6647
CIRUGIA LT	0,9485	1,0184	0,5857	1,7707
<b>PERSISTENCIA TABACO</b>	0,0033	2,1125	1,2835	3,4767
<b>PERSISTENCIA ALCOHOL</b>	0,0006	7,1696	2,3202	22,1541
<b>PERSISTENCIA TAB*ALC</b>	0,0118	10,5773	2,3829	46,9513
<b>Constante</b>	1,9456			

El resultado del análisis multivariante mostró que las variables que se relacionaron de forma significativa con el desarrollo de segundas neoplasias fueron la persistencia en el consumo de tabaco, la persistencia en el consumo severo de alcohol y la interacción de la persistencia conjunta de ambos tóxicos.

Para los pacientes que continuaron en el consumo de tabaco, después del tumor índice, la odds ratio (OR) de desarrollar una segunda neoplasia fue de 2,1 (IC95%OR : 1,2-3,4) en relación a aquellos pacientes que no persisten en el consumo.

Respecto a la persistencia en el consumo de alcohol, la odds ratio de desarrollar una segunda neoplasia en los pacientes que continuaron con un consumo severo fue de 7,1 (IC95%OR: 2,3 - 22,1) respecto a aquellos pacientes que cesaron en el consumo o persistieron con un consumo leve.

Finalmente la interacción de persistencia en el consumo de tabaco y el consumo severo de alcohol mostró una OR de 10,5 ( IC95% OR: 2,3 - 46,9) de desarrollar una segunda neoplasia respecto a los pacientes que no consumieron tabaco y no consumieron alcohol o el consumo de este tóxico fue leve después del tratamiento del tumor índice.

La siguiente tabla muestra el porcentaje de persistencia de cada tóxico individual (tabaco y alcohol) y de la interrelación de ambos tóxicos, en el grupo caso y en el grupo control, así como la OR de desarrollar segundas neoplasias después del tratamiento del tumor índice obtenida a partir del análisis multivariante,

<b>PERSISTENCIA TÓXICOS</b>	<b>CASO</b>	<b>CONTROL</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95% OR</b>
<b>TABACO</b>	33,5%	14%	<b>2,1</b>	(1,2-3,4)
<b>ALCOHOL SEVERO</b>	13,6	1,6%	<b>7,1</b>	(2,3 - 22,1)
<b>TABACO + ALCOHOL SEVERO</b>	13%	1%	<b>10,5</b>	(2,3 - 46,9)



### **III. CÁLCULO DE LA FRACCIÓN ATRIBUIBLE A LA EXPOSICIÓN DE TÓXICOS**

Un 50% ( IC95%: 16% a 71%) de las segundas neoplasias que se desarrollaron en los pacientes que persistieron en el consumo de tabaco puede atribuirse a la continuación con el consumo de dicha sustancia.

Por otra parte, considerando el consumo severo de alcohol, el 85% (IC95%: 56% a 95%) de las segundas neoplasias que se desarrollaron en los pacientes que persistieron en el consumo de este tóxico, puede atribuirse a la continuación de dicho consumo.

Finalmente, considerando el consumo conjunto de ambos tóxicos, el 90 % (IC 95% : 56% a 98% ) de las segundas neoplasias, desarrolladas en los pacientes que persistieron en el consumo conjunto de tabaco y de alcohol severo, puede atribuirse a la continuación en el consumo de dichas sustancias.

#### IV. DISTRIBUCIÓN SEGUNDAS NEOPLASIAS

A partir de la realización de un estudio univariante se evaluó la influencia de la persistencia de hábitos tóxicos, después del tratamiento del tumor índice, en la distribución topográfica de las segundas neoplasias en el eje aerodigestivo en los pacientes del grupo caso.

##### 1) Persistencia tabaco

La siguiente tabla muestra la distribución de las segundas neoplasias en los pacientes del grupo caso, en relación a la continuación en el consumo de tabaco después del diagnóstico del tumor índice.

Localización segunda neoplasia	Persistencia tabaco		Total
	Si	No	
<b>Pulmón</b>	38 27,7%	99 72,3%	137 100%
<b>Cabeza y cuello</b>	38 41,8%	53 58,2%	91 100%
<b>Esófago</b>	10 34,5%	19 65,5%	29 100%
<b>Total</b>	86 33,5%	171 66,5%	257 100%

No existió una relación significativa entre la persistencia en el consumo de tabaco después del diagnóstico del tumor índice y la distribución topográfica de las segundas neoplasias ( $\chi^2 = 4,843$ ,  $p = 0,09$ ).

## 2) Persistencia alcohol

La siguiente tabla muestra la distribución de las segundas neoplasias en los 257 pacientes que componen el grupo caso en relación a la persistencia del consumo de alcohol después del diagnóstico del tumor índice.

Localización segunda neoplasia	Persistencia alcohol		Total
	No o leve	Severo	
<b>Pulmón</b>	122 89,1%	15 10,9%	137 100%
<b>Cabeza y cuello</b>	74 81,3%	17 18,7%	91 100%
<b>Esófago</b>	26 89,7%	3 10,3%	29 100%
<b>Total</b>	222 86,4%	35 13,6%	257 100%

La persistencia en el consumo de alcohol tampoco influyó de forma significativa en la distribución de segundas neoplasias en el eje aerodigestivo ( $\chi^2 = 3,077$ ,  $p = 0,215$ ).

### 3) Localización del tumor índice

La tabla de la siguiente página muestra la distribución de las segundas neoplasias en los pacientes del grupo **caso**, en relación a la localización del tumor índice.

Localización Tumor índice		LOCALIZACIÓN SEGUNDA NEOPLASIA							Total
		Pulmón	Esófago	Cav Oral	Orofaringe	Hipofaringe	Supraglotis	Glotis	
Laringe	Supraglotis	47 71,2%	4 6,1%	2 3,0%	9 13,6%	2 3,0%	2 3,0%	0	66 100%
	Glotis	50 59,5%	7 8,3%	3 3,6%	8 9,5%	3 3,6%	3 3,6%	10 11,9%	84 100%
Cavidad oral		9 33,3 %	3 11,1%	6 22,2%	2 7,4%	3 11,1%	4 14,8%	0	27 100%
Orofaringe		18 34,0%	10 18,9 %	7 13,2%	9 17,0 %	3 5,7 %	3 5,7%	3 5,7%	53 100%
Hipofaringe		13 48,1 %	5 18,5%	2 7,4%	6 22,2%	0	1 3,7%	0	27 100%
Total		137 53,3%	29 11,2%	20 7,8%	34 13,2%	11 4,3%	13 5,1%	13 5,1%	257 100%

De las segundas neoplasias metacrónicas localizadas a nivel del eje aerodigestivo, el pulmón constituyó la localización más frecuente en los pacientes del grupo caso del presente estudio (53%). La segunda localización más afectada fue de nuevo cabeza y cuello donde se desarrollaron en el 35,5% de las segundas neoplasias metacrónicas. La orofaringe resultó la localización más afectada de cabeza y cuello con un 13,2% del total de segundas neoplasias. En el esófago se desarrollaron las segundas neoplasias en el 11,2% de las ocasiones.

Cuando el tumor índice se localizó en cavidad oral, las segundas neoplasias se localizaron en cabeza y cuello en el 55,5% de las ocasiones, seguida de pulmón en el 33,3% de las ocasiones y esófago en el 11,1%.

Cuando el tumor índice se localizó en orofaringe las segundas neoplasias lo hicieron en cabeza y cuello en el 47,3% de las ocasiones, pulmón 34% y esófago 18,9%.

Cuando el tumor índice se localizó en hipofaringe, las segundas neoplasias se localizaron mayoritariamente en pulmón (48,1%) seguido de cabeza y cuello (33,3%) y finalmente esófago (18,5%).

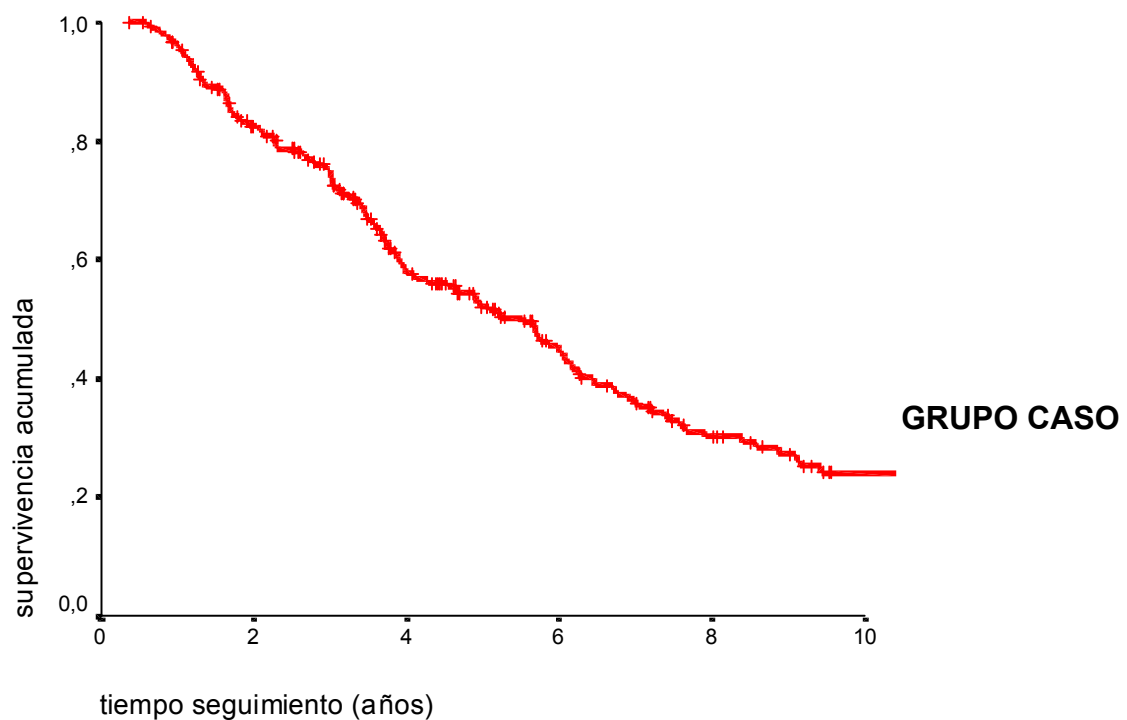
Cuando el tumor índice se localizó en la glotis, el 59% de las segundas neoplasias lo hizo en pulmón, el 32% en cabeza y cuello y sólo el 9% lo hizo en esófago.

Finalmente, cuando el tumor índice se localizó en la supraglotis el 71,2% de las segundas neoplasias se localizaron en el pulmón, el 22,6% a nivel de cabeza y cuello y un 6,1% lo hizo en esófago.

## V. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA . MÉTODO DE KAPLAN-MEIER

### 1. Análisis de supervivencia de los pacientes del grupo caso

El siguiente gráfico muestra las curvas que describen la supervivencia actuarial ajustada (muerte por causa tumoral) a 10 años de seguimiento para los pacientes del grupo caso desde el momento del diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello.

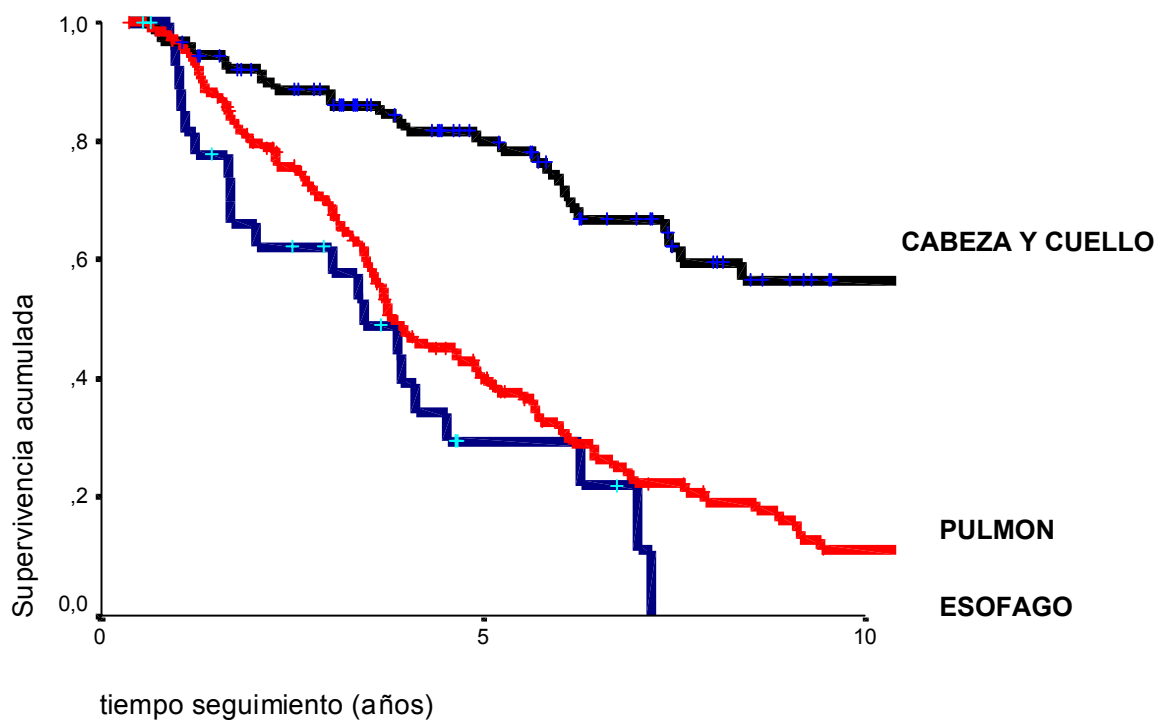


Puede apreciarse que existe un descenso constante en la supervivencia a lo largo de la totalidad del período de seguimiento, lo que se corresponde con

la existencia de una incidencia constante en cuanto a la aparición de segundas neoplasias a nivel del eje aerodigestivo en los pacientes con antecedentes de un tumor índice en cabeza y cuello. La supervivencia actuarial ajustada a los 10 años del diagnóstico del tumor índice de cabeza y cuello para los pacientes que sufrieron la aparición de una segunda neoplasia metacrónica a nivel del eje aerodigestivo fue sólo del 25%.

## **2. Análisis de la supervivencia en los pacientes del grupo caso en relación a la localización de la segunda neoplasia**

El siguiente gráfico muestra las curvas que describen la supervivencia actuarial ajustada en los pacientes del grupo caso en relación a la localización de la segunda neoplasia desde el momento del diagnóstico de la misma.





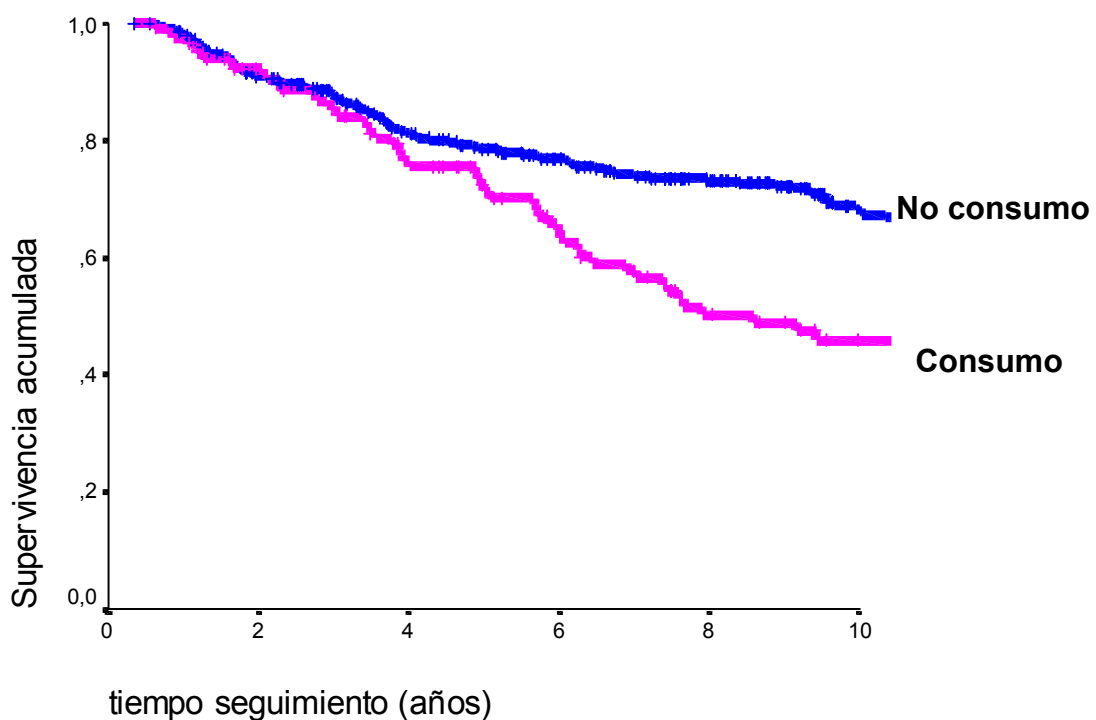
El Esófago constituyó la localización donde el desarrollo de una segunda neoplasia comportó un peor pronóstico en los pacientes del grupo caso, pues la mortalidad de los pacientes que desarrollaron un segundo tumor primario a dicho nivel fue del 100% a los 7 años de seguimiento.

Los pacientes en los que la segunda neoplasia se desarrolló en pulmón presentaron un supervivencia actuarial ajustada a 10 años del 10%, mientras que en el grupo de pacientes que desarrollaron una segunda neoplasia en cabeza y cuello la supervivencia actuarial ajustada a 10 años resultó del 55%.

Las diferencias observadas en la supervivencia de las tres localizaciones donde se desarrolló una segunda neoplasia resultaron estadísticamente significativas ( Log Rank=44,54 ;  $p=0,001$ ). Las segundas neoplasias en cabeza y cuello comportaron un mejor pronóstico a 10 años para los pacientes del grupo caso.

### 3. Análisis de la supervivencia en los pacientes de la muestra en relación a la persistencia en el consumo de tabaco

El siguiente gráfico muestra las curvas que describen la supervivencia actuarial ajustada en los pacientes de la muestra total del presente estudio en relación a la persistencia en el consumo de tabaco después del diagnóstico del tumor índice.

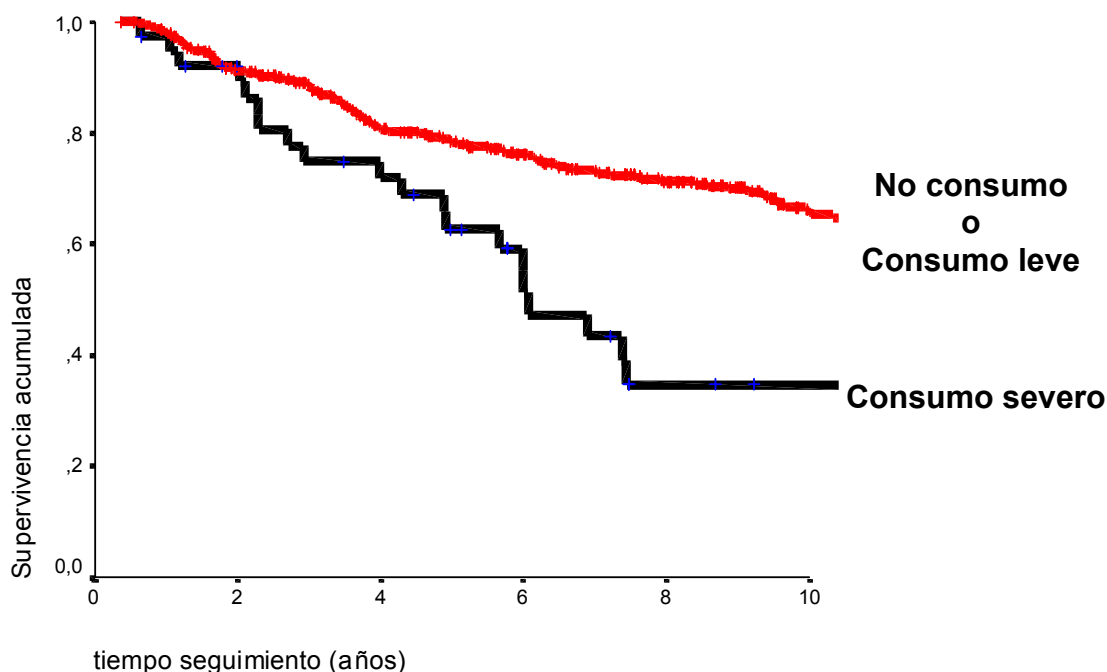


Al igual que se ha podido observar anteriormente con la persistencia en el consumo de alcohol, la continuación en el consumo de tabaco después del diagnóstico del tumor índice se relacionó con una supervivencia inferior en los pacientes que persistieron en el consumo de tabaco después del tratamiento de una neoplasia de cabeza y cuello. Los pacientes que continuaron fumando mostraron una supervivencia a 10 años del 45%,

significativamente inferior a la supervivencia a 10 años de los pacientes que no continuaron con dicho hábito (70%) (Log Rank = 10,68 ; p=0,001).

#### **4. Análisis de la supervivencia de los pacientes de la muestra en relación a la persistencia del consumo severo de alcohol**

El siguiente gráfico muestra las curvas que describen la supervivencia actuarial ajustada a 10 años de seguimiento en la muestra total de pacientes del presente estudio en relación a la persistencia en el consumo severo de alcohol después del diagnóstico del tumor índice.

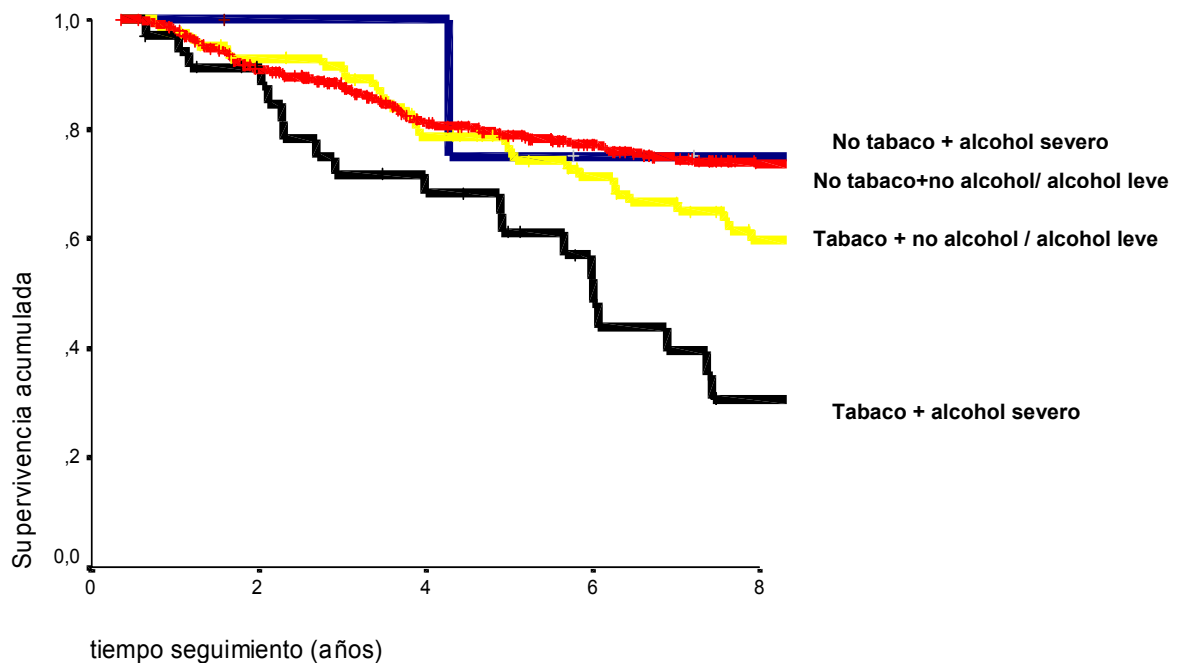


La persistencia en el consumo severo de alcohol después del diagnóstico del tumor índice se relacionó de forma significativa con una menor

supervivencia. La supervivencia actuarial ajustada a 10 años de los pacientes que continuaron con un consumo severo de alcohol fue del 35%, significativamente inferior a la obtenida al analizar el grupo de pacientes que no continuó en el consumo del mismo o su continuación fue leve, en ellos la supervivencia fue del 60% (Log rank = 13,43 ;  $p= 0,002$ ).

**5. Análisis de la supervivencia de los pacientes de la muestra en relación a la persistencia del consumo conjunto de tabaco y alcohol severo**

El siguiente gráfico muestra las curvas de supervivencia actuarial ajustada a 8 años de seguimiento para todos los pacientes de la muestra en función a la persistencia de tóxicos después del tratamiento del tumor índice.



La supervivencia actuarial ajustada a 8 años de seguimiento para los pacientes que persistieron en el consumo de tabaco y alcohol severo después del tumor índice fue de 30% (n=35 pacientes), para los pacientes que persistieron en el consumo de tabaco pero no lo hicieron en el consumo de alcohol o el consumo fue leve fue de 60% (n= 87 pacientes). Los pacientes que no persistieron en el consumo de tabaco ni en el de alcohol o el consumo fue leve, la supervivencia actuarial ajustada a 8 años fue de 75% (n= 388 pacientes), similar a la obtenida por los pacientes que persistieron en el consumo severo de alcohol y no en el de tabaco después del mismo tiempo de seguimiento (75%) (n=4 pacientes).

La diferencia en la supervivencia de los pacientes del estudio en función a la persistencia de tóxicos se mostró estadísticamente significativas (Log rank = 18,45 p=0,001).

## **DISCUSIÓN**

## **DISCUSIÓN**

El patrón de aparición de múltiples tumores primarios y segundas neoplasias en el eje aerodigestivo ha dado lugar a la práctica de estudios epidemiológicos y de investigación con el objetivo de averiguar cuáles serían los posibles factores etiológicos implicados en dicha aparición. En todos ellos, destacan el alcohol y el tabaco como los factores ambientales que se han implicado de una forma más importante  
37,89,120,131,149,161,172,173,178,188,189,205

### **1. Consumo tabaco y alcohol antes del tumor índice**

Se ha descrito en la literatura que cuando un carcinoma de cabeza y cuello se localizó en una zona epidemiológicamente relacionada con el alcohol y el tabaco (cavidad oral, faringe, laringe y/o hipofaringe), el 80% de las segundas neoplasias se localizaron en zonas de las vías aerodigestivas relacionadas también epidemiológicamente con dichos tóxicos<sup>111,117</sup>. Por el contrario, cuando se examinó la distribución de segundas neoplasias en pacientes con tumores índices en cabeza y cuello originados en zonas no relacionadas epidemiológicamente con el tabaco y el alcohol, menos de la mitad de los pacientes desarrollaron un segundo tumor primario en la mucosa de las vías aerodigestivas .

León y cols<sup>115</sup> describieron que el riesgo de desarrollar segundas neoplasias en aquellos pacientes que consumían tabaco y alcohol era el doble que el que presentaban aquellos pacientes que no habían consumido nunca dichas sustancias.

La actividad carcinogénica del tabaco y el alcohol no desaparece de forma inmediata tras el cese en el consumo de los mismos. Se han realizado diversos estudios que analizan como la intensidad y duración del consumo de estos hábitos previo a la presentación del primer tumor, estarían relacionados, de forma significativa con la aparición de múltiples tumores en las vías aerodigestivas<sup>9, 37,44,80,115,188,220</sup>.

Si se analiza de forma independiente el consumo de tabaco, Wynder y cols<sup>220,221</sup>, describieron una relación directamente proporcional entre la cantidad de tabaco consumida antes del diagnóstico de una neoplasia de cabeza y cuello y la aparición de segundas neoplasias. A mayor cantidad de tabaco consumido (cig/día), mayor número de segundas neoplasias desarrolladas por los pacientes del estudio. Para estos autores existiría, además, una tendencia directamente proporcional, aunque no estadísticamente significativa, entre el intervalo de tiempo transcurrido entre la aparición de la primera a la segunda neoplasia y la cantidad de tabaco consumida antes del diagnóstico del tumor índice. A mayor cantidad de tabaco consumida antes del tumor índice, el intervalo de tiempo en desarrollar una segunda neoplasia sería más corto.

Otros autores<sup>103,148,178,188,189</sup> no hallaron relación significativa entre la cantidad de tabaco consumida antes del tumor índice y la aparición de múltiples tumores en el eje aerodigestivo.

En referencia al alcohol, son pocos los estudios realizados con el objetivo de averiguar la relación existente entre su consumo y la aparición de múltiples tumores en el eje aerodigestivo.



Deleyiannis y cols <sup>40</sup> observaron como el consumo de alcohol previo al diagnóstico de una neoplasia de cabeza y cuello se asociaba a un incremento en el riesgo de muerte durante los 5 años posteriores al diagnóstico del mismo.

Schottenfeld y cols <sup>178</sup> describieron que aquellos pacientes que desarrollaron una segunda neoplasia en el eje aerodigestivo durante un intervalo de tiempo de 5 años posteriores al tumor índice, presentaron un consumo de alcohol previo al tumor inicial significativamente superior que los pacientes que no desarrollaron una segunda neoplasia durante en el mismo intervalo de tiempo.

En el presente estudio los pacientes de ambos grupos (caso y control) fueron apareados, entre otras variables, por el consumo de tabaco y alcohol previo al diagnóstico de la primera neoplasia con el fin de evitar que actuasen como factores de confusión.

## **2. Consumo de tabaco y alcohol después del tumor índice**

Es conocida por todos la naturaleza adictiva del tabaco y el alcohol, lo que explica la dificultad que presentan muchos pacientes en el abandono del consumo de dichas sustancias a pesar de haber desarrollado un carcinoma de cabeza y cuello.

### **2.1 Persistencia de tabaco**

Se ha descrito en la literatura como la persistencia en el consumo de tabaco después de una neoplasia de cabeza y cuello oscila entre el 13% y el 61% <sup>30,75,118,149,161,198,210</sup> en las series más amplias. En el presente estudio un

24% de la muestra total de pacientes continuó en el consumo de tabaco después del diagnóstico de una neoplasia de cabeza y cuello, de los cuales el 8,4% reconoció un consumo leve (1 - 10 cig/día), en el 6% el consumo fue moderado (11-20 cig/día) y el 9,3% declaró un consumo superior a 20 cig/día.

## **2.2 Persistencia de alcohol**

Respecto al consumo de alcohol, y en comparación con el consumo de tabaco, no existen en la literatura tantos estudios que analicen de forma específica la prevalencia en el consumo de dicha sustancia tras el tratamiento de un carcinoma escamoso de cabeza y cuello. Los datos aportados por los diferentes autores muestran un porcentaje de persistencia oscila entre el 21% y el 47% <sup>30,37,117,198</sup>.

En la muestra total de los pacientes del presente estudio, la persistencia en el consumo severo de alcohol después del diagnóstico de una neoplasia de cabeza y cuello se situó en el 8% de los pacientes, porcentaje inferior al descrito en la literatura. En este estudio se han considerado sólo los pacientes que han continuado con un consumo severo de alcohol después de una neoplasia de cabeza y cuello, considerando el consumo severo como aquél que sobrepasa los 50 gramos/día de alcohol. En nuestro medio un consumo inferior a dicha cantidad está aceptado en pacientes sin antecedentes de alcoholismo. Se han realizado múltiples publicaciones en el ámbito de la salud donde se ha evidenciado el efecto beneficioso del

consumo moderado de alcohol, principalmente por sus efectos beneficiosos a bajas dosis a nivel cardiovascular<sup>92,164</sup>.

### **2.3 Persistencia tabaco y alcohol**

La persistencia en el consumo severo de alcohol y el consumo de tabaco después de un tumor de cabeza y cuello se cifró en el 7% del total de los pacientes de la muestra del presente estudio. El 17% de los pacientes persistieron en el consumo de tabaco y no persistieron en el consumo de alcohol o el consumo del mismo fue leve; el 1% de los pacientes persistió en el consumo severo de alcohol y no persistió en el consumo de tabaco. Finalmente, la mayoría de los pacientes de la muestra (75%) no continuaron en el consumo de tabaco ni de alcohol o el consumo de alcohol fue leve después del tumor índice.

Existe controversia en la literatura al establecer si la persistencia de hábitos tóxicos después del diagnóstico de un tumor de cabeza y cuello aumentaría el riesgo de desarrollar segundas neoplasias en el eje aerodigestivo. Son pocos los autores que han analizado esta posible relación, obteniendo conclusiones contradictorias al respecto. En general, los estudios realizados hasta ahora son poco homogéneos: las variables estudiadas son diferentes en cada caso, así como el tipo de estudio realizado o el número de pacientes incluidos. Todo esto dificulta la posibilidad de realizar un metanálisis a partir de los mismos y llegar a unas conclusiones definitivas.

La tabla de la siguiente página resume de forma esquemática los trabajos hallados en la literatura en relación a la persistencia de tabaco y/o alcohol después del diagnóstico de una neoplasia de cabeza y cuello, y el desarrollo de una segunda neoplasia en el eje aerodigestivo, incidiendo en el tipo de estudio realizado en cada caso, las variables analizadas así como a las conclusiones a las que llegaron cada uno de estos estudios.

Autor	. Tipo estudio . N° pacientes . Sexo	Localización Tumor índice	Tabaco/alcohol antes 1ª neo	Persistencia Tabaco /alcohol Relación persistencia/2ª neo	Nº 2ª neoplasias Loc. 2ª Neos Seguimiento mínimo	Comentarios
<i>Moore</i> <sup>148</sup> 1965	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prospectivo longitudinal.</li> <li>• 109 pacientes.</li> <li>• No indica sexo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabeza y cuello</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabaco previo: 94% pacientes</li> <li>• No estudio alcohol.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistencia tabaco 64% p.</li> <li>• Relación +</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nº 2ª neoplasias : - <b>23 pacientes (22,5%)</b>   . <b>21 persisten tabaco</b>   . <b>2 no tabaco</b></li> <li>• Eje aerodigestivo .</li> <li>• 7 años.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudio no randomizado, no controla variables como estado del paciente, sexo, etc.</li> <li>- No examina cantidad tabaco posterior a tumor índice.</li> <li>- No estudia alcohol.</li> <li>- Poco tiempo seguimiento y desigual.</li> <li>- Número reducido de pacientes.</li> <li>- Considera la 2ª neoplasia como aquella que aparece a partir del 3er año del tto del tumor índice.</li> </ul>
<i>Castigliano</i> <sup>25</sup> 1967	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prospectivo longitudinal.</li> <li>• 88 pacientes.</li> <li>• No indica sexo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabeza y cuello</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabaco previo: 86% pacientes</li> <li>• No estudio alcohol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistencia tabaco 38% p</li> <li>• Relación -</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nº 2ª neoplasias: - 16 pacientes (18%)   . 5 persisten tabaco   . 11 no tabaco</li> <li>• Eje aerodigestivo .</li> <li>• 8 años</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Número reducido de pacientes.</li> <li>- Poco tiempo seguimiento.</li> <li>- No considera el alcohol.</li> <li>- No especifica cantidad de tabaco posterior a tumor índice.</li> <li>- Considera la 2ª neoplasia como aquella que aparece a partir del 3er año del tto del tumor índice.</li> </ul>
<i>Wynder y cols</i> <sup>219</sup> 1969	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retrospectivo caso-control apareamiento</li> <li>• Caso: 104 p   . 77H / .27M</li> <li>• Control: 1025p   . 776 H/ .249M</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabeza y cuello</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabaco previo: .Caso 93% -&gt; 1p/d   . Control 87% - "</li> <li>• No diferencias en alcohol previo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistencia tabaco: H: . Caso 55%   . Control 28% M: . Caso 63%   . Control 25%</li> <li>• Continuar alcohol no diferencias en 2º neoplasias</li> <li>• Relación +</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eje aerodigestivo.</li> <li>• Seguimiento : 3 grupos en f(x) del tiempo de aparición de la 2ª neo a) 0- 3,9 a b) 4 - 9,9 a c) ≥ 10 a</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apareamiento de pacientes no uniforme ( Caso y control diferente nº de pacientes)</li> <li>- Diferente tiempo de seguimiento. Diferentes grupos en función del consumo de tabaco y alcohol.</li> </ul>

<p>Moore<sup>149</sup> 1971</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prospectivo longitudinal.</li> <li>• 203 p. 2 grupos: <ul style="list-style-type: none"> <li>. 81 p dejan tabaco.</li> <li>. 122 p continúan</li> </ul> </li> <li>• Ratio sexo: 4 H / 1M</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabeza y cuello</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabaco previo: 100% pacientes</li> <li>• No estudia alcohol.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistencia tabaco : 60% p.</li> <li>• Relación +</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nº 2ª neoplasias : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 54 pacientes</li> <li>. 49 persisten tabaco</li> <li>. 5 no persisten</li> </ul> </li> <li>• Eje aerodigestivo.</li> <li>• 3 a 18 años</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Continuación del estudio previo.</li> <li>- Solo contemplan pacientes libres de tumor a partir del tercer año</li> </ul>
<p>Silverman cols<sup>188</sup> 1972</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prospectivo longitudinal</li> <li>• 174 p : . 104 H . 70 M</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Loc: Cav oral y orofaringe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabaco previo : 91% pacientes</li> <li>• No estudia alcohol.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistencia tabaco: 61% p.</li> <li>• Relación +</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nº 2ª neoplasias <ul style="list-style-type: none"> <li>- 22 pacientes</li> <li>. 3 no persisten</li> <li>. 7 reducen tabaco</li> <li>. 12 persisten tabaco</li> </ul> </li> <li>• 83% seg. 1 a</li> <li>• 50% “ 3 a</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pocos pacientes, desigualdad de sexos.</li> <li>- Poco tiempo seguimiento.</li> <li>- Sólo contempla 1ª y 2ª neoplasias de cav oral y orofaringe.</li> <li>- No estudia alcohol.</li> </ul>
<p>Schottenfeld cols<sup>178</sup> 1974</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prospectivo longitudinal</li> <li>• 733 p : . 548 H . 185 M</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabeza y cuello</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabaco previo: <ul style="list-style-type: none"> <li>H . Control 80%</li> <li>. Caso 92%</li> <li>M . Control 49%</li> <li>. Caso 64%</li> </ul> </li> <li>NO dif significativas</li> <li>Alcohol previo SI SIGNIFICATIVO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistencia : <ul style="list-style-type: none"> <li>H . Caso 36%</li> <li>. Control 35%</li> <li>M . Caso 50%</li> <li>. Control 30%</li> </ul> </li> <li>H NO significativo</li> <li>M tendencia a +</li> <li>• Alcohol no significativo</li> <li>• Relación –</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nº 2ª neoplasias: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 53 pacientes (7%)</li> <li>. 39 H</li> <li>. 14 M</li> </ul> </li> <li>• loc : Eje aerodigestivo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Entrevistas telefónicas (poco fiables).</li> <li>- Seguimiento corto ( 5 años).</li> </ul>

<p><i>Silverman cols</i><sup>189</sup> 1983</p>	<p>y</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prospectivo longitudinal</li> <li>• 160 p: . 56H . 44 M</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabeza y cuello (incluye labio y nasofaringe) .</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabaco previo : . 73% pacientes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistencia tabaco: . 40% p.</li> <li>• Noestudia alcohol.</li> <li>• Relación +</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N° 2ª neoplasias: . 22 en pacientes que persisten tabaco . 7 en pacientes que dejan tabaco</li> <li>• Loc : cav oral y orofaringe.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudia tumor índice de cabeza y cuello , incluye nasofaringe ( no relación con tabaco).</li> <li>- Seguimiento tiempo corto.</li> <li>- 2ª neoplasia de cav oral.</li> <li>- No contempla el alcohol.</li> <li>- Seguimiento mínimo 4 a.</li> </ul>
<p><i>Day y cols</i><sup>37</sup> 1994</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prospectivo Caso-control</li> <li>• Apareamiento individual</li> <li>• 269 pacientes : - 80 casos - 189 controles</li> <li>• Sexo : Casos : . 56H . 24M Controles: . 132 H . 57 M</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Loc: Cav oral y orofaringe.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabaco previo : . Caso : 93% . Control : 88%</li> <li>• Alcohol previo : . Caso : 71% . Control: 68 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistencia tabaco : . Caso : 38% . Control : 33%</li> <li>• Abandono &gt;1 a antes . Caso : 8% . Control : 18%</li> <li>• Persistencia alcohol: . Caso : 41% . Control : 47%</li> <li>• Relación –</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eje aerodigestivo .</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumor índice en cav oral.</li> <li>- Pocos pacientes. Apareamiento con grupos desiguales ( 80 casos/ 189 controles).</li> <li>- Poco tiempo seguimiento (5 años).</li> <li>- Seguimiento a través de entrevistas telefónicas.</li> </ul>





### **3. Justificación del tipo de estudio**

Por razones éticas, no es posible plantear un estudio experimental para investigar la posible influencia en la persistencia en el consumo del tabaco y el alcohol tras el diagnóstico de un tumor índice en cabeza y cuello y la aparición de segundas neoplasias. Como consecuencia, los estudios realizados abordan la cuestión a partir de un diseño observacional.

El presente estudio se ha realizado de forma retrospectiva a partir de datos obtenidos de forma prospectiva en el servicio ORL del Hospital de Sant Pau (estudio ambispectivo). El diseño utilizado ha sido el Caso-Control. El estudio caso-control es uno de los diseños no experimentales más utilizados para evaluar la realización de programas de prevención sanitaria. Sus principales ventajas son su eficiencia y su capacidad de proporcionar información. La eficiencia se obtiene al ser estudios de bajo coste y de realización relativamente rápida.

A partir de la identificación de los pacientes que sufrieron la aparición de una segunda neoplasia (pacientes caso), se escogió un pacientes de características similares (paciente control). Se evaluaron la persistencia en el consumo de tabaco y alcohol en todos los pacientes incluidos en el estudio a partir de la revisión retrospectiva de la historia clínica, que contiene información explícita referentes al consumo de dichas sustancias durante el periodo de seguimiento. El emparejamiento en un estudio caso-control como el presente, persigue algo similar a la aleatorización en los estudios experimentales: se pretende que el grupo caso (cohorte de pacientes que ha desarrollado una segunda neoplasia en el eje aerodigestivo) y el grupo control (cohorte de pacientes con una única neoplasia de cabeza y cuello) sean similares en cuanto a la distribución de una

o más variables, como pueden ser la intensidad previa al diagnóstico del tumor índice en los consumos de tabaco y alcohol, la edad, el sexo, la localización del tumor índice o el tipo de tratamiento empleado, que podrían actuar como factores de confusión y, en consecuencia, dificultar la inferencia a realizar con los resultados obtenidos.

Este tipo de estudios con un componente retrospectivo conlleva una serie de problemas relacionados con la calidad de la información documentada en la historia clínica del paciente. Para evaluar la calidad de los datos obtenidos de forma retrospectiva se llevó a cabo un estudio de validación interna a partir de información prospectiva de los consumos de tabaco y alcohol en los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello diagnosticados y tratados en nuestro centro<sup>118</sup>. El resultado del estudio de validación demostró una calidad adecuada de los datos recogidos de forma retrospectiva y utilizados en la realización del presente estudio.

#### **4. Valoración de los estudios realizados**

Existen en la literatura diversos estudios que investigan la posible influencia en la persistencia en los consumos de tabaco y alcohol en la aparición de segundas neoplasias, obteniéndose resultados contradictorios. Pensamos que la mayoría de trabajos cuentan con problemas en el diseño, el seguimiento o el número de pacientes evaluados, lo que justifica la realización de nuevos estudios que intenten determinar la relación entre la persistencia en los consumos de tabaco y alcohol y la aparición de segundas neoplasias.

Wynder y cols<sup>221</sup> realizaron un estudio retrospectivo caso-control a partir de un número de pacientes desigual en ambos grupos. El grupo caso estaba formado

por pacientes que desarrollaron una segunda neoplasia en el eje aerodigestivo, pero sin excluirse las segundas neoplasias sincrónicas del estudio, con lo que se minimizaría el posible papel asociado a la persistencia en el consumo de tóxicos a expensas de influencia en los consumos previos al diagnóstico del tumor índice. El tamaño de la muestra fue adecuado (grupo caso:104 pacientes, grupo control: 1025 pacientes). Sin embargo, los autores utilizaron la técnica del emparejamiento no individual en función del sexo, edad, año del diagnóstico del tumor índice, sin especificar claramente como se llevó a cabo el mismo. No se especificaron los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes de la muestra, así como la adecuación del grupo control, pudiendo existir por lo tanto sesgos de selección. No se tuvieron en cuenta variables como la localización del tumor índice, y el consumo de tabaco y alcohol antes del diagnóstico del tumor índice, pudiendo actuar éstos como factores de confusión al realizar el análisis de resultados. Los autores encontraron una relación entre la persistencia en el consumo de tabaco y la aparición de segundas neoplasias, en tanto que la persistencia en el consumo de alcohol no se mostró relacionada. Estos autores llevaron a cabo un análisis de la cantidad de tabaco consumida después del tumor índice, por lo que no pudieron estudiar la relación entre la intensidad de la persistencia y la aparición de las segundas neoplasias.

El estudio realizado por Day y cols <sup>37</sup> en 4 áreas de los Estados Unidos de América difiere del anterior en que se trata de un estudio caso-control pero de carácter prospectivo. Dentro de los criterios de inclusión se consideró la segunda neoplasia como aquella que apareció durante los 3 años que siguieron al tumor índice, (tiempo medio aproximado de 2 años), y sólo se

incluyeron en el estudio aquellos pacientes que presentaron un tumor índice localizado en cavidad oral y orofaringe. Se utilizó la técnica del emparejamiento individual en función del sexo, área de estudio y tiempo de seguimiento libre de segunda neoplasia (grupo control) sin tener en cuenta otras variables como el consumo de alcohol, que pudieron actuar como factores de confusión. El seguimiento de los pacientes del estudio fue realizado a partir de entrevistas telefónicas sin cotejar la información obtenida. De acuerdo con los resultados de este estudio, no existía una relación significativa entre la persistencia de tabaquismo y el consumo de alcohol y la aparición de segundas neoplasias.

Moore <sup>148,149</sup>, realizó 2 estudios prospectivos longitudinales, considerando el segundo estudio como continuación del primero. El tamaño de la muestra de los pacientes incluido en ambos estudios fue insuficiente para obtener estimaciones precisas; el primero se realizó a partir de 109 pacientes que presentaban una neoplasia en cabeza y cuello (1965) y el segundo (1971) a partir de 203 pacientes en los que el tumor índice se situó en la misma localización. En los criterios de inclusión del estudio se consideró la segunda neoplasia metacrónica como aquella que apareció después de 3 años de seguimiento de los pacientes. No se tuvieron en cuenta la exposición de los pacientes al alcohol, ni se controlaron otras variables como el sexo, el estado general de los pacientes, etc, que pudieran actuar como factores de confusión. En ambos estudios se encontró relación entre la persistencia en el consumo de tabaco y la aparición de segundas neoplasias tras el diagnóstico de un tumor índice en cabeza y cuello.

Castigliano <sup>25</sup> llevó a cabo un estudio prospectivo longitudinal con el objetivo de verificar los resultados obtenidos por Moore. El estudio realizado por este autor

fue muy semejante al realizado por Moore. Se consideró la segunda neoplasia metacrónica como aquella que se desarrolló después de 3 años de seguimiento. No se contempló la exposición de los pacientes al consumo de alcohol, ni se consideraron variables como el sexo, estado de los pacientes, etc. como posibles factores de confusión. Los resultados obtenidos no mostraron relación entre la persistencia en el consumo de tabaco y la aparición de segundas neoplasias, si bien el tamaño de la muestra de sujetos estudiados (88 pacientes) y el escaso tiempo de seguimiento hacen considerar que se trata de un estudio con una potencia limitada desde un punto de vista estadístico.

Schottenfeld y cols<sup>120</sup> realizaron un estudio prospectivo y longitudinal a partir de un tamaño de muestra amplio (733 casos) en pacientes que habían presentado una neoplasia de cabeza y cuello. Sólo 53 pacientes desarrollaron una segunda neoplasia en el eje aerodigestivo. No se excluyeron del estudio las segundas neoplasias sincrónicas, lo que podría minimizar el impacto de la persistencia de consumo de tóxicos tras el tratamiento del tumor índice. El seguimiento de los pacientes se realizó básicamente a través de entrevistas telefónicas, sin cotejar la información, y manteniendo un periodo de seguimiento máximo de 5 años. Los resultados obtenidos no mostraron diferencias significativas en los porcentajes de aparición de segundas neoplasias en función de la persistencia de consumo de tabaco o alcohol.

Silverman y cols<sup>188,189</sup> realizaron 2 estudios prospectivos longitudinales donde el tiempo de seguimiento no fue superior a 4 años. En el primer estudio tanto el tumor índice como la segunda neoplasia se localizaron en la cavidad oral mientras que, en el segundo, la primera neoplasia se localizó en cabeza y

cuello incluyendo dentro del estudio los tumores localizados en la nasofaringe (tumores no relacionados con el consumo de tabaco y alcohol), y la segunda neoplasia en cavidad oral y orofaringe. Se trata de estudios con un tiempo de seguimiento corto (4 años) y un tamaño de la muestra de pacientes limitado (174 pacientes y 160 pacientes, respectivamente), analizando únicamente la aparición de múltiples tumores localizados en cavidad oral y orofaringe. No se estudió la exposición de los pacientes al alcohol ni la interrelación de el alcohol con el tabaco, pudiendo actuar éstos como factores de confusión. Los resultados de ambos estudios mostraron relación entre la persistencia de tabaquismo y la aparición de segundas neoplasias.

#### **5. Influencia de la persistencia de tabaco en la aparición de segundas neoplasias**

En el análisis univariante realizado a partir de los datos del presente estudio, la persistencia en el consumo de tabaco se relacionó de forma significativa con la aparición de segundas neoplasias metacrónicas en el tracto aerodigestivo. El 33,5% de los pacientes del grupo caso persistieron en el consumo de tabaco después del diagnóstico de una neoplasia de cabeza y cuello, mientras que en los pacientes del grupo control el porcentaje de persistencia en el consumo de tabaco resultó significativamente inferior, situándose éste en el 14% de los pacientes. La odds ratio (OR) de desarrollar una segunda neoplasia en el eje aerodigestivo en los pacientes del presente estudio que continuaron en el consumo de tabaco fue de 3,2 (IC 95% OR: 1,9-4,7) en relación a aquellos pacientes que no continuaron con dicho hábito.

Moore <sup>149</sup>, en el estudio realizado en 1965 a partir de un grupo de 109 pacientes que presentaban una neoplasia de cabeza y cuello, describió como 20 de 65 pacientes (30%) que continuaron fumando desarrollaron un segundo primario en una zona epidemiológicamente relacionada con el consumo del tabaco del eje aerodigestivo, mientras que sólo lo hicieron 2 de 37 pacientes que no continuaron en su consumo (5,4%).

En un estudio posterior, considerado como la continuación del anterior, publicado el año 1971, Moore<sup>150</sup>, amplió el número de pacientes evaluados. Una vez más este autor confirmó la relación existente entre la continuación en el consumo de tabaco y el desarrollo de una segunda neoplasia en el eje aerodigestivo: el 40% de los pacientes que persistieron en el hábito tabáquico (49/122) desarrollaron un segundo tumor primario a dicho nivel, mientras que sólo el 6% de los pacientes que cesaron en dicho hábito lo desarrollaron (5/81). A partir de este estudio Moore<sup>150</sup> describió un riesgo relativo de 6 veces superior de desarrollar una segunda neoplasia en el eje aerodigestivo para aquellos pacientes que continuaron consumiendo tabaco después de una neoplasia de cabeza y cuello en relación aquellos pacientes que no continuaron en el consumo.

Para Castigliano <sup>25</sup>, la continuación en el consumo de tabaco después de una neoplasia de cabeza y cuello no incrementó el riesgo de desarrollar una segunda neoplasia en el eje aerodigestivo. En su estudio, realizado a partir de 88 pacientes, 26 pacientes (29,5%) continuaron en el consumo de tabaco después de una neoplasia localizada en cabeza y cuello y en 5 de ellos se desarrolló una segunda neoplasia (19%); 51 pacientes (57,9%) no continuaron

en el consumo de tabaco, en 9 de ellos (18%) se desarrolló una segunda neoplasia. Finalmente, de los 11 pacientes que no habían consumido tabaco a lo largo de su vida, se desarrolló una segunda neoplasia en el eje aerodigestivo en 2 casos (14%).

En el estudio caso-control realizado por Wynder y cols<sup>221</sup> el 55% de hombres y 63% de mujeres del grupo caso persistieron en el consumo de tabaco después del diagnóstico del tumor índice, mientras que en el grupo control sólo lo hicieron el 28% de hombres y el 25% de las mujeres. Las diferencias en el porcentaje de persistencia en el consumo de tabaco después del tumor índice resultaron estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). Estos autores concluyeron que la persistencia en el consumo de tabaco después de un tumor de cabeza y cuello se relacionaba con la aparición de segundas neoplasias en el eje aerodigestivo.

Schottenfeld y cols<sup>178</sup> no hallaron un aumento del riesgo de desarrollar segundas neoplasias en aquellos pacientes que continuaron fumando después de una neoplasia de cabeza y cuello, pero sí describieron una tendencia no significativa en las mujeres que persistían fumando excesivamente (>40 cig/d) después del tumor índice.

Para Day y cols<sup>37</sup> el cese en el consumo de tabaco podría representar un efecto beneficioso en el desarrollo de segundas neoplasias sólo cuando se llevara a cabo de forma precoz, antes de la detección del tumor inicial. Estos autores no hallaron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de



aparición de segundas neoplasias entre los pacientes que continuaron fumando comparado con aquellos que dejaron dicho hábito después del diagnóstico del tumor índice: 38% en el grupo caso y 33% en el grupo control.

Silverman y cols <sup>188,189</sup> analizaron la relación existente entre la persistencia en el consumo de tabaco y el desarrollo de segundas neoplasias en cavidad oral y orofaringe a partir de dos estudios publicados en 1972 y 1983. El primer estudio se realizó a partir de una muestra compuesta por 174 pacientes que presentaron un tumor índice en cavidad oral y orofaringe. El 61% de los pacientes persistieron en el consumo de tabaco después del diagnóstico del tumor índice, y de ellos el 27% desarrollaron una segunda neoplasia. De los pacientes que no consumieron tabaco, el 7% desarrollaron una segunda neoplasia en la cavidad oral. Para estos autores existió una relación estadísticamente significativa entre consumo de tabaco y cáncer de cavidad oral y orofaringe, así como un aumento en el riesgo de desarrollar segundas neoplasias en la misma localización en aquellos pacientes que persistieron en la continuación de dicho tóxico.

En un segundo estudio estos autores reanalizaron el riesgo entre el consumo de tabaco y el desarrollo de múltiples tumores en cavidad oral y orofaringe. A partir de una muestra de 160 pacientes con un carcinoma de cabeza y cuello, seguidos durante 15 años se estableció una asociación positiva entre la persistencia en el consumo de tabaco y desarrollo de múltiples tumores. El 32% de los pacientes no cambiaron el hábito tabáquico después del tratamiento del tumor índice, 23% persistieron en el consumo reduciendo la cantidad y el 45% abandonaron dicho hábito. De los pacientes que continuaron

con el consumo con la misma intensidad, el 30% desarrollaron una segunda neoplasia en cavidad oral y orofaringe, mientras que en el grupo de pacientes que redujeron el consumo el 14,8% desarrollaron una segunda neoplasia. Finalmente el 13,2 % de los pacientes que cesaron en su consumo desarrollaron una segunda neoplasia. Las diferencias resultaron estadísticamente significativas apoyando la hipótesis que relacionaba la persistencia en el consumo con el desarrollo de segundas neoplasias. Por otra parte, parece ser que el riesgo de desarrollar múltiples tumores fue superior en el sexo masculino, debido probablemente a la larga historia en el consumo de tabaco que presentaban los pacientes de este sexo comparado con los de sexo femenino.

### **5.1 Relación entre la cantidad de tabaco consumida después del tumor índice y el desarrollo de segundas neoplasias**

A partir del análisis univariante realizado en el presente estudio, la cantidad de tabaco consumida por los pacientes que persistieron en el consumo de tóxicos en el grupo caso fue significativamente superior a la del grupo control. Asimismo existió una tendencia lineal creciente positiva en la cantidad de cigarros / día consumidos en los pacientes del grupo caso, mientras que en los pacientes del grupo control la tendencia lineal fue decreciente o negativa.

Son pocos los autores que han descrito en sus estudios la cantidad de tabaco consumida por los pacientes después de una neoplasia de cabeza y cuello y su relación con el desarrollo de segundas neoplasias.

Schottenfeld y cols <sup>178</sup>, describieron una tendencia no significativa entre la cantidad de tabaco consumida por el grupo de pacientes del sexo femenino y el desarrollo de segundas neoplasias.

Wynder y cols <sup>221</sup> establecieron una relación significativa entre el intervalo de tiempo existente entre la primera y la segunda neoplasia y la cantidad de tabaco consumido antes del tratamiento del tumor índice de forma que, a mayor cantidad en el consumo de tabaco menor tiempo (intervalo más corto) en el desarrollo de segundas neoplasias.

En el presente estudio no se han hallado diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) entre la persistencia de hábitos tóxicos y el intervalo de tiempo existente entre la primera y la segunda neoplasia.

## **6. Influencia de la persistencia de alcohol en la aparición de segundas neoplasias**

A pesar de haberse demostrado que el consumo abusivo de alcohol después del tratamiento de una neoplasia de cabeza y cuello estaría asociado a una pobre supervivencia a largo plazo, empeorando drásticamente el pronóstico de los pacientes que persistieran en dicho consumo<sup>40</sup>, no se ha podido demostrar en la literatura un incremento significativo en la aparición de segundas neoplasias<sup>5,37</sup>.

Existen diferentes razones que podrían justificar el mal pronóstico que presentan los pacientes con consumos elevados de alcohol. Por una parte los pacientes alcohólicos presentan tumores que en general por la idiosincracia de los propios pacientes, se diagnostican en estadíos más avanzados, lo que

comporta una disminución en la efectividad de los tratamientos. Por otra parte, son pacientes inmunodeprimidos por los efectos secundarios del alcohol sobre el organismo. Finalmente son pacientes que presentan mayor mortalidad debida a otras patologías intercurrentes relacionadas con el alcoholismo.

En el presente estudio un 14% de los pacientes del grupo caso persistieron en el consumo severo de alcohol después del diagnóstico del tumor índice. En el grupo control la persistencia en el consumo severo de alcohol resultó significativamente inferior, apareciendo en el 2% de los pacientes. La persistencia en el consumo severo de alcohol influyó de forma significativa con la aparición de segundas neoplasias en el eje aerodigestivo. La OR de desarrollar una segunda neoplasia en los pacientes que persistieron en el consumo severo de alcohol fue de 10,0 (IC 95% OR: 3,0-28,0) en relación a los pacientes que no consumieron alcohol o en los que el consumo fue leve.

Wynder y cols<sup>221</sup> no hallaron una relación significativa entre la persistencia en el consumo de alcohol y la aparición de segundas neoplasias. La persistencia de dicho consumo se situó en el 78% de los hombres y 59% de las mujeres en el grupo caso y en el 71% de los hombres y el 17% de las mujeres en el grupo control, no determinándose la cantidad de consumo en cada caso. En el sexo femenino se pudo apreciar una tendencia positiva entre la continuación en el consumo y la aparición de segundas neoplasias.

Schottenfeld y cols<sup>178</sup> tampoco describieron diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de segundas neoplasias en relación a la persistencia en el consumo de alcohol después del diagnóstico del tumor índice. Un 13% de los pacientes del sexo masculino del grupo caso

reconocieron un consumo severo de alcohol después de la neoplasia de cabeza y cuello. El porcentaje en los pacientes del grupo control fue igualmente del 13%. En el sexo femenino, el 14% de las mujeres del grupo caso y el 3% de las mujeres del grupo control persistieron en un consumo severo de alcohol.

En el estudio caso-control llevado a cabo por Day y cols<sup>37</sup>, se describió un incremento en el riesgo de desarrollar segundas neoplasias entre los individuos que persistían con un consumo de alcohol superior a los 80 gr/día después del diagnóstico de una neoplasia de cabeza y cuello.

## **7. Influencia de la persistencia conjunta de tabaco y alcohol en el desarrollo de segundas neoplasias**

La persistencia conjunta en el consumo de tabaco y alcohol influyó de forma significativa en el desarrollo de segundas neoplasias en los pacientes del presente estudio. El 13% de los pacientes del grupo caso continuó en el consumo de tabaco y el consumo severo de alcohol después del tumor índice, mientras que sólo lo hizo el 1% de los pacientes del grupo control. El riesgo relativo de desarrollar múltiples tumores en pacientes expuestos a altos niveles de tabaco y alcohol fue de 3,9 (1,5 – 7,8) comparado con aquellos pacientes que presentaron bajos niveles de consumo de estos hábitos tóxicos.

Scottenfeld y cols<sup>178</sup> analizaron los efectos de la combinación de la exposición de tabaco y alcohol, y describieron como el grupo de pacientes que desarrollaron múltiples tumores presentaron unos niveles en el consumo de ambos hábitos tóxicos antes del tumor índice significativamente superior a los niveles del grupo de pacientes con un único tumor de cabeza y cuello ( $p < 0.05$ ).

## **8. Análisis multivariante**

En el estudio multivariante se confirmaron los datos obtenidos en el univariante. La persistencia en el consumo de tabaco y de alcohol, así como la interacción en el consumo de ambas sustancias se comportaron como variables con capacidad pronóstica en relación a la aparición de segundas neoplasias. La OR de desarrollar segundas neoplasias en los pacientes que persistieron en el consumo de tabaco fue de 2,1 en relación a los pacientes que no persistieron en su consumo.

La OR de los pacientes que persistieron en el consumo severo de alcohol fue de 7,1 en relación a los pacientes que no persistieron en el consumo o en los que el consumo fue leve.

La interacción en la persistencia del consumo de tabaco y alcohol severo mostró un efecto sinérgico en el desarrollo de segundas neoplasias, la OR para los pacientes que persistieron en el consumo de tabaco y de alcohol severo fue de 10,5 en relación a los pacientes que no persistieron en el consumo de ambos tóxicos.

## **9. Localización del tumor índice**

No se han hallado referencias en la literatura que analicen la relación existente entre la localización del tumor índice y su influencia en la continuación en el consumo de tabaco y alcohol después del tratamiento del mismo.

Los pacientes que presentaron un tumor localizado en la cavidad oral mostraron un porcentaje de persistencia en el consumo de tabaco superior al consumo de dicho tóxico cuando el tumor índice se diagnosticó en otras

localizaciones. Casi la mitad de los pacientes del grupo caso (48%) y el 22% de los pacientes del grupo control con tumores índice en la cavidad oral continuaron en el consumo de tabaco después del tratamiento del tumor índice. Por otra parte, la orofaringe y la supraglotis constituyeron las localizaciones donde la persistencia en el consumo de tabaco se relacionó de forma más importante el desarrollo de segundas neoplasias, siendo la OR de 3,7 y 3,4 respectivamente. Con tumores índice localizados en la glotis (OR= 2,5) y la cavidad oral (OR= 2,3) también existió una relación significativa entre la persistencia en el consumo de tabaco post-tratamiento del tumor índice y la aparición de segundas neoplasias en el tracto aerodigestivo, con unas OR de 2,3 y 2,5 respectivamente.

Respecto al consumo severo de alcohol, los pacientes que presentaron un tumor localizado en la orofaringe mostraron un porcentaje de persistencia en el consumo severo de alcohol superior al que presentaron pacientes con tumores índices en otras localizaciones. Cuando el tumor índice se localizó en la orofaringe el 21% de los pacientes del grupo caso y el 6% de los pacientes del grupo control continuaron con un consumo severo de alcohol después del tratamiento del tumor.

Las localizaciones en las que la persistencia en el consumo severo de alcohol se asoció de forma significativa con la aparición de segundas neoplasias fueron la orofaringe y la supraglotis.

## **10. Factores relacionados con la persistencia de hábitos tóxicos**

Los pacientes afectos de una neoplasia de cabeza y cuello y con antecedentes en el consumo abusivo de tabaco y alcohol, presentan unas características epidemiológicas, clínicas y biológicas diferenciadas respecto a la minoría de pacientes afectos de este tipo de tumores y sin antecedentes en el abuso de estas sustancias.

Numerosos estudios <sup>1,75,161,198,210</sup> han intentado identificar los factores que predispondrían a ciertos individuos a continuar en el consumo de tabaco después de presentar un tumor en dicha localización. Esto permitiría la realización de programas sanitarios de prevención mediante intervenciones farmacológicas y/o psicoterapéuticas, incidiendo específicamente en los factores que favorecerían la persistencia en el consumo de tabaco en los pacientes que han superado con éxito una neoplasia de cabeza y cuello.

A partir del estudio multivariante realizado en los pacientes del grupo caso del presente estudio, las variables relacionadas con el consumo de tabaco post-tratamiento fueron el tipo de tratamiento y el consumo de alcohol previo al tumor índice.

Los tratamientos con radioterapia y/o cirugía no laringectomía total mostraron unos índices de persistencia en el consumo de tabaco significativamente superiores a los presentados por los pacientes a los que se les realizó una laringectomía total.

Estos resultados están acorde con los descritos en la literatura por diferentes autores <sup>1,75,161,210,118</sup>. Vander Ark y cols <sup>210</sup> describieron unos altos índices de cese en el consumo de tabaco en los pacientes tratados con laringectomía total (95%) frente a los pacientes en los que el tratamiento había sido combinado



mediante técnicas de cirugía parcial y radioterapia (84%), resultando las diferencias entre ambos porcentajes estadísticamente significativas. Sin embargo, los índices de cese en el consumo de tabaco en pacientes que habían recibido radioterapia o cirugía parcial, fueron significativamente inferiores, de 47% y del 63% respectivamente.

En un estudio transversal realizado por León y cols <sup>118</sup>, los factores que se relacionaron con la persistencia en el consumo de tabaco fueron el consumo previo de tabaco y el tipo de tratamiento utilizado, siendo mínimo el consumo después de la realización de una laringectomía total. En el estudio multivariante realizado por el mismo autor, la única variable relacionada con el consumo de tabaco post-tratamiento fue el sexo: las mujeres contaron con un riesgo relativo de persistir en el consumo de tabaco 5,1 veces superior al de los hombres (IC 95% RR: 1,2 – 21,4).

Por otra parte, aquellos pacientes que presentaban una historia de consumo severo de alcohol previo al tumor índice, persistieron en el consumo de tabaco de una forma significativamente más importante que los pacientes que reconocieron un consumo leve. Vander Ark y cols <sup>210</sup> hallaron datos similares, pacientes con una historia de consumo leve o moderado de alcohol antes del tumor índice mostraron unos índices de cese en el consumo de tabaco significativamente superiores a los índices que presentaron los pacientes con una historia de consumo severo de alcohol (  $p= 0,002$ ).

En comparación con el consumo de tabaco, no existen en la literatura tantos estudios que analicen de forma específica las variables epidemiológicas y clínicas que podrían influir en la persistencia en el consumo de alcohol

después del tratamiento de una neoplasia de cabeza y cuello. El desconocimiento por parte de algunos pacientes de la relación causal entre el consumo de alcohol y la aparición de los tumores de cabeza y cuello, y las diferencias en la cantidad y tipo de consumo de alcohol asociadas a hábitos dietéticos y características culturales, podrían considerarse factores clave en la persistencia en el consumo de alcohol de los pacientes que han superado con éxito una neoplasia de cabeza y cuello.

Allison y cols<sup>1</sup> describieron como el sexo masculino, la persistencia en el consumo de tabaco, el diagnóstico del tumor índice en estadíos iniciales y el período transcurrido desde la realización del tratamiento, influyeron de forma significativa en la persistencia en el consumo de alcohol después del tratamiento del tumor índice en su cohorte de pacientes.

Para León y cols<sup>118</sup>, los factores que se relacionaron de forma significativa con el consumo de alcohol post-tratamiento fueron el diagnóstico del tumor en edades tempranas, el sexo masculino y el uso previo de tóxicos, tanto de tabaco como de alcohol.

Los resultados del presente estudio fueron similares a los descritos por León y cols<sup>118</sup>. Los factores que se relacionaron de forma significativa con la persistencia en el consumo de alcohol en los pacientes del grupo caso fueron el consumo severo de alcohol previo al tumor índice, la localización del tumor índice en hipofaringe y la edad temprana de los pacientes en el momento del diagnóstico de la primera neoplasia.

## 11. Distribución de las segundas neoplasias

El eje aerodigestivo es considerado por la mayoría de autores como la localización más frecuente donde asientan las segundas neoplasias de los pacientes que han superado un tumor de cabeza y cuello  
16,35,52,63,78,97,98,103,110,111,121,154,162,203,213,214 .

Diversos estudios <sup>16,44,68,78,98,103,111,115,140,154,162,203,212,213,214</sup> han descrito que tras el diagnóstico de un tumor índice en cabeza y cuello, la mayoría de segundas neoplasias se localizarían de nuevo en las mucosas de las vías aerodigestivas, seguidas en frecuencia por los carcinomas localizados en pulmón, y en tercer lugar en el esófago.

Panosetti y cols<sup>162</sup> describieron como la distribución de las segundas neoplasias metacrónicas seguía la tendencia de 2 ejes en función a la localización del tumor índice, el respiratorio (laringe - pulmón) y el digestivo (faringe- esófago), de forma que los tumores que seguían el eje respiratorio se asociaban predominantemente a la exposición al tabaco mientras que los tumores que seguían el eje digestivo, incluyendo la supraglotis, se asociaban más frecuentemente al consumo de tabaco y alcohol.

En la serie descrita por Holland y cols <sup>84</sup>, el pulmón fue la localización más frecuentemente afectada por las segundas neoplasias después de un tumor índice en laringe. La segunda localización en frecuencia fue cabeza y cuello. Consideradas de forma conjunta ambas localizaciones, representaron en su estudio el 60% de las segundas neoplasias.

León y cols<sup>115</sup> también describieron diferencias significativas en la localización de las segundas neoplasias en relación a la localización del tumor índice. En la serie descrita por este autor, cuando el tumor índice se localizó en la cavidad

oral o la orofaringe la localización más frecuentemente afectada por las segundas neoplasias fue también la cavidad oral y la orofaringe. Cuando el tumor índice se localizó en hipofaringe, la distribución de las segundas neoplasias siguió de forma preferente el eje digestivo (hipofaringe y esófago). Finalmente, cuando el tumor índice se localizó en la laringe, la distribución de las segundas neoplasias siguió de forma preferente el eje respiratorio (laringe y pulmón).

En el presente estudio la localización más frecuentemente afectada en el grupo de pacientes del grupo caso fue el pulmón (53,3%) seguido de cabeza y cuello (35,5%) y finalmente esófago (11,2%). Esta discrepancia respecto a los resultados descritos en la literatura podría explicarse por la localización predominante del tumor índice en la laringe de los pacientes incluidos en el presente estudio (150 / 257 pacientes), lo que reafirmarían la tendencia de las segundas neoplasias de seguir el eje respiratorio descrita por algunos autores<sup>115,162</sup>, así como por el hecho de que el estudio incluya tan sólo segundas neoplasias metacrónicas, que de forma característica aparecen distanciadas geográficamente de la localización primaria del tumor en cabeza y cuello<sup>52,87,116,162,174,191</sup>.

En la muestra de pacientes del presente estudio, cuando el tumor se localizó en cavidad oral y orofaringe las segundas neoplasias se localizaron con mayor frecuencia en el mismo nivel anatómico, es decir, cavidad oral y orofaringe respectivamente. Cuando el tumor índice se localizó en la laringe (supraglotis y/o glotis) la segunda neoplasia se localizó preferentemente en el pulmón, siguiendo el eje respiratorio. Finalmente, cuando el tumor índice se localizó en hipofaringe las segundas neoplasias se localizaron de forma preferente en el

pulmón (48%) y en las mucosas de cabeza y cuello (33%), siendo la orofaringe la localización donde con más frecuencia aparecieron las segundas neoplasias (22%).

La persistencia en el consumo de tabaco y alcohol después del tumor índice no modificó la distribución de las segundas neoplasias en el eje aerodigestivo en los pacientes del grupo caso del presente estudio ( $p > 0,05$ ).

## **12. Significación pronóstica**

El desarrollo de segundas neoplasias empeora de forma drástica el pronóstico de los pacientes que han superado una neoplasia de cabeza y cuello <sup>35,44,63,80,97,115,140,154,188</sup>, siendo la principal causa de fracaso y muerte en los pacientes a los que se les diagnosticó un tumor en estadio precoz.

La supervivencia actuarial ajustada de los pacientes de la muestra del presente estudio que desarrollaron una segunda neoplasia en el eje aerodigestivo fue del 25% a 10 años. Datos similares fueron presentados por León y cols <sup>115</sup> en un estudio realizado a partir de una muestra de 2.307 pacientes, donde la supervivencia actuarial ajustada a 15 años fue del 22% para los pacientes que desarrollaron una segunda neoplasia y de 54% para los pacientes que no la desarrollaron.

La localización de la segunda neoplasia también afecta de forma significativa la supervivencia de los pacientes que las desarrollan. En general, se ha descrito como las segundas neoplasias localizadas en cabeza y cuello presentarían un mejor pronóstico que aquellas segundas neoplasias localizadas en pulmón o esófago <sup>97,115,162,110</sup>. Los datos del presente estudio corroboran esta afirmación.

La mortalidad de los pacientes que desarrollaron una segunda neoplasia en

esófago fue del 100% a los 7 años de seguimiento desde el diagnóstico del tumor índice, constituyendo ésta la localización con peor pronóstico. La supervivencia para los pacientes que desarrollaron una segunda neoplasia en pulmón fue del 10% a los 10 años y, finalmente, los pacientes en los que la segunda neoplasia se localizó en cabeza y cuello, la supervivencia a 10 años de seguimiento fue del 55%.

La persistencia en el consumo de tabaco y alcohol empeora el pronóstico de los pacientes que han superado con éxito una neoplasia de cabeza y cuello.

El desarrollo de segundas neoplasias en el eje aerodigestivo es uno de los principales motivos que explicarían el peor pronóstico de estos pacientes.

Moore <sup>149</sup> describió una supervivencia actuarial ajustada a 10 años del 45% para los pacientes que continuaron el consumo de tabaco y del 70% para los pacientes que cesaron en su consumo después de superar un carcinoma de cabeza y cuello. Para Silverman y cols <sup>188</sup> la supervivencia actuarial ajustada a 5 años en un grupo formado por 874 pacientes que superaron un carcinoma de cavidad oral y orofaringe fue del 43% para los pacientes que abandonaron el hábito tabáquico y del 27% para los pacientes que continuaron con dicho hábito.

En el presente estudio la supervivencia actuarial ajustada para los pacientes que abandonaron el hábito tabáquico tras superar con éxito una neoplasia de cabeza y cuello fue del 70% a 10 años de seguimiento mientras que la supervivencia en aquellos pacientes que persistieron en el consumo de dicho hábito resultó significativamente inferior (45%) ( $p=0,001$ ).

No se han hallado trabajos en la literatura que analicen las repercusiones de la persistencia en el consumo de alcohol sobre la supervivencia de los pacientes que han superado con éxito una neoplasia de cabeza y cuello.

En el presente estudio se ha podido apreciar como la supervivencia actuarial ajustada a 10 años para aquellos pacientes que persistieron en el consumo severo de alcohol fue de 35%, significativamente inferior a la que presentaron los pacientes en los que el consumo de alcohol fue moderado o nulo ( $p=0,0002$ ).

La persistencia en el consumo severo de alcohol y de tabaco en los pacientes del presente estudio empeoró significativamente el pronóstico ( $p=0,001$ ). La supervivencia actuarial a los 8 años para los pacientes que continuaron en el consumo de tabaco y el consumo severo de alcohol después del tumor índice fue del 30%. Para los pacientes que continuaron en el consumo de tabaco pero con consumos de alcohol leve o nulo, la supervivencia actuarial a los 8 años fue del 60%. En el grupo de pacientes que cesó en el consumo de tóxicos después del tumor índice la supervivencia actuarial a los 8 años mejoró de forma significativa, situándose en el 70% de los pacientes.

## **CONCLUSIONES**



## **CONCLUSIONES**

1. La persistencia en el consumo de tóxicos (tabaco y/o alcohol severo) después del diagnóstico y tratamiento de un carcinoma de cabeza y cuello favoreció de forma significativa el desarrollo de una segunda neoplasia en el eje aerodigestivo en los pacientes del presente estudio. La odds ratio de desarrollar una segunda neoplasia en los pacientes que persistieron en el consumo de tabaco fue de 2,1 (IC95% OR:1,2-3,4) en relación a los pacientes que no persistieron en el consumo. Para los pacientes que persistieron en el consumo severo de alcohol la odds ratio fue superior, llegando hasta un 7,1 (IC95% OR: 2,3-22,1) en relación a los pacientes que continuaron con un consumo leve de alcohol o no continuaron en su consumo.
2. La perseverancia en el consumo severo de alcohol y de tabaco mostró un efecto sinérgico en el desarrollo de segundas neoplasias siendo la odds ratio de 10,5 (IC95% OR:2,3-46,9) en relación a los pacientes que no continuaron en el consumo de tabaco ni de alcohol o el consumo de éste fue leve.

3. La persistencia en el consumo de tabaco cuando el tumor índice se localizó en la orofaringe y/o la supraglotis mostró una mayor influencia en el desarrollo de segundas neoplasias en el eje aerodigestivo que los tumores situados en otras localizaciones de cabeza y cuello, siendo la odds ratio de 3,7 (IC 95% OR: 1,3-8,6) y 3,4 (IC 95% OR:1,3-8,4) respectivamente.
4. Respecto al consumo de alcohol, la orofaringe fue la localización donde la persistencia en el consumo severo de alcohol se relacionó de forma más marcada con el desarrollo de segundas neoplasias con una odds ratio de 4,6 (IC95% OR: 1,1-16,6).
5. Las variables que se relacionaron de forma significativa con la persistencia en el consumo de tabaco en los pacientes de la cohorte caso (pacientes que desarrollaron una segunda neoplasia) fueron el tipo de tratamiento realizado sobre el tumor índice y el consumo de alcohol previo al tumor índice. Los pacientes que recibieron tratamiento con RT o con cirugía no laringectomía total presentaron unos índices de persistencia en la persistencia del consumo de tabaco superiores a los pacientes tratados con laringectomía total.
6. El consumo de alcohol previo al diagnóstico del tumor índice y la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico del tumor índice, fueron las variables que influyeron de forma significativa en la persistencia en el

consumo de alcohol después del tumor índice en los pacientes del grupo caso. El porcentaje de pacientes con consumo severo de alcohol fue más importante cuanto menor era la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico del tumor índice. Los pacientes que no consumieron alcohol o el consumo de dicha sustancia fue leve antes del diagnóstico del tumor de cabeza y cuello, mostraron una persistencia en el consumo del mismo significativamente inferior que los pacientes que reconocieron un consumo severo de alcohol antes del tumor índice.

7. En el eje aerodigestivo , el pulmón constituyó la localización más frecuente donde se desarrollaron las segundas neoplasias metacrónicas en los pacientes de la cohorte caso del presente estudio. La persistencia en el consumo de tabaco y/o alcohol después del tratamiento de un carcinoma de cabeza y cuello no modificó la localización topográfica de las segundas neoplasias metacrónicas.
8. El esófago constituyó la localización donde el desarrollo de una segunda neoplasia comportó peor pronóstico en los pacientes del grupo caso del presente estudio, la mortalidad de los pacientes que desarrollaron un segundo tumor primario a dicho nivel fue del 100% a los 7 años de seguimiento. Los pacientes que desarrollaron una segunda neoplasia en pulmón presentaron una supervivencia actuarial ajustada a 10 años del 10%, mientras en el grupo de pacientes que desarrollaron una segunda neoplasia en cabeza y cuello la supervivencia actuarial ajustada a 10 años resultó del 55%.

9. Por todo lo expuesto con anterioridad se hace evidente la necesidad de insistir con mayor énfasis en la abstención de hábitos tóxicos en los pacientes a los que se ha diagnosticado y tratado de un carcinoma de cabeza y cuello, facilitando los métodos terapéuticos y de soporte al alcance de los profesionales de la salud para su logro.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Allison PJ. Factors associated with smoking and alcohol consumption following treatment for head and neck cancer. *Oral Oncol* 2001; 37:513-20.
2. Alvarez MR. Numerical chromosome variation in mouse spermatogonia resulting from alcohol consumption. *J Hered* 1983; 74:58-61.
3. Anónimo. Interacciones entre tabaco y medicamentos. *Bol Of Sanit Panam* 1983; 94: 598-401.
4. Atkins JP, Keane WM, Young KA, Lee R. Value of panendoscopy in determination of second primary cancer. *Arch Otolaryngol* 1984; 110:533-4.
5. Barbone F, Franceschi S, Talamini R y cols. A follow-up study of determinants of second tumor and metastasis among subjects with cancer of the oral cavity, pharynx, and larynx. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 367-72.
6. Bedi G, Westra W, Gabrielson E, Koch W, Sidransky D. Multiple head and neck tumors: evidence for a common clonal origin. *Cancer Research* 1996; 56:2484-7.
7. Benner S, Pajak T, Lippman S, Earley C, Hong W. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: long-term follow-up. *J Nat Cancer Inst* 1994; 86:140-1.
8. Bennet A, Carter RL, Stamford IF, Tanner NS. Prostaglandin-like material extracted from squamous cell carcinomas of the head and neck. *Br J Cancer* 1980; 41:204-8.
9. Berg J, Schottenfeld D, Ritter F. Incidence of multiple primary cancers.III. Cancers of the respiratory and upper digestive system as multiple primary cancers. *J Nat Cancer Inst* 1970; 44:263-74.
10. Billroth T. Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie in 51 Vorlesungen: ein Handbuch für Studierende und Aertzte. 14 Auflage, G Reimer, Berlin, 1889; 908.
11. Black RJ, Gluckman JL, Shumrick DA. Multiple primary tumours of the upper aerodigestive tract. *Clin Otolaryngol* 1983; 8:277-81.

12. Blot WJ, McLaughlin JK, Wynn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, Bernstein L, Shoenberg JB, Stemhagen A and Fraumeni JF. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988; 48:3282-7.
13. Bolla M, Lefur R, Ton Van J y cols. Prevention of second primary tumors with etretinate in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. Results of multicentric double-blind randomised study. *Eur J Cancer* 1994; 30:767-72.
14. Bongers V, Snow GB, de Vries N y cols. Second primary head and neck squamous cell carcinoma predicted by the glutathione S-transferase expression in healthy tissue in the direct vicinity of the first tumor. *Lab Invest* 1995; 73:503-10.
15. Boyle J, Hakim J, Koch W y cols. The incidence of p53 mutations increases with progression of head and neck cancer. *Cancer Res* 1993; 53:4477-80.
16. Boysen M, Loven JÖ. Second malignant neoplasm in patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Acta Oncologica* 1993; 32:283-8.
17. Braakhuis BJ, Tabor MP, Leemans CR, van der Waal I, Snow GB, Brakenhoff RH. Second primary tumors and field cancerization in oral and oropharyngeal cancer: molecular techniques provide new insights and definitions. *Head Neck* 2002; 24:198-206.
18. Brennan JA, Boyle J, Koch WM y cols. Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1995; 332:712-71.
19. Browman G, Wong G, Hodson I, Sathya J, Russell R, McAlpine L, Skingley P, Levine M. Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993; 328(3):159-63.
20. Brugere J, Guenel P, Leclerc A, Rodriguez J. Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx, and mouth. *Cancer* 1986; 57:391-5.
21. Califano J, Van der Riet P, Westra W y cols. Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization. *Cancer Res* 1996; 56:2488-92.
22. Cancer Incidence in five continents. Volume VI. Edited by Parkin DM, Muir SL, Whelan Y, Gao T, Ferlay J, Powell J. International Agency for Research on Cancer (WHO). Lyon. IARC Scientific Publications, 1992.

23. Carey T. Field cancerization: are multiple primaries monoclonal or polyclonal ?. *Ann Med* 1996; 28:183-8.
24. Carstensen JM, Pershagen G, Eklund G. Mortality in relation to cigarette and pipe smoking: 16 years' observation of 25,000 Swedish men. *J Epidemiol Community Health* 1987; 41:166-72.
25. Castigliano G. Influence of continued smoking on the incidence of second primary cancers involving mouth, pharynx and larynx. *JADA* 1968; 77:580-5.
26. Chan G, Boyle JO, Yang EK y cols. Cyclooxygenase-2 expression is upregulated in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res* 1999; 59:991-4.
27. Chen MYM, Ott Dj, Casolo BJ y cols. Correlation of laryngeal and pharyngeal carcinomas and 24-hour pH monitoring of the esophagus and pharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 119:460-2.
28. Cheng KC, Loeb LA. Genomic instability and tumor progression: mechanistic considerations. *Adv Cancer Res* 1993; 60:121-56.
29. Choy ATK, Van Hasselt CA, Chisholm EM, King WWK, Li AKC. Multiple primary cancers in Hong Kong Chinese patients with squamous cell cancer of the head and neck. *Cancer* 1992; 70:815-20.
30. Christensen AJ, Moran PJ, Ehlers SI, Raichle K, Karnell L, Funk G. Smoking and drinking behavior in patients with head and neck cancer: effects of behavioral self-blame and perceived control. *J Behav Med* 1999; 22:407- 18.
31. Cigars: health effects and trends. Smoking and tobacco control monograph nº 9. Bethesda, Md.: National Cancer Institute, February 1998. (NIH publication no. 98-4302).
32. Cloos J, Spitz M, Schantz S, Hsu T, Zhang Z, Tobi H, Braakhuis B, Snow G. Genetic susceptibility to head and neck squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:530-5.
33. Cohn AM, Peppard SB. Múltiple primary malignant tumors of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 1980; 1: 411-7.
34. Comité Nacional para la prevención del Tabaquismo. Libro Blanco sobre el Tabaquismo en España. Barcelona: Ed. Glosa/CNPT, 1998.



35. Cooper J, Pajak T, Rubin P, Tupchong L, Brady W, Leibel S, Laramore G, Marcial V, Davis L, Cox J. Second malignancies in patients who have head and neck cancer: incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1989; 17:449- 56.
36. Davidson B, Lydiatt W, Abate M, Schantz S, Chaganti R. Cyclin D1 abnormalities and tobacco exposure in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 1996; 18:512-21.
37. Day G, Blot W, Shore R, McLaughlin J, Austin D, Greenberg, Liff J, Preston-Martin S, Sarkar S, Shoenberg J, Fraumeni J. Second cancers following oral and pharyngeal cancers: role of tobacco and alcohol. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:131-7.
38. De Vries N. Second primary tumours in laryngeal cancer. *Acta Oto-Rhino-Laryngologica Belg.* 1992; 46:153-9.
39. Decker J, Goldstein JC. Risk factors in head and neck cancer. *N Engl J Med* 1982; 306:1151-5.
40. Deleyiannis F, Thomas D, Vaughan T and Davis S. Alcoholism:Independent predictor of survival in patients with head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:542-9.
41. Departamento de Sanidad y Seguridad Social. Encuesta sobre el hábito tabáquico, 1998 ( inédito).
42. Departamento de Sanidad y Seguridad Social. Fundación catalana de Pneumología. 16 años de lucha contra el tabaco en Cataluña. Departamento de Sanidad y Seguridad Social, Barcelona 1999.
43. Deviri E, Bartal A, Goldsher M, Eliachar I, Steinitz R, Robinson E. Occurrence of additional primary neoplasms in patients with laryngeal carcinoma in Israel (1960-1976). *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982; 91:261-5.
44. Dhooge I, Vos M, Van Cauwenberge P. Multiple primary malignant tumors in patients with head and neck cancer: results of a prospective study and future perspectives. *Laryngoscope* 1998; 108:250-6.
45. Dieciseis años de lucha contra el tabaco en Cataluña (1982-1998). Generalidad de Cataluña y Departamento de Sanidad y Seguridad Social. Editado por la Dirección General de Salud Pública, 1999.
46. Doll, R. Cancers weakly related to smoking. *Br Med Bull* 1996; 17:97-114.

47. Doll R, Forman D, La Vecchia C and Woutersen R. Alcoholic beverages and cancer of the digestive tract and larynx. In : Health issues related to alcohol consumption, ILSI Press, Washington 1993; 26-66.
48. Dona i tabac. Informe técnico sobre el hábito tabáquico femenino en Cataluña. Edita: Dirección General de Salud Pública. 1ª edición: Barcelona. Marzo 2001.
49. El tabaquismo en España: situación actual y perspectivas para el movimiento de prevención. 2000. Edita : SESPASS y CNPS. Coordina : Joan R Villalbí y Carlos Ariza.
50. Elzay P. Local effects of alcohol in combination with DMBA on hamster cheek pouch. J dent Res 1966; 45:1788-95.
51. Epstein SS, Payne PM and Saw HJ. Multiple primary malignant neoplasms in the air and upper food passages: A statistical review. Cancer 1960; 13:137-45.
52. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP. Synchronous and metachronous squamous cell carcinomas of the head and neck mucosal sites. J Clin Oncol 2001; 19:1358-62.
53. Esteller E, Quer M, Burgues J, Viladot J, Lopez-Pousa A, Vega M. Carcinomas sincrónicos de vías aerodigestivas superiores: un problema diagnóstico y terapéutico. Acta Otorrinolaringol 1983; 746-9.
54. Fagerstrom KO. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. Addict Behav 1978; 3:235-41.
55. Farinati F, Zhou ZC, Bellah J, Lieber CS, Garro AJ. Effect of chronic ethanol consumption on activation of nitrosopyrrolidine to a mutagen by rat upper alimentary tract, lung, and hepatic tissue. Drug Metab Dispos 1985; 13:210-4.
56. Field JK. Genomic instability in squamous cell carcinoma of the head and neck. Anticancer Res 1996; 16:2421-31.
57. Fijuth J, Mazon JJ, LePechoux C y cols. Second head and neck cancers following radiation therapy of T1 and T2 cancers of the oral cavity and oropharynx. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 24:59-64.
58. Fitzpatrick TM, Blair EA. Upper airway complications of smoking. Clinics in Chest Medicine 2000; 21:147-57.

59. Floyd EE, Jetten AM. Retinoids, growth factors and the tracheobronchial epithelium. *Lab Invest* 1988; 59:1-4.
60. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med* 1986; 28:746-50.
61. Franceschi S, Levi F, La Vecchia C, Conti E, Dal Maso L, Barzan L and Talamini R. Comparison of the effect of smoking and alcohol drinking between oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 1999b; 83:1-4.
62. Franceschi S, Levi F, Dal Maso L, Talamini R, Conti E, Negri E, La Vecchia C. Cessation of alcohol drinking and risk of cancer of the oral cavity and pharynx. *Int J Cancer* 2000; 85:787-90.
63. Franco E, Kowalski L, Kanda J. Risk factors for second cancers of the upper respiratory and digestive systems: a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:615-25.
64. Franco E. Multiple cancers of the upper aero-digestive tract: the challenge of risk factor identification. *Cancer Letters* 1991; 60:1-8.
65. Freije JE, Beatty TW, Campbell BH, Woodson BT, Schultz CJ, Toohill RJ. Carcinoma of the larynx in patients with gastroesophageal reflux. *Am J Otolaryngol* 1996; 17:386-90.
66. Friedman GD, Tekawa I, Sadler M, Sidney S. Smoking and mortality: the Kaiser Permanente experience. Changes in cigarette-related disease risks and their implications for prevention and control. Smoking and tobacco control monograph no. 8. Bethesda, Md.: National Cancer Institute, February 1997:477-97. (NIH publication no. 97-4213).
67. Frielander PL. Genomic instability in head and neck cancer patients. *Head Neck* 2001; 8:683-91.
68. Fujita M, Rudoltz MS, Canady DJ y cols. Second malignant neoplasia in patients with T1 glottic cancer treated with radiation. *Laryngoscope* 1998; 108:1853-5.
69. Gallo O, Bianchi S, Giovannucci-Uzzielli, Santoro R, Lenzi S, Salimbeni C, Abbruzzese M, Alajmo E. P53 oncoprotein overexpression correlates with mutagen-induced chromosome fragility in head and neck cancer patients with multiple malignancies. *Br J Cancer* 1995; 71:1008-12.
70. Garro AJ, Seitz HK, Lieber CS. Enhancement of dimethylnitrosamine metabolism and activation to a mutagen following chronic ethanol consumption in the rat. *Cancer Res* 1981; 41:120-4.

71. Gillis TM, Incze J, Strong MS y cols. Natural history and management of keratosis, atypia, carcinoma in situ and microinvasive cancer of the larynx. *Am J Surg* 1983; 146:512-6.
72. Gluckman J, Crissman J. Survival rates in 548 patients with multiple neoplasms of the upper aerodigestive tract. *Laryngoscope* 1983; 93:71-4.
73. González MV, Alvarez V, Pello MF, Menéndez MJ, Suárez C, Coto E. Genetic polymorphism of N-acetyltransferase-2, glutathione S-transferase-M1, and cytochromes p450IIE1 and p450IID6 in the susceptibility to head and neck cancer. *J Clin Pathol* 1998; 51: 294-8.
74. Graham S, Mettilin C, Marshall J y cols. Dietary factors in the epidemiology of cancer of the larynx. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 675-80.
75. Gritz ER, Carr CR, Rapkin D y cols. Predictors of long-term smoking cessation in head and neck cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2:261-70.
76. Gritz ER, Schacherer C, Koehly L, Nielsen I, Abemayor E. Smoking withdrawal and relapse in head and neck cancer patients. *Head Neck* 1999; 21:420-7.
77. Grosman TW. The incidence and diagnosis of second esophageal carcinoma in the head and neck cancer patient. *Laryngoscope* 1989; 99: 1052-6.
78. Haughey B, Gates G, Arfken C, Harvey J. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101:105-12.
79. Henefer EP. Ethanol 30% and hamster pouch carcinogenesis. *J Dent Res* 1996; 45: 838-48.
80. Herranz J, Sarandeses A, Martínez J, Vázquez C, López M. Segundos tumores primarios en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2000; 51: 149-53.
81. Hiyama T, Sato T, Yoshino K, Tsukuma H, Hanai A, Fujimoto I. Second primary cancer following laryngeal cancer with special reference to smoking habits. *Cancer Res* 1992; 83:334-9.
82. Hirayama T. A large-scale cohort study of the relationship between diet and selective cancers of digestive organs. *Banbury Report*. Colt Springs Harbour, 1981.

83. Hodge K, Flynn M, Drury T. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract in nonusers of tobacco. *Cancer* 1985; 55:1232-5.
84. Holland J.M., Arsanjani A, Liem B, Hoffelt C, Cohen J, Stevens K. Second malignancies in early stage laryngeal carcinoma patients treated with radiotherapy. *J Laryngol Otol* 2002; 116:190-3.
85. Homann N, Nees M, Conradt C y cols. Overexpression of p53 in tumor-distant epithelia of head and neck cancer patients is associated with and increased incidence of second primary carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001; 7:290-6.
86. Hong W, Lippman S, Itri L, Karp D, Lee J, Byers R, Schantz S, Kramer A, Lotan R, Peters L, Dimery I, Brown B, Goepfert H. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1990; 323,12: 795-800.
87. Hordijk GJ, de Jong JM. Synchronous and metachronous tumors in patients with head and neck cancer. *J. Laryngol Otol* 1983; 97:619-21.
88. Horie A, Kohchi S, Karatsune M. Carcinogenesis in the esophagus II. Experimental production of esophageal cancer by administration of ethanolic solutions of carcinogens. *Gann* 1965; 56:429-63.
89. Hsairi M, Luce D, Point D, Rodriguez J, Brugere J, Leclerc A. Risk factors for simultaneous carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1989; 11:426-30.
90. Hsu TC, Johnston DA, Cherry LM y cols. Sensivity to genotoxic effects of bleomycin in humans: Possible relationship to environmental carcinogenesis. *Int J Cancer* 1989; 43:403-9.
91. Hurt R, Sachs D, Gloor E y cols. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337: 1195-1202.
92. International Agency for Research on Cancer. Alcohol drinking (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, nº 44). Lyons, France: International Agency for Research on Cancer, 1988.
93. Iribarren C, Tekawa I, Sidney S, Friedman G. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease and cancer in men. *N Engl J Med* 1999; 340(23):1773-80.

94. Jaeckel EC, Raja S, Tan J y cols. Correlation of expression of cyclooxygenase-2, vascular endothelial growth factor, and peroxisome proliferator-activated receptor with head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127:1253-9.
95. Jiménez C, Solano S, Gonzalez JM, Ruiz MJ, Florez S, Ramos A, Barrueco M, Carrión F. Normativa sobre el tratamiento del tabaquismo. Grupo de Trabajo del Área de Tabaquismo. SEPAR. Ediciones Doyma, 1997.
96. Jin Y, Mertens F, Mandhal N y cols. Chromosome abnormalities in eighty three head and neck squamous carcinomas: influence of culture conditions on the karyotypic pattern. *Cancer Res* 1993; 53:2140-6.
97. Jones AS, Morar P, Phillips DE, Field JK, Husband D, Helliwell TR. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 1995; 75:1343-53.
98. Jovanovic A, Van der Tol I, Kostense P, Schulten E, De Vries N, Snow G, Van der Waal I. Second respiratory and upper digestive tract cancer following oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol Eur J Cancer* 1994; 30:225-9.
99. Jung TT, Berlinger NT, Juhn SK. Prostaglandins in squamous cell carcinoma of the head and neck: a preliminary study. *Laryngoscope* 1985; 95:307-12.
100. Kadakia SC, KiKendall JW, Maydonovitch C y cols. Effect of cigarette smoking on gastroesophageal reflux measured by 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1785-90.
101. Kahn JA. The Dorn study of smoking and mortality among U.S. Veterans: report on eight and one-half years of observation. In: Haenszel W, editor. *Epidemiological approaches to the study of cancer and other chronic diseases*. National Cancer Institute. Monograph 19. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 1966: 1-125.
102. Kaplan I, Katic V, Culo F, Cuk V. Prognostic significance of plasma prostaglandin E concentration in patients with head and neck cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992; 118:308-13.
103. Khuri FR, Kim ES, Lee JJ, Winn RJ, Benner SE, Lippman SM, Fu KK, Cooper JS, Vokes EE, Chamberlain RM, Williams B, Pajak TF, Goepfert H, Hong WK. The impact of smoking status, disease stage, and index tumor site on second primary tumor incidence and tumor recurrence in the head and neck retinoid chemoprevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:823-9.

104. Kinzie JJ, Evans RB, Ragan D. Double and multiple primary cancers in an adult head and neck radiation therapy clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10(11) :2037-9.
105. Koch W, Lango M, Sewell D, Zahurak M, Sidransky D. Head and neck cancer in nonsmokers: a distinct clinical and molecular entity. *Laryngoscope* 1999;109:1544-51.
106. Kohmura T, Hasegawa Y, Ogawa T y cols. Cyclin D<sub>1</sub> and p53 overexpression predicts multiple primary malignant neoplasm of the hypofarynx and esophagus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 1351-4.
107. Kropveld A, Rozemuller EH, Leppers FG, Scheidel KC, de Weger RA, Koole R y cols. Sequencing analysis of RNA and DNA of exons 1 through 11 shows p53 gene alterations to be present in almost 100 per cent of head and neck squamous cell cancers. *Lab Invest* 1999; 79:333-47.
108. Kvåle G, Bjelke E, Gart JJ. Dietary habits and lung cancer risk. *Int J Cancer* 1983; 31:397-405.
109. La Vecchia C, Franceschi S, Bosetti C, Levi F, Talamini R, Negri E. Time since stopping smoking and the risk of oral and pharyngeal cancers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 726-7.
110. Laccourreye O, Hans S, García D, Veivers D, Brasnu D, Laccourreye L. Metachronous second primary cancers after successful partial laryngectomy for invasive squamous cell carcinoma of the true vocal cord. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111:204-9.
111. Larson J, Adams G, Abdel Fattah H. Survival statistics for multiple primaries in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 103:14-24.
112. Lee DW, Sung MW, Park SW y cols. Increased cyclooxygenase-2 expression in human squamous cell carcinomas of the head and neck and inhibition of proliferation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Anticancer Res* 2002; 22:2089-96.
113. Lefebvre JL, Bruguere J, Berlie J, Pignat JC, Haguenaer JP. Cancer des voies aérodigestives supérieures: cancers simultanés ou synchrones. Résultats de deux études multicentriques. In: *Localisations Multiples et Métastases dans la Région Cervico-Faciale*. Guerrier Y (Ed.), Ed Masson, Paris, France, 1-7 (1992).
114. Leipzig B, Zellmer JE, Klug D y cols. The role of endoscopy in evaluating patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol* 1985; 111:589-94.

115. León X, Quer M, Díez S, Orús C, López-Pousa A, Burgués J. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head and Neck* 1999; 21:204-10.
116. León X, Quer M, Orús C, Venegas MP. Can cure be achieved in patients with head and neck carcinomas? The problem of the second neoplasm. *Expert Rev. Anticancer Ther* 2001; 1(1):89-97.
117. León X, Ferlito A, Myer Ch, Saffiotti U, Shaha A, Bradley P, Brandwein M, Anniko M, Elluru R, Rinaldo A. Second primary tumors in head and neck cancers patients. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2002; 122:765-78.
118. León X, Venegas MP, Orús C, Costey M, Díez S, Quer M. Prevalencia en el consumo de tabaco y alcohol tras tratamiento en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello: Un estudio transversal. *Esp Acta Otorrinolaringol Esp* 2002; 53,10: 764-770.
119. Leong PP, Rezai B, Koch WM y cols. Distinguishing second primary tumors from lung metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1998 ; 90:972-7.
120. Lewin F, Norell S, Johansson H, Gustavsson P, Wennerberg J, Biörklund A, Rutqvist L. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. A population-Based Case-Referent study in Sweden. *Cancer* 1998; 82:1367-75.
121. Licciardello J, Spitz M, Ki Hong W. Multiple primary cancer in patients with cancer of the head and neck: second cancer of the head and neck, esophagus, and lung. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1989; 17:467-76.
122. Liloglou T, Scholes A, Spandidos D, Vaughan E, Jones A, Field J. P53 mutations in squamous cell carcinoma of the head and neck predominate in a subgroup of former and present smokers with a low frequency of genetic instability. *Cancer Research* 1997; 57:4070-4.
123. Lippman SM, Kessler JF, Meyskens FL. Retinoids as preventive and therapeutic anticancer agents. *Cancer Treat Rep* 1987; 71:391-405.
124. Lippman SM, Ki Hong WK. Second malignant tumors in head and neck squamous cell carcinoma: the overshadowing threat for patients with early-stage disease. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1989; 17:691-4.
125. Lippman SM, Hong WK. Chemotherapy and chemoprotection. In Myers EN, Suen JY (eds). *Cancer of the Head and Neck*, ed. 3. Philadelphia, WB Saunders, 1996; 782-804.
126. Lotan R, Sacks PG, Lotan D, Hong WK. Differential effects retinoic acid on the in vitro growth and cell surface glycoconjugates of two human head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Cancer* 1987; 40:224-9.



127. Lund CC. Second primary cancer in cases of cancer of buccal mucosa. Mathematical study of susceptibility to cancer. *N Engl J Med* 1933; 209:1144-52.
128. Lydiatt WM, Anderson PE, Bazzana T y cols. Molecular support for field cancerization in the head and neck. *Cancer* 1998; 82:1376-80.
129. Maier H, Born IA, Veith S, Adler D, Seitz HK. The effect of chronic ethanol consumption on salivary gland morphology and function in the rat. *Alcohol Clin Exp Res* 1986; 10:425-9.
130. Maier H, Born IA, Mall G. Effect of chronic ethanol and nicotine consumption on the function and morphology of the salivary glands. *Klin Wochenschr* 1988; 66:140-4.
131. Maier H, Dietz A, Gewelke U, Heller WD, Weidauer H. Tobacco and alcohol and the risk of head and neck cancer. *Clin Investig* 1992; 70:320-7.
132. Maisel RH, Vermeersch H. Panendoscopy for second primaries in head and neck cancer. *Ann Otol* 1981; 90:460-4.
133. Mak KM, Leo Ma, Lieber CS. Effect of ethanol and vitamin A deficiency on epithelial cell proliferation and structure in the rat esophagus. *Gastroenterology* 1987; 93:362-70.
134. Mandel I. Smoke signals: an alert for oral disease. *J Am Dent Assoc* 1994; 125:872-8.
135. Mao L, El Naggar AK, Fan YH y cols. Telomerase activity in head and neck squamous cell carcinoma and adjacent tissues. *Cancer Res* 1996; 56:5600-4.
136. Marshall J, Graham S, Mettlin C y cols. Diet in the epidemiology of oral cancer. *Nutr Cancer* 1982; 3:45-9.
137. Masaki N, Hashimoto T, Ikeda H, Kozuka T. Multiple primary malignancies in patients with head and neck cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1987; 7:303-7.
138. Mayne ST, Cartmel M, Baum M y cols. Randomized trial of supplemental beta-carotene to prevent second head and neck cancer. *Cancer Res* 2001; 61:1457-63.
139. McClain CJ, Su LC. Zinc deficiency in the alcoholic : a review. *Alcohol Clin Exp Res* 1983; 7:5-10.
140. McDonald S, Haie C, Rubin P, Nelson D, Divers LD. Second malignant tumors in patients with laryngeal carcinoma: diagnosis, treatment and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:457-65.

141. McGuirt W, Ray M. Second laryngeal cancers in previously treated larynges. *Laryngoscope* 1999; 109:1406-8.
142. McLaughlin JK, Gridley G, Block G y cols. Dietary factors in oral and pharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:497-500.
143. Merimsky O, Inbar M. Alcohol intake-associated skin and mucosal cancer. *Clinics in Dermatology* 1999; 17:447-55.
144. Miyahara H, Yoshino K, Umatani K, Sato T. Multiple primary tumours in laryngeal cancer. *J Laryngol Otol* 1985; 99: 999-1004.
145. Moertel C G, Dockerty M B, Baggenstoss AH. Multiple primary malignant neoplasms I: Introduction and presentation of data. *Cancer* 1961;14:221-30.
146. Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH. Multiple primary malignant neoplasms II: Tumors of different tissues or organs. *Cancer* 1961;14:231-37.
147. Moertel C G, Dockerty M B, Baggenstoss AH. Multiple primary malignant neoplasms III: Tumors of multicentric origin. *Cancer* 1961;14:238-48.
148. Moore C. Smoking and cancer of the mouth, pharynx and larynx. *JAMA* 1965; 191:283-6.
149. Moore C. Cigarette smoking and cancer of the mouth, pharynx, and larynx. *JAMA* 1971; 218(4):553-8.
150. Mufti SJ, Becker G, Sipes IG. Effect of chronic dietary ethanol consumption on the initiation and promotion of chemically induced esophageal carcinogenesis in experimental rats. *Carcinogenesis* 1989;10:303-9.
151. Muir C, Weiland L. Upper aerodigestive tract cancers. *Cancer* 1995; 75:147-53.
152. Mutirangura A, Supiyaphun P, Tirekapan S y cols. Telomerase activity in oral leucoplakia and head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 1996; 56:3530-33.
153. Nathan CA, Leskov IL, Lin M y cols. Cox-2 expression in dysplasia of the head and neck. Correlation with eIF4E. *Cancer* 2001; 92:1888-95.
154. Nikolau AC, Markou CD, Petridis DG, Daniilidis IC. Second primary neoplasm in patients with laryngeal carcinoma. *Laryngoscope* 2000; 110: 58-64.

155. Obe G, Hertha J. Chromosomal damage in chronic alcohol users. *Humangenetik* 1975; 29:191-200.
156. Odeleye OE, Watson RR, Eskelson CD, Mufti SI. Dietary polyunsaturated fatty acids promote peroxidation and its possible role in the promotion of cancer. *Adv Exp Med Biol* 1991; 283:789-91.
157. Odgen GB. Second malignant tumours in head and neck cancer. *BMJ* 1991; 302:193-4.
158. Office o Smoking and Health. Bibliography on smoking and health: selected annotations. Public Health Service bibliography series 46. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1992-1993.(DHHS publication no. (CDC) 93-8399).
159. Okumura T, Aruga H, Inohara H, Matsunaga T, Shiozaki H, Kobayashi K, Kubo K, Yoshida J. Endoscopic Examination of the Upper Gastrointestinal Tract for the Presence of Second Primary Cancers in Head and Neck Cancer Patients. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1993; Suppl. 501:103-6.
160. Olofsson J. Early detection of recurrent tumours after previous treatment of laryngeal carcinomas. In : Wigand M E, Steiner W, Stell P M, (eds). *Functional partial laryngectomy. Consevation surgery for carcinoma of the larynx*. Springer, Berlin, pp 310-314.
161. Ostroff J, Jacobsen P, Moadel A, Spiro R, ShahJ, Strong E, Kraus D, Schantz S. Prevalence and predictors of continued tobacco use after treatment of patients with head and neck cancer. *Cancer* 1995; 75: 569-76.
162. Panosetti E, Luboinski B, Mamelle G, Richard JM. Multiple Synchronous and Metachronous Cancers of the Upper Aerodigestive Tract: A Nine-Year Study. *Laryngoscope* 1989; 99:1267-73.
163. Parker R.G., Enstrom J.E. Second primary cancers of the head and neck following treatment of initial primary head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 14:561-4.
164. "Pla de Salut de la Generalitat de Catalunya 1999-2001". Generalidad de Cataluña. Departamento de Sanidad y Seguridad Social.
165. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages and processes of self-change of smoking : Toward and integrative model of change. *J Consult Clin Psychol* 1983; 51:390-5.
166. Quer M, León X, Orús C, Recher K, Gras JR. Análisis de 2500 carcinomas escamosos de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringológica Española* 2001; 52:201-5.

167. Ransom V, Hayward N, Bishop J. Loss of heterozygosity studies in squamous cell carcinomas of the head and neck . Head Neck 1996; 18:248-53.
168. Ritoe S, Krabbe P, Jansen M y cols. Screening for second primary lung cancer after treatment of laryngeal cancer. Laryngoscope 2002; 112:2002-8.
169. Rice DH, Spiro RH. Current concepts in head and neck cancer. USA Am Cancer Soc 1987; 15-17.
170. Robinson E, Neugut A, Murray T, Rennert G. A comparison of the clinical characteristics of first and second primary head and neck cancers. Cancer 1991; 68:189-92.
171. Rogot E, Murray JL. Smoking and causes of death among U.S. Veterans: 16 years of observation. Public Health Rep 1980; 95:213-22.
172. Rothman KJ, Keller AZ. The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk for cancer of the mouth and pharynx. J Chronic Dis 1972; 25:711-16.
173. Russo A, Crosignani P, Berrino F. Tobacco smoking, alcohol drinking and dietary factors as determinants of new primaries among male laryngeal cancer patients : a case-cohort study. Tumori 1996; 82:515-9.
174. Saha AR, Hoover EL, Mitrani M, Marti JR, Krespi YP. Synchronicity, multicentricity, and metachronicity of head and neck cancer. Head Neck Surg 1988; 10:225-8.
175. Schantz SP, Hsu TC, Ainslie N y cols. Young adults with head and neck cancer express increased susceptibility to mutagen-induced chromosome damage. JAMA 1989; 262:3313-15.
176. Schantz SP, Spitz MR, Hsu TC. Mutagen sensitivity in patients with head and neck cancers: a biologic marker for risk of multiple primary malignancies. J Natl Cancer Inst 1990; 82:1773-5.
177. Schantz SP, Zhang ZF, Spitz MS y cols. Genetic susceptibility to head and neck cancer : interaction between nutrition and mutagen sensitivity. Laryngoscope 1997; 107:765-81.
178. Schottenfeld D, Gantt R, Wynder E. The role of alcohol and tobacco in multiple primary cancers of the upper digestive system, larynx and lung : a prospective study. Preventive Medicine 1974; 3:277-93.
179. Schmähl D. " Mecanismos de la carcinogénesis tabáquica". En : H.Maier, H.Weidauer (eds). Krebsrisiken im Kopf-Hals-Bereich, Springer Verlag, Berlin,Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest 1991.

180. Seitz HK, Simanowski UA. Alcohol and carcinogenesis. *Ann Rev Nutr* 1988; 8:99-119.
181. Shah SI, Applebaum EL. Lung cancer after head and neck cancer: role of chest radiography. *Laryngoscope* 2000; 111: 2033-36.
182. Shanks TG, Burns DM. Disease consequences of cigar smoking. In: Burns DM, Cummings KM, Hoffman D, editors. *Cigars : health effects and trends. Monograph 9. Bethesda (MD) : U.S. Department of Health; 1998. DHHS Publ No. 98-4302, p. 105-58.*
183. Shapiro J, Jacobs E, Thun M. Cigar smoking in men and risk of death from tobacco-related cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:333-7.
184. Shibuya H, Hisamitsu S, Shioiri S, Horiuchi J, Suzuki S. Multiple primary cancer risk in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1987; 60: 3083-6.
185. Shikani AH, Matanoski GM, Jones MM, Kashima HK, Johns ME. Multiple primary malignancies in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 112:1172-9.
186. Shin DM, Lee JS, Lippman SM y cols. P53 Expression: predicting recurrence and second primary tumors in head and neck squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:519-29.
187. Shons AR, Mc Quarrie DG. Multiple primary epidermoid carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Arch Surg* 1985; 120(9):1007-9.
188. Silverman S, Griffith M. Smoking characteristics of patients with oral carcinoma and the risk for second oral primary carcinoma. *JADA* 1972; 85:637-40.
189. Silverman S, Greenspan D, Gorsky M. Tobacco usage in patients with head and neck carcinomas: a follow-up study on habit changes and second primary oral/oropharyngeal cancers. *JADA* 1983; 106:33-35.
190. Silvestri F, Bussani R, Cosatti C, Bosatra A. High relative risk of a second pulmonary cancer in patients affected by laryngeal cancer : differences by specific site of occurrence and lung cancer histotype. *Laryngoscope* 1994; 104: 222-25.
191. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium. *Cancer* 1953; 6:963-8.
192. Smoking Cessation. Clinical Practice No 18. Agency for Health Care Policy and Research, Centers for Disease Control and Prevention. US. Department of Health and Human Services. Rockville MD: USDHH, AHCPR Pub No 96-0692, 1996.

193. Sorensen D, Lewark T, Haney J, Meyers A. Meyers A. Absence of p53 mutations in squamous carcinomas of the tongue in nonsmoking and nondrinking patients younger than 40 years. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123:503-6.
194. Spector JG, Sessions DG, Haughey BH y cols. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope* 2001; 111: 1079-87.
195. Spitz MR, Fuenger JJ, Beddingfield NA y cols. Chromosome sensitivity to bleomycin-induced mutagenesis, an independent risk factor for upper aerodigestive tract cancers. *Cancer Res* 1989; 49:4626-28.
196. Sporn MB, Dunlop NM, Newton DL, Smith JM. Prevention of chemical carcinogenesis by vitamin A and its synthetic analogues (retinoids). *Fed Proc* 1976; 35:1332-8.
197. Stenback F. The tumorigenic effect of ethanol. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1969; 77:325-6.
198. Stevens M, Gardner J, Parkin J, Johnson L. Head and neck cancer survival and life-style change. *Arch Otolaryngol* 1983 ; 109:746-9.
199. Stokkel MPM, Moons KGM, Ten Broek FW, Van Rijk PP, Hordijk GJ. 18F-fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography a procedure for detecting simultaneous primary tumors in cases of head and neck cancer. *Cancer* 1999; 86:2370-7.
200. Storm HH, Lynge E, Osterlind A and Jensen OM. Multiple primary cancers in Denmark 1943-80; influence of possible underreporting and suggested risk factors. *Yale J. Biol Med* 1986; 59:547-59.
201. Sturgis E, Miller. Second primary malignancies in the head and neck cancer patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:946-54.
202. Tanoue Lynn T. Cigarette smoking and women's respiratory health. *Clinics in Chest Medicine* 2000; 21:47-65.
203. Tepperman B, Fitzpatrick P. Second respiratory and upper digestive tract cancers after oral cancer. *The Lancet* 1981; 2:547-9.
204. TNM classification of malignant tumours . International Union Against Cancer ( UICC). 5<sup>th</sup> edition. Sobin LH, Wittekind Ch, editors. New York: Wiley-Liss,1997.
205. To J. Tabaco y Cáncer : de la asociación epidemiológica a la evidencia molecular. *Med Clin ( Barc)* 1999; 112:589-94.

206. Trigg D, Lait M, Wenig B. Influence of tobacco and alcohol on the stage of laryngeal cancer at diagnosis. *Laryngoscope* 2000; 110:408-11.
207. Tuyns AJ, Esteve J, Raymond L y cols. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC International case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *Int J Cancer* 1988;41:483-91.
208. Van Oijen MGCT, Leppers vd Straat FGJ, Tilanus MGJ, Slootweg PJ. The origins of multiple squamous cell carcinomas in the aerodigestive tract. *Cancer* 2000; 88:884-93.
209. Van Zandwijk N, Dalesio O, Pastorino U, de Vries N, van Tinteren H. EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 977-86.
210. Vander Ark W, DiNardo L, Oliver D. Factors affecting smoking cessation in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 1997; 107:888-92.
211. Vikram, B. Changing patterns of failure in advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol* 1984; 110:564-5.
212. Vrabec DP. Multiple primary malignancies of the upper aerodigestive system. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979; 88:846-54.
213. Wagenfeld DJH, Harwood AR, Bryce DP, van Nostrand AWP, De Boer G. Second primary respiratory tract malignancies in glottic carcinoma. *Cancer* 1980; 46:1883-6.
214. Wagenfeld DJH, Harwood AR, Bryce DP, van Nostrand AWP, De Boer G. Second primary respiratory tract malignant neoplasms in supraglottic carcinoma. *Arch Otolaryngol* 1980; 107:135-7.
215. Warren S, Gates O. Multiple malignant tumors: a survey of literature and statistical study. *Am J Cancer* 1932; 51:1358-1414.
216. Weichert KA, Schumrick D. Multiple malignancies in patients with primary carcinomas of the head and neck . *Laryngoscope* 1979; 89:988-91.
217. Williams CS, Samlley W, DuBois RN. Aspirin use and potential mechanism for colorectal cancer prevention. *J Clin Invest* 1997; 100:1325-29.
218. Wright SC, Zhong J, Zheng H, Larrick JW. Nicotine inhibition of apoptosis suggests a role in tumor promotion . *FASEB* 1993; 7:1045-51.
219. Wynder E, Dodo H, Bloch D, Gantt R, Moore O. Epidemiologic investigation of multiple primary cancer of the upper alimentary and respiratory tracts. A retrospective study. *Cancer* 1969; 24:730-9.

220. Wynder EL, Corey LS, Mabuchi K, Mushinski M. Environmental factors in cancer of the larynx: a second look. *Cancer* 1976; 38:1591-601.
221. Wynder E, Mushinski M, Spivak J. Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers. *Cancer* 1977; 40:1872-8.
222. Yamamoto E, Shibuya H, Yoshimura R, Miura M. Site specific dependency of second primary cancer in early stage head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 2007-14.
223. Zweifel BS, Davis TW, Ornberg RL, Masferrer JL. Direct evidence for a role of cyclooxygenase 2-derived prostaglandin E2 in human head and neck xenograft tumors. *Cancer Res* 2001; 62:6706-11.