

SEGUNDOS TUMORES PRIMARIOS Y SUS FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON TUMORES ÍNDICE DE CABEZA Y CUELLO

Second primary tumors and their risk factors in patients with primary head and neck tumors

Alicia GÓMEZ-CABEZA ¹; Estefanía MIRANDA-SÁNCHEZ ²; Mar MARTÍNEZ RUIZ-COELLO ²; Cristina GARCÍA-GARCÍA ²; Estefanía HERNÁNDEZ-GARCÍA ²; Guillermo PLAZA-MAYOR ^{3,4}

Universidad Rey Juan Carlos. Madrid. España.

¹ *Alumno del Grado de Medicina. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid. España.*

² *Hospital Universitario de Fuenlabrada. Servicio de Otorrinolaringología. Fuenlabrada. Madrid. España.*

³ *Hospital Universitario de Fuenlabrada. Servicio de Otorrinolaringología. Fuenlabrada. Madrid. España.*

⁴ *Hospital Universitario de la Zarzuela Sanitas. Madrid. España.*

Correspondencia: estefania-miranda@hotmail.com

Fecha de recepción: 7 de julio de 2022

Fecha de aceptación: 20 de octubre de 2022

Fecha de publicación: 13 de diciembre de 2022

Fecha de publicación del fascículo: 20 de junio de 2023

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-SA. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN: Introducción y objetivo: El término de segundo tumor primario (STP) es utilizado para designar un nuevo cáncer primario que se presenta en una persona a la que se le ha diagnosticado un cáncer previamente. Se considera que los STP se producen de forma independiente y no como resultado de un resurgimiento o metástasis del tumor índice o primer tumor primario (PTP). El objetivo de este estudio es investigar la prevalencia, factores de riesgo, localización y tratamiento de los STP, así como el tiempo transcurrido entre la aparición de los tumores. Método: Se realiza un estudio retrospectivo descriptivo con pacientes con diagnóstico de STP entre enero del 2004 y diciembre de 2021 en el Hospital Universitario de Fuenlabrada. Se analizó la prevalencia y localización de los STP, los factores de riesgo relacionados, el tiempo entre la aparición del PTP y el STP, el tratamiento del PTP y STP y su resultado. Resultados: Del

total de 360 casos del registro de tumores, 73 pacientes (20,2%) fueron incluidos en el estudio por padecer un STP. De los participantes, el 75% eran fumadores y el 46,6% bebedores. La mayor parte de estos pacientes fueron tratados quirúrgicamente. Se observó que el PTP con mayor desarrollo de STP fue el de cáncer de laringe, siendo la supraglotis la sublocalización más frecuente. El STP más frecuente fue el carcinoma epidermoide de pulmón. Conclusiones: En nuestra serie los STP aparecen en el 20% de los pacientes con tumores índice de cabeza y cuello. Son más frecuentes tras el cáncer de laringe, siendo la localización más frecuente el pulmón. Tanto el tabaco como el alcohol juegan un papel importante en su desarrollo, acortando el tiempo entre la aparición de los tumores, además de poder aparecer recidivas, persistencias y metástasis.

PALABRAS CLAVE: cáncer de cabeza y cuello; segundos tumores primarios; primer tumor primario; tabaco; factores de riesgo.

SUMMARY: Introduction and objective: The term second primary tumor (SPT) is used to designate a new primary cancer that occurs in a person previously diagnosed with cancer. SPT are considered to occur independently and not as a result of a resurgence or metastasis of the index tumor or first primary tumor (FPT). The aim of this study is to investigate the prevalence, risk factors, location and treatment of STP, as well as time elapsed between tumor occurrence. Method: A retrospective descriptive study was performed including patients diagnosed with SPT between January 2004 and December 2021 at Hospital Universitario de Fuenlabrada. The prevalence and location of SPT, related risk factors, time between the onset of FPT and SPT, treatment of FPT and SPT and their outcome were analyzed. Results: From a total of 360 cases, 73 patients were included in the study because of SPT. 75% were smokers and 46.6% were drinkers. Most of these patients were treated surgically. It was observed that the FPT with the highest development of SPT was the larynx, with supraglottis being the most frequent sublocalization. The most frequent SPT was epidermoid carcinoma of the lung. Conclusions: In our series SPT appear in 20% of head and neck tumors. They are more frequent after laryngeal cancer, the most frequent location being the lung. Both tobacco and alcohol play an important role in their development, shortening the time between the appearance of tumors, in addition to the possibility of recurrence, persistence and metastasis.

KEYWORDS: head and neck cancer; second primary tumors; first primary tumor; tobacco, risk factors.

INTRODUCCIÓN

El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbilidad del mundo. Durante los últimos años, el número de cánceres diagnosticados en España ha aumentado.

Esto es debido al aumento poblacional, el envejecimiento de la población y a la exposición a factores de riesgo (tabaco, alcohol, contaminación, obesidad y sedentarismo entre otros).

Los cánceres de cabeza y cuello (CCC) son tumores relacionados con estos últimos factores de riesgo. Estos cánceres engloban: senos paranasales, nasofaringe, orofaringe (amígdala, paladar blando, base de lengua), hipofaringe, laringe, cavidad oral

(mucosa oral, encía, paladar duro, lengua y suelo de boca) y glándulas salivales [1]. El cáncer de laringe es la segunda neoplasia más frecuente del tracto aerodigestivo superior, después del carcinoma de la cavidad oral. En el 2020 se diagnosticaron 184.615 y 377.713 nuevos casos en el mundo, respectivamente. Su incidencia está en descenso, debido a la disminución del hábito tabáquico en hombres [2, 3].

El tabaco aumenta el riesgo de tumores de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe hasta 20 veces más [1]. La duración y magnitud de su consumo se relaciona directamente con el riesgo. Por otro lado, el alcohol multiplica el

riesgo de cáncer de laringe por cinco respecto a la población general, además de aumentar también en orofaringe, hipofaringe y cavidad oral. El riesgo aumenta si se asocia el consumo de tabaco, al promover y aumentar las mutaciones y la proliferación de estas células malignas [2, 4]. Existen otros factores relevantes del CCC, como agentes infecciosos (VPH, VEB), reflujo gastroesofágico, dieta baja en fruta y verdura, radiación o ciertas ocupaciones (carpintería, metalurgia) [5].

Asimismo, se ha objetivado que la incidencia en hombres de este tipo de tumores es más de 10 veces superior, en relación con las mujeres (debido al hábito tabáquico) [2, 5]. No obstante, está habiendo un incremento en la incidencia en estas últimas por el importante aumento de tabaquismo en estos años [2].

Existen distintas opciones terapéuticas dependiendo del estadio del primer tumor primario (PTP) de cabeza y cuello que presente cada paciente. Habitualmente para tumores en estadios iniciales (I y II) podrá hacerse un tratamiento en monoterapia, y los estadios avanzados (III y IV) requerirán el diseño de un esquema terapéutico que incluya al menos dos opciones entre cirugía, radioterapia y tratamiento sistémico. La cirugía es una alternativa terapéutica, según localización y estadio tumoral. En tumores localmente avanzados se trata de una cirugía compleja. Por otro lado, la radioterapia (RT) es otra de las opciones. Al irradiar una zona localizada, esta destruye las células tumorales del área. Sin embargo, tiene efectos secundarios como xerostomía, sangrado de encías, dolor local, infección de boca, cambios en voz, gusto y olfato y rigidez mandibular, entre otros. La última de las opciones terapéuticas es el tratamiento sistémico (TS) neoadyuvante, adyuvante o concomitante, generalmente asociada a RT (TS/RT). En estos casos, se añaden efectos secundarios como anemia, trombopenia o neutropenia (por afectación de médula ósea), alopecia, trastornos digestivos o mucositis [2]. Con todas estas opciones terapéuticas, el control local de los PTP ha mejorado y las recidivas locales han disminuido al realizarse resecciones más

precisas y amplias, debido a la introducción de nuevas técnicas reconstructivas.

Sin embargo, en los últimos años se ha visto un aumento de segundos tumores primarios (STP), llegando a aparecer hasta en un 20-27% de los pacientes con PTP de cabeza y cuello [4, 5]. Los STP están más frecuentemente localizados en otras zonas de cabeza y cuello, en pulmón, en esófago y en el área colorrectal [4, 7]. El diagnóstico de un STP es desmoralizador, tanto para el paciente como para el médico que, tras superar un tratamiento que suele ser difícil y obteniendo un control local adecuado del PTP, ve como se frustran sus expectativas de vida, al verse complicadas las alternativas terapéuticas [7].

Se ha objetivado una mayor incidencia de STP en los varones de raza negra, mientras que no se ha visto tal diferencia entre esta raza en mujeres [4]. Por otro lado, los fumadores son más propensos a desarrollar STP [9, 10]. Existen estudios que objetivan que dejar de fumar disminuye la probabilidad de sufrir un STP [11], mientras que hay otros que no han conseguido ver este resultado [12]. Además, también se ha observado esta misma tendencia con el alcohol [9, 11]. Teniendo en cuenta estos datos, se ha visto que los pacientes fumadores y bebedores tienen el doble de probabilidad de desarrollar un STP en comparación con los no fumadores y no bebedores [3, 9, 13]. En un metanálisis se observó que el riesgo relativo (RR) de desarrollar cáncer de laringe para fumadores es de 1,29 si beben 25 gramos de alcohol por día, 1,88 si beben 50 gramos de alcohol por día y 2,72 si bebían 100 gramos de alcohol por día [14]. En definitiva, que, en pacientes fumadores, a mayor consumo de alcohol, mayor riesgo de presentar cáncer de laringe.

El principal objetivo de este estudio es evaluar la prevalencia, localización y tratamiento de los STP, así como los factores de riesgo en el desarrollo de estos tras el tratamiento y resolución de un PTP de cabeza y cuello. El objetivo secundario consiste en el análisis del tiempo transcurrido entre la aparición de los tumores y prevalencia de las metástasis, recidivas y persistencias.

MATERIAL Y MÉTODO

El protocolo de esta investigación fue aprobado en enero de 2022 por el Comité Ético de Investigación de Medicamentos del Hospital Universitario de Fuenlabrada. Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo recogiendo datos de pacientes del Hospital Universitario de Fuenlabrada que fueron diagnosticados de un PTP a partir de enero de 2004 y que desarrollaron un STP desde ese año hasta diciembre de 2021.

Para seleccionar a los pacientes se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, tener un diagnóstico confirmado de CCC, seguido en el Registro de Tumores de Cabeza y Cuello del hospital, y tener un STP con distinta localización al PTP. El diagnóstico del STP se basó en los criterios de Warren y Gates de la siguiente manera: el segundo tumor tenía que ser diferente histopatológicamente o, en caso del mismo tipo, estar separado anatómicamente por más de 2 cm de mucosa normal, o si los tumores están en la misma localización, producirse más de 5 años después del tratamiento del tumor primario; la posibilidad de metástasis a distancia debía excluirse histológicamente [15]. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: pacientes menores de 18 años, tumores anteriores o concurrentes localizados fuera de la zona de cabeza y cuello, tumores no epidermoides, tumores de origen desconocido, tumores recidivantes en la misma zona de cabeza y cuello previos a dos años tras tratamiento, tumores persistentes en la misma zona de cabeza y cuello previos a dos años tras tratamiento.

Los datos recogidos fueron los siguientes: edad, sexo, raza, antecedentes personales, antecedentes familiares ORL, TNM del PTP y STP, grado de diferenciación anatomopatológica del PTP y STP, fecha de diagnóstico del PTP y STP, tiempo diagnóstico entre primer y segundo tumor primario, existencia de metástasis, tratamiento (cirugía con radioterapia sistémica neo/adyuvante, radioterapia, terapia sistémica) del PTP y STP, y su resultado (ganglios afectos; respuesta libre de enfermedad, persistencia, recidiva, muerte).

RESULTADOS

Del total de 360 pacientes del registro de CCC, 73 pacientes (20,2%) presentaron un STP y fueron incluidos en el estudio (65 hombres y 8 mujeres). La edad media de diagnóstico del PTP fue de 60,09 años (DE+/-9.80). La localización más frecuente del PTP en hombres fue la laringe (47,8%) mientras que, en las mujeres, la cavidad oral y la laringe fueron igual de frecuentes (37,5%).

En ambos sexos, la mayoría eran fumadores (75%, tanto de hombres como de mujeres). El 20,5% eran exfumadores, mientras que solo el 4,1% fueron no fumadores. En el caso del alcohol, el 46,6% eran bebedores, el 17,8% exbebedores, el 28,8% decían no beber alcohol y el 6,8% no contestó. El 43,8% eran fumadores y bebedores.

El 23,3% de los STP fueron diagnosticados con un estadio T1, el 26% un T2, el 26% un T3 y el 23,3% un T4. En cuanto al cuello, todos los pacientes en estadio T1 fueron N0, mientras que el 52,6% de los T2 era N+, el 52,6% en los T3 y el 76,5% en los T4. Ninguno de los T1 desarrolló metástasis ganglionares regionales (N+) o a distancia (M+), mientras que el 5,2% de los T2, el 10,5% de los T3 y el 5,9% de los T4 desarrollaron metástasis a distancia (Tabla 1).

El tratamiento del STP al que fueron sometidos los distintos pacientes fue diferente dependiendo de la localización y la afectación. Un total de 49 pacientes recibieron tratamiento quirúrgico. De los pacientes operados, 28 (57,1%) no necesitaron tratamiento complementario; 7 fueron tratados con RT y el resto con TS-RT. Solo hubo 1 paciente que recibió RT como única terapia del STP. Un total de 23 pacientes recibieron TS-RT como tratamiento del STP, de los cuales un 21,7% necesitó cirugía de rescate (5/23), bien por persistencia local mediante laringectomía total (4/5; 80%) o regional mediante vaciamiento funcional cervical bilateral (1/5; 20%) (Tabla 2).

De todos los pacientes tratados, 15 recidivaron: de ellos, 12 pacientes habían sido tratados mediante cirugía (4 de cáncer en cavidad oral, 1

SEGUNDOS TUMORES PRIMARIOS Y SUS FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON TUMORES ÍNDICE DE CABEZA Y CUELLO

GÓMEZ-CABEZA A, MIRANDA-SÁNCHEZ E, MARTÍNEZ RUÍZ-COELLO M ET AL.

Tabla 1. TNM primer tumor primario.

| | T1 (n=17) | T2 (n=19) | T3 (n=19) | T4 (n=17) |
|------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| N0M0 | 17 | 9 | 9 | 4 |
| N1M0 | - | 2 | 2 | 2 |
| N2M0 | - | 7 | 7 | 10 |
| N3M0 | - | - | - | - |
| N0M1 | - | - | - | - |
| N1M1 | - | - | - | - |
| N2M1 | - | 1 | 2 | - |
| N3M1 | - | - | - | 1 |

en labio y 7 en laringe) y 3 mediante TS-RT (hipofaringe, laringe y multicéntrico). Además, hubo 10 pacientes con persistencia: 4 tras ser tratados mediante cirugía (cáncer de laringe, pulmón, piel de pabellón auricular y tiroides) y 6 tras ser tratados mediante TS-RT (2 de cáncer de cavidad oral, 2 de cáncer de orofaringe y 1 de cáncer de cavum y de laringe) (Figura 1). Al final del seguimiento, tras una media de 4.6 años, de los 73 pacientes, 43 (58.9%) habían fallecido.

Se observó que la mayor parte de los STP fueron precedidos por un PTP en laringe (46,6%),

Tabla 2. Tratamiento del primer tumor primario y sus resultados.

| Pacientes (n=73) | | | | | | |
|----------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|----------------|-------------|-------------|
| Tratamiento | | CIRUGÍA (n=49) | | | RT (n=1) | TSRT (n=23) |
| Bordes | | Libres (n= 35) | Próximos (n=1) | Afectos (n=14) | | |
| Tratamiento complementario | No (n=28) | 21 (75%) | - | 7 (25%) | 1 | |
| | RT (n=6) | 4 | 1 | 1 | - | |
| | Radioyodo (n=1) | 1 (100%) | - | - | - | |
| | TSRT (n=14) | 8 (57,1%) | - | 6 (42,9%) | - | |
| Cirugía de rescate | No (n=18) | | | | | 18 (78,3%) |
| | Sí (n=5) | | | | | 5 (21,7%) |

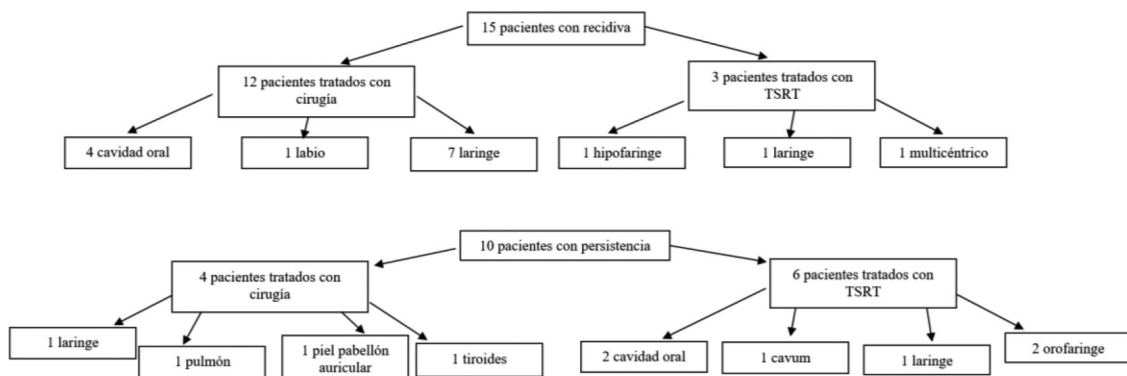


Figura 1. Recidivas y persistencias según tratamiento de 73 pacientes: 15 tuvieron recidiva (20,5%); 10 tuvieron persistencia (13,7%).

siendo la supraglotis la sublocalización más frecuente (27,2%). El STP más frecuente fue el carcinoma epidermoide de pulmón (10/73, 13,7%), precedido de un PTP en supraglotis. En la Tabla 3 (Anexo 1) se pueden observar los distintos STP que se desarrollaron.

De los 73 pacientes que desarrollaron un STP, 22 desarrollaron un tercer tumor primario (30,1%), siendo el 45,5% (10/22) del área de cabeza y cuello y el 54,5% (12/22) de otras áreas; nuevamente, el más frecuente fue el carcinoma epidermoide de pulmón (22,7% de los pacientes que desarrollaron un tercer tumor primario). Dentro del área de cabeza y cuello, los terceros tumores primarios más frecuentes se desarrollaron en cavidad oral (18,2%), siendo tres de ellos en lengua y uno en suelo de boca; seguidos de hipofaringe (13,6%), orofaringe (9%), y labio (4,5%). Fuera del área de cabeza y cuello, el más frecuente fue pulmón (22,7%) seguido de esófago (9%), hepatocarcinoma, pabellón auricular, timoma, colon y vejiga (4,5% cada uno). Solo un 2,7% (2/73) desarrollo un cuarto tumor primario, siendo en ambos casos cáncer de esófago.

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico del PTP y STP viene representado en la Figura 2. Varía desde pocos meses hasta 17 años, siendo la media de este tiempo 3,72 y la mediana 3 años. La mayor parte de los pacientes (38,4%) fue diagnosticado del STP varios meses después del diagnóstico del PTP (0-1 año); un 6,8% a los dos años; un 11% a los tres años; un 6,8% a los cuatro años; un 8,2% a los cinco años; un 6,8% a los seis años; un 9,6% a los siete años; y un 1,4% tanto a los ocho como a los nueve, doce, trece, catorce y diecisiete años de seguimiento.

DISCUSIÓN

El término de STP es utilizado para designar un nuevo cáncer primario que se presenta en una persona a la que se le ha diagnosticado un cáncer previamente. Se considera que los STP se producen

de forma independiente y no como resultado de un resurgimiento o metástasis del PTP.

En la literatura, la incidencia de STP tras un PTP de cabeza y cuello es variable. En la revisión de Coca-Peláez et al. [3], con un seguimiento mínimo de 22 meses, la incidencia media fue del 13,2% (IC 95% 11,56-14,84). En una revisión realizada por Álvarez et al. [7] en el 2006 se observó una frecuencia de STP del 11%, mientras que en la muestra de Herranz et al. [16] en 2015 se observó que el 15% de los pacientes con PTP desarrollaron posteriormente STP. Así mismo, en estudios recientemente realizados por León et al. [17] en 2020 y por Arie et al. [18] en 2021 el 27% y 17% presentaron STP respectivamente. En nuestro estudio, un 20% de la muestra presentó STP. Esta variabilidad puede deberse a las diferencias en el tiempo de seguimiento, características de la muestra e incluso lugares donde se desarrolló la investigación. Aunque, por otro lado, creemos que el aumento progresivo de la incidencia a lo largo de los años de STP es debido a las mejoras en la detección precoz, los avances en el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con cáncer, lo cual ha generado un incremento en el control locorregional en pacientes con CCC dando lugar a un aumento del tiempo de seguimiento de esta población, propiciando que a muchos pacientes se les diagnosticará un STP [19, 20], con una incidencia anual de 3,5%/año [17].

En nuestro estudio se observó que la localización más frecuente del STP en hombres es la laringe (47,8%), mientras que en las mujeres la cavidad oral y la laringe son igual de frecuentes (37,5%). Estos resultados coinciden con Sturgis et al. [5] quienes objetivaron la diferencia entre la incidencia de las distintas localizaciones dependiendo del sexo, siendo el cáncer de laringe en hombres tres veces más frecuente que en mujeres, mientras que en el caso de cáncer de orofaringe y cavidad oral es solo el doble. Creemos que esto es debido a que, con el paso del tiempo, el tabaquismo ha aumentado entre las mujeres y con ello la incidencia de este

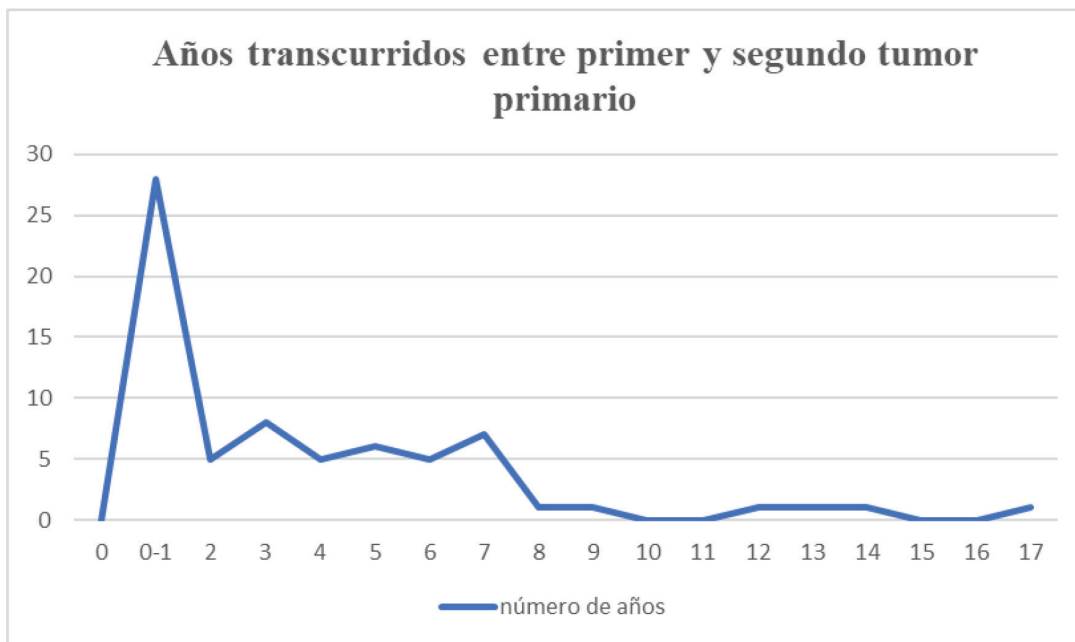


Figura 2. Tiempo transcurrido entre el primero y segundo tumor primario.

tipo de cánceres, haciendo que la diferencia entre hombres y mujeres disminuya.

Por otro lado, Álvarez et al. [7] observaron que la localización del PTP más frecuentemente asociado al desarrollo de un STP es el área supraglótica (21%), al igual que en nuestro estudio donde la mayor parte de los STP vienen precedidos por un PTP en laringe (46,6%) siendo la supraglotis la sublocalización más frecuente. Por el contrario, en la serie publicada por Herranz et al. [16], se señala la laringe como la localización con menor riesgo de STP (11%), similar a la publicada por Chuang et al. (14%) [21]. La localización del tumor índice es un factor importante, pero su impacto sigue siendo difícil de analizar debido a los datos contradictorios encontrados en la literatura.

En nuestro estudio la localización más frecuente de STP es el pulmón, respaldando los resultados de distintos estudios [7, 18, 19], donde

dicha localización resulta ser la más frecuente. La mayor parte de nuestra muestra eran pacientes fumadores o exfumadores, por lo tanto; teniendo mayor riesgo de desarrollar este tipo de neoplasia. Se han propuesto distintas teorías para explicar el desarrollo de STP, entre ellas la teoría del clon mutagénico, donde las técnicas moleculares como el análisis del cariotipo, el análisis de microsatélites, el cribado de mutaciones en el p53 y los estudios de inactivación del cromosoma X, han afinado aún más la relación entre estas lesiones. La dificultad radica en que no se conocen todas las mutaciones genéticas que intervienen en el desarrollo del cáncer y pueden cambiar a medida que el cáncer progresa. Los estudios indican que una parte significativa de los STP están relacionados genéticamente [22]. Por otro lado, tenemos la teoría de cancerización de campo propuesta por Slaughter et al. en 1953 [23], según la que los efectos carcinogénicos del tabaco y

alcohol serían los que promueven el desarrollo de lesiones premalignas, una de las cuales surge el PTP y otras se convertirán posteriormente en STP. Es decir, un paciente con diagnóstico de CCC alberga células premalignas en las vías aerodigestivas. Dado que los pulmones forman parte del tracto aerodigestivo están sujetos a los mismos efectos peligrosos del tabaco y alcohol. Por lo tanto, la teoría de la cancerización del campo se aplica para esta localización [18, 24].

Respecto al tiempo transcurrido entre el PTP y el STP, en nuestro estudio, la media de tiempo transcurrido entre ambos diagnósticos fue de 3,72 años, siendo este tiempo menor para los fumadores que para los no fumadores. Catigliano et al. observaron que conforme aumentaba el consumo de cigarrillos, este tiempo disminuía [11]. El factor de riesgo por excelencia en el desarrollo de estos tumores es el tabaco, objeto de discusión de varios artículos [8, 12, 16, 25]. Hemos podido confirmar esta hipótesis, al observar que el 75,3% de los pacientes son fumadores y solo el 4,1% nunca habían fumado. Este vínculo se observa en ambos sexos. Asimismo, se ha observado que el hecho de dejar de fumar no exime de presentar este tipo de tumor [10, 11], pero sí disminuye la incidencia [10].

El alcohol, aunque en menor medida, es otro de los factores de riesgo más importantes, como bien hemos constatar, el 71,2% de los pacientes son bebedores o exbebedores. Además, la combinación de estos dos factores de riesgo potencia los efectos nocivos de ambas sustancias, haciendo que aumente la probabilidad de desarrollar este tipo de cánceres [9, 25]. En nuestro estudio el 43,8% de los pacientes que desarrollaron un STP son bebedores y fumadores.

En nuestro estudio, no fue posible analizar la relación del VPH del PTP con el riesgo de aparición de STP. Sin embargo, respecto al estado del VPH, Martel et al. [26] ha informado que los pacientes con cáncer orofarínge VPH positivo tienen un menor riesgo de aparición de STP que los pacientes VPH negativos, especialmente en aquellas

localizaciones relacionadas con el consumo de alcohol.

Finalmente, Coca-Peláez et al. [3] realizaron una revisión sistemática concluyendo que los STP afectan significativamente el pronóstico de los pacientes con PTP, por lo que el seguimiento de estos pacientes debería incluir el cribado de STP, siendo la zona de pulmón, cabeza y cuello las zonas más afectadas. El seguimiento de los pacientes con carcinoma de cabeza y cuello debería incluir un examen completo que incluya laringoscopia flexible y la consideración de imágenes de tórax en los grupos de riesgo. En nuestro hospital según la evidencia, se lleva a cabo un seguimiento estricto de todos los pacientes con PTP.

Limitaciones del estudio. En este estudio, no fue posible analizar la relación del VPH con el riesgo de aparición de STP, ya que, durante todo el periodo del estudio, no en todos los pacientes con carcinoma de orofarínge y cavidad oral se extrajo este dato de las muestras de anatomía patológica.

CONCLUSIONES

Los STP se desarrollan en más del 20% de los pacientes con tumores de cabeza y cuello, siendo la laringe la localización más habitual del PTP seguido de un STP en cabeza y cuello o pulmón. El efecto cancerígeno del tabaco es el factor de riesgo más importante en el desarrollo de tumores de cabeza y cuello y en sus STP, efecto que se ve potenciado si se agrega el alcohol. Debido al hábito tabáquico, existe una gran diferencia entre la incidencia de STP entre hombres y mujeres, aunque esta diferencia cada vez es menor. El desarrollo de un PTP en el área de cabeza y cuello hace que eventualmente aparezca un STP. Este es un estudio en el que se evalúa, no solo las localizaciones más frecuentes y los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de STP sino también el tiempo entre el desarrollo de ambos tumores y el desarrollo de recidivas, persistencias y terceros y cuartos tumores primarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez Ortín, Polo López R, Fragola Arnau C. Tumores malignos de la laringe. Libro virtual de formación en ORL. Capítulo 113. Disponible en: <https://seorl.net/PDF/Laringe%20arbor%20traqueo-bronquial/113%20-%20TUMORES%20MALIGNOS%20DE%20LA%20LARINGE.pdf>. [Consultado el 13/12/2022].
2. Ballesteros A. Cáncer de cabeza y cuello. Sistema. En: Tumores cabeza y cuello - O.R.L. - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. Publicado el 4 de febrero de 2020. Disponible en: <https://seom.org/123-Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%ABlico%20%20Patolog%C3%ADas/tumores-cabeza-y-cuello-orkl>. [Consultado el 13/12/2022].
3. International Agency for Research on Cancer (IARC). The Global Cancer Observatory. Larynx (Globocan 2020). Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/14-Larynx-factsheet.pdf>. [Consultado el 13/12/2022].
4. Coca-Pelaz A, Rodrigo J, Suárez C, Nixon I, Mäkitie A, Sanabria A, et al. The risk of second primary tumors in head and neck cancer: A systematic review. *Head Neck*. 2020;42(3):456-66.
5. Sturgis E, Wei Q, Spitz M. Descriptive epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol*. 2004;31(6):726-33.
6. Mroueh R, Nevala A, Haapaniemi A, Pitkaniemi J, Salo T, Mäkitie A. Risk of second primary cancer in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2020;42(8):1848-58.
7. Álvarez C, Fernández H, Llorente J, Franco V, Hermsen M, Cuesta M, et al. Segundos tumores primarios en el cáncer escamoso de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2006;57(10):462-6.
8. Khuri F, Kim E, Lee J, Winn R, Benner S, Lippman S, et al. The impact of smoking status, disease stage, and index tumor site on second primary tumor incidence and tumor recurrence in the head and neck retinoid chemoprevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(8):823-9.
9. Do K, Johnson M, Doherty D, Lee J, Wu X, Dong Q, et al. Second primary tumors in patients with upper aerodigestive tract cancers: joint effects of smoking and alcohol (United States). *Cancer Causes Control*. 2003;14(2):131-8.
10. Do K, Johnson M, Doherty D, Lee J, Wu X, Dong Q, et al. Longitudinal study of smoking patterns in relation to the development of smoking-related secondary primary tumors in patients with upper aerodigestive tract malignancies. *Cancer*. 2004;101(12):2837-42.
11. Castigliano S. Influence of continued smoking on the incidence of second primary cancers involving mouth, pharynx, and larynx. *J Am Dent Assoc*. 1968;77(3):580-5.
12. Silverman S, Gorsky M, Greenspan D. Tobacco usage in patients with head and neck carcinomas: a follow-up study on habit changes and second primary oral/oropharyngeal cancers. *J Am Dent Assoc*. 1983;106(1):33-5.
13. Wang S, Chan L, Wang L, Wu C, Lin S, Huang T, et al. Secondary primary malignancy in patients with head and neck squamous cell carcinoma: 27-year experience from the perspective of diagnostic tools. *PLoS One*. 2022;15(17(2)):e0263773.
14. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer* 2001;85(11):1700-5.
15. Warren S, Gates O. Multiple malignant tumors: a survey of literature and statistical study. *Am J Cancer*. 1932;16:1358-414.
16. Herranz J, Varela P, Vázquez C. Segundos tumores primarios en cáncer de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2016;67(3):123-9.
17. León X, García J, López M, Rodríguez C, Gutiérrez A, Quer M. Riesgo de aparición de segundas neoplasias y neoplasias sucesivas en pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)*. 2020;71(1):9-15.
18. Arie G, Shafat T, Belochitski O, El-Saied S, Joshua B. Treatment Modality and Second Primary Tumors of the Head and Neck. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2021;83(6):420-7.
19. Bertolini F, Trudu L, Banchelli F, Schipilliti F, Napolitano M, Alberici M, et al. Second primary

- tumors in head and neck cancer patients: The importance of a «tailored» surveillance. *Oral Dis.* 2021;27(6):1412-20.
20. Lippman S, Hong W. Second malignant tumors in head and neck squamous cell carcinoma: the overshadowing threat for patients with early-stage disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17(3):691-4.
 21. Chuang S, Scelo G, Tonita J, et al. Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: A pooled analysis of 13 cancer registries. *Int J Cancer.* 2008;123(10):2390-6.
 22. Ha PK, Califano JA. The molecular biology of mucosal field cancerization of the head and neck. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14:363-9.
 23. Slaughter D, Southwick H, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer.* 1953;6(5):963-8.
 24. Simple M, Suresh A, Das D, Kuriakose M. Cancer stem cells and field cancerization of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2015;51(7):643-51.
 25. Wynder E, Mushinski M, Spivak J. Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers. *Cancer.* 1977;40(S4):1872-8.
 26. Martel M, Alemany L, Taberna M, Mena M, Tous S, Bagué S, et al. The role of HPV on the risk of second primary neoplasia in patients with oropharyngeal carcinoma. *Oral Oncol.* 2017;64:37-43.

ANEXO 1

Tabla 3. Localización del segundo tumor primario según el primer tumor

| Localización del primer tumor | Localización segundo tumor | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|----------------------------|-------------|---------|------------|----------|---------------------------------|--------------------|---------|----------|---------|----------|--------|----------|--------|
| | Cabeza y cuello | | | | | | No cabeza y cuello | | | | | | | |
| | Oral | Hipofaringe | Laringe | Orofaringe | Parótida | Basoceleular pabellón auricular | Colon | Esófago | Estómago | Maxilar | Páncreas | Pulmón | Tiroides | Vejiga |
| Cavidad oral (n=14) | | | | | | | | | | | | | | |
| Lengua (n=7) | 2 | 1 | - | - | - | - | - | 1 | - | - | 1 | 2 | - | - |
| Paladar duro (n=1) | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Suelo de boca ((n=4) | - | 1 | 1 | - | - | - | 1 | - | 1 | - | - | - | - | - |
| Trigono retromolar (n=2) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | - | - | 1 | - |
| Cávim (n=1) | - | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Glándulas salivares (n=1) | - | - | - | - | - | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - |
| Hipofaringe (n=6) | | | | | | | | | | | | | | |
| Seno piriforme (n=4) | - | - | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | 3 | - | - |
| Pared posterior ((n=2) | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | - | - |
| Labio (n=2) | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | - | - |
| Laringe (n=34) | | | | | | | | | | | | | | |

(continúa)

SEGUNDOS TUMORES PRIMARIOS Y SUS FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON TUMORES ÍNDICE DE CABEZA Y CUELLO

GÓMEZ-CABEZA A, MIRANDA-SÁNCHEZ E, MARTÍNEZ RUÍZ-COELLO M ET AL.

Tabla 3. Localización del segundo tumor primario según el primer tumor (*continuación*)

| Localización del primer tumor | Localización segundo tumor | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|----------------------------|-------------|---------|------------|----------|--------------------------------|-------|---------|----------|---------|----------|--------|----------|--------|
| | Cabeza y cuello | | | | | No cabeza y cuello | | | | | | | | |
| | Oral | Hipofaringe | Laringe | Orofaringe | Parótida | Basocelular pabellón auricular | Colon | Esófago | Estómago | Maxilar | Páncreas | Pulmón | Tiroides | Vejiga |
| Supraglotis (n=20) | - | 3 | 2 | 3 | - | - | - | 2 | - | - | - | 10 | - | - |
| Glotis (n=6) | - | - | 1 | - | - | 1 | - | - | - | - | - | 3 | - | 1 |
| Transglotis (n=8) | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 5 | - | - |
| Multicéntrico (n=4) | - | - | 1 | - | - | - | - | 2 | - | - | - | 1 | - | - |
| Orofaringe (n=8) | | | | | | | | | | | | | | |
| Amígdala (n=4) | 1 | 1 | - | - | - | - | - | 1 | - | - | - | 1 | - | - |
| Base lengua (n=2) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 | - | - |
| Paladar blando (n=2) | 1 | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Piel pabellón auricular (n=1) | - | - | - | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Pulmón (n=1) | - | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Tiroides (n=1) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | - | - |