

# TRABAJO FIN DE GRADO



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

## FACULTAD DE CIENCIAS DE SALUD

*Grado en Medicina*

---

Evolución del cáncer de cabeza y cuello: segundas neoplasias y supervivencia.

*Autor/a:*

*Laura Pirola*

*Director/a:*

*Dra. María José Martínez Ortiz*

*Murcia, mes de Mayo 2023*







# TRABAJO FIN DE GRADO



**UCAM**  
UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

## FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

*Grado en Medicina*

---

Evolución del cáncer de cabeza y cuello: segundas neoplasias y supervivencia.

*Autor/a:*

*Laura Pirola*

*Director/a:*

Dra. María José Martínez Ortiz

*Murcia, mes de Mayo 2023*



## TRABAJO FIN DE GRADO



### DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: Pirola	Nombre: Laura
DNI: YA8455169	Grado en Medicina
Facultad de Ciencias de la Salud	
Título del trabajo: Evolución del cáncer de cabeza y cuello: segundas neoplasias y supervivencia.	

El Dr. María José Martínez Ortiz tutor del trabajo reseñado arriba, acredita su idoneidad y otorgo el V.º B.º a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 2 de Mayo de 2023

Fdo.:



## **AGRADECIMIENTOS**

A mi tutora, la doctora María José Martínez Ortiz, por la disponibilidad, atención y trato especial que tuvo conmigo en la realización de este trabajo.

A Sofía, residente de oncología del hospital Universitario Santa Lucía, por toda la ayuda proporcionada a lo largo de estos meses.

A mis padres, por darme la posibilidad de alcanzar mis sueños y por creer en mí siempre.

A mi hermana, Martina, por darme las fuerzas necesarias para seguir en los momentos más difíciles.

A mi familia, por estar siempre conmigo a pesar de la distancia que nos separa.

A mis mejores amigas, Cristina y Katia, las que han sido mi apoyo fundamental durante estos seis años, con las que he compartido los mejores momentos de este viaje y quienes me han apoyado en los peores.

A Sergio, mi novio, por estar siempre a mi lado y por enseñarme a creer en mí misma y en mis capacidades.



## ÍNDICE

<b>1.</b>	<b>RESUMEN Y PALABRAS CLAVES.....</b>	<b>21</b>
1.1.	Resumen.....	21
1.2.	Palabras claves.....	21
1.3.	Abstract.....	23
1.4.	Key words.....	23
<b>2.</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>25</b>
<b>3.</b>	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>29</b>
3.1.	Hipótesis principal.....	29
3.2.	Objetivo principal.....	29
3.3.	Objetivos secundarios.....	29
<b>4.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>30</b>
4.1.	Diseño .....	30
4.2.	Ámbito y lugar de estudio .....	30
4.3.	Población de referencia y de estudio .....	30
4.4.	Variables del estudio .....	30
4.4.1.	<i>Variables principales</i> .....	30
4.4.2.	<i>Variables secundarias</i> .....	31
4.5.	Criterios de inclusión y exclusión .....	33
4.5.1.	<i>Criterios de inclusión</i> .....	33
4.5.2.	<i>Criterios de exclusión</i> .....	33
4.6.	Análisis estadístico .....	33
4.7.	Consideraciones éticas .....	34
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>35</b>
5.1.	Características demográficas de nuestra población .....	35
5.1.1.	<i>Edad</i> .....	35
5.1.2.	<i>Género</i> .....	35



5.2. Características clínico-epidemiológicas de la muestra .....	35
5.2.1. ECOG de los pacientes de la muestra .....	35
5.2.2. Hábitos tóxicos .....	35
5.2.3. Comorbilidades .....	36
5.3. Tumor primario de cabeza y cuello .....	36
5.3.1. Localización del tumor primario de los pacientes de la muestra .....	36
5.3.2. Estadio del tumor primario al diagnóstico.....	36
5.3.3. Clínica de debut del tumor primario .....	36
5.3.4. Recaída o progresión del tumor primario .....	37
5.3.5. Seguimiento de los pacientes de la muestra, intervalo libre de cáncer e intervalo de supervivencia .....	37
5.4. Segundo tumor primario en los pacientes de la muestra.....	38
5.4.1. Localización del segundo tumor primario .....	38
5.4.2. Frecuencia de los segundos tumores primarios y de las recaídas o progresiones .....	38
5.4.3. Histología de los segundos tumores primarios .....	38
5.5. Mortalidad en los pacientes de la muestra .....	39
5.5.1. Tasa de supervivencia a los 2, 5 y 10 años de los pacientes de la muestra .....	39
5.5.2. Causas de exitus .....	39
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>40</b>
6.1. Discusión respecto al análisis descriptivo de las características demográficas de nuestra población .....	40
6.2. Discusión respecto al análisis descriptivo de las características clínico-epidemiológicas de la muestra .....	40
6.3. Discusión respecto al análisis descriptivo del tumor primario de cabeza y cuello que presentan los pacientes de la muestra .....	41
6.4. Discusión respecto al análisis descriptivo del segundo tumor primario que presentan los pacientes de la muestra .....	43
6.5. Discusión respecto al análisis descriptivo de la mortalidad de los pacientes de la muestra .....	44



7. CONCLUSIONES .....	46
8. ANEXO .....	47
9. BIBLIOGRAFÍA .....	49
10. TABLAS .....	53
11. GRÁFICOS .....	56



## ÍNDICE DE ELEMENTOS GRÁFICOS

### 1. TABLAS

- 1.1. Tabla 1: ECOG de los pacientes de la muestra.
- 1.2. Tabla 2: hábitos tóxicos (alcohol y tabaco) de los pacientes de la muestra.
- 1.3. Tabla 3. comorbilidades de los pacientes de la muestra.
- 1.4. Tabla 4: estadio del tumor primario al diagnóstico.
- 1.5. Tabla 5: tipos de recaída y progresión en los pacientes de la muestra.
- 1.6. Tabla 6: histología del segundo tumor primario de los pacientes de la muestra.

### 2. GRÁFICOS

- 2.1. Gráfico 1: localización del tumor primario de los pacientes de la muestra.
- 2.2. Gráfico 2: clínica de debut del tumor primario.
- 2.3. Gráfico 3: localización del segundo tumor primario de los pacientes de la muestra.
- 2.4. Gráfico 4: frecuencia de segundo tumor primario y recidiva o progresión a los 2, 5 y 10 años.
- 2.5. Gráfico 5: tasa de supervivencia a los 2, 5 y 10 años de los pacientes de la muestra.
- 2.6. Gráfico 6: causas de exitus de los pacientes de la muestra.



## LISTADO DE ABREVIATURAS

- AP: estudio anatómo-patológico
- CECC: cáncer epidermoide de cabeza y cuello.
- CMD: comité multidisciplinar.
- DE: desviación estándar.
- HUSL: Hospital Universitario Santa Lucía
- ILCECC: intervalo libre de cáncer de cabeza y cuello en último seguimiento.
- LA: localmente avanzado
- QT: quimioterapia.
- QTRT: quimio-radioterapia concomitante.
- RT: radioterapia.
- SN: segundas neoplasias.
- VEB: virus Epstein Barr
- VPH: virus del papiloma humano.



## **1. RESUMEN Y ABSTRACT**

### **1.1. Resumen**

**Introducción y objetivos:** El cáncer epidermoide de cabeza y cuello (CECC) comprende un grupo heterogéneo de tumores malignos. Aunque hay mejor control de la enfermedad locorregional, la supervivencia está condicionada en algunos casos por recidivas y segundas neoplasias (SN). El objetivo de este estudio es analizar el perfil de SN en pacientes con diagnóstico inicial de CECC, tipos de recidiva, tasas de supervivencia y causas de mortalidad.

**Material y métodos:** análisis descriptivo retrospectivo de características demográficas y clínico-epidemiológicas, tipos de SN y recidivas, tasas de supervivencia a 2, 5 y 10 años y causas de mortalidad en pacientes con CECC.

**Resultados:** se incluyeron 206 pacientes, con mediana edad de 64 años, un 80% varones, ECOG 0-1 el 90%, fumadores un 64.6% y consumidores de alcohol el 57.8%, con comorbilidad el 52'8%. El tumor primario predominante fue glótico y cavidad oral, en estadio IVA un 33%. El 26,2% presentó alguna recidiva o progresión. Desarrollaron una SN el 17.3%, más frecuente pulmonar, con predominio a partir de 5 años desde el diagnóstico. Las tasas de supervivencia a 2, 5 y 10 años se situaron en 69%, 55% y 42% respectivamente. La principal causa de mortalidad fue la comorbilidad y el CECC los dos primeros años y las SN hasta en un 12%.

**Conclusiones:** la comorbilidad y el propio CECC condicionan la supervivencia los 2 años iniciales, mientras que las SN que desarrollan más del 17% de los pacientes con CECC, son la principal causa de muerte en un 12.1% de casos.

### **1.2. Palabras claves**

Cáncer de cabeza y cuello, segundas neoplasias, recidiva, causas de mortalidad, supervivencia.



### **1.3. Abstract**

Introduction and objectives: Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) comprises a heterogeneous group of malignant tumours. Although there is better locoregional disease control, survival is conditioned in some cases by recurrences and second neoplasms (SN). The aim of this study is to analyse the SN profile in patients with an initial diagnosis of HNSCC, types of recurrence, survival rates and causes of mortality.

Material and methods: retrospective descriptive analysis of demographic and clinical-epidemiological characteristics, types of SN and recurrences, 2-, 5- and 10-year survival rates and causes of mortality in patients with ESCC.

Results: 206 patients were included, median age 64 years, 80% male, 90% ECOG 0-1, 64.6% smokers and 57.8% alcohol consumers, with comorbidity 52.8%. The predominant primary tumour was glottic and oral cavity, with stage IVA accounting for 33%. A recurrence or progression occurred in 26.2%. A total of 17.3% developed SN, most frequently pulmonary, predominantly 5 years after diagnosis. Survival rates at 2, 5 and 10 years were 69%, 55% and 42% respectively. The main cause of mortality was comorbidity and ECCC in the first two years and NS up to 12%.

Conclusions: comorbidity and CCSCC itself condition survival in the first 2 years, while NS, which develop in more than 17% of patients with CCSCC, are the main cause of death in 12.1% of cases.

### **1.4. Key words**

Head and neck cancer, second malignancies, recurrence, causes of mortality, survival.



## 2. INTRODUCCIÓN

El cáncer de cabeza y cuello comprende un grupo heterogéneo de tumores malignos en cuanto a localización, histología, estadio, factores de riesgo, tratamiento y pronóstico. Se trata de todos aquellos cánceres que se originan en cavidad oral, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe y laringe, en las cavidades de senos paranasales de la cara, en las glándulas salivales mayores o menores o las estructuras de la base del cráneo, incluidos los nervios craneales (1).

En conjunto supone el 5% de todos los tumores y constituye la sexta neoplasia con mayor incidencia en la población mundial (2). En todo el mundo se diagnostican unos 650.000 casos nuevos al año, en Europa unos 140.000 y en España unos 12.000 casos, con pequeñas variaciones según las áreas geográficas. La distribución por sexos es de 4:1 para varones, alcanzando en España un cociente 10:1 (3).

El tipo histológico dominante es el carcinoma epidermoide (CECC), que representa más del 95% de los cánceres que se originan en esta área (4).

Aunque es un tumor poco frecuente se trata de un problema de salud de primera magnitud, pues presenta factores etiológicos relacionados con hábitos tóxicos ambientales modificables, resultando imprescindible la prevención primaria. Los principales factores de riesgo son el tabaco y el consumo de alcohol, fundamentalmente para tumores de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe (5). El Virus del papiloma humano (VPH) se ha identificado como factor de riesgo para cáncer de cavidad oral y orofaringe, en pacientes más jóvenes, mujeres y sin hábitos tóxicos (6). La incidencia del cáncer de células escamosas VPH+ está aumentando en los países desarrollados (7) y se ha demostrado que tiene un mejor pronóstico con características clínicas, histopatológicas y genéticas distintas en comparación con los pacientes VPH- (8). El Virus de Epstein Barr (VEB) se ha relacionado con cáncer nasofaríngeo (9).

La sintomatología muy variada dependiendo de la localización: ulceración, sialorrea o dolor en cavidad oral; sangrado, obstrucción nasal o tumoración cervical en la nasofaringe; en orofaringe es frecuente la odinofagia, disfagia y otalgia; tumoración cuello, odinofagia, disfagia en hipofaringe; disfonía, afonía, dolor, disnea o estridor si se ve afectada la laringe (2).

## Introducción

La mayoría se presentan como tumores localmente avanzados (LA). Un 5% de los pacientes debutan con metástasis cervicales palpables como primera manifestación, hasta el 50% en el caso de tumores de nasofaringe e hipofaringe. Son raras manifestaciones derivadas de la presencia de metástasis a distancia al debut (1).

El estudio anatomopatológico (AP) inicial y las pruebas de imagen permitirán establecer el estadio al diagnóstico, un factor clave que define el pronóstico y fundamental para determinar el tratamiento adecuado en función de las guías clínicas específicas basadas en la evidencia. El sistema de estadiificación universal conocido como TNM es diferente según la localización del tumor primario y la relación del mismo con VPH o no (1).

En lo referente al tratamiento, en esta patología los pilares fundamentales son:

- Cirugía: curativa, de rescate en recaídas y persistencias tras QTRT.

- Radioterapia (RT): radical, en monoterapia o concomitancia con quimioterapia (QT), adyuvante tras cirugía con factores de riesgo en estudio AP, paliativa para control sintomático.

- Quimioterapia: de inducción en tumores voluminosos, concomitante con RT con intención radical o adyuvante, o tratamiento sistémico de enfermedad avanzada.

- Anticuerpos monoclonales: con RT en enfermedad LA, en combinación con QT o en monoterapia para enfermedad avanzada.

- Inmunoterapia: tratamiento sistémico en enfermedad recurrente no abordable con tratamiento radical y enfermedad metastásica (3).

A pesar de haber conseguido importantes mejoras en cuanto al tratamiento y control de la enfermedad locorregional, la supervivencia de los pacientes diagnosticados de CECC puede estar condicionada por las recidivas y la aparición de segundas neoplasias (SN). En concreto, la aparición de SN constituye una de las causas más importantes de fracaso en el tratamiento a partir del segundo año del diagnóstico y tratamiento del tumor inicial. Además, el riesgo de presentar SN se mantiene constante durante el tiempo de seguimiento (10). Varios estudios encontraron un 20-25% más de riesgo de muerte

## Introducción

para aquellos pacientes diagnosticados de CECC en comparación con la población general. Estas diferencias en la supervivencia se deben en gran parte al mayor riesgo de SN y sucesivas neoplasias malignas, la carga de comorbilidades asociadas al consumo de tabaco y alcohol en este tipo de pacientes y la morbilidad asociada a los tratamientos oncológicos utilizados (10).

La frecuencia de segundas neoplasias en CECC según las series varía entre 5% y un 19% (11). Se definen como SN sincrónicas si se diagnostica dentro de los 6 meses posteriores al carcinoma primario, o como metacrónicas si se diagnostica más de 6 meses después (12).

El tracto aerodigestivo superior es la región de riesgo más común para desarrollar SN, ya que la mucosa de esta zona está expuesta a carcinógenos ambientales similares y desencadena carcinogénesis en diferentes sitios. El pulmón, el esófago y el tracto urinarios son órganos que también se ven muy frecuentemente afectados por las segundas neoplasias (11, 13, 14, 15). Además algunos estudios han demostrado que los pacientes con carcinoma de laringe tienen una mayor incidencia de SN fuera del área de cabeza y cuello, mientras que los pacientes con cáncer oral tienen una mayor incidencia de SN dentro del área de la cabeza y el cuello (12).

El desarrollo de SN en el área de la cabeza y el cuello puede explicarse gracias al concepto de cancerización del campo, que ocurre debido a que todo el epitelio aerodigestivo ha estado expuesto a sustancias cancerígenas crónicas y, por lo tanto, está predispuesto a desarrollar múltiples lesiones premalignas y malignas. Los tumores no surgen como un tumor aislado sino que ocurren en un campo de células escamosas preneoplásicas que tienen una tendencia anaplásica (11, 12, 14, 16, 17, 18).

Aunque el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol se han reconocido como principales factores causales por la cancerización del campo, solo una pequeña proporción de fumadores y bebedores desarrollan SN. Esto sugiere que la susceptibilidad genética también desempeña un papel importante en la etiología del cáncer (19). Se ha demostrado que la alteración genética de p53 se correlaciona con el desarrollo de SN, por lo que la sobreexpresión de p53 en el cáncer primario o en el epitelio distante al tumor primario puede ser un marcador valioso para identificar individuos con alto riesgo de desarrollar SN

## Introducción

(20). Se ha visto que en tumores malignos humanos que implican mutaciones de p53 la expresión de p73 está aumentada, lo que indica que esta proteína también juega un papel en la reparación del ADN, regulación del ciclo celular y apoptosis, y por lo tanto influye en el desarrollo y progresión del tumor (21). Además se sabe que p21 está directamente regulado por p53 y se considera una de las moléculas efectoras más importantes y potentes de p53. La inactivación de p53 conducirá a niveles reducidos de p21 y esto se asocia significativamente con el riesgo de cáncer (22).

El estado del VPH también juega un papel importante en el desarrollo de SN ya que se ha informado que los pacientes con cáncer de orofaringe VPH+ tienen menor riesgo de aparición de SN respecto a los pacientes VPH-, sobre todo aquellos relacionados con el consumo de tabaco o alcohol (18).

El seguimiento en CECC se inicia tras completar el tratamiento oncológico, evaluando al paciente de forma regular en función del riesgo de recidiva y la toxicidad residual del tratamiento. Los objetivos más importantes del seguimiento en CECC son la detección precoz de recidivas, de SN y el manejo de las secuelas del tratamiento por su influencia en la calidad de vida del paciente (3).

Conocer las localizaciones más frecuentes de dichas SN y las principales causas de muerte podría permitir optimizar el seguimiento de dichos pacientes de forma que se consiguiera un beneficio en términos de incremento de la supervivencia global de estos pacientes.

### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

#### **3.1. Hipótesis principal**

Los pacientes con diagnóstico inicial de cáncer de cabeza y cuello tienen con frecuencia segundas neoplasias que condicionan su supervivencia.

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

1. Analizar la incidencia y localización de segundas neoplasias en pacientes con diagnóstico inicial de cáncer de cabeza y cuello.

#### **3.2. Objetivos secundarios**

1. Estudiar las características epidemiológicas al diagnóstico de CECC en nuestro área de estudio
2. Evaluar la incidencia y localización de recidivas, en pacientes con diagnóstico inicial de cáncer de cabeza y cuello.
3. Conocer las tasas de supervivencia a 2, 5 y 10 años de los pacientes con diagnóstico de CECC.
4. Analizar las causas de mortalidad en pacientes con CECC.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. Diseño

Es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo que pretende analizar las variables, principal y secundarias, en pacientes con diagnóstico de CECC valorados por un comité multidisciplinar (CMD).

### 4.2. Ámbito y lugar de estudio

Los datos se obtuvieron de la base de datos del servicio de Oncología Médica de un hospital terciario a partir de la base de datos de pacientes evaluados por el comité de tumores de cabeza y cuello.

### 4.3. Población de referencia y de estudio

Nuestra población de referencia es la del área II de salud de la Región de Murcia, que comprende aproximadamente 279.000 habitantes. El Hospital Universitario Santa Lucía cuenta con unas 650 camas y desde el año 2011 se aborda en él de forma integral (diagnóstico, tratamiento y seguimiento) la patología oncológica de cabeza y cuello.

En cuanto a la población de estudio, se han incluido todos los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello que hayan sido valorados por el CMD de tumores de cabeza y cuello del Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena entre el 1/01/2009 y el 31/12/2012. Cada paciente sólo ha sido incluido una vez, aunque haya sido valorado por el CMD en varias ocasiones como revisión del caso o por presentar una recaída o un segundo tumor primario.

### 4.4. Variables del estudio

#### 4.4.1. Variables principales

- Tasas de incidencia de segundas neoplasias a 2, 5 y 10 años.
- Localización de segundas neoplasias.

**4.4.2. Variables secundarias**

- Género
- Edad al diagnóstico
- ECOG
- Síntomas de presentación
- Comorbilidades
- Tabaquismo
- Hábito enólico
- Localización del tumor primario.
- Fecha de histología, de diagnóstico AP definitivo.
- TNM y estadio inicial.
- Tratamiento realizado.
- Fecha de recaída: expresada como día/mes/año la fecha en la que se diagnostica una recaída o la progresión de enfermedad tras tratamiento radical.
- Tipo de recaída: en función de la extensión de la recaída o progresión se clasifica en local, locorregional y metastásica.
- Fecha de progresión: expresada como día/mes/año la fecha en la que se diagnostica una progresión de la enfermedad tras tratamiento sin intención radical.
- Tipo de progresión: en función de la extensión de la progresión se clasifica como local, locorregional y metastásica.
- Fecha del segundo tumor primario: expresada como día/mes/año la fecha en la que se diagnostica un segundo tumor primario según resultados de anatomía patológica.
- Localización del segundo tumor primario.
- Fecha del tercer tumor primario: expresada como día/mes/año la fecha en la que se diagnostica un tercer tumor primario según resultados de anatomía patológica.

- Fecha del cuarto tumor primario: expresada como día/mes/año la fecha en la que se diagnostica un cuarto tumor primario según resultados de anatomía patológica.
- Fecha de último seguimiento del paciente: expresada como día/mes/año la fecha en la que el paciente ha sido visto por última vez por cualquier especialista.
- Seguimiento desde el diagnóstico: expresada como el número de meses de seguimiento desde el momento del diagnóstico.
- Intervalo libre de cáncer (de cualquier tipo): desde el primer tratamiento oncológico hasta la recaída (sea CECC o segundo primario) o último seguimiento o exitus por cualquier causa.
- Intervalo libre de cáncer de cabeza y cuello en último seguimiento (ILCECC): desde tratamiento oncológico del primario hasta la recaída. Si recaída es CECC y subsidiaria de tratamiento radical el ILCECC en último seguimiento será el intervalo libre de CECC desde última recaída con tratamiento radical hasta nueva recaída, exitus, fin de seguimiento o pérdida de seguimiento.
- Supervivencia en meses: expresado como el número de meses desde el momento del diagnóstico hasta la fecha actual en la que se está realizando el estudio, es decir, marzo de 2023.
- Supervivencia a 2, 5 y 10 años.
- Fecha éxitus: fecha de fallecimiento del paciente expresada como día/mes/año.

- Causa de éxitus, causa de fallecimiento del paciente definiendo si:
  - Mortalidad por segundos primarios.
  - Mortalidad por CECC: la causa del fallecimiento es CECC.
  - Mortalidad por el tratamiento: toxicidad por QT y/o RT.
  - Mortalidad por otras causas: cardiovasculares, infecciosas u otras.
- Estado actual del paciente, especificando si se encuentra libre de enfermedad, con enfermedad estable o con progresión de la enfermedad.

#### **4.5. Criterios de inclusión y exclusión**

##### **4.5.1. Criterios de inclusión**

Todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello que hayan sido valorados por el CMD de tumores de cabeza y cuello del Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena entre el 1/01/2009 y el 31/12/2012.

##### **4.5.2. Criterios de exclusión**

- Pacientes con diagnóstico de CECC fuera del período descrito.
- Pacientes valorados por CMD de tumores de cabeza y cuello con histología no epidermoide, casos consulta de otros centros y pacientes que tras diagnóstico inicial en nuestro centro no realicen tratamiento en él.

#### **4.6. Análisis estadístico**

La estadística descriptiva se ha realizado mediante el software Jamovi (<https://www.jamovi.org>) y de RStudio (<http://www.r-project.org>) mediante cálculo de porcentaje e intervalos de confianza en las variables cualitativas, y de medias, mediana, rango y desviación estándar en las cualitativas.

#### 4.7. Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena el 10 de febrero de 2023. Se solicitó exención del consentimiento informado dado que se trata de un trabajo fin de grado que conlleva un estudio observacional retrospectivo sin intervención sobre los pacientes, con nulo riesgo para ellos. Además abarca un período de tiempo muy largo y la mayoría de los sujetos a incluir han fallecido por lo que resulta prácticamente imposible recoger los consentimientos informados. No obstante los datos son anonimizados de forma que se garantiza la confidencialidad de los datos de carácter personal, ya que la información se obtendrá a partir de la actualización de una base de datos creada para un trabajo de investigación realizado en el año 2012 que incluye a todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello que hayan sido valorados por el CMD de tumores de cabeza y cuello entre el 1/01/2009 y el 31/12/2012.

## 5. RESULTADOS

En el comité de tumores de cabeza y cuello del HUSL de Cartagena se valoraron, entre 2009 y 2012, 208 pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide. Una vez comprobados los criterios de inclusión y criterios de exclusión, se han incluido para su análisis 206 pacientes en nuestro estudio.

### 5.1. Características demográficas de nuestra población

#### 5.1.1. Edad

La muestra estudiada presenta una mediana de 64 años, con una edad mínima de 28 años y una edad máxima de 98 años.

#### 5.1.2. Género

En la muestra analizada se obtuvo un total de 164 varones que representan el 80% de la población a estudio, y 42 mujeres que correspondían al 20% de nuestros pacientes.

### 5.2. Características clínico-epidemiológicas de la muestra

#### 5.2.1. ECOG de los pacientes de la muestra

Tal como se observa en la tabla 1, la mayoría de los pacientes presentaba un ECOG 1 al diagnóstico (50%) y no se encontró ningún paciente con ECOG 3 y ECOG 4.

#### 5.2.2. Hábitos tóxicos

Fueron hábitos tóxicos frecuentes en esta muestra el tabaco, el 64.6% eran fumadores, y el alcohol, con un 57.8% de pacientes que consumía alcohol. La tabla 2 refleja el grado de exposición.

### 5.2.3. Comorbilidades

Se observó que el 47.2% de la muestra no presentaba ningún tipo de comorbilidad y en el resto la patología más frecuentemente encontrada fueron los factores de riesgo cardiovascular. Se puede consultar la frecuencia de comorbilidades en la tabla 3.

## 5.3. Tumor primario de cabeza y cuello

### 5.3.1. Localización del tumor primario de los pacientes de la muestra

En el gráfico 1 se muestra distribución por sectores de las diferentes localizaciones del tumor primario de cabeza y cuello encontradas en estos pacientes. El tumor primario más frecuentemente diagnosticado fue el de glotis (31%), seguido por el de cavidad oral (23%) y, el de orofaringe (16%).

### 5.3.2. Estadio del tumor primario al diagnóstico

La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados en un estadio I (29.6%) o un estadio IVA (33%). Estadios avanzados como el IVB y el IVC presentaban una baja frecuencia en nuestra muestra, tal como se observa en tabla 4.

### 5.3.3. Clínica de debut del tumor primario

El síntoma de debut más frecuentemente encontrado en la muestra fue la disfonía (34.5%), seguido por la odinodisfagia (17%), la ulceración (16%) y, por último, la tumoración (14.6%). Otros síntomas y su frecuencia se pueden observar en el gráfico 2.

#### *5.3.4.Recaída o progresión del tumor primario*

En la población a estudio 54 pacientes (26.2%) sufrieron recaída o progresión del tumor primario, mientras que el 73.8% no han mostrado recidiva. El tipo de recaída más frecuentemente encontrado en la muestra fue la recaída locorregional (27.3%) y en cuanto a la progresión, la metastásica fue la más frecuente (20%). Las demás formas de recaída y progresión quedan recogidas en la tabla 5 con sus respectivos porcentajes de frecuencia.

#### *5.3.5.Seguimiento de los pacientes de la muestra, intervalo libre de cáncer e intervalo de supervivencia*

La mediana de seguimiento desde el diagnóstico, ha sido de 85 meses (DE 56.7) con un rango entre 0 y 165 meses.

La mediana del intervalo libre de cáncer fue de 101 meses (DE 53.1), con un rango entre 0 y 164 meses.

La mediana del intervalo libre de cáncer de cabeza y cuello encontrada, desde diagnóstico de primario hasta recaída, ha sido de 106 meses (DE 52.8), con un rango entre 0 y 164 meses.

La mediana de supervivencia fue de 86 meses (DE 59.1), con un rango entre 0 y 170 meses.

#### 5.4. Segundo tumor primario en los pacientes de la muestra

##### 5.4.1. Localización del segundo tumor primario

La neoplasia de pulmón fue la SN más frecuentemente encontrada en la población a estudio, representando el 53% del total de los segundos primarios en nuestra muestra. Las segundas en frecuencia fueron las neoplasias de cabeza y cuello (18%) con predominio de la cavidad oral en un 8.8%, seguidas por las de próstata en un 9% y, por último, el cáncer colorrectal hasta un 6%. Las demás neoplasias se han encontrado con poca frecuencia en nuestros pacientes y aparecen en el gráfico 3 con sus respectivos porcentajes de frecuencia.

##### 5.4.2. Frecuencia de los segundos tumores primarios y de las recaídas o progresiones.

Respecto a las tasas de segundas neoplasias primarias y de recidiva o progresión, se encontró que un 17.3% desarrolló una SN. En los dos primeros años desde el diagnóstico desarrollaron una SN y recidiva o progresión un 2.9% y 21.8% respectivamente; en el periodo desde los 2 años hasta los 5 años el 5.5% y 4.3% respectivamente; y entre el 5º y 10º año un 8.9% y 1.2% respectivamente. Por tanto, la recidiva o progresión fue mayor en los dos primeros años de seguimiento, y las SN se encontraron con más frecuencia a partir de los 5 años de seguimiento, lo que se puede observar en el gráfico 4.

##### 5.4.3. Histología de los segundos tumores primarios

El cáncer de pulmón ha sido la SN más frecuentemente encontrada en nuestra muestra. Dentro de este tipo de neoplasia, el tipo histológico más frecuente fue el epidermoide (20.6%), seguido por el adenocarcinoma (17.6%).

Respecto a las neoplasias de cabeza y cuello, también la estirpe epidermoide era la más frecuentemente encontrada.

Las terceras neoplasias en frecuencia fueron las de próstata, tipo adenocarcinoma.

Los demás tipos histológicos se encuentran recogidos en la tabla 6 con sus respectivos porcentajes de frecuencia.

## 5.5. Mortalidad en los pacientes de la muestra

### 5.5.1. Tasa de supervivencia a los 2, 5 y 10 años de los pacientes de la muestra

Las tasas de supervivencia encontradas en la muestra fueron de 69% a los 2 años, 55% a los 5 años y 42% a los 10 años, reflejadas en el gráfico 5.

### 5.5.2. Causas de exitus

La causa de mortalidad más frecuente fue la no relacionada con el tumor ni toxicidad por tratamiento (33%), seguido de la relacionada con cáncer de cabeza y cuello (20%), más frecuente los 2 primeros años de seguimiento, y de la tumoral junto con otra causa (19%). La segunda o sucesiva neoplasia fue la causa de exitus en un 12%, más llamativa a partir de los 8 años de seguimiento. En el gráfico 6 se encuentran recogidas las diferentes causas de mortalidad y sus respectivos porcentajes encontrados en nuestra población.

## 6. DISCUSIÓN

### 6.1. Discusión respecto al análisis descriptivo de las características demográficas de nuestra población

La mediana de edad de los pacientes de nuestro estudio se situó en los 64 años, con una edad mínima de 28 años y una edad máxima de 98 años. Esta mediana de edad es similar a la encontrada en los datos publicados en la literatura, que refieren una mayor incidencia de cáncer de cabeza y cuello entre la 5ª y 6ª década de la vida (2,3,5,6,26).

Respecto al género, la distribución fue de 164 varones (80%) y 42 mujeres (20%), obteniendo un ratio de 3.9:1, concordante con la literatura encontrada, que indica un relación de 4:1 para los varones, aunque pueden haber variaciones según áreas geográficas (2,3,5,6,26).

### 6.2. Discusión respecto al análisis descriptivo de las características clínico-epidemiológicas de la muestra

La valoración del estado general de los pacientes de la muestra al diagnóstico se realizó con la escala ECOG. El estudio observacional de Corrêa reconoce a un peor ECOG como un factor predictor independiente de menor supervivencia y concluyéndose que en función de éste deben plantearse opciones terapéuticas específicas (23). Además en el estudio de Chalker se ha encontrado una menor respuesta al tratamiento y una mayor tasa de hospitalizaciones no programadas en pacientes con un ECOG mayor de 2 (24). En nuestra población encontramos que el 40.8% de los pacientes ha presentado un ECOG 0 y el 50% un ECOG 1. Esto nos indica que casi la totalidad de nuestros pacientes son ambulatorios, activos sin restricciones o con restricciones de la actividad física intensa, pero son capaces de realizar trabajo de tipo sedentario. Por tanto, llegamos a la conclusión de que la mayoría de la muestra no ha presentado este factor de mal pronóstico.

Respecto a los hábitos tóxicos que presentan nuestros pacientes, recogimos datos sobre el hábito tabáquico y enólico, encontrando que el 64.6% son fumadores, el 16.5% exfumadores y el 57.8% consume alcohol. Estudios como el de Spitz (5), Tachezy (6), Du (25) y Johnson (26) nos dicen que los principales factores etiológicos ambientales modificables relacionados con el cáncer de cabeza y cuello son el tabaco y el consumo de alcohol. Debido a la elevada prevalencia de estos dos factores de riesgo en nuestra población podríamos decir que estos datos coinciden con la información encontrada en la literatura.

La presencia de comorbilidad cuantificada con distintos índices, se ha mostrado como un factor de mal pronóstico en supervivencia en CECC. De hecho a esta en otros trabajos se le atribuye hasta un 20% de mortalidad no específica por cáncer (27). En nuestro caso un mayor número de comorbilidades se puede asociar a una menor supervivencia, datos similares a los de Piccirillo (28) que en su estudio prospectivo encuentra que la comorbilidad es una variable predictiva e independiente de supervivencia a 2 años.

### **6.3. Discusión respecto al análisis descriptivo del tumor primario de cabeza y cuello que presentan los pacientes de la muestra**

Respecto a la localización del tumor primario, en nuestra muestra el 31% estaba localizado en la glotis, el 23% en la cavidad oral y el 16% en la orofaringe, siendo estas tres las localizaciones más frecuentemente encontradas. Estos porcentajes son parecidos a los encontrados en el estudio de Sung (29), artículo en el que se examina la carga de cáncer en todo el mundo en 2020 según las estimaciones de incidencia y mortalidad por cáncer de GLOBOCAN producidas por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer.

En cuanto al estadio del tumor primario, Granell Navarro y Puig Rullán (30) realizaron un estudio longitudinal y prospectivo para determinar la incidencia del cáncer de cabeza y cuello en la población atendida en su hospital en un período de dos años, encontrado que entre los tumores supraglóticos y los de hipofaringe el 100% fueron clasificados como estadios avanzados (IV), los glóticos fueron más frecuentemente clasificados como estadio I, mientras que en los de cavidad oral y orofaringe la distribución fue más heterogénea. Además todos los tumores de cabeza y cuello no tenían metástasis a distancia al diagnóstico. Estos datos coinciden con los de nuestra muestra, ya que los estadios más frecuentemente encontrados han sido el estadio IVA (33%) y el estadio I (29.6%), siendo menos comunes los demás estadios y poco frecuente la presencia de metástasis en nuestra muestra. La elevada frecuencia de estadios I en nuestro estudio se puede justificar por el predominio de tumores de localización glótica, que se suelen diagnosticar en este estadio inicial dada la clínica que presentan, frente a los de otras localizaciones que se detectan en estadios más avanzados.

La sintomatología depende fundamentalmente de la localización del tumor primario. El síntoma de debut más frecuentemente encontrado en la muestra es la disfonía (34.5%), ya que la localización más frecuente encontrada ha sido la glotis, seguido por la odinodisfagia (17%), por la ulceración (16%) y, por último, la tumoración (14.6%). Por tanto, podemos decir que la clínica presentada por los paciente corresponde con los datos de incidencia de localización del tumor primario.

En cuanto a la recaída del tumor primario, la locorregional (27.3%) ha sido la más frecuente, seguida de la metastásica (23.6%). Además la mediana del intervalo libre de cáncer de cabeza y cuello encontrada ha sido de 106 meses (DE 52.8). En la literatura encontramos que el porcentaje de recaída locorregional se sitúa alrededor del 40-50%, mientras que la metastásica alrededor del 20-30% (31,32,33). Nuestras cifras son similares a las publicadas, con predominio de recaída locorregional frente a la metastásica.

Respecto a la progresión, el tipo más frecuente encontrado en nuestra muestra ha sido la metastásica (20%), seguido de la locorregional (12.7%). En la literatura generalmente se describe predominio de la progresión locorregional, que se sitúa entre el 21 y 36% (34) frente a la metastásica, pudiendo producirse ésta última en el 15% de los casos a lo largo de la evolución de la enfermedad y generalmente con mayor frecuencia en los dos primeros años. En nuestro trabajo destaca el elevado porcentaje de progresiones metastásicas, probablemente por el predominio de estadios IV, estadios más avanzados al diagnóstico en nuestra serie que en otras publicaciones.

#### **6.4. Discusión respecto al análisis descriptivo del segundo tumor primario que presentan los pacientes de la muestra**

El 17.3% de los pacientes de la muestra desarrollaron SN, siendo la neoplasia de pulmón la más frecuente (53%), seguida por las neoplasias de cabeza y cuello (18%), por las de próstata (9%) y, por último, por el cáncer colorrectal (6%).

En el estudio de Luo X (13) el esófago fue la lesión más predominante, seguido por la región de cabeza y cuello (20,5 %) y por el pulmón (17,8 %). En cambio, en el estudio de Chen J-H (15) el pulmón fue la localización más común (31%), seguido de la cavidad oral (17%).

Además en su estudio Birkeland (17) encontró que los tumores primarios laríngeos e hipofaríngeos tenían una tasa significativamente más alta de segundas neoplasias pulmonares que otros CECC, y que los hipofaríngeos tenían una tasa más alta de segundas neoplasias esofágicas, llegando a la conclusión de que la distribución de las segundas neoplasias es muy variable y depende del subsitio tumoral índice.

En la literatura encontramos resultados muy variables en cuanto a la frecuencia de las localizaciones del segundo tumor primario pero lo que si parece claro es que tal como destacó el estudio de Haremza (35) el alcohol y el tabaquismo son factores de riesgo importantes tanto para el desarrollo de cáncer de cabeza y cuello como de segundos tumores primarios.

#### **6.5. Discusión respecto al análisis descriptivo de la mortalidad de los pacientes de la muestra**

En el estudio realizado por Lop (10), se encontró que la causa de muerte más frecuente después de 3,5 años de seguimiento fue un nuevo tumor maligno, lo que resultó en una tasa de muerte anual del 2,3% por año, y que además hubo una tasa de mortalidad no relacionada con el cáncer del 1,6 % por año.

Por otro lado, en el estudio de Rose (36) informaron que la mortalidad asociada con el cáncer de cabeza y cuello ocurrió predominantemente durante los primeros 3 años después del tratamiento, mientras que a partir de ese periodo de tiempo la mortalidad estaba más relacionada con segundas neoplasias malignas y causas no cancerosa. Además encontraron que las causas más frecuentes de mortalidad no oncológica en estos pacientes fueron las enfermedades cardiovasculares, las patologías respiratorias crónicas y los accidentes cerebrovasculares.

En nuestro caso, las tasas de supervivencia encontradas en la muestra fueron de 69% a los 2 años, 55% a los 5 años y 42% a los 10 años. Además, la causa de mortalidad más frecuente fue la no relacionada con el tumor ni toxicidad por tratamiento (33%), seguido de la relacionada con cáncer de cabeza y cuello (20%), más frecuente los 2 primeros años de seguimiento, y de la tumoral junto con otra causa (19%). La segunda o sucesiva neoplasia fue la causa de exitus en un 12%, más llamativa a partir de los 8 años de seguimiento. Se encontró que las tasas de recidiva o progresión, fueron mayores en los dos primeros años de seguimiento, y las segundas neoplasias, más frecuentes a partir de los 5 años.

Por tanto, podemos decir que los datos obtenidos en nuestro estudio confirman lo que dice la literatura ya que en los primeros años la muerte está relacionada con el tumor primario mientras que conforme va pasando el periodo de seguimiento parece estar más relacionada con las segundas neoplasias. Por otro lado, hay que tener en cuenta que un elevado porcentaje de nuestros pacientes murieron por causas no relacionadas con el tumor ni toxicidad por tratamiento, probablemente porque la muestra incluida presenta un elevado porcentaje de comorbilidad.

## 7. CONCLUSIONES

1. Las segundas neoplasias más frecuentes en pacientes con CECC en nuestro área son la neoplasia de pulmón, seguida en frecuencia por la de cabeza y cuello, próstata y, por último, el cáncer colorrectal.
2. La población atendida en nuestro área presenta características demográficas y clínico-epidemiológicas similares a las de otras series publicadas, encontrando una elevada proporción de fumadores y bebedores y casi la totalidad de pacientes ambulatorios.
3. En los pacientes con diagnóstico inicial de CECC en nuestro área las recidivas fueron más frecuentes en los 2 primeros años de seguimiento, con predominio de recaída locorregional y de progresión metastásica.
4. La tasas de supervivencia en pacientes con CECC se sitúan en 69%, 55% y 42% a 2 años, 5 años y 10 años respectivamente.
5. La mortalidad relacionada con CECC fue más frecuente en los 2 primeros años de seguimiento. Las SN constituyen la principal causa de muerte a partir de los 8 años de seguimiento.

## 8. ANEXO



### DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D<sup>ª</sup> Laly Gómez Sannicolás, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sta. M<sup>ª</sup> del Rosell, Áreas II y VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud

#### CERTIFICA QUE,

1º El CEI este CEI en reunión celebrada el 31/01/23 ha evaluado la propuesta del Promotor/investigador referida al estudio:

Tipo de estudio:

Cod. Protocolo	Nº EudraCT
<b>No consta</b>	No procede
<b>Evolución del cáncer de cabeza y cuello: segundas neoplasias y supervivencia.</b>	
Protocolo	<b>Vs.1 enero 2023</b>
HIP	--
Promotor:	--

Evaluando los aspectos del estudio requeridos por la legislación vigente:

- La realización del estudio en el Área II/VIII de salud es pertinente.
- El estudio cumple con los requisitos reglamentarios correspondientes al tipo de estudio.
- El diseño del estudio es adecuado para obtener las conclusiones objetivo del mismo.
- Los criterios de selección y retirada de los sujetos están indicados y son adecuados.
- Requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación a los objetivos del estudio y justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad de los investigadores y los medios disponibles apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiera con el respeto a los postulados éticos.

En base a lo expuesto este comité emite el siguiente dictamen:

<p><b>INFORME FAVORABLE</b></p> <p>Investigador y Centros:  <b>D<sup>ª</sup> Laura Pirola, Estudiante UCAM</b></p>
--

Lo que firmo en Cartagena, 10 de febrero de 2023.

Fdo.: D<sup>ª</sup> Laly Gómez Sannicolás



**1º** Tras revisar y evaluar sujetos a las medidas de prevención ante la Covid-19, se decidió emitir el informe correspondiente al proyecto de Investigación anteriormente referido.

**2º** El CEI de las Áreas II y VIII tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)

**4º** La composición actual del CEIC que ha evaluado la propuesta fue la siguiente:

Presidente: Secretaria: Vocales:	D. A. Javier Trujillo Santos D <sup>a</sup> Laly Gómez Sannicolás, D. José M. Bueno Ortiz, D. Francisco Sánchez Rodríguez D. Blas García Rojo D. Federico Soria Arcos D <sup>a</sup> M <sup>a</sup> Teresa Roldán Chicano D <sup>a</sup> Ruth L. Manrique Medina D. Carlos F. Fernández Ferrer D. Luis Escondrillas Gómez D. Manuel Jesús Cuenca Burgos D. Carlos F. Fernández Ferrez	Médico Adjunto Medicina Interna/Infecciosa. Secretaria Unidad Investigación. Médico Adjunto Centro de Salud de Fuente Álamo. Responsable Farmacia, adscrito a la GAP Área II. Médico Adjunto Servicio Anestesiología y Reanimación. Médico Adjunto Servicio Cardiología. Enfermera Diplomada. Médico Adjunto Gerencia A. Primaria. Técnico de Salud Licenciado en Derecho Responsable Farmacia del HGUSL Médico adjunto S <sup>o</sup> Pediatría, Vocal C. Bioética, Hospital HULAMM. Ldo. en Derecho.
--	--	--

**\* En el caso de que se evaluara algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.**

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Oncología clínica. (Edición 6th). Elsevier Limited (UK); 2017.
2. Ventura. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica - SEOM: Sociedad Espa [Internet]. [seom.org](http://seom.org).
3. Cruz Hernández JJ. 2011. Cáncer de cabeza y cuello. Madrid: Arán Ediciones.
4. Goldman L. Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna. (Edición 26th). Elsevier Limited (UK); 2021.
5. Spitz MR. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol* 1994; 21:281.
6. Tachezy R et al. Demographic and risk factors in patients with head and neck tumors. *J Med Virol* 2009; 81 (5): 878-87.
7. Xu CC, Biron VL, Puttagunta L, Seikaly H. HPV status and second primary tumours in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2013;42(1):36.
8. Andersen L, Jakobsen KK, Carlander A-LF, Garset-Zamani M, Friberg J, Kiss K, et al. The incidence, survival, and HPV impact of second primary cancer following primary oropharyngeal squamous cell carcinoma: A 20-year retrospective and population-based study. *Viruses* [Internet]. 2022;15(1):34.
9. Cruz I et al. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinomas, premalignant lesions and normal mucosa, a study using the polymerase chain reaction. *Oral Oncol* 1997; 33:182.
10. Lop J, Venegas MDP, Pujol A, Sauter B, Vásquez R, Casasayas M, et al. Causes of long-term mortality in patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 2022;279(7):3657–64.
11. Bugter O, van Iwaarden DLP, Dronkers EAC, de Herdt MJ, Wieringa MH, Verduijn GM, Mureau MAM, Ten Hove I, van Meerten E, Hardillo JA, Baatenburg de Jong RJ. Survival of patients with head and neck cancer with metachronous multiple primary tumors is surprisingly favorable. *Head Neck*. 2019 Jun;41(6):1648-1655.
12. Kuhlin B, Kramer B, Nefas V, Rotter N, Aderhold C. Indicators for secondary carcinoma in head and neck cancer patients following curative therapy: A retrospective clinical study. *Mol Clin Oncol*. 2020;12(5):403–10
13. Luo X, Huang X, Liu S, Wang X, Luo J, Xiao J, et al. Evaluation of the prevalence of metachronous second primary malignancies in hypopharyngeal carcinoma and their effect on outcomes. *Cancer Med* [Internet]. 2022;11(4):1059–67.

14. Wang S-W, Chan L-P, Wang L-F, Wu C-W, Lin S-H, Huang T-Y, 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* [Internet]. 2022;17(2):e0263773.
15. Chen J-H, Yen Y-C, Chen T-M, Yuan KS-P, Lee F-P, Lin K-C, et al. Survival prognostic factors for metachronous second primary head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Med* [Internet]. 2017;6(1):142–53.
16. Chen J, Shen C, Hu C, Wang C, Zhu Y, Lu X. Long-term treatment results and prognostic factors of synchronous and metachronous squamous cell carcinoma of head and neck and esophagus. *Transl Cancer Res*. 2020;9(1):240–8.
17. Birkeland AC, Rosko AJ, Chinn SB, Prince ME, Sun GH, Spector ME. Prevalence and outcomes of head and neck versus non-head and neck second primary malignancies in head and neck squamous cell carcinoma: An analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* [Internet]. 2016;78(2):61–9.
18. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Suárez C, Nixon IJ, 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.
19. Bukovszky B, Fodor J, Székely G, Kocsis SZ, Oberna F, Major T, et al. Mutagen sensitivity and risk of second cancer in younger adults with head and neck squamous cell cancer: 15-year results. *Strahlenther Onkol* [Internet]. 2022;198(9):820–7.
20. Li F, Sturgis EM, Chen X, Zafereo ME, Wei Q, Li G. Association of p53 codon 72 polymorphism with risk of second primary malignancy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* [Internet]. 2010;116(10):2350-9.
21. Zhang Y, Sturgis EM, Huang Z, Zafereo ME, Wei Q, Li G. Genetic variants of the p53 and p73 genes jointly increase risk of second primary malignancies in patients after index squamous cell carcinoma of the head and neck: P53andp73Polymorphisms and SPM. *Cancer* [Internet]. 2012;118(2):485–92.
22. Lei D, Sturgis EM, Liu Z, Zafereo ME, Wei Q, Li G. Genetic polymorphisms of p21 and risk of second primary malignancy in patients with index squamous cell carcinoma of the head and neck. *Carcinogenesis* [Internet]. 2010;31(2):222–7.
23. Corrêa GT;Bandeira GA;Cavalcanti BG;Santos FB;Rodrigues Neto JF;Guimarães AL;Haikal DS;De Paula AM; Analysis of ECOG performance status in head and neck squamous cell carcinoma patients: Association with sociodemographical and clinical factors, and overall survival [Internet]. U.S. National Library of Medicine. 2012;20(11):2679-85.

24. Chalker C, Voutsinas JM, Wu QV, Santana-Davila R, Hwang V, Baik CS, et al. Performance status (PS) as a predictor of poor response to immune checkpoint inhibitors (ICI) in recurrent/metastatic head and neck cancer (RMHNSCC) patients [Internet]. U.S. National Library of Medicine. 2022;11(22):4104-4111.
25. Du E; Mazul AL; Farquhar D; Brennan P; Anantharaman D; Abedi-Ardekani B; Weissler MC; Hayes DN; Olshan AF; Zevallos JP; Long-term survival in head and neck cancer: Impact of site, stage, smoking, and human papillomavirus status [Internet]. U.S. National Library of Medicine. 2019;129(11):2506-2513.
26. Johnson DE; Burtneess B; Leemans CR; Lui VWY; Bauman JE; Grandis JR; Head and neck squamous cell carcinoma [Internet]. U.S. National Library of Medicine. 2020; 6(1): 92.
27. Hall Sf et al. The impact of comorbidity on the survival of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2000; 22:317-22
28. Piccirillo JF et al. Prognostic Importance of comorbidity in a Hospital-based cancer registry. *JAMA*. 2004;291(20):2441-2447.
29. Sung H; Ferlay J; Siegel RL; Laversanne M; Soerjomataram I; Jemal A; Bray F; Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [Internet]. U.S. National Library of Medicine. 2021;71(3):209-249.
30. Granell Navarro J, Puig Rullán A. Registro de Cáncer de Cabeza y cuello: Estudio prospectivo de incidencia a dos años [Internet]. Alpe Editores, S.A; 2004.
31. Ionna F, Bossi P, Guida A, Alberti A, Muto P, Salzano G, et al. Recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: A big and intriguing challenge which may be resolved by integrated treatments combining Locoregional and systemic therapies [Internet]. U.S. National Library of Medicine. 2021;13(10):2371.
32. Pignon JP; le Maître A; Maillard E; Bourhis J; Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (Mach-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients [Internet]. U.S. National Library of Medicine. 2009;92(1):4-14.
33. Muzaffar J, Bari S, Kirtane K, Chung CH. Recent advances and future directions in clinical management of head and neck squamous cell carcinoma [Internet]. U.S. National Library of Medicine. 2021;13(2): 338
34. Corry J, Peters LJ, Rischin D. Impact of center size and experience on outcomes in head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(2):138-40.
35. Haremza C, Baert M, Pascual C, Biet-Hornstein A, Page C. Head and neck squamous cell carcinoma and metachronous second primaries. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* [Internet]. 2019;136(5):367–72.

36. Rose BS;Jeong JH;Nath SK;Lu SM;Mell LK; Population-based study of competing mortality in head and neck cancer [Internet]. U.S. National Library of Medicine.2011;29(26):3503-9.

## 10. TABLAS

Tabla 1. ECOG de los pacientes de la muestra.

ECOG	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	84	40.8%
1	103	50.0%
2	19	9.2%

Tabla 2. Hábitos tóxicos (alcohol y tabaco) de los pacientes de la muestra.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>TABAQUISMO (cigarrillos diarios)</b>		
No tabaquismo	39	18.9%
< 10 cigarrillos	3	1.5%
11 - 20 cigarrillos	18	8.7%
21 - 40 cigarrillos	23	11.2%
> 40 cigarrillos	89	43.2%
Exfumador	34	16.5%
<b>ENOLISMO</b>		
No enolismo	84	40.8%
Leve (<20g/día)	44	21.4%
Moderado (30-60g/día)	44	21.4%
Grave (>60g/día)	31	15 %
Exenolismo	3	1.5%

Tabla 3. Comorbilidades de los pacientes de la muestra.

COMORBILIDADES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Ninguna	97	47.2%
FR Cardiovascular (HTA, DM, dislipemia)	56	27.2%
Pulmonar	11	5.3%
Cardiovascular	13	6.3%
Hepática y renal	2	0.9%
Resto	27	13.1%

Tabla 4. Estadio del tumor primario al diagnóstico.

ESTADIO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
I	61	29.6%
II	26	12.6%
III	30	14.6%
IVA	68	33 %
IVB	8	3.9%
IVC	10	4.9%

Tabla 5. Tipos de recaída y progresión en los pacientes de la muestra.

TIPO DE RECAÍDA/ PROGRESIÓN	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Recaída local	8	14.5%
Recaída locorregional	15	27.3%
Recaída metastásica	13	23.6%
Progresión local	1	1.8%
Progresión locorregional	7	12.7%
Progresión metastásica	11	20,0 %

*Tabla 6. Histología del segundo tumor primario de los pacientes de la muestra.*

Cáncer	Número	Porcentaje
<b>Pulmón</b>		
Epidermoide	7	20.6%
Adenocarcinoma	6	17.6%
Microcítico	3	8.8%
Indiferenciados de células grandes	2	5.9%
<b>Cabeza y cuello</b>		
Cavidad oral	3	8.8%
Supraglotis	2	5.9%
Glottis	1	2.9%
Adenocarcinoma de próstata	3	8.8%
Adenocarcinoma de páncreas	1	2.9%
Adenocarcinoma de recto	1	2.9%
Adenocarcinoma de colon	1	2.9%
GIST gástrico	1	2.9%
Urotelial de vejiga	1	2.9%
Hepatocarcinoma	1	2.9%
Epidermoide de esófago	1	2.9%

### 11. GRÁFICOS

Gráfico 1. Localización del tumor primario de los pacientes de la muestra.

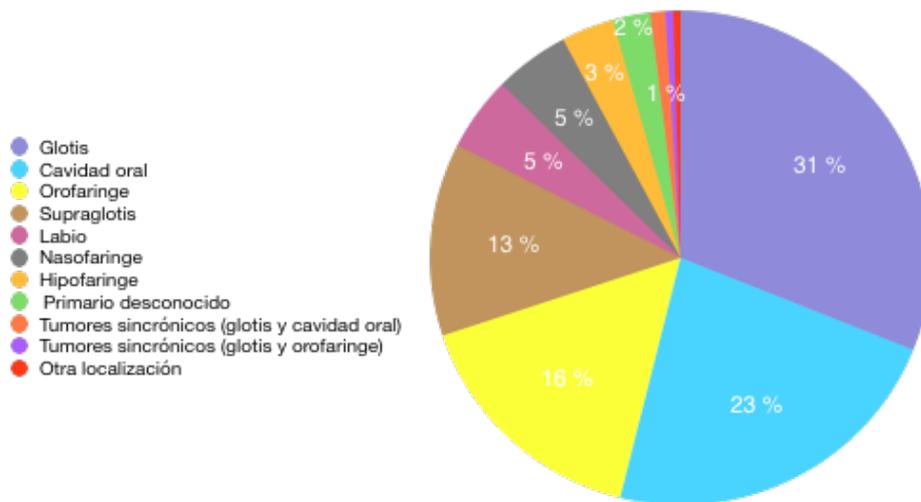
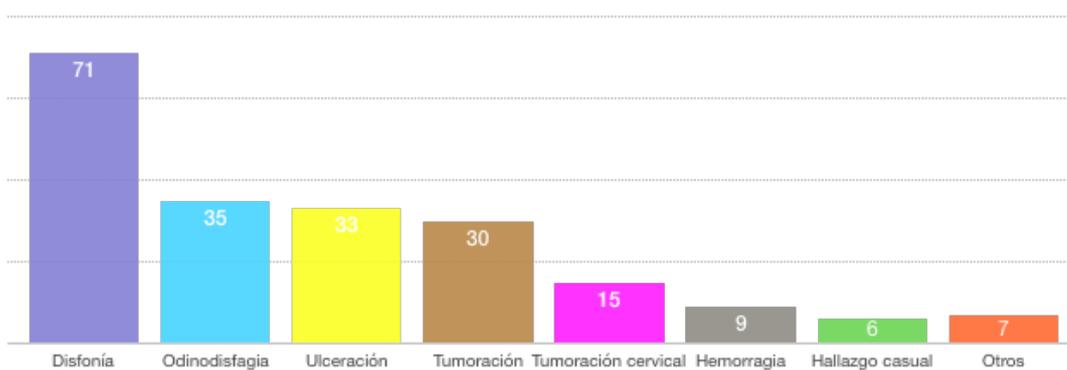


Gráfico 2. Clínica de debut del tumor primario.



Gráficos

Gráfico 3. Localización del segundo tumor primario de los pacientes de la muestra.

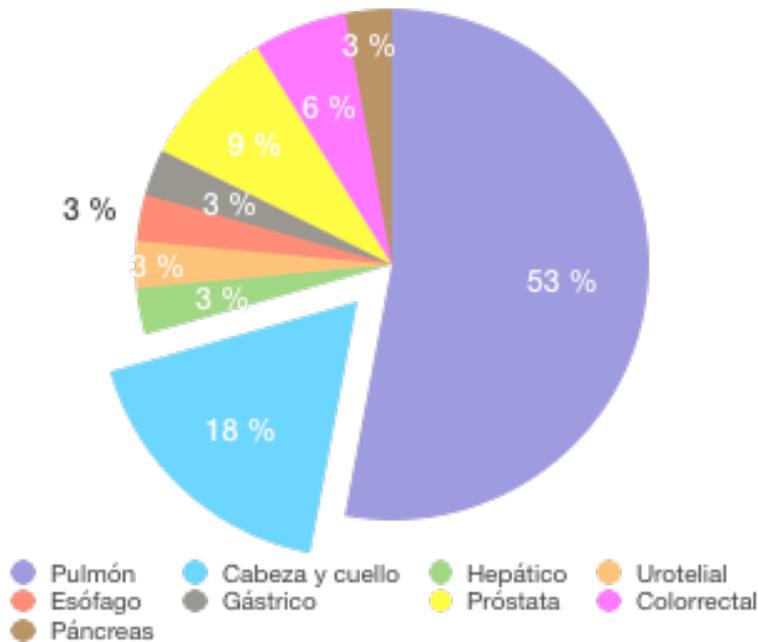
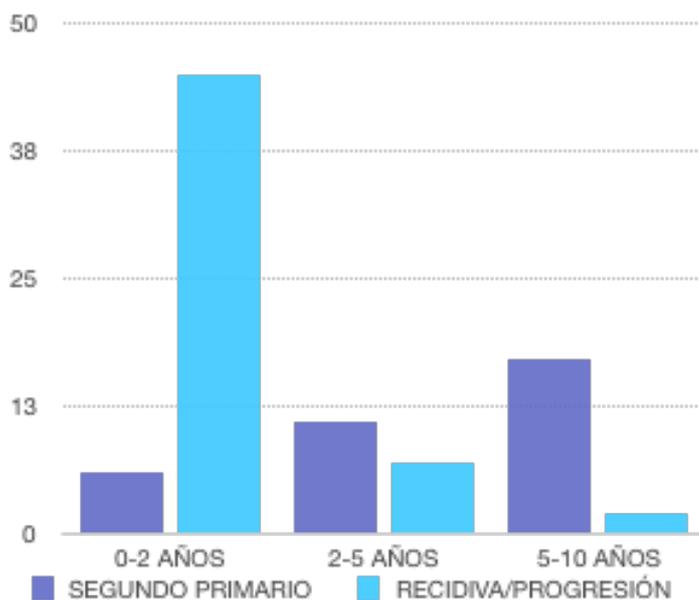


Gráfico 4. Frecuencia de segundo tumor primario y recidiva o progresión a los 2, 5 y 10 años.



Gráficos

Gráfico 5. Tasa de supervivencia a los 2, 5 y 10 años de los pacientes de la muestra.

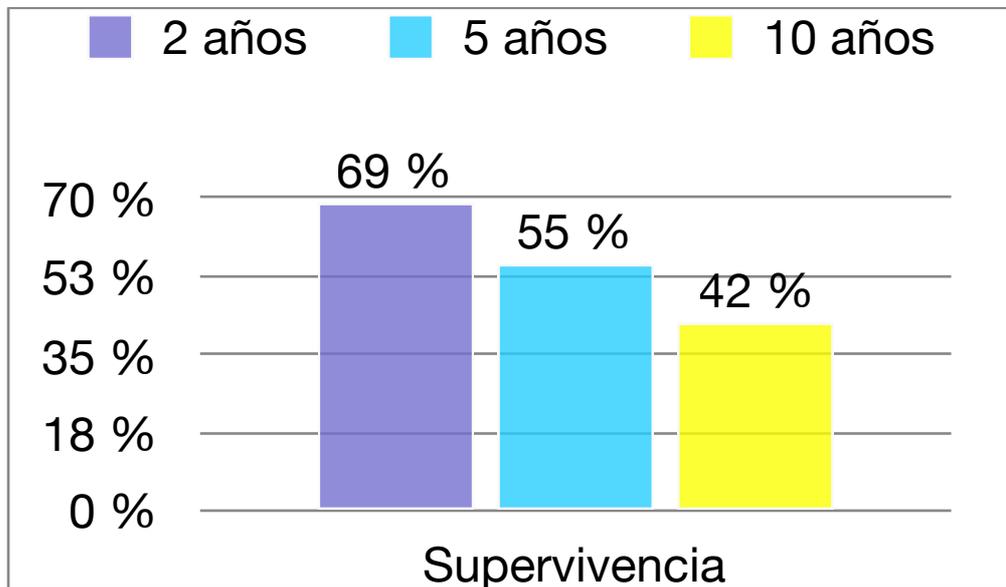


Gráfico 6. Causas de exitus de los pacientes de la muestra.

