



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Facultat de Medicina

Departament de Cirurgia

**VALORACIÓN DE UN MÉTODO DE
CLASIFICACIÓN Y ESTADIAJE DE LA
SEGUNDA NEOPLASIA DE CABEZA Y
CUELLO**

Jacinto García Lorenzo

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

Dedicada a mis padres, por su cariño y su incondicional apoyo en éste, como en todos mis proyectos.

Agradecimientos

A los doctores M. Quer y X. León, directores de esta tesis, por su dedicación y constante apoyo en el diseño, realización y revisión de todo el trabajo.

A la Dra. M. López, compañera en la sección de Laringología por su apoyo y por el intensivo trabajo en la reestructuración de la base de datos del servicio, sin el cual no hubiera sido posible la redacción de esta tesis.

A todos los compañeros del servicio de Otorrinolaringología, que diariamente colaboran en la actualización de los datos de los pacientes.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	11
DEFINICIÓN DE SEGUNDAS NEOPLASIAS	12
INCIDENCIA DE LAS SEGUNDAS NEOPLASIAS	14
<i>Tumores Sincrónicos.....</i>	<i>14</i>
<i>Tumores Metacrónicos.....</i>	<i>16</i>
FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA APARICIÓN DE SEGUNDAS NEOPLASIAS	17
<i>Localización del tumor índice.....</i>	<i>17</i>
<i>Localización de la segunda neoplasia.....</i>	<i>17</i>
<i>Importancia del consumo de tabaco y alcohol.....</i>	<i>19</i>
<i>Susceptibilidad individual</i>	<i>22</i>
<i>Exte Clasificación y Estadaje de la</i>	
<i>Segunda Neoplasia de Cabeza y Cuellonsión del tumor índice.....</i>	<i>23</i>
<i>Edad al diagnóstico del tumor índice.....</i>	<i>24</i>
<i>Tratamiento del tumor índice.....</i>	<i>24</i>
<i>Infección por el virus del papiloma humano (VPH)</i>	<i>25</i>
TEORÍAS ETIOPATOGÉNICAS.....	26
PRONÓSTICO.....	32
DIAGNÓSTICO DE LAS SEGUNDAS NEOPLASIAS	33
QUIMIOPREVENCIÓN	36
MINERÍA DE DATOS	38
<i>Actividades de la Minería de Datos.....</i>	<i>41</i>
<i>Proceso de Trabajo.....</i>	<i>42</i>
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	45
JUSTIFICACIÓN.....	45
OBJETIVOS	46
PACIENTES Y MÉTODOS	47
RESUMEN DEL PROCESO DE DEPURACIÓN DE LOS DATOS	48
MUESTRA A ESTUDIO	50
MÉTODOS ESTADÍSTICOS	58

<i>Análisis univariante</i>	58
<i>Análisis multivariante</i>	58
<i>Técnicas de Minería de Datos</i>	58
<i>Algoritmo C5.0</i>	62
RESULTADOS	65
COMPARACIÓN DE PRIMEROS Y SEGUNDOS TUMORES	65
SUPERVIVENCIA DESDE EL SEGUNDO TUMOR: ANÁLISIS UNIVARIANTE.....	70
<i>Localización del tumor índice</i>	70
<i>Extensión local y ganglionar del tumor índice</i>	71
<i>Edad del paciente en el momento de diagnóstico del tumor índice</i>	74
<i>Sexo</i>	75
<i>Uso de tabaco y alcohol</i>	76
<i>Estado general del paciente. Escala de Karnofsky</i>	78
<i>Tratamiento administrado al tumor índice</i>	80
<i>Distancia entre el primer y el segundo tumor</i>	85
<i>Localización del segundo tumor</i>	88
<i>Extensión local y ganglionar del segundo tumor</i>	90
<i>Tratamiento administrado al segundo tumor</i>	92
SUPERVIVENCIA DESDE EL SEGUNDO TUMOR: ANÁLISIS MULTIVARIANTE	95
MODELO PREDICTIVO	98
<i>Selección del modelo predictivo</i>	98
<i>Modelado C5.0</i>	100
<i>Modelado C5.0 añadiendo las variables del segundo tumor</i>	103
DISCUSIÓN	113
SUPERVIVENCIA DESPUÉS DEL SEGUNDO TUMOR DE CABEZA Y CUELLO.....	113
VARIABLES PREDICTORAS DE LA SUPERVIVENCIA DESDE EL SEGUNDO TUMOR.	117
EFFECTO DEL TRATAMIENTO DEL TUMOR ÍNDICE.....	120
ESTADÍSTICA INFERENCIAL VS. MINERÍA DE DATOS.....	125
CONCLUSIONES	129
APÉNDICES	131
ESCALA DE KARNOFSKY	131
BIBLIOGRAFÍA	133

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de los tumores de cabeza y cuello está en constante evolución. A pesar de haberse conseguido avances relación al control loco-regional de la enfermedad, estas mejoras no se han visto acompañadas de un incremento paralelo de la supervivencia final obtenida en estos pacientes. Este hecho ha sido relacionado con la aparición de metástasis a distancia y segundos tumores, así como con la presencia de comorbilidades y la no despreciable tasa de complicaciones y toxicidad asociadas a los tratamientos. ¹

Las metástasis a distancia, así como las recaídas locorregionales son causas importantes de mortalidad en los dos primeros años tras el tratamiento del tumor inicial. Los segundos tumores cobran importancia como factores limitadores de la supervivencia pasados estos dos primeros años.

Los segundos tumores más frecuentes tras un tumor de cabeza y cuello son los tumores de pulmón y de vías aerodigestivas superiores²⁻⁵, probablemente debido a que el tabaco y el alcohol afectan por igual a toda la mucosa.

Un hecho destacable en la mayoría de los estudios que evalúan la incidencia de aparición de las segundas neoplasias es que el riesgo de desarrollar un segundo tumor permanece constante a lo largo del seguimiento de los pacientes.

DEFINICIÓN DE SEGUNDAS NEOPLASIAS

A finales del siglo XIX Billroth fue el primero en sugerir que un mismo paciente podría desarrollar más de un tumor. Intuyendo ya la dificultad de diferenciar la segunda neoplasia de una recidiva o metástasis del primer tumor propuso tres criterios diferenciadores:

- Los dos tumores deben tener diferente aspecto histológico.
- Los tumores deben aparecer en situaciones diferentes.
- Debe demostrarse que los tumores producen metástasis independientemente. ⁶

Años más tarde, Warren y Gates publicaron los resultados de una larga serie de autopsias de pacientes oncológicos, entre los que se encontraban 40 pacientes con tumores múltiples. Estos autores revisaron los criterios de Billroth, y realizaron una nueva propuesta que se ha mantenido vigente hasta nuestros días. Para estos autores, las condiciones necesarias para considerar un tumor como segunda neoplasia son los siguientes:

- Ambos tumores deben ser histológicamente malignos.
- Debe descartarse la posibilidad de que un tumor sea una metástasis del otro.
- Los tumores deben estar anatómicamente separados por mucosa normal. ⁷

Más recientemente se han añadido algunas precisiones a estos criterios, generalmente referidos a la distancia que debe separar ambas lesiones o al intervalo entre ambos eventos. En cuanto a la distancia se acepta que una separación de 1,5 a 2 cm. es la mínima aceptable para considerar los dos tumores independientes. La cronología mínima para excluir la posibilidad de recidiva local varía entre los 3 y los 5 años según los diferentes autores. ^{8,9}

Se denomina tumor índice o primario al que es diagnosticado en primer lugar y segunda neoplasia a cualquier tumor maligno diagnosticado con posterioridad. Atendiendo a la relación cronológica entre ambos tumores se denominan sincrónicos los tumores que se diagnostican al mismo tiempo o en un intervalo menor a 6 meses y metacrónicos cuando el segundo tumor es diagnosticado fuera

de este periodo. En el caso de los tumores sincrónicos se considera tumor índice al que genera mayor sintomatología o que tiene mayor importancia pronóstica. En el caso de los tumores sincrónicos, se denominan tumores simultáneos a aquellos que son diagnosticados en el mismo momento o durante el estudio de extensión de uno de ellos.

En ocasiones la diferenciación de un segundo tumor frente a una metástasis puede ser compleja. Por ejemplo, el hallazgo simultáneo de un tumor laríngeo y uno pulmonar presenta un importante dilema con implicaciones en el tratamiento del paciente. Clínicamente puede considerarse que los tumores son independientes cuando el tumor laríngeo es pequeño (T1-2) y no tiene afectación ganglionar. El grado de diferenciación histológico también puede ser de ayuda, dado que los tumores metastásicos son habitualmente del mismo o menor grado de diferenciación que el tumor local. Si el tumor pulmonar de nuestro ejemplo estuviera mejor diferenciado que el tumor laríngeo podría ser considerado un segundo tumor sincrónico.¹⁰

Recientemente se han empleado técnicas de análisis genético para aumentar la precisión del diagnóstico de los segundos tumores.

Leong y colaboradores estudiaron el desequilibrio alélico que se produce en las células tumorales debido a las pérdidas de material genético en genes supresores de tumores. Este fenómeno, conocido como pérdida de heterozigosidad está presente en las células tumorales pero no en las normales, y se da en cada tumor con un patrón diferenciado. Así, el hallazgo de dos tumores con un patrón similar es consistente con el diagnóstico de metástasis.¹¹

INCIDENCIA DE LAS SEGUNDAS NEOPLASIAS

Los pacientes con tumores de las vías aerodigestivas superiores (VADS) tienen un riesgo aumentado de un segundo tumor comparados con la población general.

Las neoplasias sincrónicas pueden ser estudiadas mediante estudios transversales de prevalencia. Las metacrónicas, en cambio, aparecen durante todo el periodo de seguimiento con una tasa de riesgo constante. Esto supone que la prevalencia de los tumores metacrónicos esté condicionada a la duración y la exhaustividad del seguimiento, haciendo necesarios estudios de incidencia para su correcta caracterización.¹²

TUMORES SINCRÓNICOS

La incidencia de tumores sincrónicos es muy variable en función del estudio consultado, probablemente en relación con el método diagnóstico empleado. Haughey et al. encontraron una mayor incidencia de tumores sincrónicos en estudios cuyo protocolo diagnóstico incluía la panendoscopia sistemática.²

AUTOR	AÑO	N	STS
Jones et al. ⁸	1995	3436	37(1,1%)
Barbone et al. ¹³	1996	380	28 (7,4%)
León et al. ⁵	1999	1845	86 (4,7%)
Cianfriglia et al. ¹⁴	1999	200	13(6,5%)
Esposito et al. ^{15*}	2000	877	10(1,1%)
Erkal et al. ^{16**}	2001	1112	77(7,0%)
León et al. ¹⁰	2002	2307	127 (5,5%)

Tabla 1. Prevalencia de STP sincrónicos. N: número de pacientes. STS. Segundos tumores sincrónicos. Tomado de Martínez Vecina.¹⁷

* solo carcinomas de laringe como tumor índice

**pacientes tratados del tumor índice únicamente con radioterapia.

En un metanálisis de estudios publicados entre 1979 y 1991 se encontraron incidencias de tumores sincrónicos que oscilaban entre el 0,8% y el 18% con una mediana ponderada de 4%. En 2002, León et al. publicaron una revisión bibliográfica en la que aparecían incidencias entre 0,8% y 9,4%. Si se limita la comparación a grupos analizados prospectivamente la prevalencia mediana de tumores sincrónicos se acerca al 9%.¹⁰

AUTOR	AÑO	N	Índice	STM
Jovanovic et al. ²⁴	1994	740	Cabeza y cuello	2.8%
Day et al. ²⁵	1994	1090	Cavidad oral y orofaringe	4.0%
Barbone et al. ¹³	1996	380	Cavidad oral, faringe y laringe	3.3%
León et al. ⁵	1999	2128	Cabeza y cuello	3.8%
Cíanfriglia et al. ¹⁴	1999	200	Cavidad oral	1.5%
Yamamoto et al. ²⁶	2002	1639	Cabeza y cuello	3.2%
Laccourreye et al. ⁴	2002	410	Glottis	2.0%
Lin et al. ¹⁸	2005	662	Laringe	2.0%
Lin et al. ¹⁸	2005	595	Cavidad oral	6.0%
Dikshit et al. ³	2005	876	Laringe e hipofaringe	2.1%
Sjögren et al. ²⁷	2006	359	Glottis	3.0%
Rennemo et al. ²⁸	2008	2063	VADS	4.0%

Tabla 2. Prevalencia de STP metacrónicos. N: número de pacientes. STM. Segundos tumores metacrónicos. Tomado de Martínez Vecina.¹⁷

TUMORES METACRÓNICOS

El riesgo anual de desarrollo de tumores metacrónicos en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello oscila entre el 1,5% ¹⁴ y el 6%.¹⁸ (Tabla 2)

La mayoría de los estudios con seguimiento prolongado han mostrado como este riesgo es constante a lo largo de todo el seguimiento. ^{4,5,8,14,16,19-24}

En una serie del Hospital de Sant Pau publicada en 2002, se presentaban resultados del seguimiento a largo plazo (más de 15 años) de 2307 pacientes diagnosticados de tumores de cavidad oral, faringe y laringe entre los años 1985 y 2000. A lo largo de este prolongado seguimiento se demostraba que el riesgo de aparición de tumores metacrónicos se mantenía constante en el 3,7%. ¹⁰

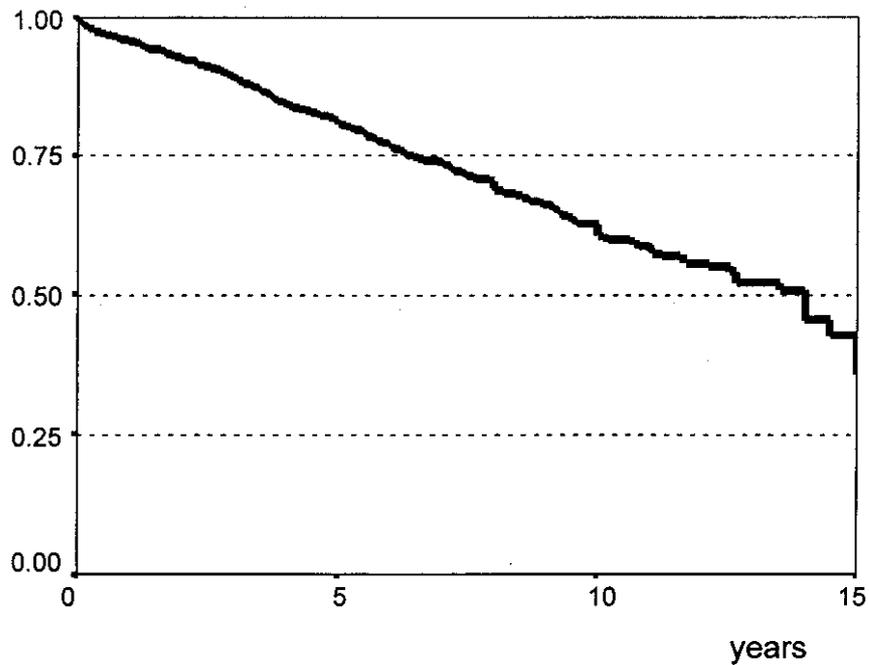


Ilustración 1. Supervivencia actuarial libre de segunda neoplasia de 2307 pacientes con tumores índice en cabeza y cuello presentados por León et al. ¹⁰

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA APARICIÓN DE SEGUNDAS NEOPLASIAS

LOCALIZACIÓN DEL TUMOR ÍNDICE

Existe cierta controversia acerca de la importancia de la localización del tumor primario en la aparición de segundos tumores. En algunas series no se advierten diferencias en la incidencia en función de la localización ^{5,23} mientras que para otras es un factor determinante. Así, Jones et al.⁸ y Khuri et al.²⁹ encuentran que los pacientes con tumores de cavidad oral y orofaringe tienen una incidencia aumentada de segundas neoplasias en comparación con tumores índices de laringe e hipofaringe. Erkal et al. encuentra mayores incidencias en pacientes con tumores de oro e hipofaringe respecto a los tumores de supraglotis¹⁶. Franco et al.³⁰ encuentra mayor incidencia en los tumores faríngeos y Haughey et al. ² en los de cavidad oral.

En pacientes con carcinomas de la laringe parece haber una diferencia en función de la sublocalización. Diversas series han encontrado una mayor incidencia de tumores metacrónicos en pacientes con tumores supraglóticos respecto de tumores glóticos. ^{5,31,32} En cambio, otros autores como McDonald no han encontrado correlación entre la sublocalización y el desarrollo de los segundos primarios. ³³

LOCALIZACIÓN DE LA SEGUNDA NEOPLASIA

En la mayoría de los estudios los tumores metacrónicos más frecuentes son los localizados en cabeza y cuello, seguidos de los tumores de pulmón, los tumores fuera de las vías aerodigestivas superiores y los tumores esofágicos, por ese orden. (Tabla 3) Esta asociación parece indicar una vía patogénica común para todos estos tumores.

En conjunto, los tumores de cabeza y cuello, pulmón y esófago comportan más de las tres cuartas partes de los segundos tumores. El tumor de vejiga urinaria es el más frecuente fuera de este grupo, lo que no resulta sorprendente dada su

asociación conocida con el consumo de tabaco^{29,31,34}. En algunas series los tumores vesicales alcanzan frecuencias entre el 5%²⁹ y el 14%.³⁴

Estudio	N	STP	Pulmón n (%)	Cy C n (%)	Esófago n (%)	Otros n (%)
Vrabec DP ³⁶	1,518	175	49 (28)	49 (28)	25 (14)	52 (30)
Wagenfeld et al. ²²	740	48	25 (52)	20 (42)	3 (6)	0 (0)
Tepperman et al. ^{19a}	377	101	24 (24)	48 (47)	10 (10)	19 (19)
McDonald et al. ^{33b}	235	47	22 (47)	9 (19)	0 (0)	16 (34)
Panosetti et al. ³⁵	9,089	672	89 (13)	398 (59)	103 (16)	82 (12)
Larson et al. ²⁰	875	254	54 (21)	129 (51)	13 (5)	58 (23)
Haughey et al. ²	3,706	528	106 (20)	246 (47)	17 (3)	159 (30)
Boysen et al ²¹	714	84	19 (23)	29 (34)	10 (12)	26 (31)
Jovanovic et al. ^{24c}	740	114	22 (19)	58 (51)	11 (10)	23 (20)
Dhooge et al. ³⁷	127	15	6 (40)	5 (33)	4 (27)	0 (0)
Fujita et al. ^{38b}	158	36	14 (39)	8 (22)	2 (6)	12 (33)
Leon et al. ⁵	2,009	315	100 (32)	122 (39)	27 (8)	66 (21)
Nikolaou et al. ^{31b}	514	42	13 (31)	5 (12)	12 (28)	12 (29)
Rafferty et al. ³⁹	425	36	6 (17)	27 (75)	3 (8)	0 (0)
Khuri et al. ²⁹	1,127	172	57 (33)	50 (29)	6 (4)	59 (34)
Total	22,354	2,639	606 (23)	1,203 (46)	246 (9)	584 (22)

Tabla 3. Localización de las segundas neoplasias. N: número de pacientes. STP: Segundos Tumores Primarios, CyC: Cabeza y cuello. Tomado de León et al. ¹⁰ ^a Tumores índice en cavidad oral. ^b Tumores índice en laringe. ^c Tumores índice en labio y cavidad oral. ^d Excluyendo tumores de piel.

Panosetti y colaboradores ³⁵ encontraron una relación entre la localización del primer y la de la segunda neoplasia. En el caso de los tumores sincrónicos, encontraron que la mayoría aparecen en lugares adyacentes al primer tumor. En cambio, los tumores metacrónicos parecen seguir un eje respiratorio (laringe-pulmón) o digestivo (faringe-esófago). Esto sugiere la existencia de dos vías patogénicas: los tumores del eje respiratorio están relacionados con la exposición al tabaco y los tumores digestivos (incluyendo los de supraglotis) con la exposición al tabaco y al alcohol. Jones et al. encontraron que los tumores pulmonares eran los

más frecuentes en primarios de laringe, orofaringe e hipofaringe, mientras que los primarios de cavidad oral tenían segundos tumores nuevamente en la cavidad oral. ⁸ En la misma línea, Haughey et al. presentaron una serie de 528 segundos tumores en la que los tumores índices de cavidad oral y orofaringe desarrollaron predominantemente segundos tumores de cabeza y cuello mientras que los tumores laríngeos o hipofaríngeos favorecían la aparición de tumores pulmonares. ² León et al. también encontraron una relación topográfica entre los tumores índice y los metacrónicos. En su serie los tumores de cavidad oral y orofaringe tienden a asociarse con segundos tumores nuevamente en la cavidad oral y orofaringe, los tumores laríngeos repiten en laringe y pulmón, y los tumores hipofaríngeos en hipofaringe y esófago. ⁵

IMPORTANCIA DEL CONSUMO DE TABACO Y ALCOHOL

El riesgo de desarrollar segundas neoplasias se ha relacionado con el consumo de tóxicos como el tabaco y el alcohol. Se ha encontrado que el riesgo de los pacientes fumadores y bebedores aparece duplicado respecto al de los no consumidores habituales. Además en los pacientes con tumores índice relacionados con la exposición a tabaco y alcohol (cavidad oral, orofaringe y laringe), el 80% de los segundos tumores vuelven a aparecer en estas mismas áreas, mientras que en el grupo de los no consumidores menos de la mitad de los segundos tumores aparecen en dichas localizaciones. ⁵

Otros estudios confirman que los pacientes con tumores índice en la fosa nasal, senos paranasales o nasofaringe, localizaciones no epidemiológicamente relacionadas con el tabaquismo, no muestran un aumento del riesgo de segundos tumores. ⁴⁰

En la serie de Laccourreye et al. el único factor que mostró correlación estadística con la aparición de tumores metacrónicos fue el tabaquismo. ⁴

Existe una relación dosis dependiente entre la intensidad de los hábitos tabáquico y alcohólico y la aparición de tumores metacrónicos. ^{5,14,25,37,40-45} Hiyama et al. encontraron que el riesgo de tumor metacrónico tras un carcinoma laríngeo

aumenta en relación al número de cigarrillos diarios consumidos en el momento del diagnóstico del tumor índice.⁴² En una serie de tumores de cavidad oral, Day et al. encontraron que la relación no sólo es cierta para la cantidad de tabaco sino también para la duración del hábito.²⁵ En un estudio de riesgo atribuible se encontró que entre el 24% y el 36% de los tumores metacrónicos son atribuibles al consumo de tabaco.⁵

El grupo de pacientes con menor riesgo son los que nunca han consumido tabaco ni alcohol.^{5,25,37}

No hay acuerdo en la literatura sobre los efectos del cese de consumo de tabaco sobre el riesgo de desarrollar segundos tumores primarios. Algunos estudios caso-control²⁵ y prospectivos^{29,41,46} han demostrado una reducción del riesgo en pacientes que dejaron de fumar tras el diagnóstico del tumor índice, mientras que otros estudios han obtenido resultados contrarios.^{47,48}

Estudios recientes parecen reforzar la opinión de que la abstinencia en el consumo de tóxicos tras el tratamiento reduce el riesgo de desarrollar segundas neoplasias. En un estudio prospectivo randomizado con 1190 pacientes, Do et al. encontraron que los pacientes que continuaron fumando tras el tratamiento del tumor índice presentaban un riesgo 3 veces superior de desarrollar tumores metacrónicos respecto de los no fumadores. En cambio los pacientes que cesaban sus hábitos tóxicos tras el tratamiento presentaban un riesgo 1,5 veces superior a los no fumadores.⁴⁹

En un estudio de casos-contróles sobre 514 pacientes realizado en el hospital de Sant Pau se investigó el efecto del cese del consumo de tóxicos tras el tratamiento del tumor índice.¹² Se compararon dos grupos de pacientes afectados de un tumor índice de cavidad oral, faringe o laringe. En el grupo control se incluyeron 257 pacientes que presentaron un segundo tumor metacrónico en las vías aerodigestivas mientras que en el grupo caso se reclutaron 257 pacientes que no desarrollaron segundas neoplasias en el plazo de seguimiento. El seguimiento mínimo de todos los pacientes del estudio fue de 2 años.

La persistencia del consumo de tabaco en el total de la muestra fue del 24%, mostrándose diferencias significativas entre el grupo caso (34%) y el grupo

control (14%). La odds ratio de desarrollo de tumores en el grupo de pacientes con persistencia de tabaquismo respecto de los que cesaron en el consumo fue del 3,2 (IC95% 1,9-4,7).

En referencia al consumo de alcohol, un 8% del total de los pacientes continuaron el consumo importante de alcohol. En el grupo control este porcentaje representaba el 2% mientras que en el grupo de pacientes con segundo tumor alcanzaba el 14%. La odds ratio de segunda neoplasia en los bebedores fue de 10 (IC95% 3,4-28,4). En las localizaciones de supraglotis y orofaringe, la persistencia del consumo de alcohol tras el tumor índice se relacionó de forma significativa con la aparición de segundas neoplasias.

En el análisis multivariante realizado en dicho estudio, el tipo de tratamiento realizado y el consumo previo de alcohol fueron las variables que más influyeron en la persistencia de consumo de tóxicos tras el tratamiento del primer tumor. Los pacientes tratados con radioterapia mostraron un riesgo casi 3 veces superior que los pacientes tratados con cirugía (OR= 2,8; IC95% 1,3-6,0) de persistencia en el consumo de tóxicos.

En cuanto al estudio del riesgo de segundas neoplasias este trabajo concluía que la persistencia en el consumo de alcohol y tabaco son factores significativamente relacionados con el desarrollo de segundos tumores. La odds ratio de los pacientes fumadores respecto de los que cesaban el consumo fue de 2,1 (IC 95% 1,2-3,4). La persistencia del consumo de alcohol mostró una odds ratio de segundo tumor de 7,1 (IC 95% 2,3-22,1) respecto de los que abandonaron el hábito. Finalmente la persistencia de ambos hábitos tóxicos supuso un riesgo superior, mostrando una odds ratio de 10,5 (IC 95% 2,3-49,9).

De acuerdo a los cálculos de riesgo atribuible a expuestos, la persistencia en los consumos de tabaco y/o alcohol tras el tratamiento del tumor índice serían responsables de un 33% de las segundas neoplasias (IC 95%: 26-37%).

Este riesgo se traduce también en una disminución significativa de la supervivencia de los pacientes que persisten en sus hábitos tóxicos tras el tratamiento del tumor índice. Los pacientes que continuaron fumando presentaron una supervivencia a los 10 años del 45%, muy inferior al 70% de los pacientes que

cesaron su hábito. Respecto al consumo de alcohol los pacientes con un hábito importante presentaron una supervivencia actuarial ajustada del 35%, mientras que los no bebedores alcanzaban el 60%. El análisis conjunto de ambos hábitos muestra resultados en la misma línea. La supervivencia actuarial ajustada a los 8 años de seguimiento oscila entre el 30% para pacientes que persisten en consumo importante de alcohol y tabaco, y el 75% de los pacientes que abandonan el tabaquismo. Contaron con un pronóstico intermedio los pacientes que continuaron fumando pero abandonaron el alcohol, con una supervivencia del 60%. Todos estos resultados arrojaron resultados significativos en el test Log-rank.

SUSCEPTIBILIDAD INDIVIDUAL

Se ha especulado que algunos factores genéticos pueden condicionar la susceptibilidad de un individuo particular a desarrollar segundos tumores. Hsu y colaboradores⁵⁰ desarrollaron un sistema para evaluar la sensibilidad de cada individuo a la acción mutagénica de los carcinógenos midiendo el número de rupturas cromosómicas por cada célula que se producen al exponer linfocitos cultivados a la acción de la bleomicina. Cloos et al.⁵¹ demostraron que la cantidad de rupturas cromosómicas inducidas por la bleomicina no guardan relación con el nivel de consumo de tabaco o alcohol, reforzando así la teoría de que la sensibilidad a los mutágenos es un factor constitucional. La influencia genética de esta sensibilidad es bastante importante, con una heredabilidad del 75%.⁵²

Spitz et al.⁵³ presentaron resultados del seguimiento de 278 pacientes con tumores de cabeza y cuello, demostrando que la sensibilidad a los mutágenos se asociaba significativamente con el riesgo de presentar segundos tumores. Lo que es más interesante, esta relación se verificaba tanto en los tumores relacionados con el tabaco como en los que no lo están. Por su parte, Cloos et al.⁵⁴ demostraron unos índices de ruptura de cromátidas superiores en los pacientes con múltiples cánceres comparados con los pacientes con un único tumor.

Parecen existir factores genéticos asociados con la aparición de tumores metacrónicos. Estos factores podrían estar relacionados con la detoxificación de procarcinógenos o la susceptibilidad a sustancias mutagénicas.

La variabilidad en el metabolismo de carcinógenos y procarcinógenos también ha sido propuesta como factor relacionado con la susceptibilidad al desarrollo de tumores metacrónicos.⁵⁵ Se ha mostrado como el aumento de la expresión de diferentes isoenzimas de la glutatión-S-transferasa en áreas contiguas al tumor índice están relacionadas con la aparición de tumores subsiguientes.⁵⁶

En un estudio de casos-controles Bongers et al. encontraron que la frecuencia de tumores de VADS era significativamente superior en los familiares de pacientes con varios carcinomas escamosos de cabeza y cuello que en los familiares de pacientes con un único tumor. La diferencia oscilaba entre el 8,9% del grupo de los familiares de pacientes con varios tumores al 2,5% en el grupo control. El consumo de tabaco y alcohol era similar en ambos grupos.⁵⁷

Se han detectado una predominancia de determinados alelos de antígenos leucocitarios (HLA) y una disminución de ciertos alotipos de inmunoglobulinas en pacientes que desarrollaron carcinomas escamosos metacrónicos en cabeza y cuello.⁵⁸ Esto sugiere una influencia genética en la patogénesis de los tumores múltiples.

Se está estudiando también la alteración de las vías de control del ciclo celular en relación a la producción de segundos tumores, aunque existe aún cierta controversia sobre los resultados. Para algunos autores la sobreexpresión de p53 y ciclina D1 estaría relacionada con el desarrollo de tumores múltiples de hipofaringe y esófago.⁵⁹ Se ha propuesto una relación entre la sobreexpresión de p53 en el tejido sano de pacientes con antecedente de carcinoma escamoso de cabeza y cuello y la subsiguiente aparición de tumores metacrónicos. Esto podría proporcionar una herramienta molecular para la detección de pacientes en riesgo de presentar segundos tumores.⁶⁰ Por el contrario, otras series han sido incapaces de confirmar la relación entre riesgo de segundo tumor y sobreexpresión de p53.^{61,62}

EXTENSIÓN DEL TUMOR ÍNDICE

Se ha señalado una relación entre la extensión del tumor índice y la frecuencia de segundos tumores. Aparentemente los tumores de estadios iniciales parecen tener

mayor tendencia a producir segundos tumores.^{20,30} A favor de esta teoría, Jones et al. encontraron que los tumores T3-T4 o los que presentaban extensión regional (N+) tenían un riesgo disminuido de segundos tumores en un análisis multivariante.⁸ Esta observación no ha sido confirmada por otros autores.^{5,14,16,63}

EDAD AL DIAGNÓSTICO DEL TUMOR ÍNDICE

De manera similar a la extensión del tumor índice, los pacientes con mayor edad al diagnóstico del tumor índice parecen desarrollar menor número de segundos tumores.^{8,14} Esto podría ser debido simplemente a que los pacientes más jóvenes tienen una esperanza de vida más larga, lo que les da mayor tiempo para desarrollar los tumores.

En cambio, otras series muestran que los pacientes de edad avanzada que presentan un tumor índice en la laringe presentan incidencias de segundos tumores más altas^{31,64}. Finalmente, un tercer grupo de autores no encuentran una influencia significativa de la edad en la incidencia de tumores en las VADS.^{5,19}

TRATAMIENTO DEL TUMOR ÍNDICE

Las radiaciones ionizantes son carcinogénicos conocidos hace tiempo, aunque se especula que podrían tener un efecto protector en el desarrollo de tumores metacrónicos, al esterilizar la zona de irradiación de tumores subclínicos indetectados, o mutaciones iniciales. Por otra parte sería ilógico implicar a la radioterapia como causa de tumores fuera del campo de irradiación. Estos tumores representan la mayoría de los casos de tumores metacrónicos. |²³

En esta línea, Nikolau et al. encontraron que la latencia de aparición de tumores en las áreas irradiadas era mayor que en las áreas no incluidas en los campos de tratamiento,³¹ lo que parece sugerir un que la radioterapia retrasa la aparición de segundas neoplasias. De la misma forma, McGuirt y Ray encontraron menor incidencia de segundas neoplasias laríngeas en pacientes con tumores laríngeos tratados con radioterapia (4,3%) con respecto a tumores tratados quirúrgicamente (9,2%.)⁶⁵

Otros autores, en cambio, no han encontrado relaciones significativas entre el tratamiento y la incidencia de segundos tumores. ^{5,66}

INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

La infección por el virus del papiloma humano se ha relacionado con el desarrollo de carcinomas escamosos en la cavidad oral y orofaringe. La incidencia de tumores de estas localizaciones en los que el VPH tiene un papel destacado está aumentando de manera significativa en los últimos años^{67,68}

En los últimos años ha podido comprobarse como los tumores relacionados con el VPH tienen un mejor pronóstico que los atribuidos al consumo de tabaco y alcohol. ⁶⁹ De la misma manera, diversos autores han demostrado una menor incidencia de segundos tumores metacrónicos en el grupo de pacientes VPH positivos.^{69,70} Para Ang et al. esta menor incidencia está justificada por una menor proporción de pacientes fumadores en el grupo de los VPH positivos ⁷⁰. Otros autores, en cambio, lo consideran un factor pronóstico independiente.^{67,69}

Algunos autores apuntan hacia un papel multiplicador de la asociación de consumo de tabaco e infección de VPH. En la serie de Maxwell et al. los pacientes fumadores HPV positivos presentaron un riesgo 5 veces superior que los no fumadores de presentar enfermedad recurrente, incluyendo las recidivas locorregionales, metástasis y tumores metacrónicos. ⁶⁸

TEORÍAS ETIOPATOGENICAS

Es bien sabido que la mayoría de los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello presentan unos niveles elevados de consumo de alcohol y tabaco. A su vez se ha demostrado la capacidad carcinogénica de estos agentes. Esto llevo a Slaughter en 1953 a proponer la teoría de la “mucosa condenada”.⁷¹ Según esta teoría, los efectos carcinógenos del alcohol y del tabaco que producen la aparición del primer tumor actúan a la vez sobre toda la mucosa de las vías aerodigestivas. Esto hace que todas estas áreas sean susceptibles de desarrollar nuevos tumores. A favor de esta propuesta encontró que la mayoría de los tumores metacrónicos se desarrollan en zonas expuestas a los carcinógenos, la elevada incidencia de hábitos tóxicos en los pacientes que presentan segundos tumores, y que la histología más habitual de las segundas neoplasias es la de carcinoma escamoso, similar a la del tumor índice. Por otra parte, es frecuente el hallazgo de áreas de displasia en la mucosa adyacente al tumor.

Se ha propuesto una hipótesis alternativa por la que los tumores se van derivando unos de otros mediante migración de células tumorales. Este fenómeno podría producirse por la creación de nidos celulares a distancia (micrometástasis) o por migración intraepitelial de las células malignas o premalignas. En ambos casos se producirían tumores separados geográficamente pero relacionados genéticamente⁷²

Se han reevaluado estas teorías a la luz de las actuales técnicas de análisis genético, tanto del tumor y la mucosa sana circundante como de pares de tumor índice y segundo tumor metacrónico. Se han estudiado los patrones de pérdida de heterocigosidad (LOH en sus siglas en inglés) y las mutaciones de p53 en varios loci. El estudio aislado de la LOH tiene ciertos problemas. En algunos loci la LOH es tan frecuente que podría coincidir en tumores no relacionados. Por otra parte, es posible ver progresión en la pérdida genética en sucesivas recurrencias del tumor. Esto puede ser parcialmente compensado por el análisis de las mutaciones de p53, aunque se ha demostrado la presencia de mutaciones idénticas en determinados puntos en un 5% de tumores.⁹

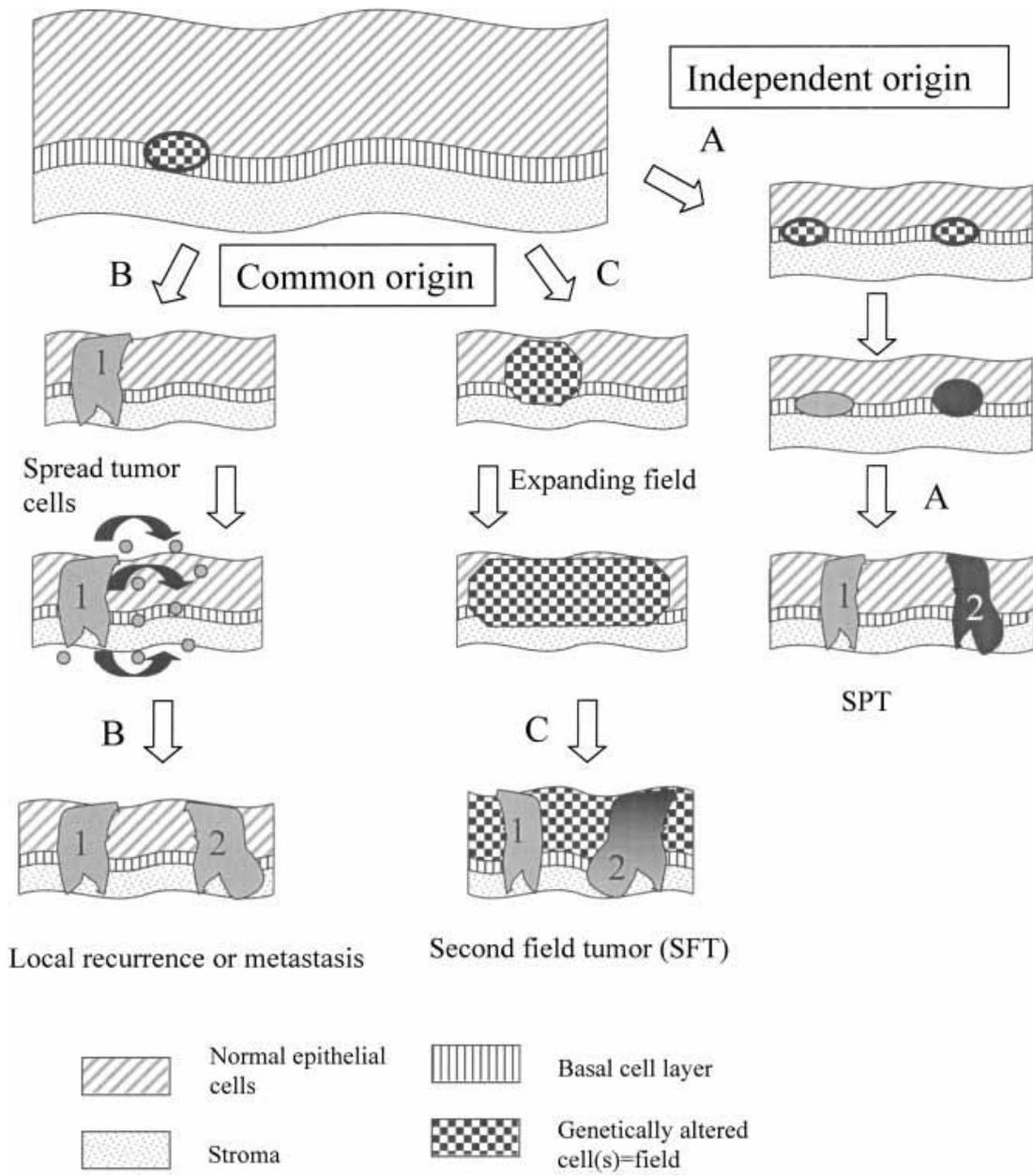


Ilustración 2. Modelos de etiopatogénesis de los segundos tumores. A: Origen independiente. B: Origen común (siembra de células tumorales) C: Origen común (segundo tumor de campo de cancerización). Tomado de Braakhuis et al. ⁹

Se han publicado varios estudios comparando los patrones de LOH del tumor índice y el segundo tumor, mostrando tanto similitudes como discordancia en los patrones de alteración genética. ⁷³⁻⁷⁶ Para algunos, la similitud genética entre el tumor y la mucosa adyacente apoya la teoría del campo de cancerización, entendida como un fenómeno de expansión clonal en la vecindad del tumor. ^{77,78} Así, los tumores sincrónicos en áreas próximas al tumor índice podrían originarse por la migración o implantación de células tumorales, mientras que los tumores

metacrónicos o con localizaciones alejadas a las del tumor índice se explicarían por la teoría de la mucosa condenada de Slaughter.⁷¹

Basándose en el análisis genético del tumor y de la mucosa sana circundante, Braakhuis et al.⁹ han propuesto una nueva clasificación de los segundos tumores. Se consideran “verdaderos” segundos tumores aquellos que son genéticamente distintos. Se espera encontrar diferencias en los patrones de LOH y en el análisis mutacional de p53 tanto en los tumores sincrónicos como en los metacrónicos. Por el contrario, si dos tumores metacrónicos presentan un perfil genético similar, el segundo se considerará una recurrencia del primero. Se introduce el término de “segundo tumor de campo” para referirse a un tumor que aparece en el mismo sitio que el tumor índice pero que no se considera producido por una resección insuficiente sino como un nuevo tumor que surge de la misma “mucosa condenada” que el primero.

Recientes estudios han dado lugar a una nueva teoría de carcinogénesis llamada la “Teoría de las Células Madre Oncológicas” (Cancer Stem Cell, en inglés). Según esta teoría los tumores se originan de una pequeña subpoblación de células que tienen características de célula madre.

Las células madre son células que se definen por tener la habilidad de perpetuarse a sí mismas mediante autorenovación y la capacidad de generar tejidos maduros a través de la diferenciación de sus células hijas. Hay 3 tipos de células madre. Las embrionarias son aquellas que se derivan de las primeras divisiones del ovocito y dan lugar a todos las células y tejidos del individuo. Las germinales están presentes en el individuo adulto y producen óvulos y espermatozoides para la reproducción. Las células madre somáticas están presentes en los tejidos maduros y presentan una capacidad de diferenciación más limitada. Están involucradas en los procesos de reparación y homeostasis de los tejidos, para lo que mantienen la capacidad de replicación y de diferenciación en los distintos tipos celulares presentes en el tejido. Cada célula madre somática tiene unas potencialidad y capacidad de diferenciación distintas pero comparten la capacidad de división asimétrica. Mediante este proceso, la división de una célula madre produce una célula hija que mantiene las características de célula madre y otra célula progenitora cuyos descendientes proliferarán y se diferenciarán en tipos celulares concretos. Estas

células progenitoras llevarán a cabo un número programado de divisiones, tras las cuales se diferenciarán en células maduras o morirán.

En 1994 Lepidot et al.⁷⁹ descubrieron una subpoblación de células de la leucemia mieloide aguda con capacidad para formar colonias en ratones inmunodeprimidos. Estas células, que presentaban características de células madre representaban una proporción minúscula de las células del tumor (1 de cada 250.000). A partir de este trabajo se han buscado y definido satisfactoriamente células madre en diferentes tipos de tumores sólidos, como mama, próstata, páncreas, colon, sistema nervioso central y en cabeza y cuello.⁸⁰

En todos estos casos ha podido comprobarse como sólo una pequeña proporción de las células es capaz de reproducir el tumor al ser implantada en ratones inmunodeficientes. La subpoblación de células madre se caracteriza por un conjunto de marcadores de superficie que permiten su aislamiento por citometría de flujo de manera consistente y reproducible. Finalmente, puede comprobarse como los tumores reproducidos por estas células madre muestran poblaciones mixtas de células tumorigénicas y no-tumorigénicas, recreando la heterogeneidad fenotípica del tumor original.

Existe aún cierta controversia sobre el origen de las células madre oncológicas. Para la mayoría de los autores se trata de células madre somáticas que han sufrido cambios genéticos, pero la posibilidad de que sean células tumorales que adquieren características de células madre no puede ser completamente descartada por el momento.

La teoría de las células madre proporciona una interesante explicación para el concepto de campo de cancerización de Slaughter⁷¹. Se cree que una célula madre somática adquiere una o más alteraciones genéticas y forma un área de células hijas que contienen esas alteraciones. Estas áreas pueden ser equiparadas a “unidades clonales”, definidas como una familia de células que desciende de un progenitor común⁸¹. Cuando una célula madre adquiere una alteración genética que produce un escape de los controles de crecimiento normal, formará una unidad clonal que se irá expandiendo y desplazando al tejido sano. A medida que la lesión crece, otras alteraciones genéticas se van añadiendo, formando subclones

dentro del mismo campo. La evolución de los subclones puede ser divergente en la adquisición de las diversas mutaciones. Eventualmente uno de los clones puede evolucionar hacia un cáncer invasivo. De forma sincrónica o metacrónica, otros subclones podrían sufrir similares transformaciones, explicando así la aparición de tumores “de campo”, que tendrían un origen monoclonal.

En un intento de explicar la aparición de segundos tumores fuera del campo de cancerificación, así como el comportamiento de las recidivas locales y regionales de los tumores, Cabanillas y Llorente han presentado recientemente un refinamiento de la teoría de las células madre que denominan la “Red de Células Madre”.⁸⁰ Según esta teoría las células madre somáticas que se encargan de la homeostasis y reparación de un área anatómica concreta se organizarían funcionalmente en una red. (Ilustración 3) La región anatómica cubierta por esta red se define en algún punto del desarrollo embrionario, sin que sus límites coincidan necesariamente con las regiones anatómicas convencionales. El tamaño del área cubierta por la red es inversamente proporcional a su complejidad funcional o morfológica del tejido. Se especula que las células madre podrían migrar entre los diversos nichos de la propia red.

Cuando una célula madre somática adquiere capacidades de proliferación descontrolada, el nicho que ocupa se ocupa rápidamente. Las células madre que resultan desplazadas pueden producir un campo clonal alterado o bien migrar hasta otro de los nichos relacionados, formando una red de células madre oncológicas. Esto explicaría los mecanismos de propagación y crecimiento de los clones mutados tanto en epitelios continuos como en áreas discontinuas. Además justifica la expansión difusa de los clones mutados por la mucosa y las formas de los campos de cancerificación, así como los patrones de recidiva local tras resección quirúrgica de los tumores.

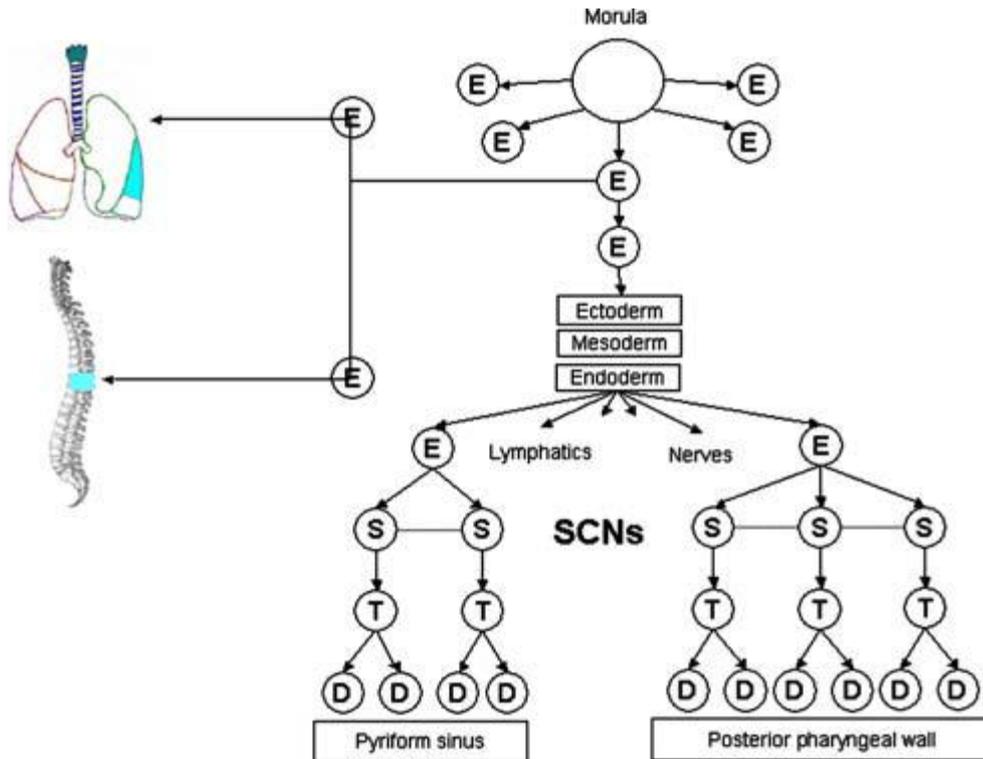


Ilustración 3 Red de Células Madre que mantienen la homeostasis de dos regiones contiguas. Se representan también tejidos relacionados embriológicamente. Las líneas representan el movimiento de las células madre entre los diferentes nichos de cada red. SCN: Red de Células Madre. E: Célula madre embrionaria. S: Célula madre somática. T: Célula amplificadora de tránsito. D: Célula diferenciada. Tomado de Cabanillas y Lorente.
80

Las redes de células madre de órganos relacionados embriológicamente podrían provenir de un progenitor común, de manera que las células madre oncológicas que han adquirido capacidad de enviar metástasis tendrían preferencia para migrar a redes de células madre con parentesco embriológico.

PRONÓSTICO

Parece lógico suponer que la aparición de un segundo tumor supone una causa de disminución de la supervivencia^{5,8,9,14,23,30,31,33,37,39,41,66} y aparece como causa principal de fallo en el tratamiento y de muerte en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello en estadios iniciales^{38,82}.

En una serie de pacientes del Hospital de Sant Pau se demostró que la supervivencia a los 15 años de los pacientes con segundo tumor es de un 22%, significativamente menor que la de los pacientes con un único tumor (54%). Panosetti et al.³⁵ encontró, además, que los tumores sincrónicos presentan una caída de la supervivencia aún mayor. En su serie la supervivencia a los 5 años de los tumores sincrónicos es sólo del 18% mientras que la de los metacrónicos es del 55%. Este hecho ha sido corroborado en otras series.⁵

La localización de la segunda neoplasia también tiene influencia pronóstica. Los segundos tumores de cabeza y cuello presentan una mayor supervivencia que los de pulmón o esófago. La serie del hospital de Sant Pau presentaba supervivencias a los 5 años del 58% para tumores de cabeza y cuello, del 12% para tumores pulmonares y del 6% para tumores esofágicos.¹⁰ Los tumores que no aparecían en las vías aerodigestivas presentaban una supervivencia del 36%.

Para algunos autores el pronóstico del segundo tumor mejora si no se emplea radioterapia en el tratamiento del tumor índice^{83,84}, pero otras series han encontrado este factor irrelevante.⁸

DIAGNÓSTICO DE LAS SEGUNDAS NEOPLASIAS

La necesidad de seguimiento postratamiento de los pacientes con tumores de cabeza y cuello se basa en la detección precoz de recidivas locales o regionales, metástasis y segundas neoplasias.

En particular, la detección precoz de los tumores metacrónicos parece de especial interés.⁸⁵ Entre el 15 y el 20% de los pacientes afectos de un carcinoma de cabeza y cuello serán diagnosticados de una segunda neoplasia en pulmón, esófago o nuevamente en cabeza y cuello. Además este grupo de pacientes presenta una incidencia elevada de tumores fuera de las vías aerodigestivas superiores, léase colon, vejiga urinaria y próstata, lo que parece estar primariamente relacionado con la avanzada edad de los pacientes.

Hasta el momento no ha sido encontrada una manera eficaz de prevenir el desarrollo de segundos tumores, por lo que su detección precoz parece la mejor estrategia para asegurar un tratamiento óptimo en función del estadio y la localización.

La American Cancer Society propuso una estrategia de seguimiento para los pacientes tratados de un cáncer de cabeza y cuello, consistente en una exploración sistemática y periódica de las vías aerodigestivas superiores y una radiografía de tórax anual. Otros exámenes, como la broncoscopia o la esofagoscopia se utilizan de forma complementaria, en función de los hallazgos clínicos.⁸⁶

La mayoría de los tumores sincrónicos pueden detectarse mediante el adecuado seguimiento y la exploración programada de las vías aerodigestivas superiores, procediendo a exploraciones endoscópicas cuando existan hallazgos sospechosos. La broncoscopia y el lavado broncoalveolar no se realizan de forma rutinaria, sino en caso de alteración de la radiografía de tórax. El rendimiento de estas exploraciones cuando la radiografía es normal es muy bajo y no resulta coste-efectivo.

La esofagoscopia tampoco se emplea de forma rutinaria, aunque si se indica una evaluación por endoscopia rígida de la orofaringe o laringe se recomienda realizarla.

Parece haber una cierta controversia acerca de los plazos del seguimiento clínico, aunque todos los autores coinciden en hacerlo de manera exhaustiva: cada dos meses durante el primer año y cada tres o cuatro meses los dos años siguientes. Lo mismo se aplica al intervalo del control radiológico: anual o bienal. La alta incidencia de tumores pulmonares durante los dos o tres primeros años recomendaría la realización de la radiografía cada 4 ó 6 meses. Cualquier anomalía debe ser investigada con TC o broncoscopia.

Algunos autores sostienen que la panendoscopia puede mejorar el diagnóstico de tumores sincrónicos en la evaluación inicial del paciente. En el metaanálisis de Haughey et al. ², que analiza estudios prospectivos, se encuentra un pequeño beneficio en el uso de la panendoscopia. Sin embargo, la impresión general de la literatura es que la panendoscopia incrementa poco la potencia diagnóstica de un protocolo que incluya una radiografía de tórax y una exploración dirigida por los síntomas. Además se eleva importantemente el coste del procedimiento. ⁸⁷ El problema principal es que el riesgo de segundas neoplasias es constante a lo largo del periodo de seguimiento, por lo que las exploraciones diagnósticas deberían ser repetidas de forma periódica e indefinida, tratando de limitar las maniobras diagnósticas de tipo quirúrgico para aumentar la eficiencia y mantener el coste-efectividad.

Diversos estudios muestran como la mayoría de las segundas neoplasias se diagnostican por sus signos clínicos. Dhooge et al. mostraron como el 82% de los tumores se detectaron porque el paciente mostraba síntomas. ³⁷ En la serie de Panosetti et al. el 57% de los tumores secundarios se diagnosticaban gracias a la presencia de signos o síntomas, el 23% por la exploración sistemática en el seguimiento clínico, el 10% en la exploración radiológica y el 9% restante en la endoscopia rutinaria. En cuanto a la detección de los tumores pulmonares, se ha publicado como la radiografía detecta apenas el 34% de los casos, mientras que el 66% restante se evidencian una vez que ha aparecido clínica sugestiva. ⁸⁸ Además, en esta misma serie se demostraba que la supervivencia no estaba influida por el método de diagnóstico de la segunda neoplasia pulmonar.

Estudios más recientes parecen apuntar la utilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET-en sus siglas en inglés). Ya en 1999, Stokel et al. publicaron una

serie de 68 pacientes en los que el PET permitía el diagnóstico precoz de 7 tumores sincrónicos indetectados por las exploraciones clínica y radiológica convencionales.⁸⁹

QUIMIOPREVENCIÓN

Se han experimentado diversos fármacos con el objetivo de inhibir la carcinogénesis y así prevenir el desarrollo de tumores metacrónicos. Los retinoides son conocidos moduladores de la diferenciación celular epitelial tanto *in vivo* como *in vitro*. El ácido retinoico podría reducir la expresión de alteraciones moleculares subyacentes asociadas con la carcinogénesis. Además, se ha probado que algunas moléculas con efecto antioxidante, como la N-acetil-cisteína o el ácido ascórbico disminuyen la ruptura de cromátidas inducida por mutaciones en líneas celulares de linfocitos *in vitro*.⁹⁰

La administración de ácido 13-cis retinoico tras el tratamiento ha sido experimentada con resultados prometedores. Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado por Hong et al. mostró una reducción significativa del riesgo de segunda neoplasia. El riesgo actuarial en el grupo de pacientes tratados era del 14%, mientras que en el grupo placebo ascendía hasta el 33%. Si se analizaban separadamente los tumores relacionados con el tabaco los resultados eran aún más llamativos: la incidencia en el grupo tratamiento era del 7% frente al 33% en el grupo placebo ($p=0,008$).⁹¹ El único problema de este esquema era la alta toxicidad de la dosis de ácido 13-cis retinoico utilizada.

Contrariamente a estos resultados, el uso de etretinato no produjo un efecto protector en una serie de pacientes con tumores de cavidad oral y orofaringe presentada por Bolla y colaboradores.⁹² Se ha intentado resolver esta incógnita con estudios multicéntricos. El Euroscan estudió los efectos de la suplementación de retinil palmitato y/o N-acetil cisterna en un grupo de 2573 pacientes tratados por tumores de cabeza y cuello o pulmón. Los resultados no mostraron beneficio tras dos años de seguimiento de los pacientes.⁹³

Una de las principales desventajas del uso de retinoides como quimioprevención es que las lesiones frecuentemente reaparecen al abandonar el tratamiento, lo que obligaría a una administración de por vida de unos agentes potencialmente tóxicos para mantener el efecto preventivo.⁹⁴

Algunos factores dietéticos han sido implicados en la aparición de los segundos tumores. En un estudio de seguimiento de pacientes con tumores de cabeza y

cuello, Barbone et al. encontraron que el riesgo de segundas neoplasias era menor en los pacientes con niveles altos de ingesta de β -carotenos.¹³ Sin embargo, la suplementación farmacológica de β -caroteno en pacientes con tumores en estadios iniciales de cavidad oral, faringe y laringe mostró una disminución no significativa en el riesgo de segundos primarios y un posible aumento del riesgo de tumores pulmonares.⁹⁵

En un estudio de casos y controles, Russo et al. mostraron que, además del consumo de tabaco y alcohol, otros factores dietéticos tienen influencia en la aparición de tumores metacrónicos. Los pacientes con alta ingesta de ácidos grasos monoinsaturados presentaron una disminución del 33% del riesgo de desarrollo de estos tumores.⁴⁴

Las prostaglandinas son agentes centrales de la modulación de la vigilancia inmunológica y la angiogénesis. La ciclooxigenasa 2 aparece sobreexpresada en los tumores de cabeza y cuello, inhibiendo la apoptosis, favoreciendo la acumulación de daño genético y convirtiendo carcinógenos en metabolitos activos.⁹⁶ Estos estudios señalan a la ciclooxigenasa como una diana potencial en la prevención de la carcinogénesis en estos pacientes.

MINERÍA DE DATOS

El interés por el análisis de patrones presentes en conjuntos de datos está presente a lo largo de la historia desde la invención del ábaco en China en el siglo VI a.C. La fuente principal de interés en estos estudios venía de la necesidad de gobernar grandes territorios y de cobrar tributos. Posteriormente fueron los juegos de azar los que despertaron la curiosidad de los matemáticos por la probabilidad.

A partir de estas bases, durante el siglo XVIII se desarrollan dos ramas de análisis estadístico: la Bayesiana y la Estadística Clásica.

Según Bayes y sus seguidores, la probabilidad de un evento depende de una serie de condicionantes previos, que son determinados por los conocimientos previos del investigador, sus creencias y asunciones, que determinan la llamada probabilidad condicionada. El enfoque clásico, derivado de los trabajos de Gauss y Laplace, se basa más bien en buscar una función de probabilidad combinada, que matemáticamente relacione un evento con su causa.

Inicialmente se utilizó un enfoque más bayesiano en el desarrollo de los métodos de inferencia estadística, pero enseguida se hizo evidente que diferentes enfoques del mismo problema podían llevar a muy diferentes conclusiones en función de los condicionantes previos empleados por cada investigador. Esto llevó a investigadores como Fisher a intentar desarrollar un método inferencial con los preceptos de la estadística clásica. Pero para conseguir que este sistema funcionara en todo tipo de muestras se requieren una serie de condiciones o parámetros. Por esto se denominan modelos paramétricos. Estas condiciones son:

1. Los datos deben seguir una distribución conocida, que nos permita utilizar la función de dicho modelo para extraer los parámetros de la inferencia. Esta condición resulta en una de las principales limitaciones de los modelos paramétricos, ya que la exactitud de los modelos depende de que la distribución de los datos ajuste perfectamente con una de las funciones conocidas.
2. Independencia de los factores. Para los modelos paramétricos la variable a predecir (Y) es considerada una función de variables predictoras (X_1, X_2, \dots)

Las variable X1 debe tener un efecto sobre Y que es independiente del de las otras variables predictoras (X2...) Esta condición es muy difícil de evitar en estudios en condiciones no experimentales, en los que frecuentemente las variables tienen efectos que dependen de otras variables. Este fenómeno se conoce como colinealidad, y genera grandes dificultades en el ajuste de los modelos y complica enormemente la interpretación de los resultados.

3. Aditividad Linear. Los efectos de las variables predictoras no solamente deben ser independientes, sino que además deben ser acumulativos y lineales. Es decir, que el efecto de cada variable puede ser sumado o restado del efecto combinado de todas ellas sin producir modificaciones en el resto. El fallo en esta propiedad produce enormes errores en la estimación de los modelos.
4. Varianza constante (homocedasticidad). Se asume que la varianza en todo el rango de valores de cada variable es constante.
5. Las variables deben ser numéricas y continuas. Los métodos clásicos no funcionan adecuadamente con variables discretas, porque probablemente tienen distribuciones diferentes a las continuas.

La Minería de Datos un campo de conocimiento relativamente nuevo, que se desarrolló en los años 90 y se estableció con más fuerza en los primeros años del siglo XXI. Representa la confluencia de varias disciplinas bien establecidas:

1. Análisis estadístico tradicional.
2. Inteligencia artificial.
3. Aprendizaje de las máquinas.
4. Desarrollo de grandes bases de datos.

Los análisis estadísticos clásicos siguen un método deductivo en la búsqueda de relaciones entre los datos. La inteligencia artificial y las técnicas de aprendizaje de las máquinas siguen métodos inductivos para encontrar patrones de relaciones en

las muestras de estudio. El razonamiento deductivo es el proceso de analizar un conjunto de datos, calcular índices y formar conclusiones basadas en las relaciones matemáticas de esos índices. La inducción es el proceso opuesto, por el que se emplea la información contenida en los datos como un “trampolín” para elaborar una serie de conclusiones generales que no están contenidas completamente en los datos de la muestra.⁹⁷

Una de las primeras definiciones de minería de datos es la extracción no trivial de información potencialmente útil que reside de manera implícita en los datos. A medida que el concepto se fue afianzando ha sido necesario distinguirlo de las técnicas estadísticas más habituales y del concepto, más amplio, de descubrimiento del conocimiento. Nisbet et al. ⁹⁷ proponen unas definiciones simplificadas de estos tres conceptos.

- **Modelado estadístico:** Es el uso de algoritmos estadísticos paramétricos para agrupar casos, predecir un resultado o evento, basándose en variables predictoras.
- **Minería de datos.** Es la utilización de algoritmos de aprendizaje de las máquinas para encontrar patrones de relación entre diferentes elementos contenidos en conjuntos de datos, que pueden llevar a determinadas acciones para aumentar el beneficio (diagnóstico, pronóstico, económico...)
- **Descubrimiento del conocimiento en bases de datos:** El proceso completo de acceso, exploración y preparación de los datos, modelado, desarrollo y monitorización del modelo. Este amplio proceso incluye actividades de minería de datos. ⁹⁷

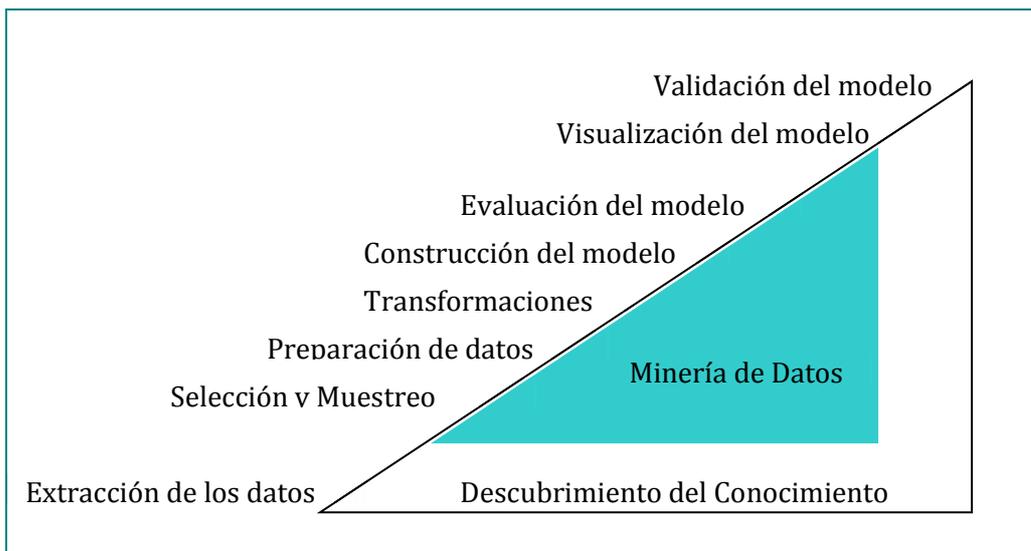


Ilustración 4. Relación entre la Minería de datos y el Descubrimiento del conocimiento en Bases de Datos. Tomado de Nisbert et al.

Los métodos estadísticos tradicionales utilizan información recogida en el pasado para determinar el estado futuro de un sistema. Los estudios de minería de datos utilizan esos datos para construir patrones basados en los propios datos y en las consecuencias lógicas de los mismos. Este proceso, llamado predicción, contiene un elemento vital ausente en el abordaje estadístico clásico que es la capacidad de proporcionarnos una expresión ordenada de lo que puede ser el futuro comparado a lo que ha ocurrido en el pasado. La minería de datos encuentra patrones de asociación y clasificaciones que miran hacia el futuro e incluso tratan de predecirlo.

ACTIVIDADES DE LA MINERÍA DE DATOS

Las actividades principales de la minería de datos según Hand y colaboradores ⁹⁸ son:

- Análisis exploratorio de datos. Implica el uso de técnicas interactivas y visuales con el objeto de 'ver' el conjunto de datos a través de gráficos y parámetros estadísticos que ofrezcan una impresión inicial sobre los patrones y relaciones de los datos.
- Modelado descriptivo. Incluye diversas técnicas de análisis más complejo, como por ejemplo.

- Determinación de distribuciones de probabilidad global de los datos (estimaciones de densidad)
- Modelos para la descripción de relaciones entre variables (modelado de dependencia)
- Partición de la muestra en grupos, ya sea en grupos naturales (clusters) o en segmentos homogéneos a la variable de estudio.
- Modelado predictivo: Clasificación y Regresión. El objetivo de esta fase es construir un modelo gracias al cual el valor de una variable puede ser predicho por los valores de otras variables. La clasificación se emplea cuando el resultado es una variable cualitativa o categórica mientras que la regresión es útil con variables continuas.
- Descubrimiento de patrones y reglas. Trata de buscar combinaciones de eventos que ocurren juntos frecuentemente o encontrar patrones de asociación entre datos (Arrays de DNA)
- Recuperación por contenido. Esta actividad comienza con un patrón de interés conocido y busca identificar patrones similares en nuevos conjuntos de datos. Frecuentemente se emplea con textos o colecciones de imágenes.

PROCESO DE TRABAJO

Diferentes grupos de trabajo han tratado de caracterizar el proceso de la minería de datos (SEMMA, DMAIC, CRISP-DM.) El más extendido es el formato CRISP-DM, que fue creado por un consorcio de tres empresas: Daimler-Benz, SPSS y NCR a finales de los años 90. Estas compañías trataron de desarrollar un abordaje estandarizado, abierto y de libre acceso a la minería de datos. CRISP-DM es un acrónimo que significa: 'Cross-Industry Standard Process for Data Mining' o Proceso Estándar Inter-empresarial para la Minería de Datos)⁹⁹

El modelo define las fases de un proyecto de minería de datos, las tareas de cada fase y la relación entre ellas. El ciclo de un proyecto de minería de datos comprende seis fases, como se muestra en la Ilustración 5. La secuencia de estas fases no debe considerarse como una estructura rígida, ya que suele ser necesario

avanzar y retroceder entre fases a lo largo del desarrollo del proyecto. El resultado de cada fase determina cuál será la siguiente a realizar. Las flechas del diagrama indican las dependencias más importantes o más frecuentes entre las fases. El círculo exterior representa la naturaleza cíclica de la minería de datos. El proceso no termina una vez que se han implementado las soluciones, sino que las lecciones aprendidas del propio proceso y de las soluciones implementadas pueden generar nuevas cuestiones que reinicien de nuevo el ciclo.

Business Understanding (Conocimiento del Negocio). La fase inicial consiste en definir los objetivos y necesidades del proyecto desde una perspectiva centrada en la empresa o campo de aplicación. Estos objetivos deben formularse en una definición de problema de minería de datos y generarse un plan preliminar para conseguirlos.

1. Data Understanding (Comprensión de los datos). Debe iniciarse con la recolección de los datos, evaluación de su calidad y unas primeras impresiones sobre su distribución, o sobre posibles subgrupos para formar las primeras hipótesis referentes a la información escondida en ellos.
2. Data Preparation (Preparación de los datos). Incluye todas las actividades necesarias para construir la matriz de datos que se empleará finalmente para el modelado a partir de los datos 'crudos.' Estas tareas pueden incluir selecciones de atributos, transformaciones de datos y limpieza de errores de la base de datos.
3. Modeling (Modelado). Diversas técnicas de modelado son probadas y sus parámetros ajustados buscando la mejor respuesta posible a cada problema planteado. Algunas técnicas de modelado tienen requerimientos especiales de formato de los datos por lo que frecuentemente hay que volver a la fase de preparación de datos.
4. Evaluation (Evaluación). Los modelos deben ser evaluados y los pasos anteriores revisados antes de la aplicación de los resultados del modelo. Un paso clave de esta fase es determinar si hay alguna cuestión u objetivo que no ha sido considerado adecuadamente. Como final de esta fase debe tomarse una decisión sobre el uso que puede hacerse de los resultados obtenidos.

5. Deployment (Implementación) La creación del modelo no es el final del proceso. Incluso si el objetivo del modelo era aumentar el conocimiento de los datos, estos resultados deben organizarse y presentarse de manera que puedan ser útiles. Dependiendo de las necesidades, esta fase puede ser tan simple como generar un informe de resultados o tan complejo como implementar un proceso reiterativo de minería de datos en una empresa u organización.

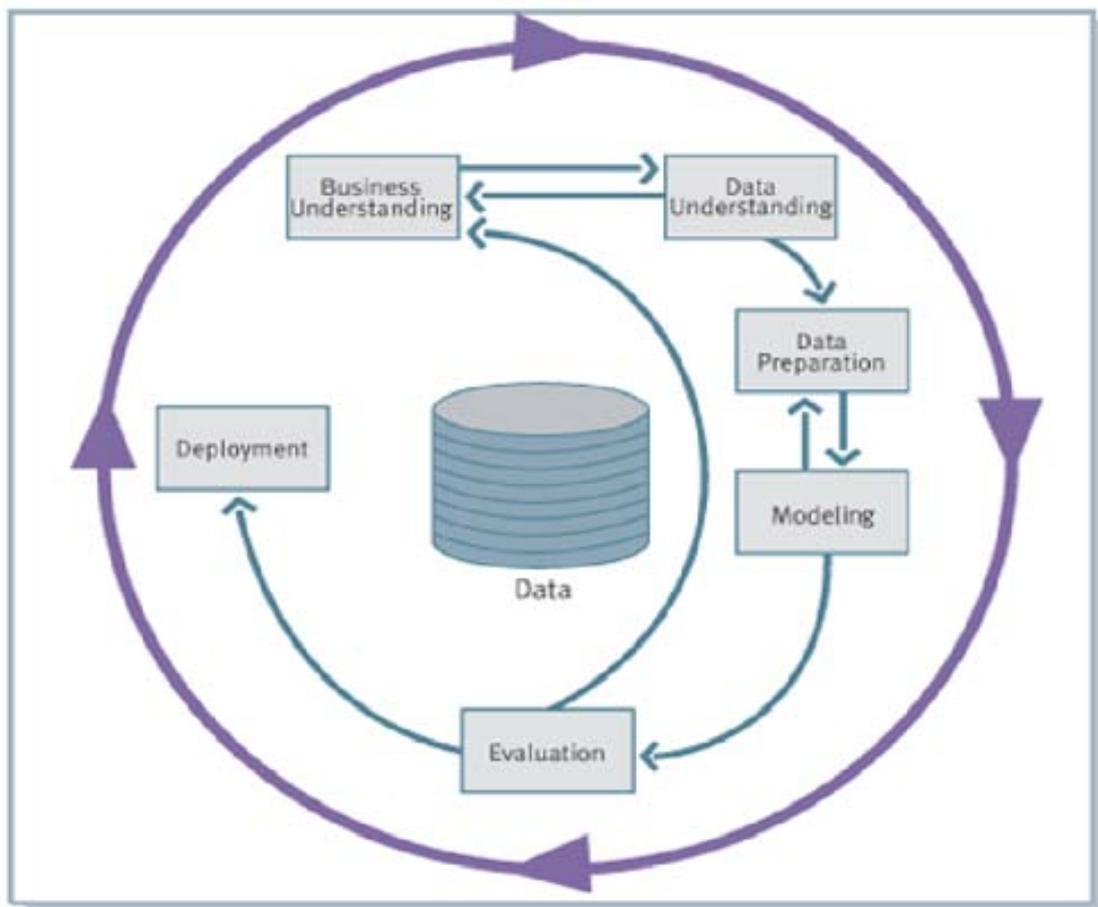


Ilustración 5. Gráfico de las fases del modelado de datos según la metodología CRISP-DM.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN

Las segundas neoplasias son un hallazgo frecuente en los pacientes tratados por un tumor en vías aerodigestivas superiores. Se trata de uno de los factores que contribuyen a empeorar el pronóstico de los pacientes que han sobrevivido al tumor índice.

Se mantiene una gran controversia sobre las causas de aparición de nuevas neoplasias en pacientes tratados y el estudio de los factores relacionados con la supervivencia de los segundos tumores no ofrece conclusiones unánimemente aceptadas.

Asimismo se ha implicado el uso de radioterapia en el tratamiento del primer tumor como uno de los factores responsables de la menor supervivencia de los segundos tumores. Sobre este particular tampoco hay acuerdo en la literatura.

Diversos autores han tratado de relacionar la localización o extensión de los primeros tumores con la aparición de las segundas neoplasias con resultados dispares. No parece haber una relación lineal reproducible, que alcance significación estadística con las técnicas clásicas, pero no hemos podido encontrar ningún estudio que analice esta relación con las nuevas técnicas de minería de datos.

OBJETIVOS

La hipótesis de trabajo de la presente tesis doctoral es que existen factores relacionados con la primera neoplasia que tienen un impacto importante sobre el pronóstico de la segunda neoplasia. Se asume que la naturaleza de esta relación es tal que no permite su caracterización con técnicas estadísticas clásicas, pero que sí podrá ser detectada por técnicas no lineales de minería de datos.

En línea con la hipótesis principal se pretende valorar los siguientes objetivos secundarios:

Evaluar el efecto pronóstico de la aparición de segundas neoplasias de cabeza y cuello en la supervivencia de los pacientes afectos por un tumor índice de cabeza y cuello.

Estudio de los factores de riesgo relacionados con la supervivencia de las segundas neoplasias de Cabeza y Cuello.

Rediseño y reestructuración de la base de datos del servicio ORL del Hospital de la Sta. Creu i Sant Pau para permitir la recogida de información de neoplasias sucesivas.

PACIENTES Y MÉTODOS

En 1984 se inició en nuestro hospital la recogida prospectiva de información relativa a los pacientes tratados por tumores malignos de cabeza y cuello. Se incluyen datos epidemiológicos del paciente, estado clínico y características del tumor, tratamiento y evolución del mismo.

La información ha sido, desde su inicio, almacenada en soporte informático. Inicialmente se empleó software dBase, que permitía un mantenimiento sencillo y cómodo por parte de los propios miembros del servicio.¹⁰⁰ Sin embargo la necesidad de analizar eventos repetitivos sucedidos en la evolución de los pacientes, tales como recidivas y segundas neoplasias resultaba difícil con una base de datos no relacional lo que, junto a la discontinuación del software dBase, nos llevó a cambiar a un sistema relacional como Microsoft Access.

Para el presente estudio se incorporó la información relativa a tumores previos de los pacientes y segundos tumores, sincrónicos y metacrónicos a la base de datos ya existente. La información fue recuperada de forma retrospectiva a partir de una revisión sistemática de la información contenida en la historia clínica de los pacientes. Previamente a su análisis se procedió a la depuración de los datos según el método propuesto por Bonillo.¹⁰¹ Este método es un procedimiento en varias fases:

1. Depuración del identificador, asegurando que cada registro esté identificado de forma unívoca.
2. Corrección de las incidencias relacionadas con el identificador.
3. Depuración de las variables de salto.
4. Corrección de las incidencias de estas variables.
5. Depuración del resto de variables, recuperando el valor correcto cuando sea posible y asignando valor desconocido en caso contrario.
6. Obtención de una estadística de errores detectados por el proceso de depuración y de los valores desconocidos en los datos finales.

La depuración consiste en la comprobación de que los datos contenidos en una casilla concreta no son erróneos en algún modo. Estas incorrecciones pueden deberse a que los datos estén fuera del rango de valores posibles de la variable (ej, extensión tumoral T5), a que las fechas estén en un orden no secuencial (ej, fecha de exitus anterior a fecha de diagnóstico) o que existen inconsistencias entre variables relacionadas (ej. T1N0 que figura como estadio III). Para las variables cuantitativas también se incluyen verificaciones del formato y número de decimales aceptados.

En la citada propuesta el método de depuración es un proceso acumulativo, lo que implica que las fases de chequeo y corrección se realizan de forma iterativa hasta conseguir que las incidencias se limiten a valores desconocidos no recuperables.

Al final se consigue un conjunto de datos en el que no existen valores erróneos ni fuera de rango, aumentándose la precisión de los resultados.

En el análisis estadístico se emplearon técnicas clásicas de análisis de la supervivencia, contrastándolas con otras más recientes de minería de datos o “aprendizaje de las máquinas”, que permiten un análisis no lineal de la información contenida en la muestra.

RESUMEN DEL PROCESO DE DEPURACIÓN DE LOS DATOS

En nuestra muestra no fue necesaria la corrección de ninguna incidencia en el identificador, por lo que no hubo que corregir ni descartar ningún caso por esta razón.

Se aplicaron los controles especificados en la Tabla 4. En la mayoría de los casos se trató de verificar que los datos contenidos se ajustaban al rango de valores posibles de la variable en cuestión. En algunas variables de tipo fecha se aplicó además un control de relación secuencial. Este control asegura que dos fechas relacionadas mantienen una relación temporal adecuada. Por ejemplo, se asegura que la fecha de diagnóstico sea anterior a la de control para evitar errores en el cálculo de la supervivencia.

Variable	Tipo	Control
Control	Cualitativa	Rango
Fecha de control	Fecha	Relación secuencial
Causa de exitus	Cualitativa	Rango
Fecha de exitus	Fecha	Relación secuencial
Fecha de nacimiento	Fecha	Rango
Sexo	Cualitativa	Rango, no valor nulo
Profesión	Cualitativa	Rango
Tabaco	Discreta	Rango, formato
Alcohol	Discreta	Rango, formato
Enfermedades asociadas	Cualitativa	Rango
Karnofsky	Discreta	Rango, formato
Neo Previa	Cualitativa	Rango
Fecha diagnóstico	Fecha	Relación secuencial, no valor nulo
Histología	Cualitativa	Rango
Localización	Cualitativa	Rango
T, N y M	Cualitativas	Rango
Estadio	Cualitativa	Rango, Relación con otras variables
Tipo QT	Cualitativa	Rango
Respuesta a QT	Cualitativa	Rango
Localización de M1	Cualitativa	Rango
Segundo tumor	Cualitativo	Rango
Fecha Segundo Tumor	Fecha	Relación secuencial

Tabla 4. Tipo de control de depuración utilizado según tipo de variable. No todas las variables fueron utilizadas en los análisis posteriores.

Se analizaron un total de 101.238 datos, entre los que se encontraron un total de 131 errores, que representan un 0,13%.

En 111 casos la revisión retrospectiva pudo recuperar el dato correcto, que fue incorporado a la base de datos. En 6 casos el error se debió al excesivo ajuste del rango en la edad de nacimiento. El punto de corte de rango inferior fue fijado en 18 años, lo que detectó como incorrectos a pacientes en edad pediátrica. Estos

pacientes no presentaban tumores de estirpe escamosa por lo que fueron descartados en la selección de pacientes posteriormente.

MUESTRA A ESTUDIO

En el momento del cierre del estudio había en la base de datos un total de 4669 pacientes diagnosticados de un total de 5102 tumores malignos de cabeza y cuello.

Se excluyeron 352 tumores de estirpe no escamosa y 423 casos que se desarrollaron en localizaciones típicamente no relacionadas con el consumo de tabaco (órbita, oído, cavidad nasal, senos paranasales, nasofaringe). Se excluyeron también los pacientes diagnosticados de metástasis cervical de primario desconocido, así como 56 pacientes diagnosticados de varios tumores sincrónicos de cabeza y cuello.

Por otra parte se retiraron del estudio 156 pacientes perdidos antes de iniciar tratamiento, 71 perdidos en menos de 12 meses tras el tratamiento y 5 pacientes tratados en otro centro.

La muestra del estudio está compuesta por 3676 pacientes con carcinomas escamosos localizados en cavidad oral, orofaringe, laringe o hipofaringe, con un mínimo de 12 meses de seguimiento. La localización de los tumores primarios se muestra en la tabla 1. Destaca la gran proporción de primarios laríngeos que representan más de la mitad de los tumores.

	Frecuencia	Porcentaje
Cavidad Oral	471	12,8%
Orofaringe	726	19,7%
Hipofaringe	364	9,9%
Laringe	2115	57,5%
Total	3676	100,0%

Tabla 5. Localización de los tumores primarios.

En la distribución por estadios hay un discreto predominio de los estadios avanzados frente a tumores iniciales, con más del 55% de tumores diagnosticados en estadios III y IV.

	Frecuencia	Porcentaje
Estadio I	958	26,1%
Estadio II	644	17,5%
Estadio III	891	24,2%
Estadio IV	1183	32,2%
Total	3676	100%

Tabla 6. Estadificación de los tumores iniciales.

Las características epidemiológicas de la población de estudio se detallan en la Tabla 7 y son las habitualmente encontradas en este tipo de pacientes. Existía una mayoría de pacientes varones y una importante presencia de hábitos tóxicos en la población de estudio. Así, más del 75% de los pacientes eran fumadores de más de una cajetilla de cigarrillos al día y un 40% eran bebedores importantes (más de 100gr de alcohol al día.)

La escala de Karnofsky mide el estado general del paciente en función de la capacidad para el autocuidado y la necesidad de cuidados médicos. Está graduada del 0 al 100 en 10 etapas que indican la presencia de síntomas de la enfermedad y la capacidad para llevar a cabo una actividad normal y el cuidado personal (apéndice A). El 80% de los pacientes de la muestra recibieron una calificación de 90, lo que significa que presentaban signos o síntomas leves de enfermedad al diagnóstico que no interfieren con su actividad normal.

		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Hombre	3377	91,9%
	Mujer	299	8,1%
Karnofsky	70 ó menor	145	3,9%
	80	514	14,0%
	90	3017	82,1%
Tabaco	No fumador habitual	322	8,8%
	Menos de 20 cig/día	573	15,6%
	Más de 20 cig/día	2781	75,7%
Alcohol	No bebedor habitual	662	18,0%
	Moderado (<100 gr./ día)	1539	41,9%
	Importante (>100 gr./ día)	1475	40,9%
Total		3676	

Tabla 7. Datos demográficos de los pacientes de la muestra.

La edad al diagnóstico del tumor índice presentó una distribución normal con una media de 60,67 años. La sexta y séptima décadas de la vida concentraron el mayor número de casos, abarcando el 61,20% del total de la muestra.

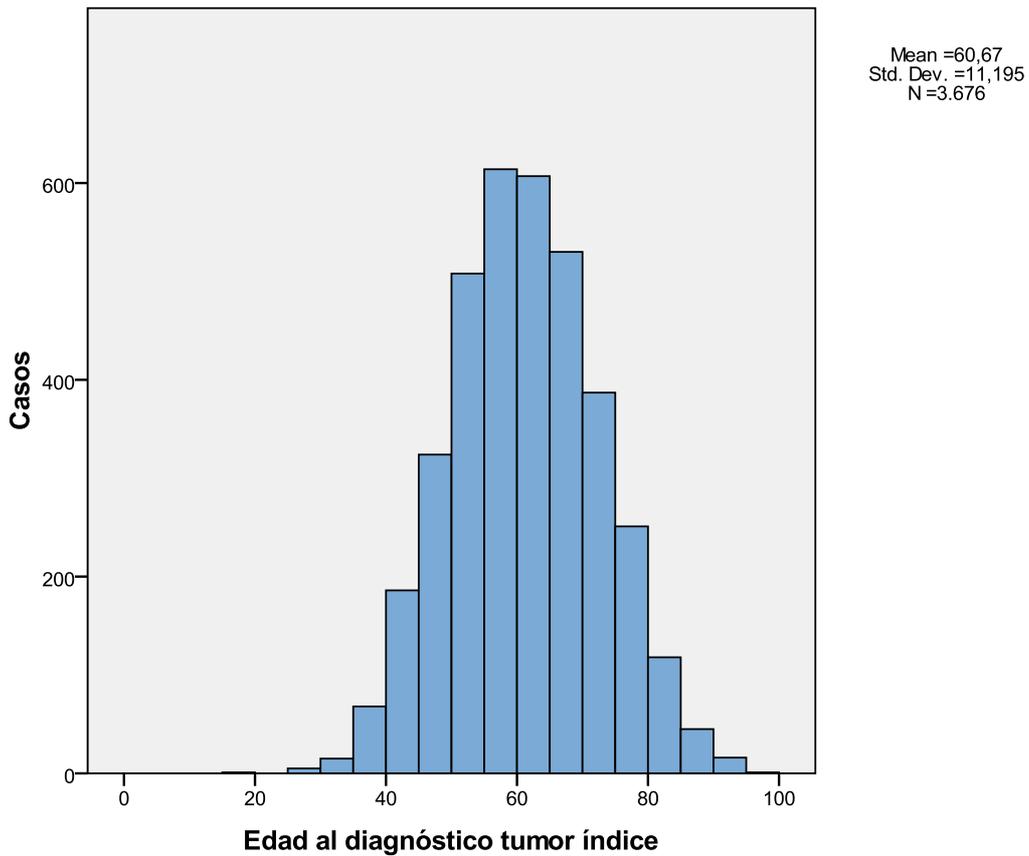


Ilustración 6. Distribución de edades de los pacientes de la muestra en el momento del diagnóstico del tumor primario.

El 93% de los pacientes pudo ser tratado con intención radical mientras que en 263 casos sólo pudo ofrecerse tratamiento paliativo.

Un 62% de los pacientes de la serie recibieron tratamiento radical con radioterapia exclusiva sobre el tumor índice. Cabe señalar que este grupo es el más heterogéneo dado que incluye pacientes tratados con radioterapia externa, braquiterapia y quimiorradioterapia concomitante. En un porcentaje ligeramente superior al 30% de los pacientes el tratamiento incluyó cirugía. Casi un 60% de los pacientes de este grupo recibió radioterapia de forma complementaria. (Tabla 8)

	Frecuencia	Porcentaje		
Cirugía	1149	31,3%	No RT	482 (41,9%)
			RT	667 (58,1%)
Radioterapia	2264	61,6%		
Paliativo	263	7,2%		
Total	3676	100,0%		

Tabla 8. Tratamiento del tumor índice.

Un 22% de los pacientes desarrollaron una segunda neoplasia. En 310 casos se trató de una segunda neoplasia de cabeza y cuello. Esta fue la localización más frecuente de los segundos tumores metacrónicos en nuestra serie (38,4% de los casos), seguidos de los tumores de pulmón que representaron un 31%. (Tabla 9 e Ilustración 7)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Pulmón	251	6,8%	31,1%
VADS	310	8,4%	38,4%
Esófago	65	1,8%	8,1%
Otros	181	4,9%	22,4%
Total	807	22,0%	100,0%
No segundo tumor	2869	78,0%	
Total	3676	100,0%	

Tabla 9. Frecuencias y Localización de los segundos tumores. VADS: Vías aero-digestivas superiores.

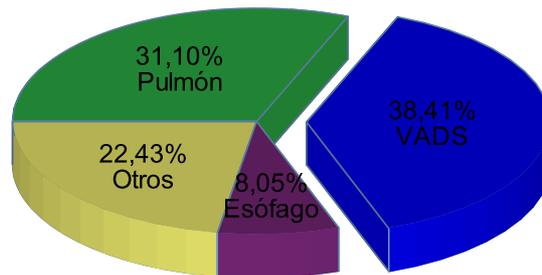


Ilustración 7. Distribución de los segundos tumores por localizaciones.

La localización de los segundos tumores de cabeza y cuello se especifica en la Tabla 10. Destaca la alta frecuencia de segundos tumores en orofaringe, que representaron el 34,9% de todos los casos. Le siguieron en frecuencia los tumores en laringe y en cavidad oral, siendo los tumores de hipofaringe algo menos frecuentes. Ocasionalmente se registró la presencia de tumores nasales, de nasofaringe y adenopatías tumorales sin primario conocido, que suman 9 casos no mostrados en la tabla y excluidos del análisis. En 5 casos los segundos tumores se presentaron como lesiones sincrónicas. A efectos de análisis de resultados estos pacientes fueron reclasificados en función de la lesión clínicamente más relevante en una de las cuatro localizaciones estudiadas.

	Frecuencia	Porcentaje
Cavidad Oral	65	21,6%
Orofaringe	105	34,9%
Hipofaringe	52	17,3%
Laringe	79	26,2%
Total	301	100,0%

Tabla 10. Localización de segundos tumores en cabeza y cuello.

La supervivencia de la muestra global de pacientes se muestra en la Ilustración 8. A los 5 años la supervivencia actuarial observada, incluyendo todas las causas de exitus fue del 55%, a los 10 años del 44% y a los 15 años del 18%. Considerando únicamente las causas de muerte relacionadas con los tumores de cabeza y cuello (incluyendo recidivas locales y a distancia, metástasis y segundos tumores) obtenemos la supervivencia ajustada o específica de la enfermedad. Ésta presenta unos valores de 60% a los 5 años, del 50% a los 10 años y del 41% a los 15 años (Ilustración 9)

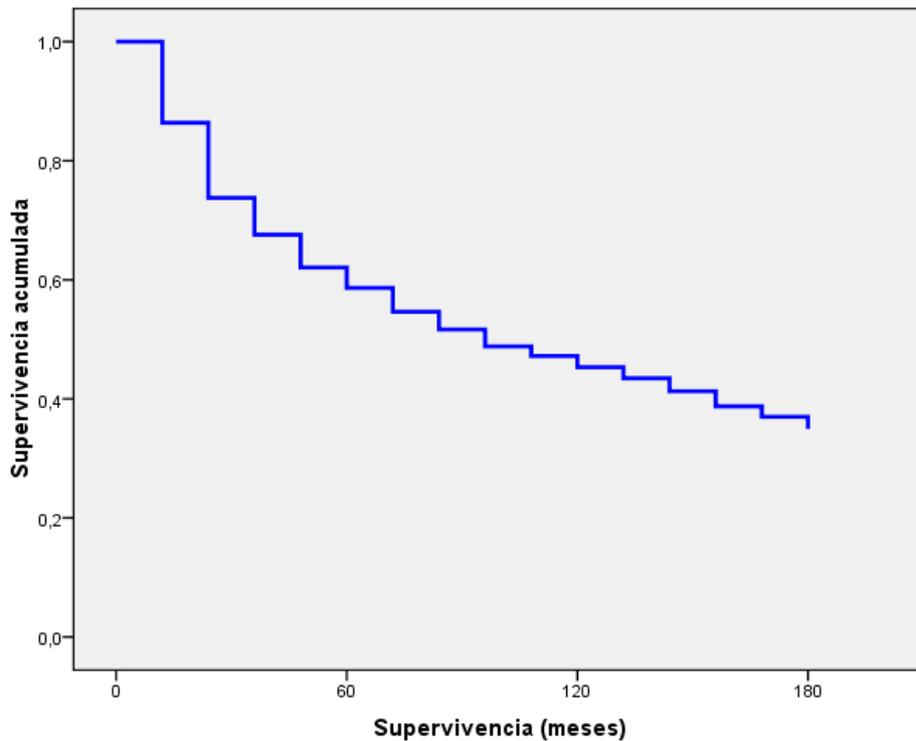


Ilustración 8. Supervivencia bruta de los pacientes de la muestra. N= 3676

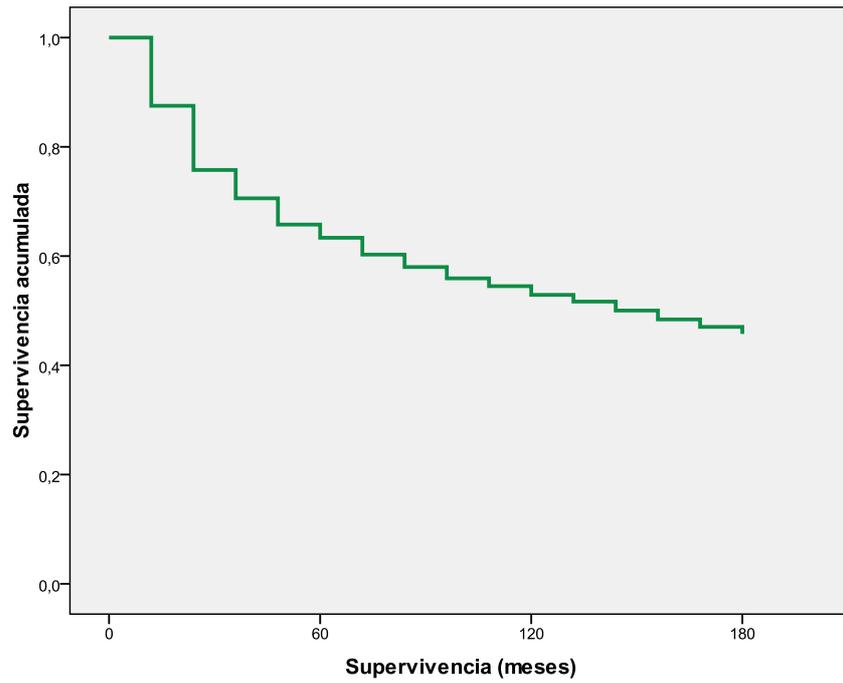


Ilustración 9. Supervivencia ajustada a causas relacionadas con el cáncer de cabeza y cuello de los pacientes del estudio. N= 3676.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

ANÁLISIS UNIVARIANTE

Se empleó el método de Kaplan-Meyer para calcular las supervivencias de los diferentes grupos de pacientes y el test Log-Rank de Mantel-Haenszel para las comparaciones entre grupos.

Se consideró tiempo de supervivencia de la primera neoplasia al tiempo transcurrido entre la fecha de diagnóstico del tumor índice y la fecha del último control o fecha de exitus en caso de producirse. La supervivencia de la segunda neoplasia se calculó como el tiempo transcurrido entre la fecha de diagnóstico de la segunda neoplasia y la fecha del último control o exitus relacionado con la segunda neoplasia (Supervivencia ajustada).0

Se asumió un error alfa de 0,05.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Para controlar el posible efecto de diversos factores de interacción y confusión se ajustó un modelo de regresión de Cox para determinar el efecto del segundo tumor sobre la supervivencia de los pacientes.

TÉCNICAS DE MINERÍA DE DATOS

Se ha empleado el nodo clasificador binario del software SPSS-Clementine 11.0 para tratar de encontrar el método que mejor discrimina los diferentes grupos respecto a una variable de salida binaria. En nuestro caso se trataba de la variable: exitus por causas relacionadas con la segunda neoplasia.

El módulo evalúa la eficacia de 7 modelos diferentes comparando los resultados en función de diversos parámetros.

Entre los algoritmos admitidos se incluyen Red neuronal, Árboles de decisión (C5.0, C&RT, QUEST y CHAID), Regresión logística y Lista de decisiones.

Las Redes Neuronales utilizan un modelo simplificado que emula el modo en que el cerebro humano procesa la información. Funciona simultaneando un número elevado de unidades simples de procesamiento interconectadas que parecen versiones abstractas de neuronas. Las redes neuronales son estimadores potentes de funciones generales y requieren un conocimiento matemático o estadístico mínimo para entrenarlas o aplicarlas. (Ilustración 10)

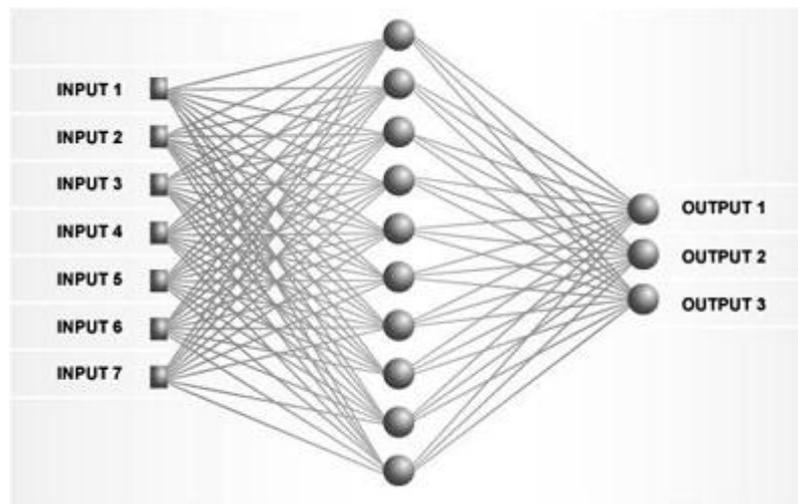


Ilustración 10. Esquema de una red neuronal.

El algoritmo C5.0 genera un árbol de decisión o un conjunto de reglas. El modelo divide la muestra basándose en el campo que ofrece la máxima ganancia de información en cada nivel. El campo objetivo debe ser categórico. Se permiten varias divisiones en más de dos subgrupos.

El árbol de clasificación y regresión (C&RT) genera un árbol de decisión que permite pronosticar o clasificar observaciones futuras. El método utiliza la partición reiterada para dividir los registros de entrenamiento en segmentos minimizando las impurezas en cada paso, donde un nodo se considera “puro” si el 100% de los casos del nodo corresponden a una categoría específica del campo

objetivo. Los campos objetivo y predictor pueden ser de rango o categóricos. Todas las divisiones son binarias (sólo se crean dos subgrupos).

El algoritmo QUEST proporciona un método de clasificación binario para generar árboles de decisión; está diseñado para reducir el tiempo de procesamiento necesario para realizar los análisis de C&RT y reducir la tendencia de los métodos de clasificación de árboles para favorecer a los predictores que permitan realizar más divisiones. Los campos predictores pueden ser rangos numéricos, sin embargo el campo objetivo debe ser categórico. Todas las divisiones son binarias

El algoritmo CHAID genera árboles de decisión utilizando estadísticos de chi-cuadrado para identificar las divisiones óptimas. A diferencia de los nodos C&RT y QUEST, CHAID puede generar árboles no binarios, lo que significa que algunas divisiones tendrán más de dos ramas. Los campos objetivo y predictor pueden ser de rango o categóricos.

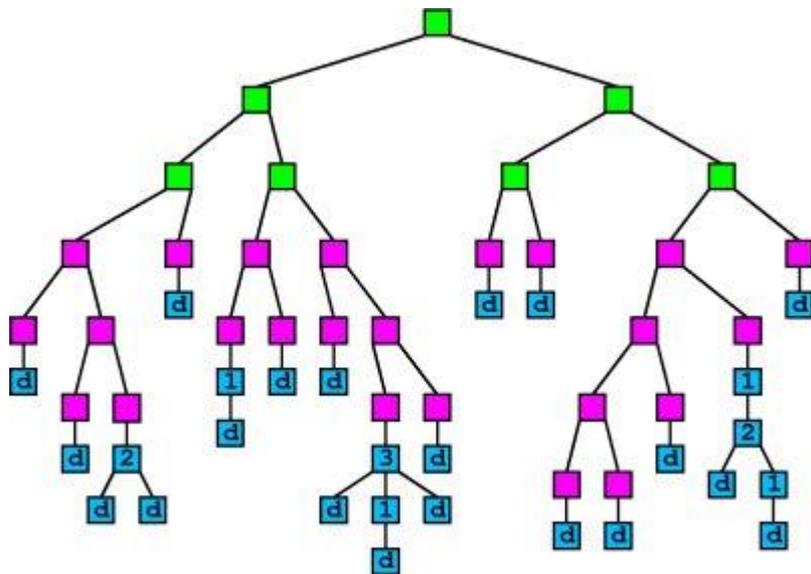


Ilustración 11 Esquema de un árbol de decisión.

La lista de decisiones identifica subgrupos, o segmentos, que muestran una mayor o menor posibilidad de proporcionar un resultado binario relacionado con la población global. Puede incorporar conocimiento previo al modelo añadiendo

segmentos personalizados y previsualizando modelos alternativos uno junto a otro para comparar los resultados.

Los parámetros de evaluación y clasificación de los modelos son:

- Precisión global. Porcentaje de registros pronosticados correctamente por el modelo respecto al número total de registros.
- Área debajo de la curva COR. La curva COR proporciona el índice de rendimiento de un modelo. Cuanto más se encuentre la curva sobre la línea de referencia, más exacta será la prueba.
- Beneficio (acumulado). Suma de los beneficios de los percentiles acumulados (clasificados en términos de confianza para el pronóstico), calculados en base a los costes, ingresos y criterios de ponderación especificados. Normalmente, el beneficio comienza cerca del 0, aumenta rápidamente y, a continuación, desciende. Para obtener un modelo válido, los beneficios deben mostrar un pico bien definido junto con el percentil donde aparece. En el caso de un modelo que no proporciona ninguna información, la curva de beneficio será bastante recta y puede ascender, descender o permanecer en el mismo nivel en función de la estructura de costes/ingresos que se aplique.
- Elevación (acumulado). Tasa de aciertos en cantidades acumuladas con respecto a la muestra global (donde los cuantiles se clasifican en función de la confianza para el pronóstico). Por ejemplo, un valor de elevación de 3 para el cuantil superior indica una tasa de aciertos tres veces más alta que la de la muestra global. Para obtener un modelo válido, la elevación debe comenzar muy por encima de 1,0 para los cuantiles superiores y, a continuación, descender rápidamente hasta 1,0 para los cuantiles inferiores. En el caso de un modelo que no proporciona ninguna información, la elevación se mantendrá alrededor de 1,0.

ALGORITMO C5.0

El algoritmo C5.0 genera un árbol de decisión o un conjunto de reglas. Los modelos C5.0 dividen la muestra en función del campo que ofrece la máxima ganancia de información. Las distintas submuestras definidas por la primera división se vuelven a dividir, por lo general basándose en otro campo, y el proceso se repite hasta que resulta imposible dividir las submuestras de nuevo. Por último se vuelven a examinar las divisiones del nivel inferior, y se eliminan o podan las que no contribuyen significativamente con el valor del modelo.

C5.0 puede generar dos tipos de modelos. Un árbol de decisión es una descripción sencilla de las divisiones que se han encontrado en el algoritmo. Los distintos nodos terminales (o "de hoja") describen un subconjunto de datos de entrenamiento, y cada uno de los casos incluidos en los datos de entrenamiento pertenece exactamente a un nodo terminal del árbol. En otras palabras, es posible realizar exactamente un pronóstico para cada registro de datos específico presente en un árbol de decisión.

En cambio, un conjunto de reglas intenta realizar pronósticos de registros individuales. Los conjuntos de reglas derivan de los árboles de decisión y, en cierto modo, representan una versión simplificada de la información que se incluye en estos árboles. Por lo general, los conjuntos de reglas pueden retener la mayor parte de la información significativa de un árbol de decisión completo, aunque utilizan un modelo menos complejo. Debido a las diferencias de funcionamiento de los conjuntos de reglas, sus propiedades son distintas de las de los árboles de decisión. La diferencia más importante consiste en que, con un conjunto de reglas, pueden aplicarse varias reglas a un registro específico o no aplicar ninguna regla. Al aplicar varias reglas, cada una de ellas obtiene un "voto" ponderado basado en la confianza que se asocia a dicha regla. El pronóstico final se alcanza mediante la combinación de los votos ponderados de todas las reglas que se aplican al registro en cuestión. Si no se aplica ninguna regla, se asignará al registro un pronóstico por defecto.

Los modelos C5.0 son bastante más robustos cuando aparecen problemas como datos perdidos y un número elevado de campos de entrada. Por lo general no

precisan de largos tiempos de entrenamiento para calcular las estimaciones. Además, los modelos C5.0 suelen ser más fáciles de comprender que algunos tipos de modelos, ya que la interpretación de las reglas derivadas del modelo es muy directa.

RESULTADOS

COMPARACIÓN DE PRIMEROS Y SEGUNDOS TUMORES

Se comparó la supervivencia desde el diagnóstico del primer y segundo tumor de todos los pacientes incluidos en la base de datos. La supervivencia ajustada a los 5 años para los segundos tumores es de 53,7% (IC95% 47,2-60,2%) y para los primeros tumores de 63,2% (IC95% 61,4-65,0%). El test Log-Rank muestra que existen diferencias estadísticamente significativas entre estos resultados (p=0,005.)

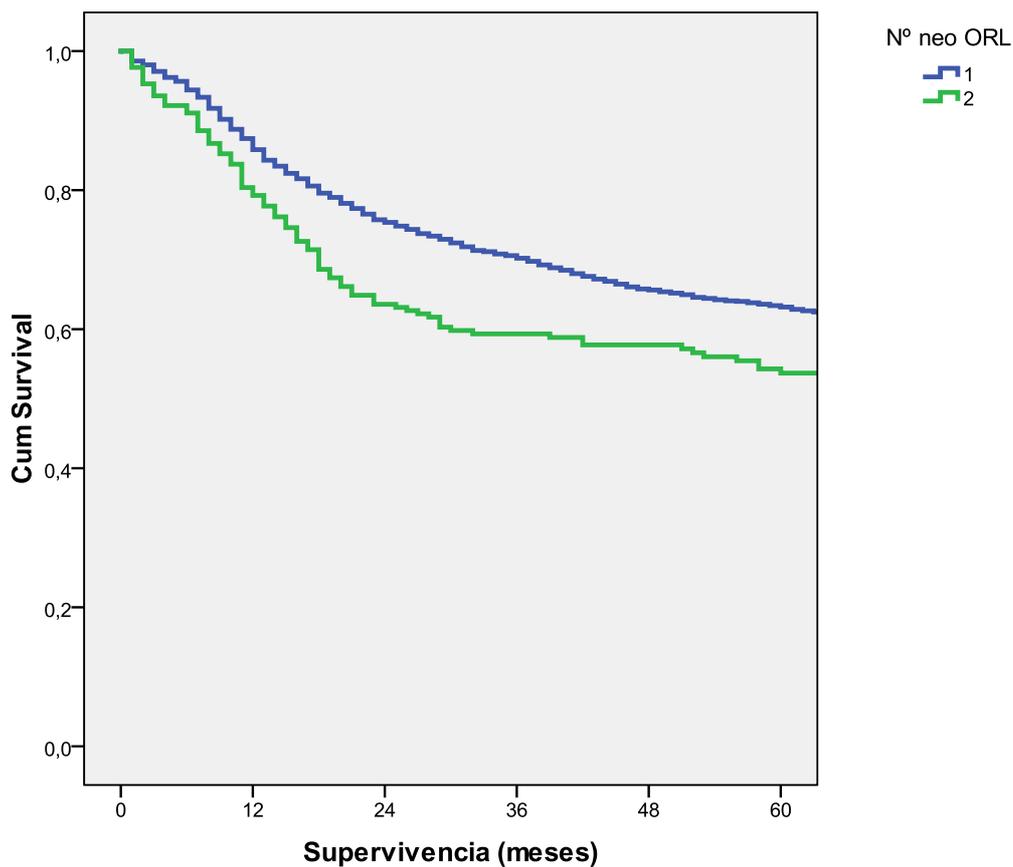


Ilustración 12. Grafico de Supervivencia ajustada calculado mediante el método de Kaplan-Meier. Test de Log-Rank (p=0,005)

Seguidamente se comparó la supervivencia de primeros y segundos tumores en función del estadio tumoral (Ilustración 13.) Las diferencias de supervivencia se mantienen aunque tienden a ir disminuyendo a medida que comparamos tumores de mayor estadio. (Tabla 11)

Posteriormente se estratificó por localizaciones tumorales. En este caso no se aprecian diferencias en la supervivencia de primeros y segundos tumores.

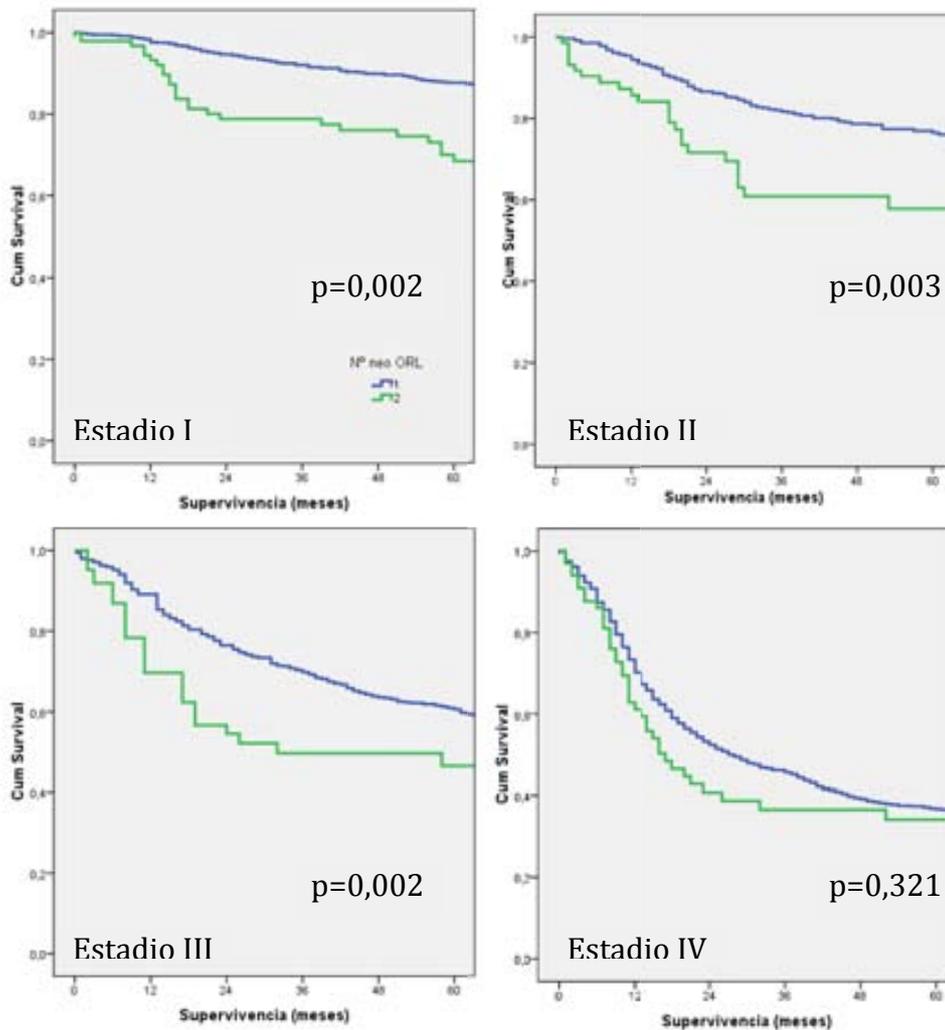


Ilustración 13. Comparación de la supervivencia por estadios entre primeros y segundos tumores. Se especifica el valor p del Test de Log-Rank para cada estrato.

Estadio		N	Superv. 5 años	IC 95%	Diferencia
I	T. Índice	958	87,70%	85,3%-90,1%	19,20%
	S.Tumor	95	68,50%	58,1%-78,9%	P=0,002
	Total	1053			
II	T. Índice	644	76,50%	73,0%-80,0%	18,70%
	S.Tumor	75	57,80%	44,1%-71,5%	P=0,003
	Total	719			
III	T. Índice	891	60,60%	57,1%-64,1%	14,00%
	S.Tumor	63	46,60%	32,7%-60,5%	P=0,002
	Total	954			
IV	T. Índice	1182	36,80%	33,7%-39,9%	2,60%
	S.Tumor	68	34,20%	21,5%-46,9%	P=0,321
	Total	1250			

Tabla 11. Comparación de la supervivencia de Tumores índice (T.Índice) y segundo tumor (S. Tumor) por estadios. Test Log-Rank para cada estadio (p).

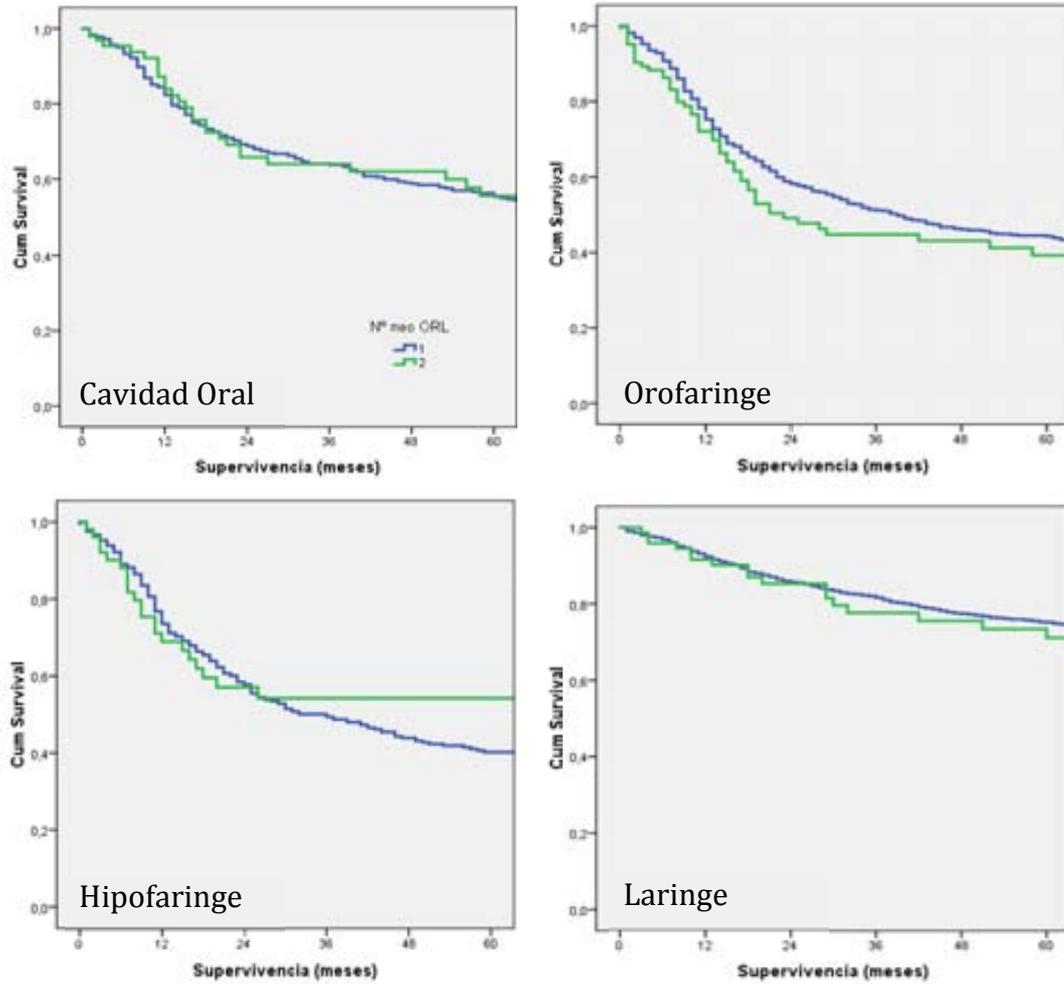


Ilustración 14. Comparación de la supervivencia por localizaciones entre primeros y segundos tumores.

		N	Superv 5 años	IC95%	Diferencia
Cavidad Oral	T. Index	471	55,30%	50,4%-60,2%	-0,30%
	S.Tumor	65	55,60%	42,7%-68,5%	P=0,620
	Total	536			
Orofaringe	T. Index	726	44,30%	40,4%-48,2%	5,00%
	S.Tumor	105	39,30%	28,3%-50,3%	P=0,422
	Total	831			
Hipofaringe	T. Index	364	40,20%	34,7%-45,7%	-14,00%
	S.Tumor	52	54,20%	39,5%-68,9%	P=0,269
	Total	416			
Laringe	T. Index	2114	75,20%	73,2%-77,2%	4,10%
	S.Tumor	79	71,10%	59,1%-83,1%	P=0,489
	Total	2193			

Tabla 12. Comparación de la supervivencia de Tumores índice (T.Índice) y segundo tumor (S. Tumor) por localizaciones. Test Log-Rank para cada localización (p).

SUPERVIVENCIA DESDE EL SEGUNDO TUMOR: ANÁLISIS UNIVARIANTE

Se pretende estudiar el efecto sobre la supervivencia desde el diagnóstico del segundo tumor de cavidad oral, faringe o laringe en función de los siguientes factores:

- Localización del tumor índice.
- Extensión local y ganglionar del tumor índice.
- Edad del paciente en el momento del diagnóstico del tumor índice.
- Sexo.
- Uso de tabaco y alcohol.
- Tratamiento administrado al tumor índice.
- Distancia entre primer y segundo tumor.
- Localización del segundo tumor.
- Extensión local y ganglionar del segundo tumor.
- Tratamiento administrado al segundo tumor.

LOCALIZACIÓN DEL TUMOR ÍNDICE.

La localización del tumor índice no influyó de forma significativa en la supervivencia tras la segunda neoplasia de los pacientes de nuestra muestra, si bien los casos con un tumor índice en la hipofaringe muestran una tendencia hacia un peor pronóstico.

	N	Sup5 ST	IC 95%	Log Rank
Cavidad Oral	61	51,2%	37,3%-65,1%	P=0,541
Orofaringe	72	59,0%	46,1%-71,9%	
Hipofaringe	26	44,0%	20,7%-67,3%	
Laringe	142	53,7%	44,1%- 66,3%	

Tabla 13. Estimaciones de la probabilidad de supervivencia ajustada a los 5 años del segundo tumor (Sup5 ST) por el método de Kaplan-Meyer para las diferentes localizaciones del tumor índice.

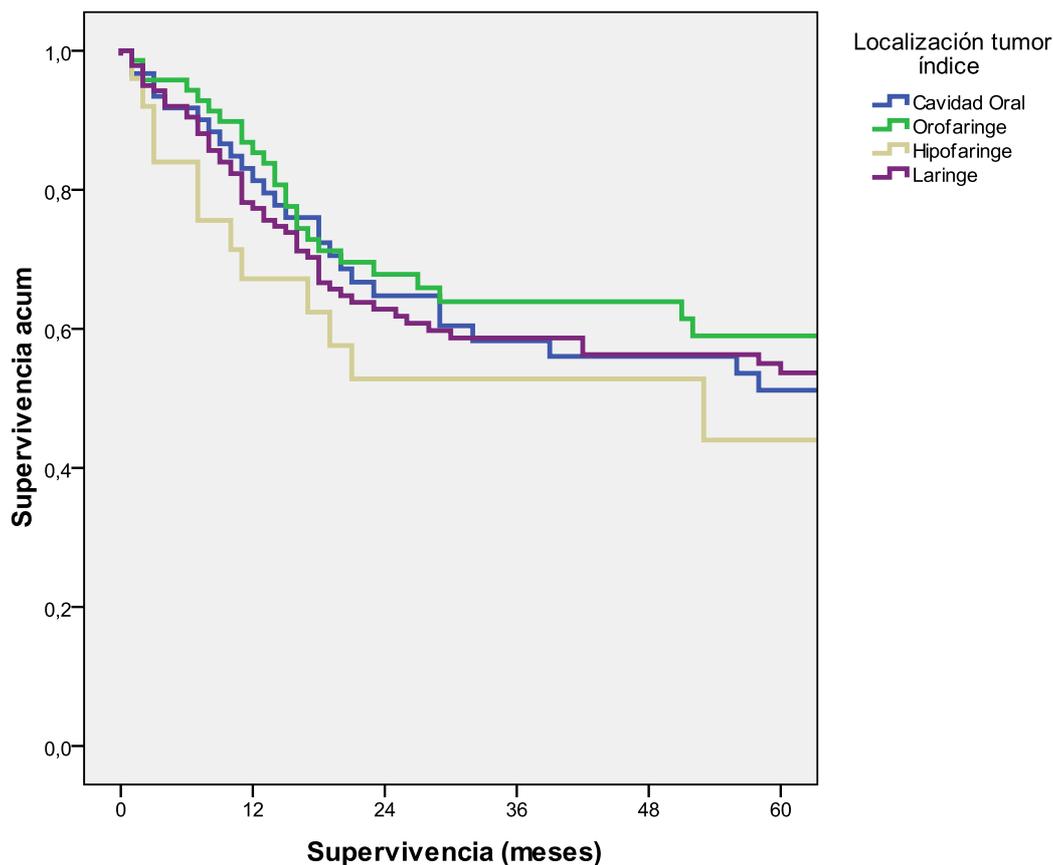


Ilustración 15. Supervivencia ajustada en función de la localización del tumor índice.

EXTENSIÓN LOCAL Y GANGLIONAR DEL TUMOR ÍNDICE

La extensión local del tumor inicial no muestra diferencias en la probabilidad de supervivencia de los pacientes, a diferencia de la extensión regional que sí parece ofrecer resultados estadísticamente significativos (Tabla 14 e Ilustración 17). No obstante, estos resultados deben analizarse con precaución debido a la marcada asimetría de las distribuciones en ambos casos (Ilustración 16.) La predominancia de casos en las categorías inferiores es especialmente notable en la extensión regional del tumor índice, donde la categoría N0 engloba el 74,4% de los pacientes de la muestra, mientras que la categoría N3 sólo cuenta con un caso.

La distribución por estadios está mejor balanceada, pero tampoco se identifican diferencias en la supervivencia de los diferentes estratos, cuyos intervalos de confianza son muy amplios.(Ilustración 18 y Tabla 14)

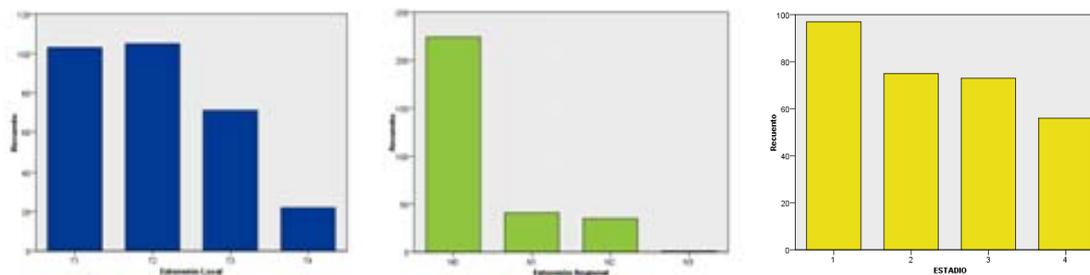


Ilustración 16. Distribución de pacientes por categorías en las variables: Extensión T, Extensión N y Estadio del tumor inicial.

	N	Sup5 ST	IC 95%	Log Rank
T1	103	48,7%	37,7%-59,7%	p=0,138
T2	105	63,1%	53,3%-72,9%	
T3	71	48,9%	35,6%-62,2%	
T4	22	50,9%	23,9%-77,9%	
N0	224	52,6%	45,2%-60,0%	p< 0,001
N1	41	68,1%	52,2%-84,0%	
N2	35	48,2%	30,2%-66,2%	
N3	1	0,0%	0,0%-0,0%	
N0	224	52,6%	45,1%-60,0%	P=0,958
N+	77	58,1%	46,0%-70,2%	
Estadio I	97	47,2%	35,8%-58,6%	p=0,105
Estadio II	75	65,4%	54,0%-76,8%	
Estadio III	73	55,3%	42,4%-68,2%	
Estadio IV	56	48,4%	32,5%-64,3%	

Tabla 14. Estimaciones de la probabilidad de supervivencia ajustada a los 5 años del segundo tumor (Sup5 ST) por el método de Kaplan-Meyer según la extensión local, la afectación ganglionar y el estadio del tumor índice.

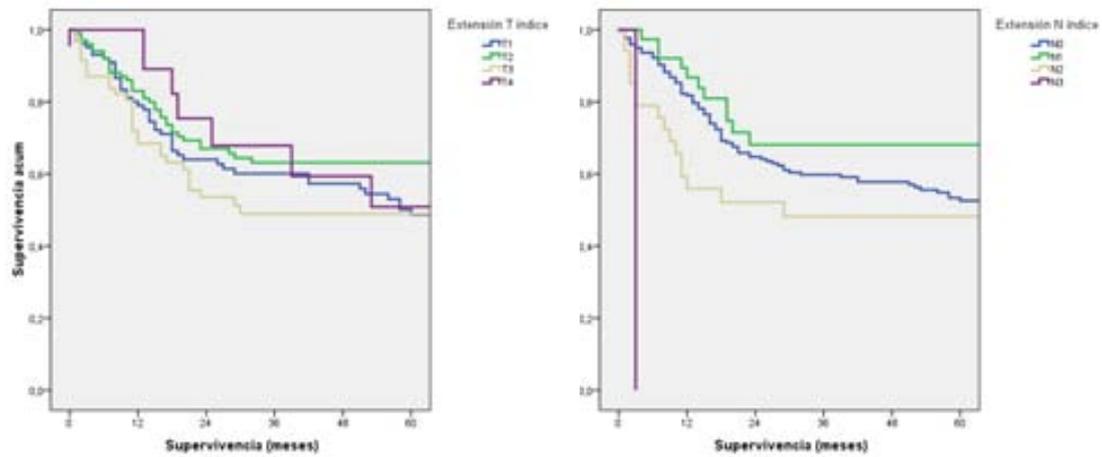


Ilustración 17. Supervivencia ajustada en función de la extensión local (izquierda) y la afectación regional (derecha) del tumor índice.

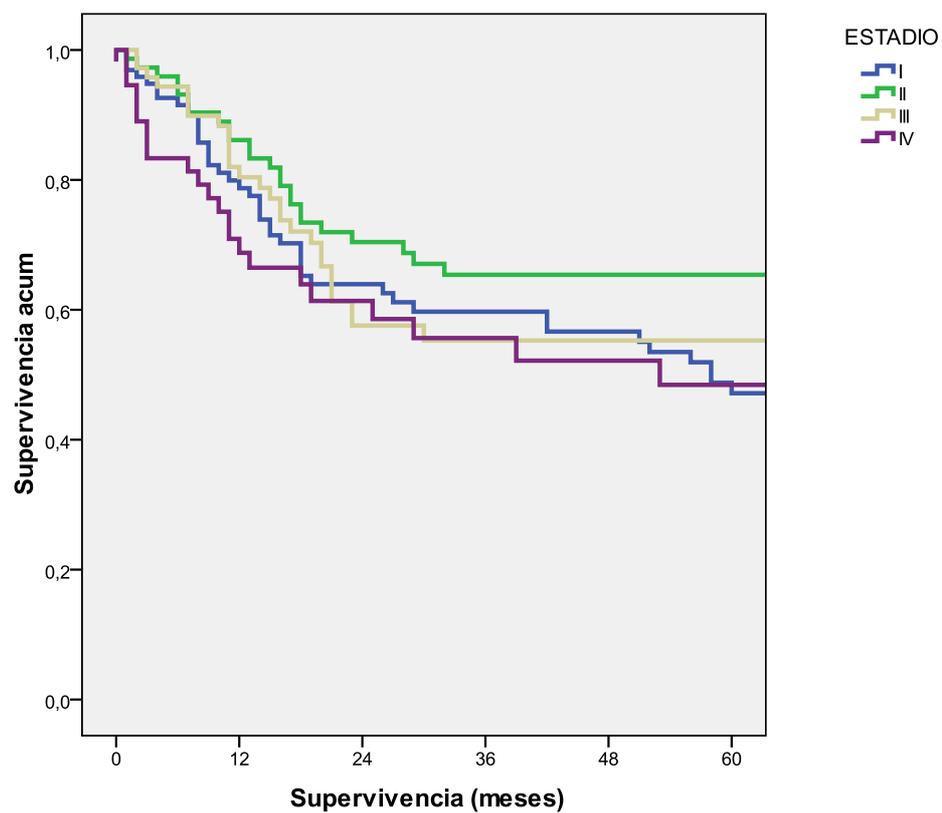


Ilustración 18. Supervivencia ajustada en función del Estadio del tumor índice.

EDAD DEL PACIENTE EN EL MOMENTO DE DIAGNÓSTICO DEL TUMOR ÍNDICE.

Se investigó el efecto de la edad al diagnóstico del tumor índice. Se establecieron cuatro categorías de edad para llevar a cabo el análisis de supervivencia. Se establece un punto de corte central en los 65 años, que es la edad que pone límite a la indicación de cirugías funcionales en los pacientes con carcinomas de laringe e hipofaringe. Se separan dos grupos más de los pacientes más jóvenes y de mayor edad según se expone en la Tabla 15. El test de Kaplan Meyer detectó diferencias significativas entre los grupos formados, que deben ser consideradas con reservas debido a la asimétrica distribución de pacientes en los grupos. (Ilustración 19)

	N	Sup5 ST	IC 95%	Log Rank
<50	90	63,10%	51,9%-74,3%	P= 0,028
50-65	156	47,70%	38,7%-56,7%	
66-75	42	64,90%	49,2%-80,6%	
>75	13	17,30%	-11,1%-45,7%	

Tabla 15. Estimaciones de la probabilidad de supervivencia ajustada a los 5 años del segundo tumor (Sup5 ST) por el método de Kaplan-Meyer según edad del paciente en el momento del diagnóstico del tumor índice.

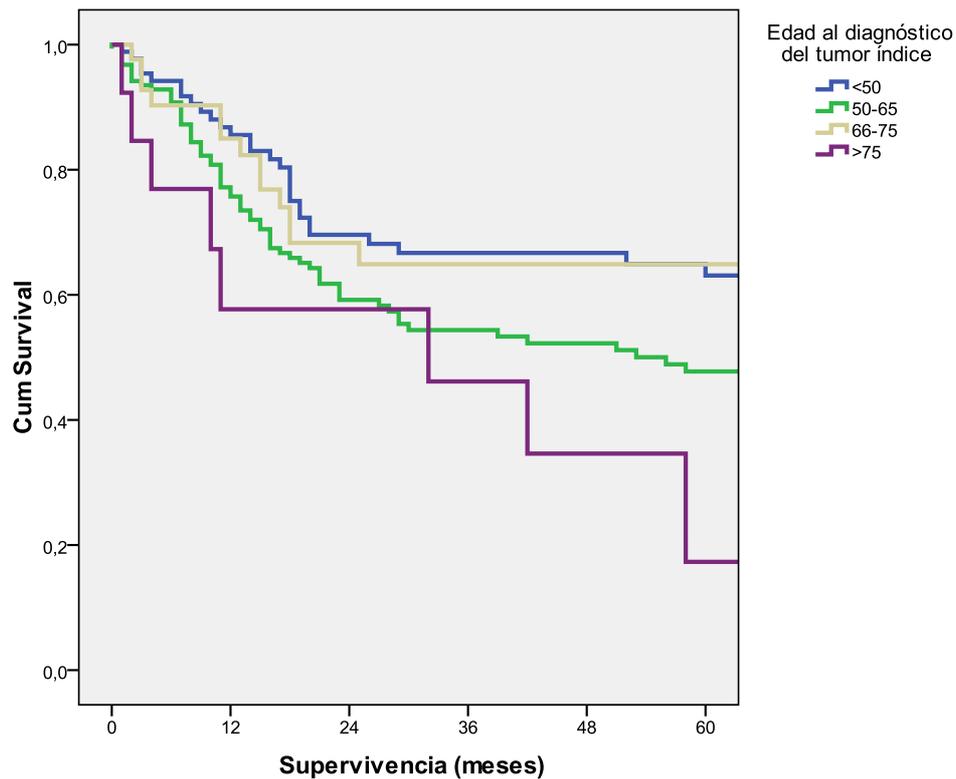


Ilustración 19. Supervivencia ajustada en función de la edad del paciente en el momento del diagnóstico del tumor índice.

SEXO

La muestra cuenta con 20 mujeres (6,6%) y 281 hombres, mostrando la asimetría típica de los estudios en oncología de cabeza y cuello. Esto unido al elevado número de casos censurados en el grupo de mujeres (55%) hace que el intervalo de confianza sea extremadamente amplio, dificultando la estimación de la diferencia de la supervivencia.

	N	Sup5 ST	IC 95%	Log Rank
Mujeres	20	50,5%	27,2%-73,8%	p=0,801
Hombres	281	53,9%	47,2%-60,6%	

Tabla 16. Estimaciones de la probabilidad de supervivencia a los 5 años del segundo tumor (Sup5 ST) según el sexo.

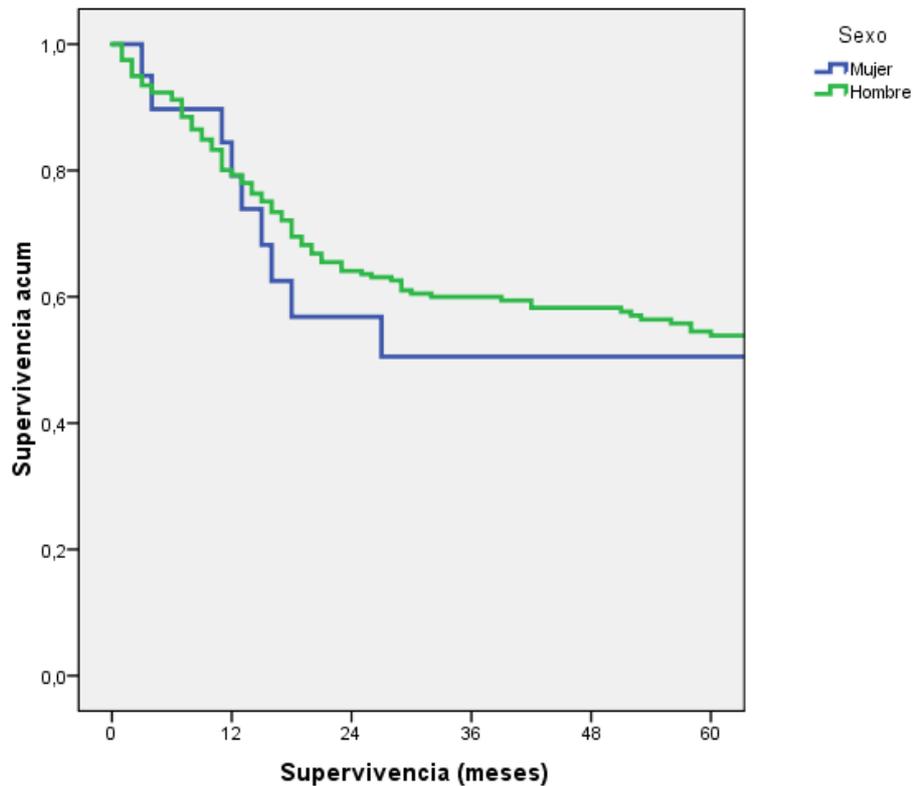


Ilustración 20. Supervivencia ajustada en función del sexo.

USO DE TABACO Y ALCOHOL

El uso de tabaco y alcohol no parece influenciar de manera significativa la supervivencia de los pacientes de nuestra muestra. Así, a pesar de mostrar una tendencia a la mayor supervivencia en los pacientes con menores hábitos tóxicos (Tabla 17 e Ilustración 21), el test log-rank no es capaz de confirmar la diferencia.

Se ha procedido a agrupar a los pacientes en dos categorías en función de la intensidad de los hábitos tóxicos. Así, se han considerado hábitos intensos al tabaquismo de más de 20 cig/día y alcoholismo moderado o intenso. Por el contrario, son hábitos leves: No fumador o fumador de menos de 20 cig/día y alcoholismo leve o moderado.

La mayoría de los pacientes fueron incluidos en la categoría de hábitos intensos, (Tabla 18), lo cual probablemente habla de una asociación alta de la intensidad del consumo de tóxicos y la aparición de segundas neoplasias, aunque también

coincide con el perfil general de los pacientes afectados por carcinomas escamosos de VADS.

La comparación de ambas categorías no muestra que la intensidad del consumo de tóxicos tenga una influencia significativa sobre la supervivencia del segundo tumor. (Tabla 18 e Ilustración 22)

	N	Sup5 ST	IC 95%	Log Rank
No bebedor/ moderado	157	52,1%	43,3%-60,9%	P=0,305
Importante	144	55,5%	46,1%-64,9%	
Fuma <19 cig/día	65	52,6%	39,1%-66,1%	P=0,669
Fuma >20 cig/día	236	54,1%	46,8%-61,4%	

Tabla 17. Estimación de la probabilidad de supervivencia a los 5 años del segundo tumor (Sup5 ST) en función del uso de tabaco y alcohol.

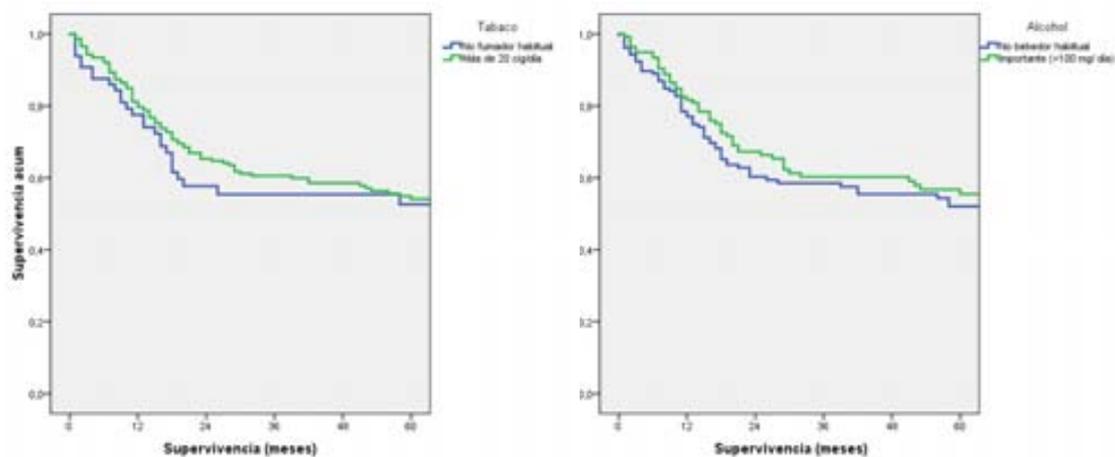


Ilustración 21. Supervivencia ajustada en función del consumo de tabaco y alcohol.

	N	Sup5 ST	IC 95%	Log Rank
Hábitos Leves	87	55,3%	43,9%-66,7%	p=0,753
Hábitos Intensos	214	53,1%	45,3%-60,9%	

Tabla 18. Estimación de la supervivencia ajustada a los 5 años del segundo tumor (Sup5 ST) en función de los hábitos tóxicos. Hábitos intensos: Tabaquismo de más de 20 cig/día y alcoholismo moderado o intenso. Hábitos leves: No fumador o fumador de menos de 20 cig/día y alcoholismo leve, moderado

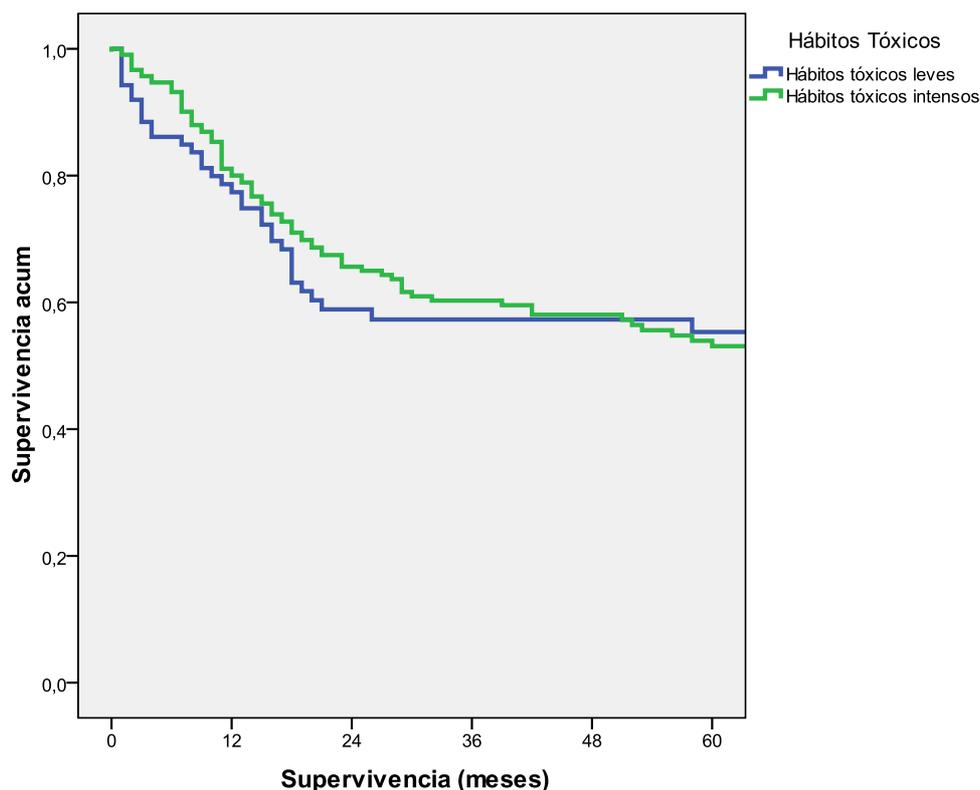


Ilustración 22. Supervivencia ajustada en función de hábitos tóxicos.

ESTADO GENERAL DEL PACIENTE. ESCALA DE KARNOFSKY

El estado general del paciente es un predictor importante de la supervivencia del enfermo oncológico. En este estudio se trató de estudiar la influencia del estado general en el momento del diagnóstico del tumor índice sobre la supervivencia tras un segundo tumor de VADS.

La variable se ha categorizado en dos subclases dado el bajo porcentaje de pacientes con mal estado general al diagnóstico (Karnofsky < 90). Esto probablemente es debido a que pocos pacientes con mal estado general son

capaces de sobrevivir al primer tumor lo suficiente como para desarrollar una segunda neoplasia. Desde el punto de vista estadístico esto produce un desequilibrio entre las categorías de la variable que afecta a la precisión de las estimaciones del intervalo de confianza, dificultando la detección de diferencias entre los grupos. (Tabla 19 e Ilustración 23)

	N	Sup5 ST	IC 95%	Log Rank
Karnofsky <90	43	49,50%	33,2%-65,8%	p=0,353
Karnofsky >=90	258	54,60%	47,7%-61,5%	

Tabla 19. Estimación de la supervivencia ajustada a los 5 años del segundo tumor (Sup5 ST) en función del estado general del paciente al diagnóstico del tumor índice.

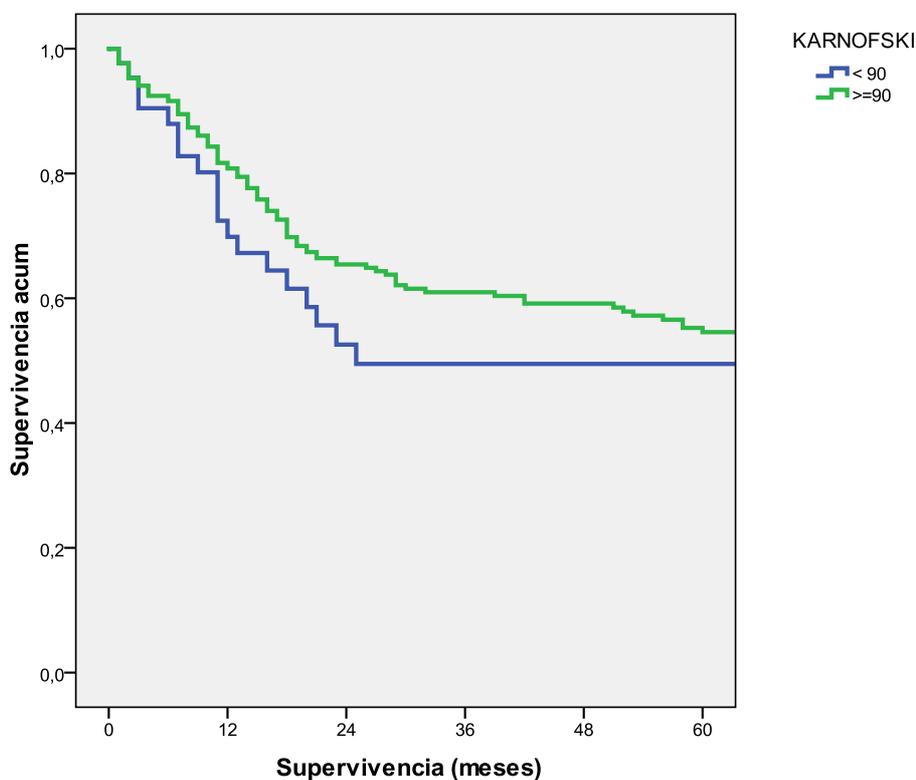


Ilustración 23. Supervivencia ajustada en función del estado general del paciente en el momento del diagnóstico del tumor índice.

TRATAMIENTO ADMINISTRADO AL TUMOR ÍNDICE

Se ha especulado que el tratamiento empleado en el tumor índice tiene una influencia sobre la supervivencia de los pacientes tras el segundo tumor dada la limitación de las opciones terapéuticas para el nuevo tratamiento.

El tratamiento administrado al tumor índice condiciona en gran medida las posibilidades terapéuticas de los tumores sucesivos, especialmente en el caso de la radioterapia. En Tabla 20 se muestra la relación del tratamiento del tumor índice con el del segundo tumor. Puede verse como los pacientes tratados inicialmente con cirugía tienen posibilidades de rescate multimodales mientras que los pacientes que han recibido radioterapia como parte de su abordaje inicial son mayoritariamente rescatados con cirugía.

		Tratamiento del segundo tumor				Total
		Cirugía	Radioterapia	Cirugía+RT	Paliación	
Tratamiento del tumor índice	Cirugía	24	25	12	2	63
		38,1%	39,7%	19,0%	3,2%	100,0%
	Radioterapia	104	25	17	27	173
		60,1%	14,5%	9,8%	15,6%	100,0%
	Cirugía+RT	33	18	4	10	65
		50,8%	27,7%	6,2%	15,4%	100,0%
Total		161	68	33	39	301
		53,5%	22,6%	11,0%	13,0%	100%

Tabla 20. Relación entre el tratamiento del tumor índice y del segundo tumor.

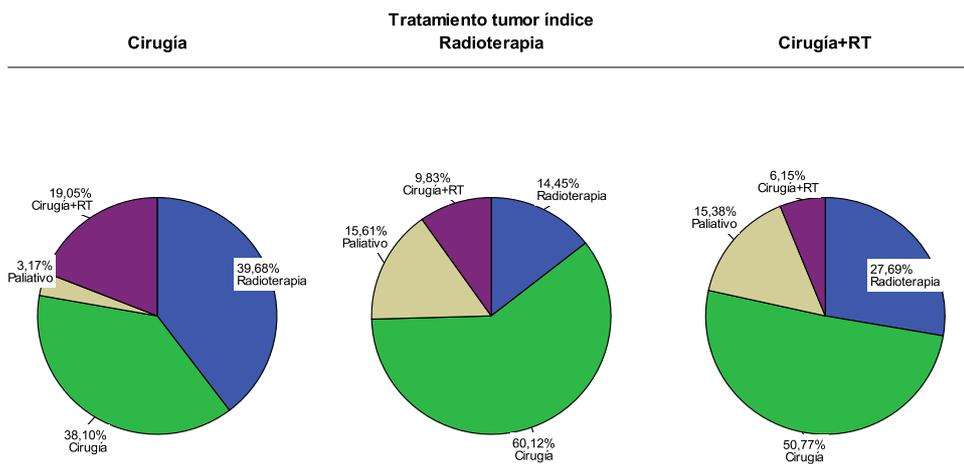


Ilustración 24. Tratamiento del segundo tumor según el tratamiento del índice.

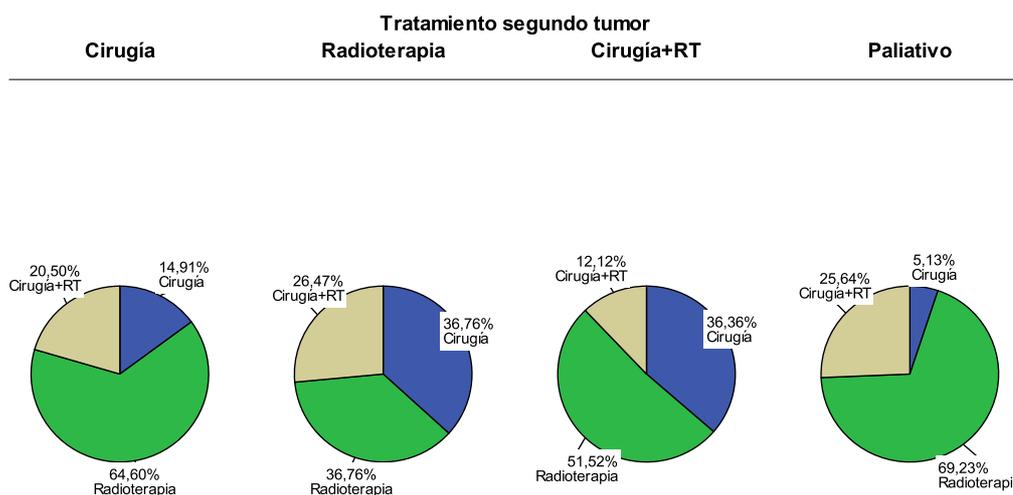


Ilustración 25 Tratamientos del tumor índice de cada grupo de tratamiento del segundo tumor

Se ha explorado también la relación entre la localización del segundo tumor y el tratamiento que recibe el segundo tumor. Los tumores de cavidad oral y de laringe son los que más posibilidades de tratamiento presentan, permitiendo una terapia con intención radical alrededor de un 95% de los casos. Contrariamente, los tumores de oro e hipofaringe resultan más frecuentemente inabordables y pasan directamente a tratamiento paliativo (Tabla 21.)

		Tratamiento del segundo tumor				
		Cirugía	Radioterapia	Cirugía+RT	Paliación	Total
Localización del segundo tumor	Cavidad	38	18	6	3	65
	Oral	58,5%	27,7%	9,2%	4,6%	100,0%
	Orofaringe	44	25	13	23	105
		41,9%	23,8%	12,4%	21,9%	100,0%
	Hipofaringe	22	13	8	9	52
		42,3%	25,0%	15,4%	17,3%	100,0%
	Laringe	57	12	6	4	79
		72,2%	15,2%	7,6%	5,1%	100,0%
	Total	161	68	33	39	301
		53,5%	22,6%	11,0%	13,0%	100%

Tabla 21. Relación entre la localización del segundo tumor y el tratamiento del mismo.

En nuestra muestra, 128 pacientes recibieron tratamiento quirúrgico de su primera neoplasia, seguida o no de radioterapia complementaria. En los 173 restantes se empleó la radioterapia como modalidad de tratamiento con intención radical, acompañada o no de quimioterapia concomitante.

Como muestran los resultados de la Tabla 22 y la Ilustración 26 no parece haber diferencias significativas en la supervivencia del segundo tumor en función del tratamiento del tumor índice.

	N	Sup5 ST	IC 95%	Log Rank
Cirugía±RT	128	53,00%	43,0%-63,0%	p=0,845
Radioterapia	173	54,00%	45,6%-62,4%	

Tabla 22. Estimación de la supervivencia ajustada a los 5 años del segundo tumor (Sup5 ST) en función del tratamiento administrado al tumor índice. "Cirugía" incluye pacientes tratados con cirugía+ RT complementaria. "Radioterapia" incluye pacientes tratados con quimiorradioterapia concomitante o radioterapia con intención radical.

Seguidamente se trató de evaluar la influencia del tratamiento con radioterapia, tanto en su modalidad radical como en la complementaria. Es bien conocido que la aplicación de radioterapia sobre un mismo territorio anatómico presenta una limitación de dosis total administrada que se traduce como la restricción de practicar un solo tratamiento por área del paciente.

Los resultados de este análisis pueden verse en la Ilustración 27 y la Tabla 23. No se encuentran diferencias significativas entre los pacientes que han recibido radioterapia y los no irradiados.

	N	Sup5 ST	IC 95%	Log Rank
No RT	63	50,20%	35,9%-64,5%	p=0,849
RT	238	54,40%	47,1%-61,7%	

Tabla 23. Estimación de la supervivencia ajustada a los 5 años del segundo tumor (Sup5 ST) en función del empleo de radioterapia en el tratamiento del tumor índice. RT: radioterapia radical o complementaria.

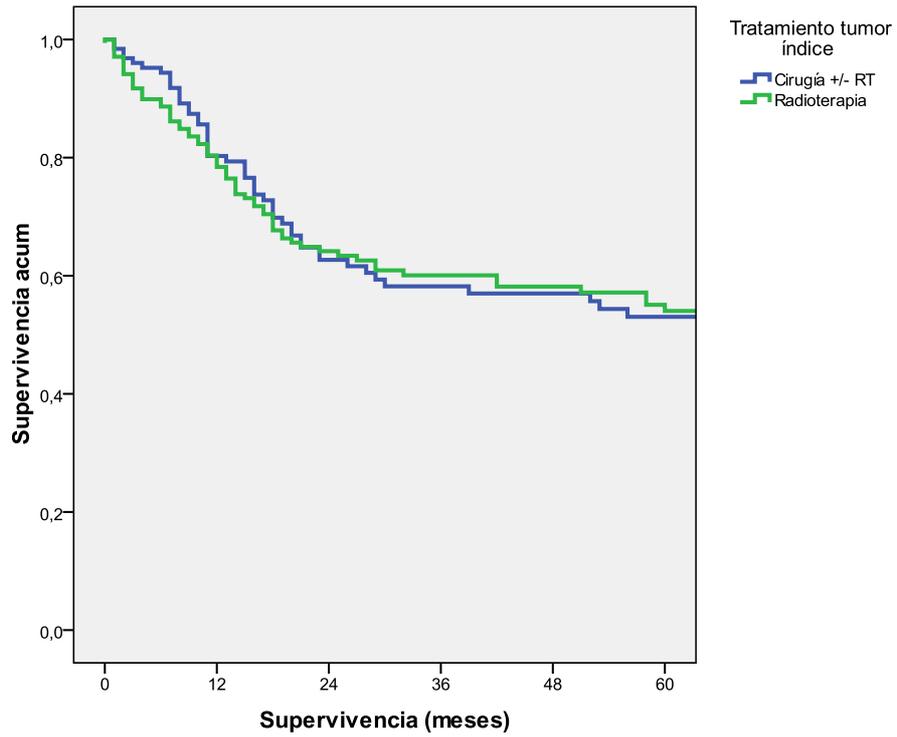


Ilustración 26. Supervivencia ajustada en función del tratamiento del tumor índice.

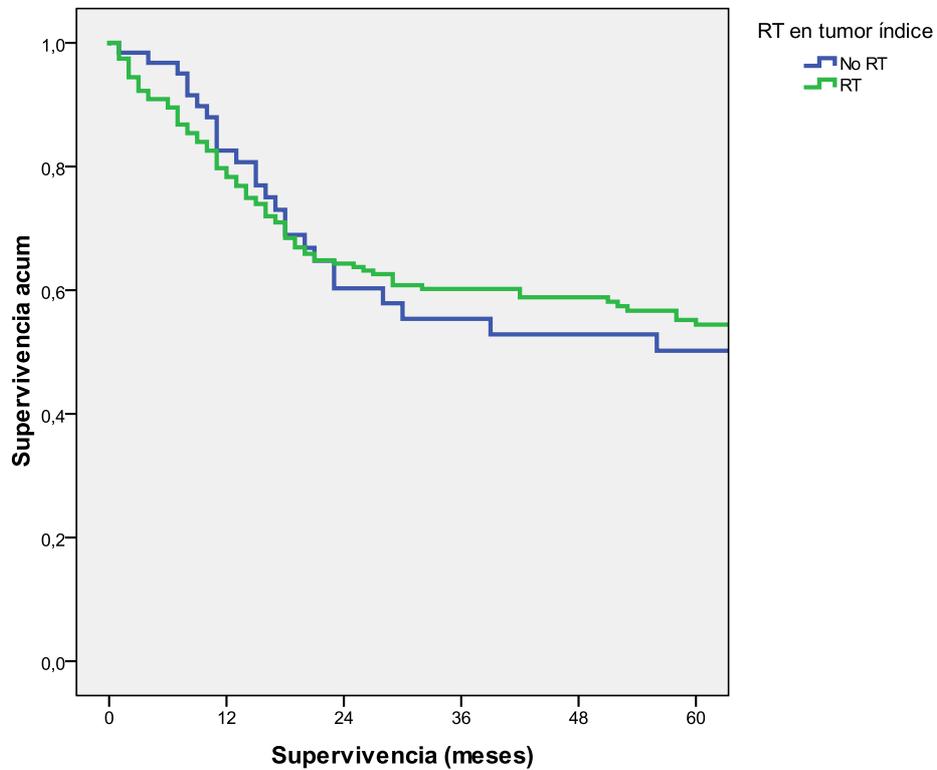


Ilustración 27. . Supervivencia ajustada en función del uso de radioterapia en el tratamiento del tumor índice.

DISTANCIA ENTRE EL PRIMER Y EL SEGUNDO TUMOR

Se ha estudiado la influencia de la distancia entre la localización del primer y el segundo tumor en la supervivencia del paciente. Se clasifica esta relación como 'cercana' si ambos tumores se localizan en la misma área o en zonas adyacentes y 'lejana' si el segundo tumor aparece en una zona no contigua a la del primer tumor. (Ilustración 28)

A tal efecto se han considerado relaciones cercanas:

- Tumor índice en cavidad oral: Segundo tumor en cavidad oral u orofaringe.
- Tumor índice en orofaringe: Segundo tumor en cavidad oral, orofaringe e hipofaringe.
- Tumor índice en hipofaringe: Segundo tumor en orofaringe, hipofaringe y laringe.
- Tumor índice en laringe: Segundo tumor en hipofaringe y laringe.

La distribución concreta de la relación entre la localización de los primeros y los segundos tumores puede verse en la Tabla 24. Destaca la gran proporción de segundos tumores en orofaringe, que representa la localización más frecuente en orofaringe, hipofaringe y laringe. (Ilustración 29)

El análisis de la supervivencia de ambos grupos de pacientes (con segundo tumor cercano vs. lejano), no evidencia diferencias significativas ente ellos. (Ilustración 30 y Tabla 25)

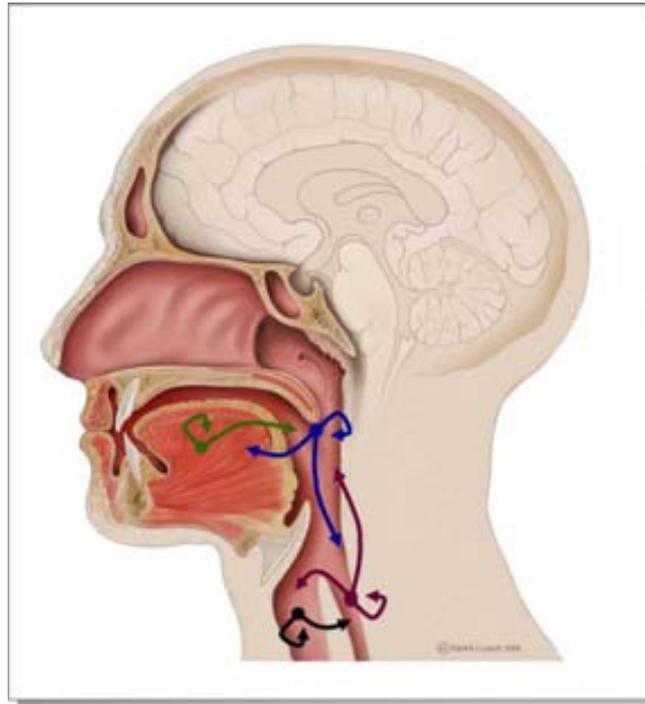


Ilustración 28. Distancia entre primer y segundo tumor. Las flechas indican los tumores considerados cercanos para cada localización.

Primer Tumor	Localización segundo tumor				
	Cavidad Oral	Orofaringe	Hipofaringe	Laringe	Total
Cavidad Oral	26	15	3	17	61
	42,6%	24,6%	4,9%	27,9%	100,0%
Orofaringe	18	27	12	15	72
	25,0%	37,5%	16,7%	20,8%	100,0%
Hipofaringe	5	16	3	2	26
	19,2%	61,5%	11,5%	7,7%	100,0%
Laringe	16	47	34	45	142
	11,3%	33,1%	23,9%	31,7%	100,0%
Total	65	105	52	79	301
	21,6%	34,9%	17,3%	26,2%	100,0%

Tabla 24. Relación entre la localización del tumor índice (filas) y el segundo tumor (columnas).

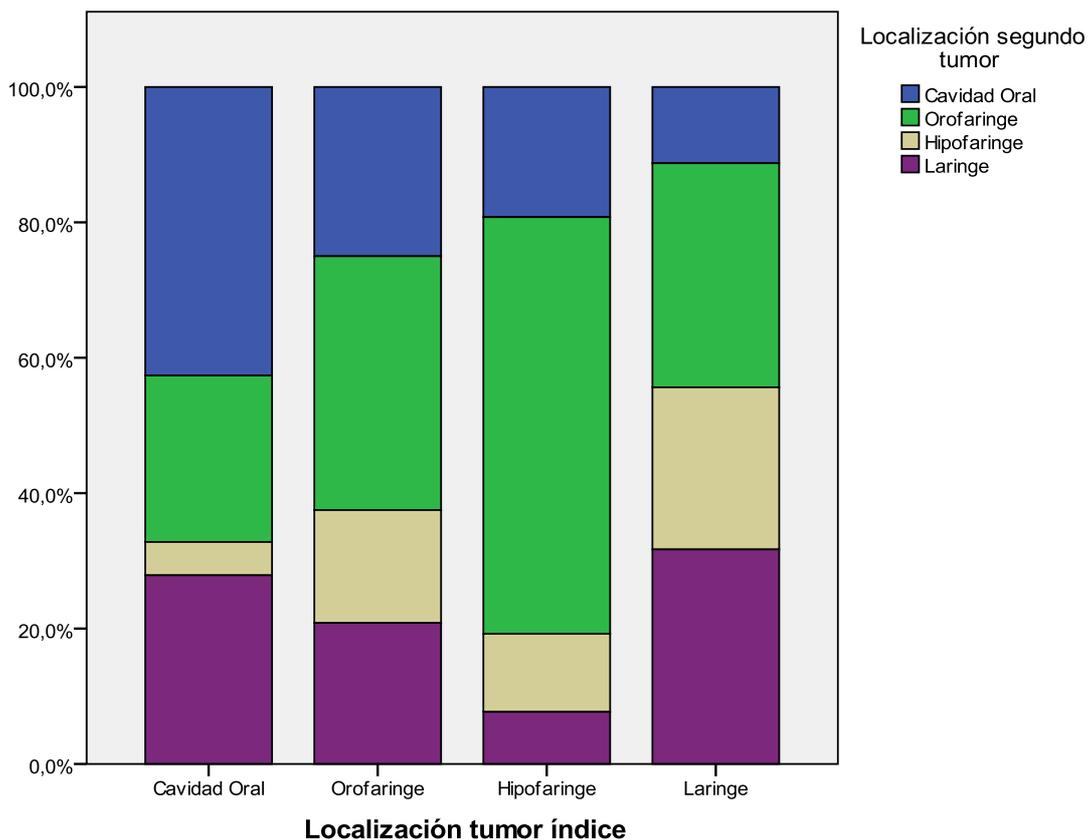


Ilustración 29. Relación entre las localizaciones del primer y el segundo tumor.

	N	Sup5 ST	IC 95%	Log Rank
Cercano	198	54,20%	46,4%-62,0%	p=0,878
Lejano	103	52,90%	41,7%-64,1%	

Tabla 25. Estimación de la supervivencia ajustada a los 5 años del segundo tumor (Sup5 ST) en función de la distancia entre el primer y el segundo tumor.

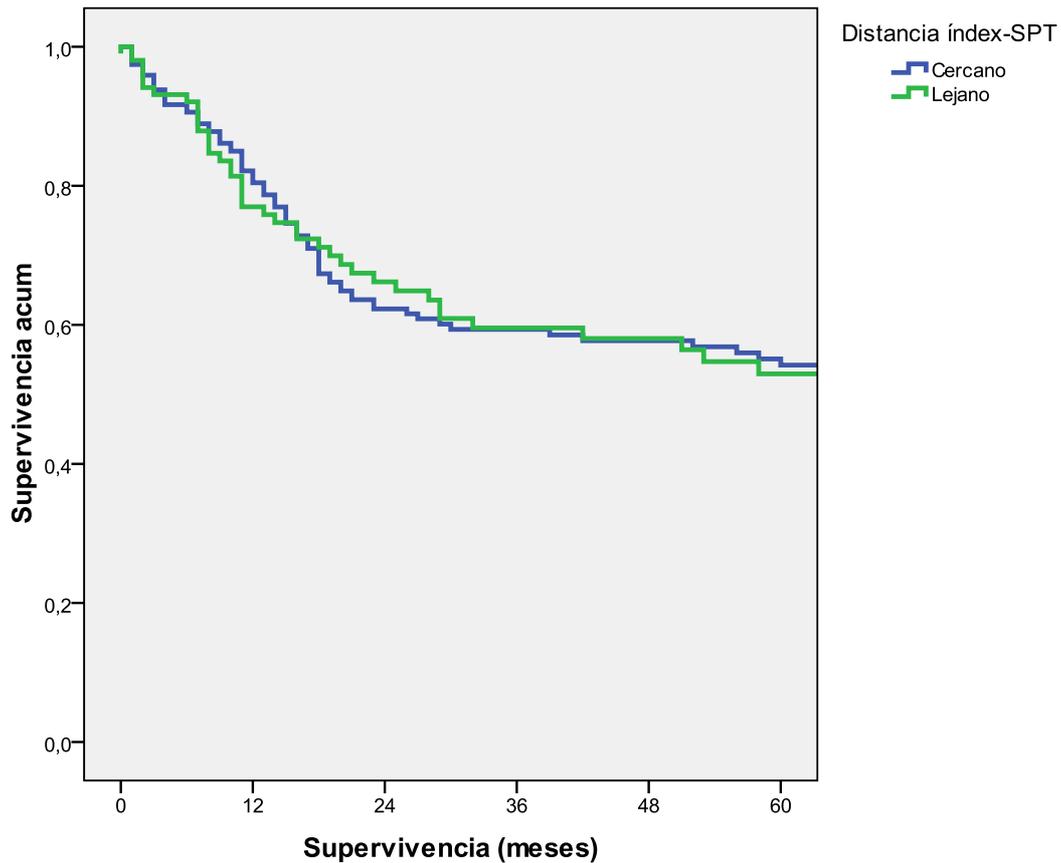


Ilustración 30. Supervivencia ajustada en función de la distancia entre el primer y el segundo tumor.

LOCALIZACIÓN DEL SEGUNDO TUMOR

La localización del segundo tumor es un factor con una marcada influencia en la supervivencia final de los pacientes. Tomando como referencia la supervivencia ajustada a los 5 años, según la localización del segundo tumor la cifra oscila entre el 39,30% (IC 95%: 28,3%-50,3%) de los tumores de orofaringe y el 71,10% (IC 95%: 59,1%-83,1%) de los tumores de laringe. Estas diferencias resultan estadísticamente significativas. (Ilustración 31 y Tabla 26)

	N	Sup5 ST	IC 95%	Log Rank
Cavidad Oral	65	55,60%	42,7%-68,5%	P=0,001
Orofaringe	105	39,30%	28,3%-50,3%	
Hipofaringe	52	54,20%	39,5%-68,9%	
Laringe	79	71,10%	59,1%-83,1%	

Tabla 26 Estimaciones de la probabilidad de supervivencia ajustada a los 5 años del segundo tumor (Sup5 ST) por el método de Kaplan-Meyer para las diferentes localizaciones del segundo primario.

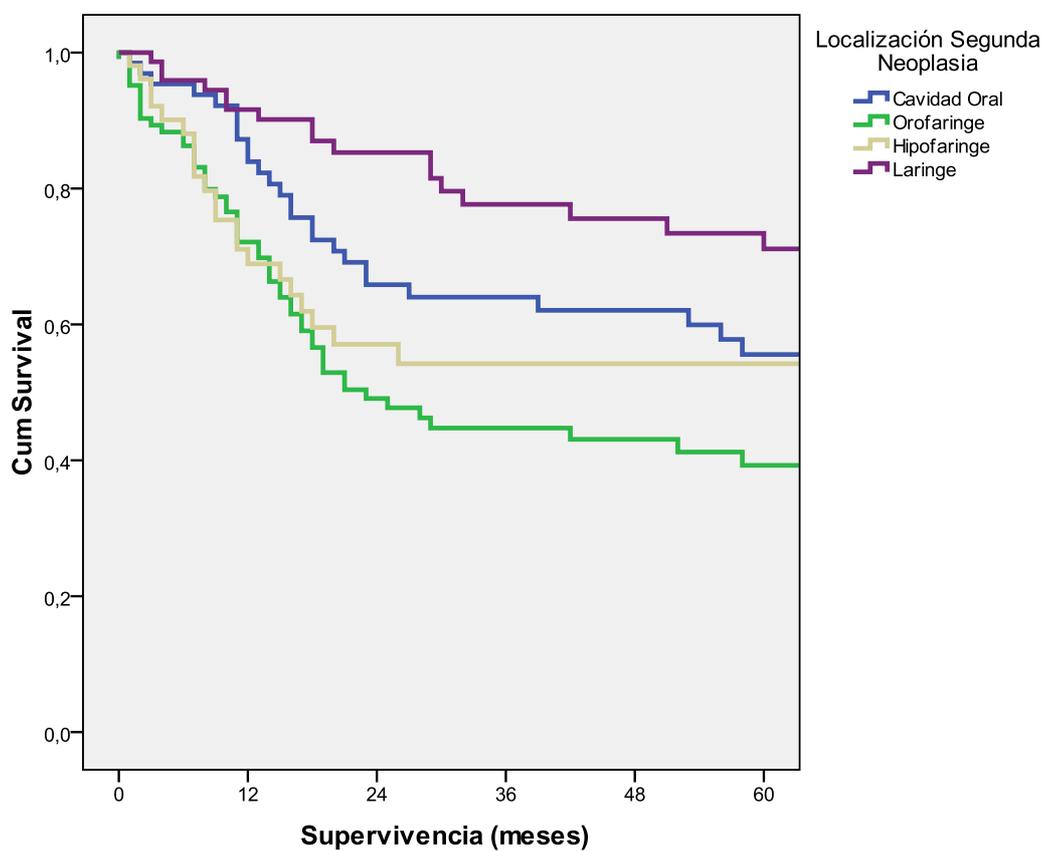


Ilustración 31. Estimación de la supervivencia ajustada en función de la localización de la segunda neoplasia.

EXTENSIÓN LOCAL Y GANGLIONAR DEL SEGUNDO TUMOR

Tal y como podía suponerse, la extensión del tumor tiene una influencia evidente en la supervivencia de los pacientes. Tanto la extensión local (extensión T según el sistema TNM) como la regional (extensión N) como el estadio tumoral ofrecen diferencias significativas al comparar la supervivencia de los diferentes grupos. (Tabla 27 e Ilustración 32 y Ilustración 33)

La distribución de la muestra respecto a la variable N muestra una importante asimetría dado que la gran mayoría de los casos son N0.

La distribución por estadios, en cambio, está bastante más balanceada y presenta una distribución uniforme de la supervivencia en cada estrato.

	N	Sup5 ST	IC 95%	Log Rank
T1	97	67,70%	57,3%-78,1%	P<0,001
T2	88	55,20%	43,0%-67,4%	
T3	64	42,20%	28,3%-56,1%	
T4	52	37,70%	22,2%-53,2%	
N0	253	59,90%	52,8%-67,0%	p< 0,001
N1	21	27,10%	6,3%-47,9%	
N2	21	24,10%	4,9%-43,3%	
N3	6	0,00%	0,0%-0,0%	
Estadio I	95	68,50%	58,1%-78,9%	P<0,001
Estadio II	75	57,80%	44,1%-71,5%	
Estadio III	61	46,20%	31,9%-60,5%	
Estadio IV	68	34,20%	21,5%-46,9%	

Tabla 27. Estimaciones de la probabilidad de supervivencia ajustada a los 5 años del segundo tumor (Sup5 ST) por el método de Kaplan-Meyer según la extensión local, la afectación ganglionar y el estadio del segundo tumor. .

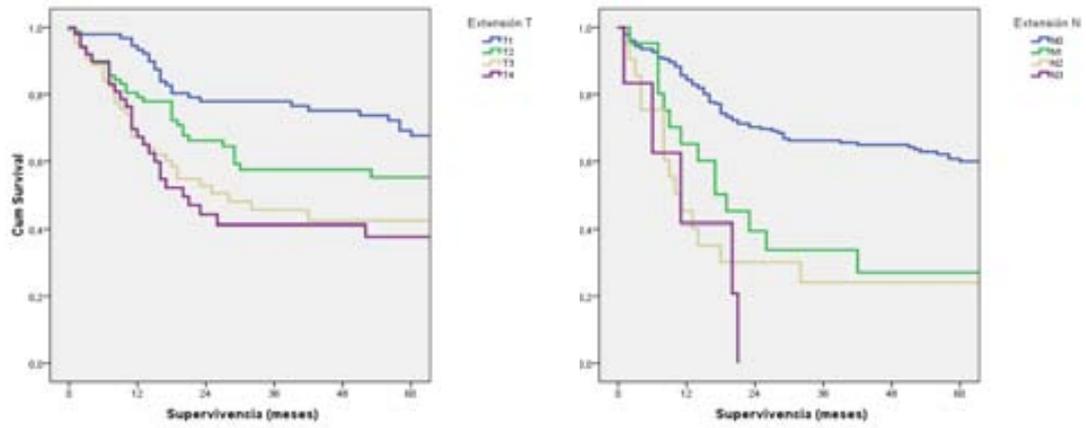


Ilustración 32. Supervivencia ajustada en función de la extensión local (T) y regional (N) del segundo tumor.

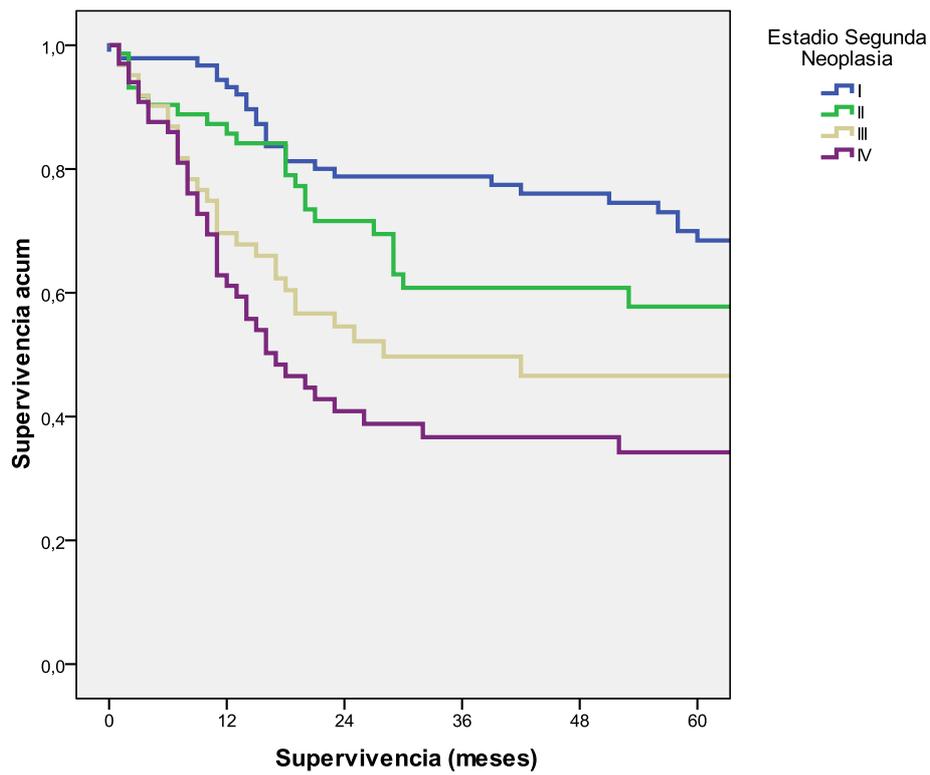


Ilustración 33. Supervivencia ajustada en función del estadio del segundo tumor.

TRATAMIENTO ADMINISTRADO AL SEGUNDO TUMOR

El tratamiento administrado al segundo tumor está relacionado con la extensión y la localización de la enfermedad a tratar, pero también con los tratamientos administrados al tumor índice. Esto se debe fundamentalmente al hecho de que la radioterapia solamente puede ser administrada una vez por cada zona del cuerpo, lo que limita esta opción terapéutica una vez se ha utilizado en el tratamiento del primer tumor. Por esta razón deben tomarse con precaución los resultados de análisis univariantes de la supervivencia en función de esta variable. Pese a estas consideraciones, resulta de interés notar que se produce una variación significativa de la supervivencia en función de la modalidad de tratamiento empleada. Los pacientes tratados con cirugía (seguida o no de RT complementaria) presentan mejor supervivencia que los tratados con RT radical (asociada o no a QT concomitante). (Tabla 28)

	N	Sup5 ST	IC 95%	Log Rank
Cirugía +/- RT	194	65,70%	58,1%-73,3%	P<0,001
Radioterapia	69	45,90%	32,6%-59,2%	*P=0,004
Paliativo	38	0,00%	0,0%-0,0%	

Tabla 28. . Estimación de la supervivencia ajustada a los 5 años del segundo tumor (Sup5 ST) en función del tratamiento administrado al segundo tumor. "Cirugía" incluye pacientes tratados con cirugía+ RT complementaria. "Radioterapia" incluye pacientes tratados con quimiorradioterapia concomitante o radioterapia con intención radical. "Paliativo" incluye pacientes tratados sin intención radical. *: Valor P excluyendo los casos considerados como paliativos.

Analizando por separado el efecto de la radioterapia en los pacientes tratados con intención radical puede verse como la diferencia se mantiene a favor de los pacientes tratados sólo con cirugía, frente a los que reciben RT complementaria o radical. (Tabla 29) Probablemente este dato está asociado a una mayor extensión de los casos tratados con radioterapia así como a la diferente proporción de casos de cada localización en ambos grupos. El grupo de RT tiene una mayor proporción de casos avanzados (29% de Estadios IV frente al 14% del grupo No RT) y mayor

proporción de localizaciones de mal pronóstico (38% de tumores de orofaringe). Las diferencias de estadio y localización entre ambos grupos resultan estadísticamente significativas. (Tabla 30)

	N	Sup5 ST	IC 95%	Log Rank
No RT	162	73,50%	65,5%-81,5%	P<0,001
RT	101	40,70%	29,9%-51,5%	

Tabla 29. Estimación de la supervivencia ajustada a los 5 años del segundo tumor (Sup5 ST) en función del empleo de radioterapia en el tratamiento del segundo tumor. RT: radioterapia radical o complementaria. Sólo se han considerado los pacientes tratados con intención radical.

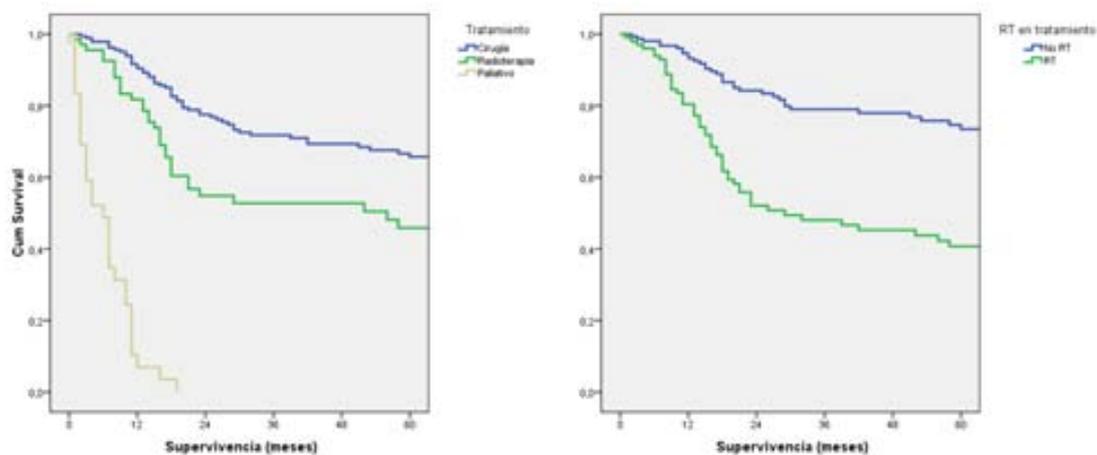


Ilustración 34. Supervivencia ajustada en función del tratamiento del segundo tumor (izquierda) y del uso de radioterapia en el tratamiento del segundo tumor en los pacientes tratados con intención radical. (derecha).

	No RT	RT	Chi 2
Localización			
Cavidad Oral	38 (23,5%)	24 (23,8%)	P=0,015
Orofaringe	45 (27,8%)	38 (37,6%)	
Hipofaringe	22 (13,6%)	21 (20,8%)	
Laringe	57 (35,2%)	18 (17,8%)	
Total	162 (100%)	101 (100%)	
Estadio			
E I	65 (40,1%)	28 (27,7%)	P=0,001
E II	48 (29,6%)	17 (16,8%)	
E III	27 (16,7%)	27 (26,7%)	
E IV	22 (13,6%)	29 (28,7%)	
Total	162 (100%)	101 (100%)	

Tabla 30. Comparación de proporciones de tumores por localización y por estadio en los pacientes tratados con intención radical con RT o sin ella.

SUPERVIVENCIA DESDE EL SEGUNDO TUMOR: ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Se ha tratado de ajustar un modelo de regresión multivariante de Cox para analizar los datos de supervivencia del segundo tumor en función de las variables pronósticas del tumor índice.

Se introdujeron en el modelo las variables anteriormente mencionadas en el análisis univariante exceptuando el sexo, que por su anormal distribución supone un riesgo de anomalías en los resultados. Las demás variables se han mantenido por su importancia teórica y su presencia en otros trabajos similares.

Se presenta en primer lugar el resultado del análisis univariante de cada una de las variables por separado mediante la técnica de Cox (Tabla 31.)

El objetivo es realizar una selección de las variables predictoras a introducir en el modelo multivariante para reducir la complejidad del mismo y reducir los errores. En esta fase se eliminan las variables que presentan una $P > 0,200$.

		HR	IC 95%	Significación
Localización índice	Laringe	1		P= 0,542
	Cavidad Oral	1,002	0,638-1,576	
	Orofaringe	0,767	0,479-1,228	
	Hipofaringe	1,223	0,656-2,281	
Extensión local del tumor índice	T1	1		P= 0,137
	T2	0,656	0,426-1,012	
	T3	1,057	0,671-1,664	
	T4	0,671	0,304-1,479	
Extensión regional del tumor índice	N0	1		P= 0,042
	N1	0,638	0,342-1,193	
	N2	1,455	0,855-2,474	
	N3	15,968	2,126-119,950	
Estadio del tumor índice	I	1		P= 0,092
	II	0,567	0,347-0,926	
	III	0,783	0,488-1,256	
	IV	1,007	0,612-1,657	
Tratamiento del tumor	RT vs. Cirugía	1,036	0,721-1,489	P= 0,775

índice				
RT en tumor índice	Sí/No	0,959	0,621-1,481	P=0,851
Edad al diagnóstico del tumor índice	años	1,017	0,999-1,035	P=0,058
Sexo	H/M	0,917	0,465-1,809	P= 0,805
Karnofsky	>90 vs. <90	0,795	0,487-1,297	P= 0,371
Consumo de alcohol	No	1		P=0,586
	Moderado	0,954	0,561-1,622	
	Importante	0,803	0,476-1,355	
Consumo de tabaco	No	1	0,623-0,937	P=0,915
	Moderado	1,002	0,449-2,233	
	Importante	0,913	0,460-1,809	
Distancia	Lejano/cercano	1,013	0,707-1,450	P=0,945
Localización ST	Laringe	1		P= 0,002
	Cavidad Oral	1,497	0,852-2,629	
	Orofaringe	2,548	1,543-4,209	
	Hipofaringe	1,847	1,015-3,361	
Extensión local del ST	T1	1		P<0,001
	T2	1,702	1,031-2,809	
	T3	2,495	1,498-4,156	
	T4	2,859	1,690-4,838	
Extensión regional del ST	N0	1		P<0,001
	N1	2,600	1,500-4,508	
	N2	3,136	1,809-5,436	
	N3	5,246	2,113-13,025	
Estadio del ST	I	1		P<0,001
	II	1,486	0,861-2,564	
	III	2,387	1,416-4,025	
	IV	3,270	2,002-5,342	
Tratamiento del ST	Cirugía	1		P<0,001
	RT	1,822	1,182-2,807	
	Paliativo	17,419	10,572-28,698	
RT en ST	Sí/No	1,540	1,077-2,203	P=0,019

Tabla 31. Selección de las variables de confusión por regresión de Cox univariante.

Se ajusta un modelo de regresión de cox multivariante, con las variables más significativas. Se ha empleado la variable RT en la valoración de los tratamientos empleados por razones conceptuales, ya que es el único tratamiento que ha sido implicado en la alteración de incidencia de los segundos tumores. (Tabla 32)

Variable		HR	IC 95%	Sig. (Wald)
Tratamiento	RT /No RT	1,252	0,756-2,073	0,383
Localización índice	Laringe	1		0,561
	Cavidad Oral	0,983	0,616-1,568	0,943
	Orofaringe	0,788	0,475-1,308	0,356
	Hipofaringe	1,299	0,641-2,634	0,468
Estadio índice	I	1		0,107
	II	0,534	0,313-0,912	0,021
	III	0,800	0,484-1,322	0,384
	IV	0,925	0,504-1,700	0,802
Edad	años	1.019	1,000-1,039	0,045
Karnofsky	>90 vs. <90	0,801	0,480-1,334	0,394
Alcohol	No	1		0,974
	Moderado	0,948	0,532-1,686	0,855
	Importante	0,930	0,498-1,736	0,819
Tabaco	No	1		0,990
	Moderado	1,064	0,442-2,559	0,890
	Importante	1,050	0,478-2,311	0,903

Tabla 32. Análisis de Cox multivariante.

Ninguna de las variables estudiadas mantuvo su significación en el análisis multivariante.

MODELO PREDICTIVO

SELECCIÓN DEL MODELO PREDICTIVO

Se procedió a aplicar un modelo predictivo al conjunto de datos utilizado para el análisis multivariante.

El primer paso consistió en decidir qué modelo se ajustaría mejor a los datos de nuestro estudio. Se compararon las diferentes opciones de modelado de respuesta binaria. Se comparan los beneficios, la elevación y la precisión de todos los modelos. En este caso el modelo C5.0 conseguía mayores valores de precisión, beneficio y área bajo la curva.

(Tabla 33). Los modelos CHAID, QUEST y la regresión logística no alcanzaban a producir un modelo viable.

Modelo	Beneficio máximo	Precisión Global (%)	Nº de campos utilizados	Área bajo la curva
C5.0	247,83	76,08	8	0.804
Árbol C&R	164,30	70,43	6	0.744
Red neuronal	0	59,47	8	0.570

Tabla 33. Resultados de comparación de los diferentes modelos predictivos posibles.

Los diagramas de evaluación muestran el comportamiento de los modelos pronosticando determinados resultados. Funcionan ordenando los registros en función del valor pronosticado y confianza del pronóstico, dividiendo los registros en grupos de igual tamaño (cuantiles), y a continuación, dibujando el valor del criterio analizado de cada cuantil, del más alto al más bajo. El gráfico muestra múltiples modelos como líneas independientes.

Los resultados se gestionan definiendo un valor o rango de valores específicos como un acierto. Los aciertos indican el evento de interés (exitus por el segundo tumor).

Las ganancias se definen como la proporción de aciertos totales que se produce en cada cuantil. Las ganancias se calculan como el resultado de: $(\text{número de aciertos en cuantil} / \text{número total de aciertos}) \times 100\%$.

La respuesta es sencillamente el porcentaje de registros del cuantil que son aciertos. La respuesta se calcula como el resultado de: $(\text{aciertos del cuantil} / \text{registros del cuantil}) \times 100\%$.

Se han representado gráficamente las ganancias y la respuesta de cada uno de los modelos estudiados (Ilustración 35 e Ilustración 36). En ambos casos se ha representado mediante una línea verde el mejor de los modelos posibles y con una línea roja un modelo carente de capacidad pronóstica. Los modelos a estudio se colocaron entre ambas líneas de referencia, siendo el modelo C5.0 el que más se aproximó al modelo ideal en ambos casos.

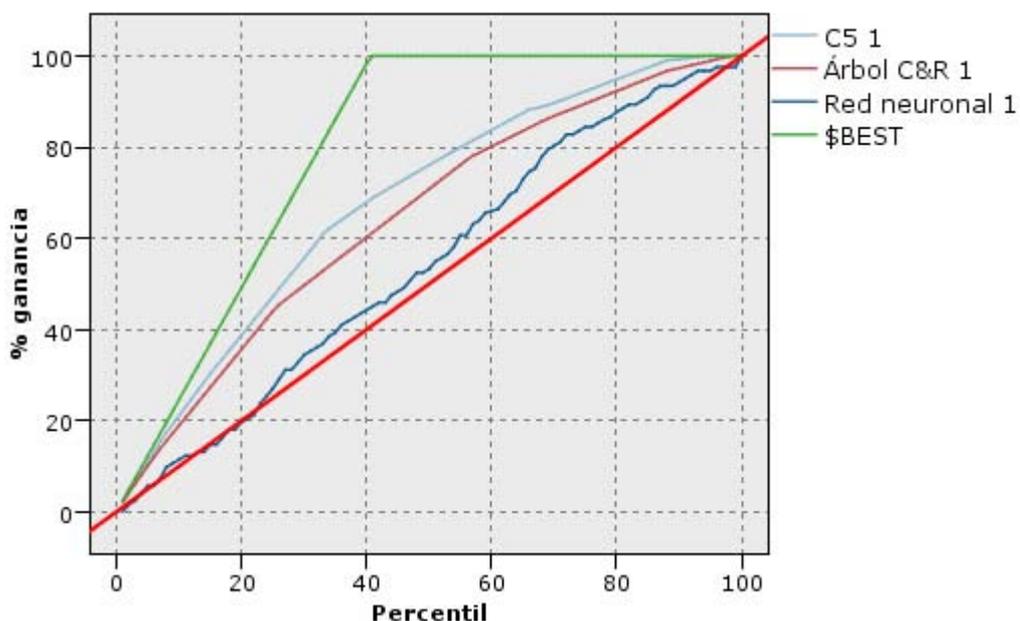


Ilustración 35. Gráfico de ganancias de los diferentes modelos analizados. \$BEST: Línea de referencia del mejor modelo posible. Línea roja. Línea de referencia de bajo poder predictivo. Explicación en el texto.

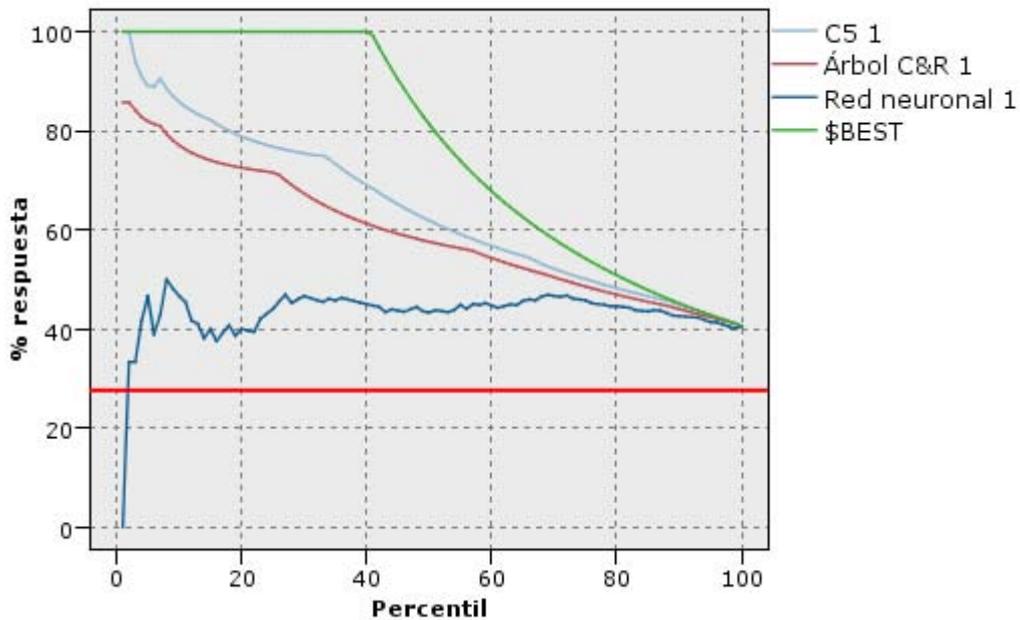


Ilustración 36. Grafico de respuestas de los modelos analizados. \$BEST: Línea de referencia del mejor modelo posible. Línea roja. Línea de referencia de bajo poder predictivo. Explicación en el texto.

MODELADO C5.0

Se procedió al modelado de las variables clínicas y patológicas del tumor índice para predecir la mortalidad por tumor de los pacientes de la muestra. Conviene señalar una vez más que una de las limitaciones de las técnicas de modelado actuales al trabajar con datos de supervivencia es que no permiten aprovechar la información temporal.

Las variables de entradas fueron:

- Edad del paciente al diagnóstico del tumor índice.
- Estado general del paciente al diagnóstico del tumor índice.
- Localización del tumor índice.
- Estadio del tumor índice.
- Uso de RT en el tratamiento del tumor índice.
- Consumo de tabaco previo al tumor índice.
- Consumo de alcohol previo al tumor índice.

Se consideró variable de salida al exitus por causa oncológica relacionada con la segunda neoplasia de cabeza y cuello, codificada como variable binaria de tipo Sí/No. Para evitar el excesivo fraccionamiento de la muestra se limitó la generación de ramas a grupos de un mínimo de 10 pacientes.

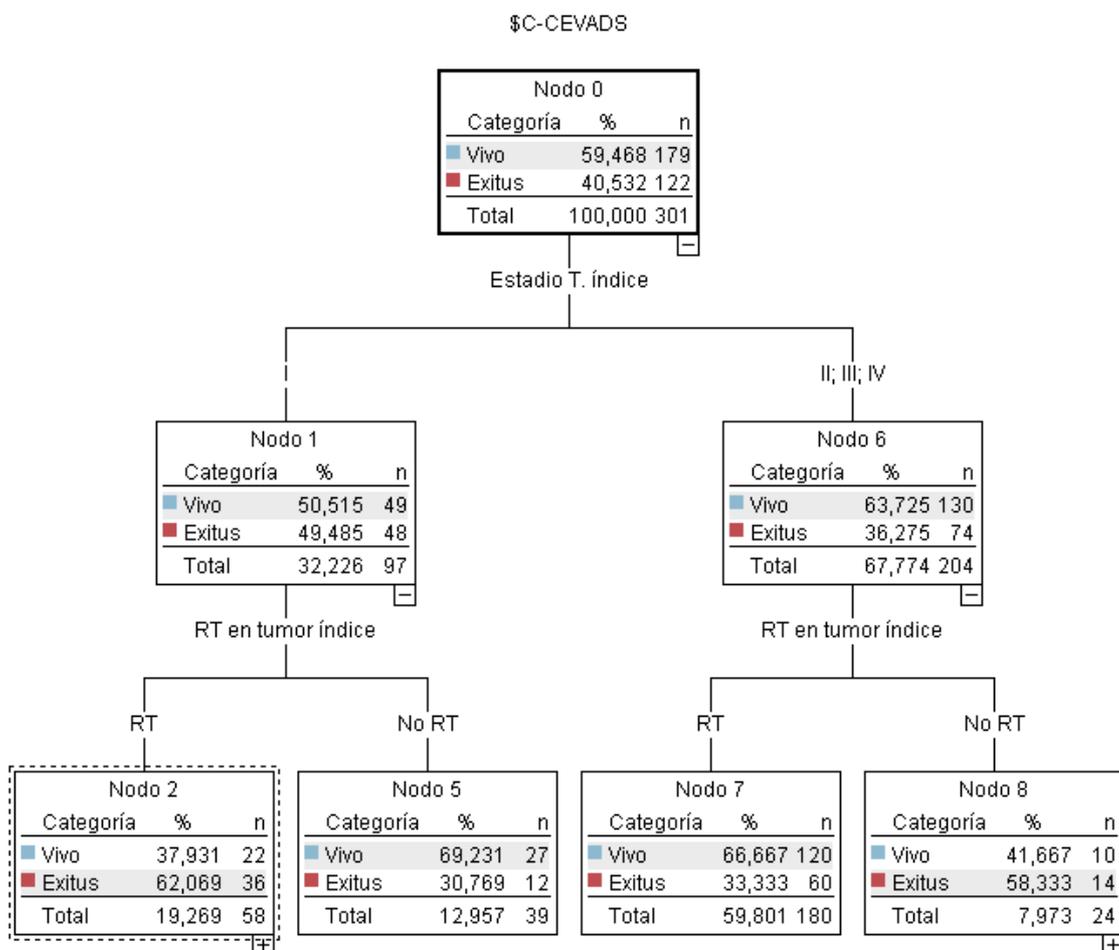


Ilustración 37. Árbol C5.0 modelado a partir de los datos de la muestra.

El modelo resultante consistió en un árbol de decisiones con 3 niveles y 4 nodos terminales (Ilustración 37), que permitió la clasificación correcta del 68,44% de los pacientes.

- Nodo 2: Tumor índice estadio I, tratado con RT.
- Nodo 5: Tumor índice estadio I no tratado con RT.
- Nodo 7: Tumor índice estadio II-IV tratado con RT.
- Nodo 8: Tumor índice estadio II-IV no tratado con RT.

Se estudiaron las curvas de supervivencia por el método de Kaplan Meyer. (Ilustración 38). El test de Chi-2 demostró diferencias estadísticamente significativas entre las probabilidades de supervivencia de cada nodo ($p=0.035$)

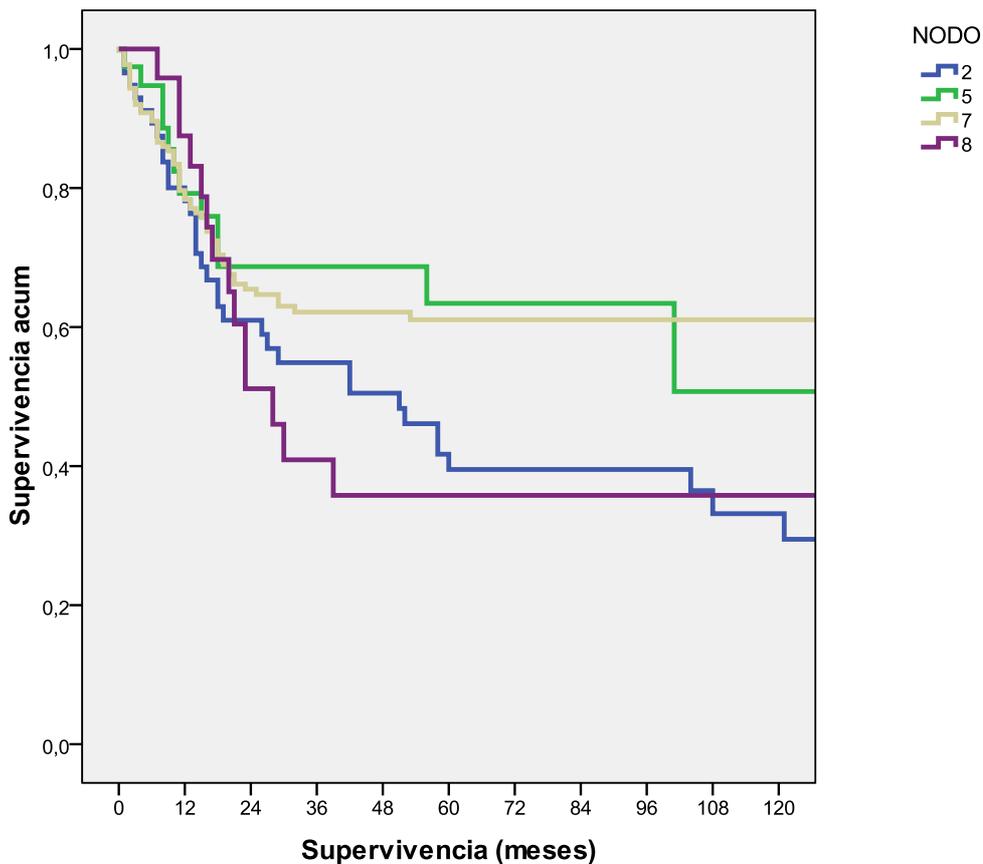


Ilustración 38. Supervivencia de los diferentes nodos del árbol C5.1 estimada por el método de Kaplan-Meier.

Se estimó el Hazard Ratio de supervivencia en función del nodo de la clasificación mediante regresión de Cox. El menor riesgo correspondió a los pacientes en el nodo 5 (Tumor índice estadio I no tratado con RT) que se tomó como referencia. Las diferencias resultaron estadísticamente significativas. (Tabla 34)

	HR	IC 95%	Significación
Nodo 5:	1		P= 0,041
T. índice estadio I no tratado con RT.			
Nodo 7:	1,021	0,549-1,899	
T. índice estadio II-IV tratado con RT.			
Nodo 8:	1,627	0,752-3,519	
T. índice estadio II-IV no tratado con RT.			
Nodo 2:	1,765	0,917-3,398	
T. índice estadio I tratado con RT.			

Tabla 34. Regresión de Cox en función del nodo.

Se obtuvo así una estimación de la importancia de los factores relacionados con el primer tumor en la evolución de la segunda neoplasia.

MODELADO C5.0 AÑADIENDO LAS VARIABLES DEL SEGUNDO TUMOR

El siguiente paso consistió en estudiar el efecto de añadir esta información a los datos pronósticos relacionados con la segunda neoplasia. El estudio mediante árboles C5.0 de los factores del segundo tumor muestra datos ampliamente conocidos. La variable de mayor influencia es la extensión ganglionar, seguida de la localización y de la extensión local. (Ilustración 39)

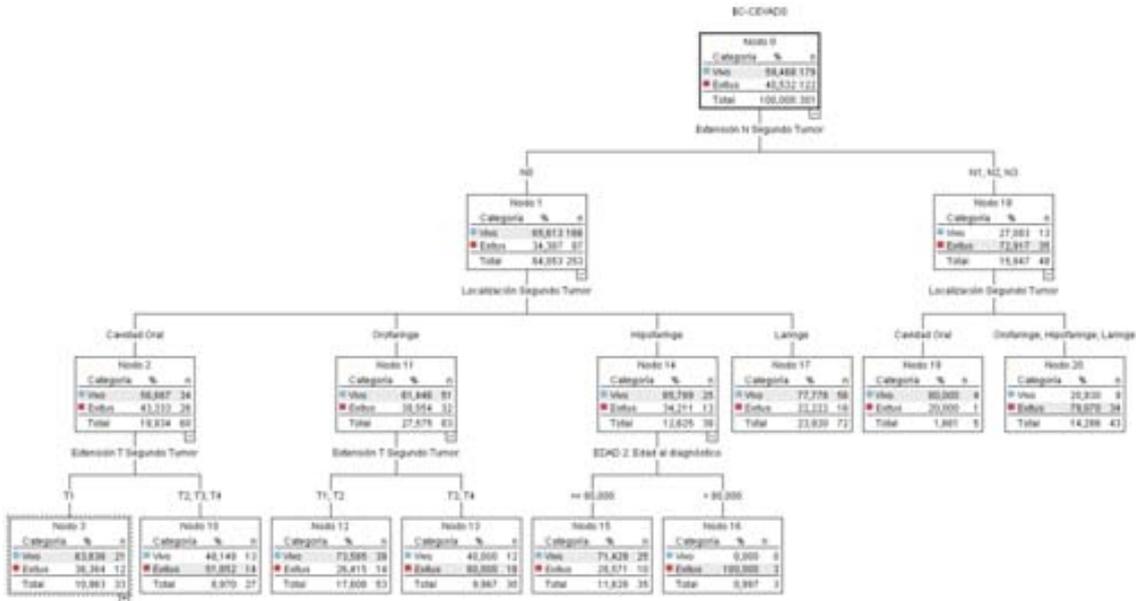


Ilustración 39. Árbol C5.0 modelado a partir de variables relacionadas con la segunda neoplasia exclusivamente.

En el siguiente análisis se incluyó la información obtenida en el modelo obtenido a partir de las variables del tumor índice para ver cómo modificaba la estimación pronóstica del modelo.

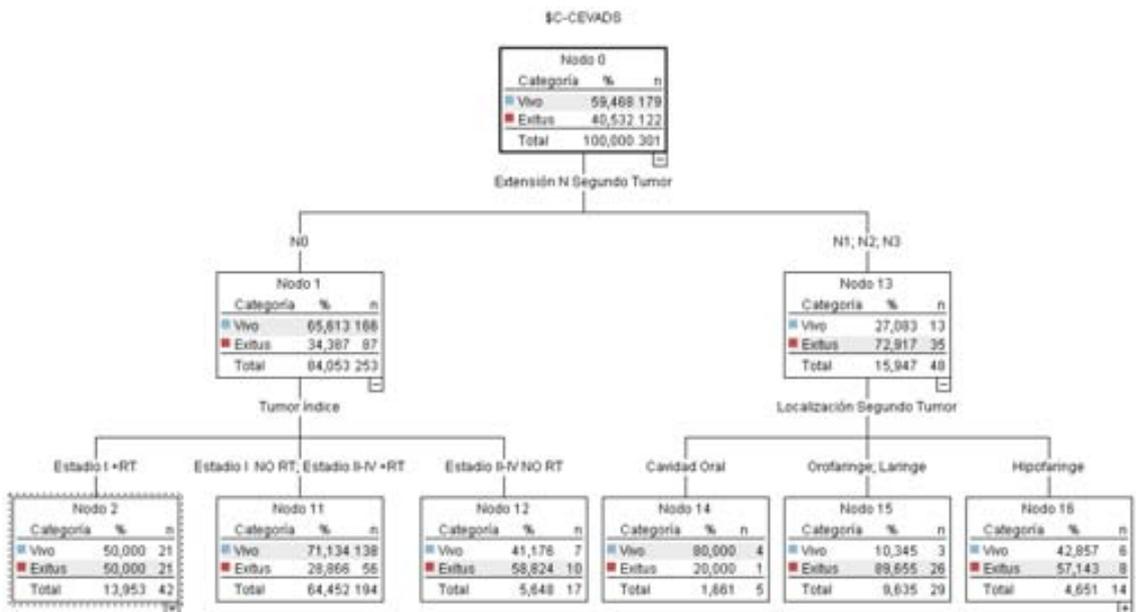


Ilustración 40. Árbol C5.0 modelado con las variables relacionadas con la segunda neoplasia y los datos del modelo inicial.

El nuevo modelo mantuvo en primer lugar de importancia a la extensión ganglionar de la segunda neoplasia, pero se introdujo un cambio importante en el segundo nivel.

Para los pacientes con tumores sin diseminación regional, la siguiente variable en importancia es la que agrupa los datos de extensión y tratamiento del tumor índice. (Ilustración 40)

Se genera un árbol de decisión con 3 niveles y 6 nodos terminales.

- Nodo 2: Pacientes con segundo tumor N0 y tumor índice de estadio I tratado con RT.
- Nodo 11: Pacientes con segundo tumor N0 y tumor índice de estadio I tratado con cirugía o tumor índice de estadios II-IV tratado con RT.
- Nodo 12: Pacientes con segundo tumor N0 y tumor índice de estadio II-IV tratado con cirugía.
- Nodo 14: Pacientes con segundo tumor N+ y segundo tumor de Cavidad Oral.
- Nodo 15: Pacientes con segundo tumor N+ y segundo tumor de Orofaringe o Laringe.
- Nodo 16: Pacientes con segundo tumor N+ y segundo tumor de Hipofaringe.

Puede verse como existe un marcado descenso de la supervivencia en los pacientes de los nodos 14, 15 y 16, es decir los pacientes con un segundo tumor con adenopatías metastásicas. Los pacientes con tumores índice avanzados no tratados con radioterapia (Nodo 12) muestran una supervivencia intermedia, con tendencia a igualarse al grupo previo de peor pronóstico.

En cambio los pacientes de los nodos 2 y 11 parecen tener unas curvas mucho más favorables. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas según el test Log-Rank de Mantel y Cox ($p < 0,001$).

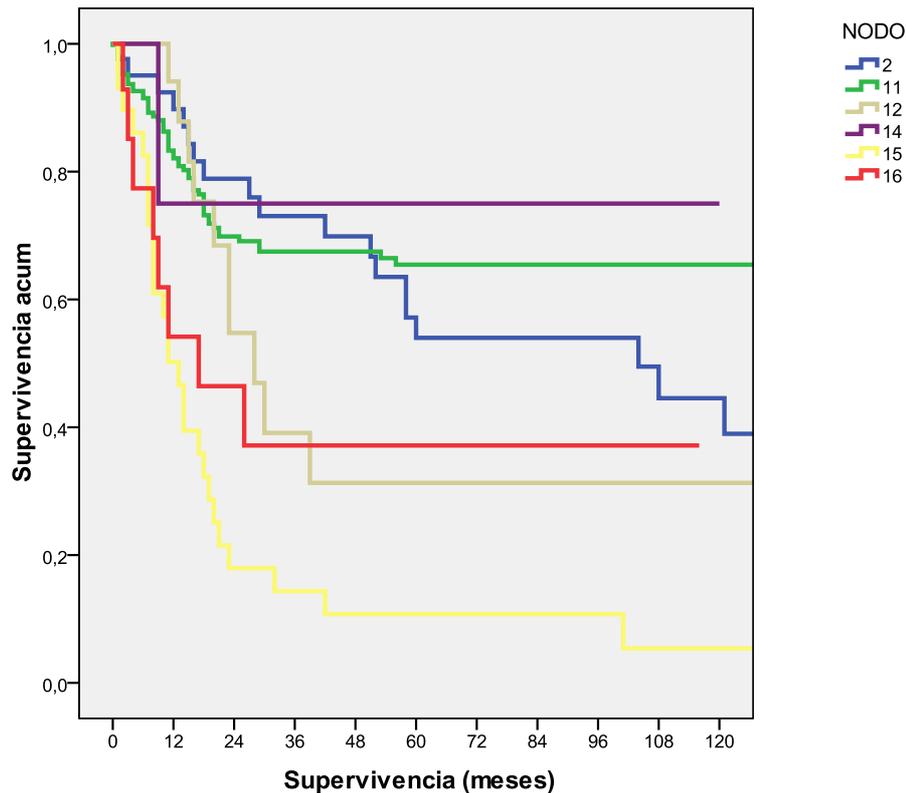


Ilustración 41. Supervivencia de los diferentes nodos del árbol C5.0 de la ilustración 38 estimada por el método de Kaplan-Meyer.

Para facilitar la interpretación de resultados y en consideración al bajo número de casos de alguno de los grupos se procedió a agrupar algunas categorías en la siguiente propuesta de clasificación:

- Estadios I a III: pacientes con segunda neoplasia N0. En función de las variables del primer tumor se clasifican en:
- Estadio I: Primer tumor Estadio I No tratado con RT o Estadios II-IV tratado con RT
- Estadio II: Tumor índice estadio I tratado con RT.
- Estadio III: Tumor índice estadios II-IV No tratado con RT.
- Estadio IV: Segundo tumor con adenopatías metastásicas (N+).

La representación de las curvas de supervivencia estimadas puede verse en la Ilustración 42.

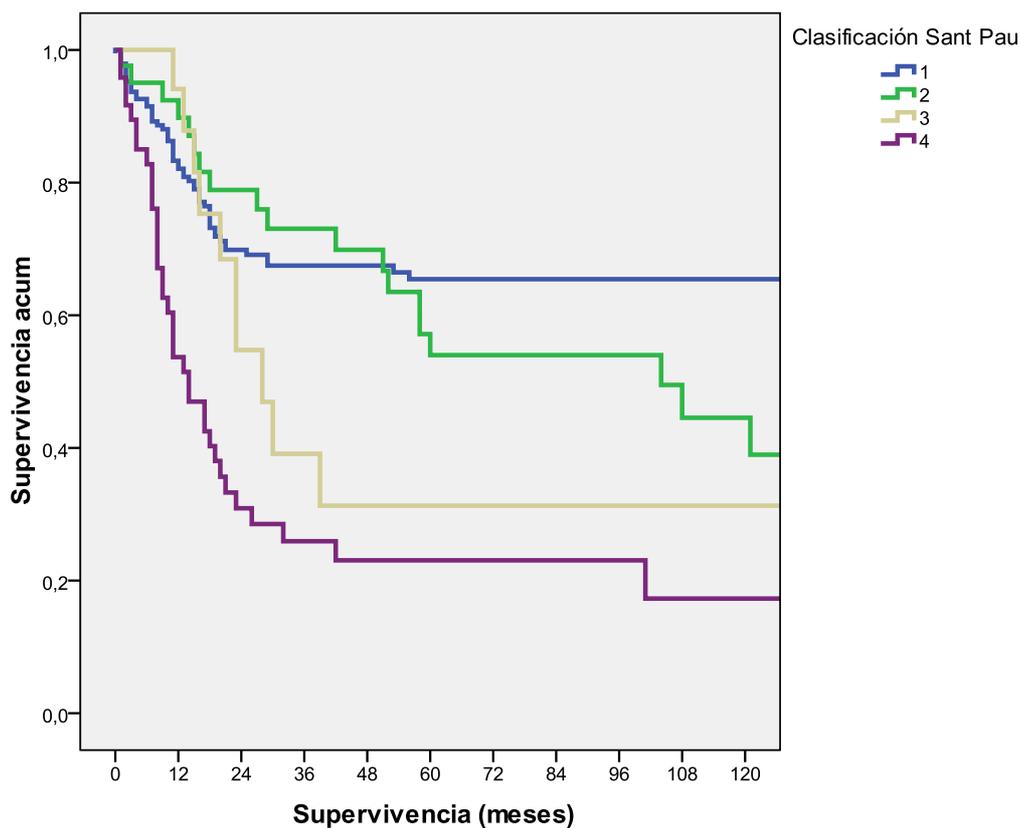


Ilustración 42. Estimación de la supervivencia por el método de Kaplan Meyer según el estadio de la propuesta de clasificación.

	HR	IC 95%	Significación
Estadio I: Segundo tumor N0. Index EI No RT o E II-IV +RT	1		P< 0,001
Estadio II: Segundo tumor N0. Índex estadio I +RT	1,419	0,858-2,348	
Estadio III: Segundo tumor N0. Index estadio II-IV No RT	1,902	0,969-3,731	
Estadio IV: Segundo tumor N+.	3,473	2,271-5,309	

Tabla 35. Regresión de Cox en función del estadio de la clasificación propuesta.

Se calcularon los hazard ratios por el método de Cox para los cuatro estadios de la nueva clasificación pronóstica de la segunda neoplasia. Puede verse como existe un crecimiento progresivo del riesgo de muerte en función del estadio, que viene condicionado fundamentalmente por variables relacionadas con la extensión y el tratamiento del tumor índice. De nuevo las diferencias resultan altamente significativas. (Tabla 35)

Estos resultados ponen de manifiesto la importante influencia del uso de radioterapia en el tratamiento del tumor índice. Como cabía suponer, la presencia de diseminación regional al diagnóstico de la segunda neoplasia resulta el factor más determinante del pronóstico del paciente. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes de nuestra muestra (84, 3%) no se encontraron adenopatías afectas en el momento del diagnóstico. En este grupo la variable más determinante resultó la obtenida a partir de la extensión y el tratamiento del tumor índice.

Así resultaron de mejor pronóstico los tumores índices de Estadio I que no recibieron radioterapia junto con los tumores de estadio más avanzado que sí la recibieron.

En un segundo nivel aparecen los tumores índices de estadio I que sí recibieron radioterapia y finalmente los tumores avanzados que se trataron exclusivamente con cirugía.

Solamente 48 pacientes presentaron afectación ganglionar en el momento del diagnóstico del segundo tumor de cabeza y cuello. Como era de esperar esto se produce con mayor frecuencia en pacientes que no han recibido tratamiento de las áreas ganglionares en su primer tumor. Así, encontramos una mayor proporción de tumores índice en estadio I (52,1%) y una mayor proporción de pacientes que no han recibido radioterapia (33,3% frente a 18,6%) (Tabla 36)

		Afectación ganglionar segundo tumor		
		N0	N1-N3	Total
Estadio Índice	I	72	25	97
		28,5%	52,1%	32,2%
	II	65	10	75
		25,7%	20,8%	24,9%
III		64	9	73
		25,3%	18,8%	24,3%
IV		52	4	56
		20,6%	8,3%	18,6%
RT índice	No	47	16	63
		18,6%	33,3%	20,9%
Sí		206	32	238
		81,4%	66,7%	79,1%
Total		253	48	301

Tabla 36. Relación entre los estadios del tumor índice y el uso de radioterapia con la afectación ganglionar de la segunda neoplasia.

		C. Oral	Orofaringe	Hipofaringe	Laringe	Total
Estadio Índice	I	15	0	0	15	30
		36,6%	,0%	,0%	18,8%	15,5%
	II	6	20	4	29	59
		14,6%	39,2%	18,2%	36,3%	30,4%
III		18	12	3	21	54
		43,9%	23,5%	13,6%	26,3%	27,8%
IV		2	19	15	15	51
		4,9%	37,3%	68,2%	18,8%	26,3%
Total		41	51	22	80	194
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 37. Estadio y localización del tumor índice de los pacientes del Estadio I.

En estadio de mejor pronóstico se incluyeron 194 pacientes. Un 15,5% son pacientes con tumores índices en estadio I de cavidad oral y laringe, tratados

quirúrgicamente. El resto del grupo está formado por tumores avanzados de todas las localizaciones con una distribución homogénea de estadios. (Tabla 37)

El estadio II comprendió 42 pacientes con tumores índices T1 N0, de localización en cavidad oral, orofaringe y laringe. Todos ellos recibieron tratamiento con radioterapia, que en 6 casos se empleó de forma complementaria a la cirugía. (Ilustración 43)

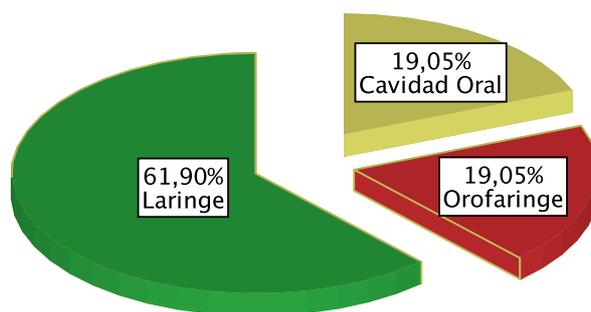


Ilustración 43. Proporción de pacientes del estadio II por localización del tumor índice.

		Localización de segunda neoplasia				
		C. Oral	Orofaringe	Hipofaringe	Laringe	Total
Localización	C. Oral	3	0	1	4	8
	T. índice	37,5%	,0%	12,5%	50,0%	100,0%
	Orofaringe	4	3	0	1	8
		50,0%	37,5%	,0%	12,5%	100,0%
	Laringe	0	6	4	16	26
		,0%	23,1%	15,4%	61,5%	100,0%
Total		7	9	5	21	42
		16,7%	21,4%	11,9%	50,0%	100,0%

Tabla 38. Localización de tumores índice (filas) y segundas neoplasias (columnas) en los pacientes del estadio III.

En este subgrupo de pacientes un elevado número de segundas neoplasias se originaron en la misma localización que el tumor índice o en áreas vecinas. Así, el 76,9% de los tumores de laringe desarrollaron un segundo tumor de laringe o hipofaringe y un 87,5% de los tumores de orofaringe tuvieron segundos tumores en cavidad oral y orofaringe. (Tabla 38) Esto parece insinuar un efecto de la radioterapia sobre el desarrollo del segundo tumor.

En el estadio III se incluyeron 17 pacientes, con tumores índices de características favorables, que pudieron ser abordados únicamente con cirugía. Un 70,6% no presentaron extensión regional en el momento del diagnóstico y el resto solamente tenían un ganglio menor de 3 centímetros afecto (N1). (Tabla 39)

		C.Oral	Orofaringe	Laringe	
Estadio Índice	II	2	1	3	6
		40,0%	50,0%	30,0%	35,3%
	III	2	1	7	10
		40,0%	50,0%	70,0%	58,8%
	IV	1	0	0	1
		20,0%	,0%	,0%	5,9%
Extensión regional índice	N0	4	1	7	12
		80,0%	50,0%	70,0%	70,6%
	N1	1	1	3	5
		20,0%	50,0%	30,0%	29,4%
Total		5	2	10	17
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 39. Estadio y afectación regional por localización en los tumores índices de los pacientes del estadio III.

DISCUSIÓN

SUPERVIVENCIA DESPUÉS DEL SEGUNDO TUMOR DE CABEZA Y CUELLO.

Existe una amplia coincidencia en la literatura en señalar que la aparición de segundas neoplasias supone un deterioro significativo en la supervivencia para los pacientes con un tumor índice de cabeza y cuello.

4,5,8,10,14,18,23,26,30,31,33,37,39,41,66,81,102,103

En el estudio de Jones et al.⁸ la supervivencia ajustada a los 5 años del grupo de pacientes que desarrollaron un único tumor de cabeza y cuello fue de 48% (95% CI, 46%-50%), mientras que la de los que presentaron un tumor metacrónico cayó hasta el 31% (95% CI, 23%-39%). Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas. (Ilustración 44)

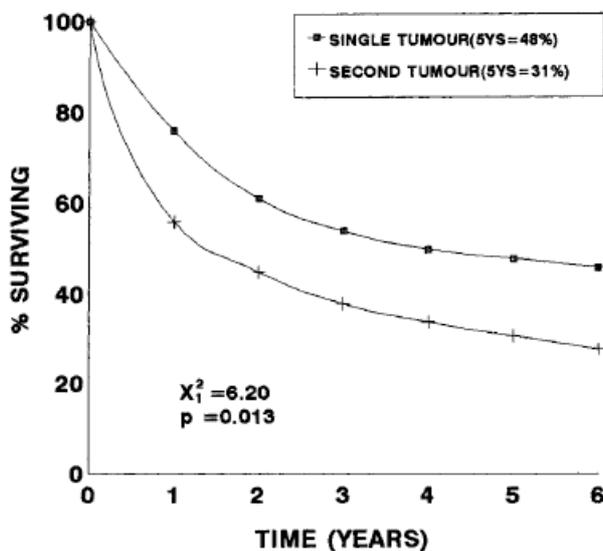


Ilustración 44. Supervivencia ajustada de pacientes con tumor único vs. Segundos tumores de cabeza y cuello. Tomado de Jones et al.⁸

En nuestro estudio este efecto se cifró en una caída de la supervivencia ajustada a causas relacionadas con el tumor del 10% para los segundos tumores respecto de los tumores índice. Esta cifra es considerablemente inferior que la reflejada por

Jones et al. ⁸, lo que probablemente se debe a que nuestra serie es más reciente que la del grupo de Liverpool. En el hospital de Sant Pau se inició la recogida de datos en 1984, mientras que en la serie inglesa los primeros pacientes datan de 1963.

La variación en la supervivencia fue particularmente marcada en los tumores de estadios iniciales, donde alcanzó valores cercanos al 20%, mientras que tendió a igualarse en estadios más avanzados, que ya inicialmente presentaron un peor pronóstico.

Un resultado similar puede verse en la serie de Cianfriglia et al¹⁴, que analizaron la supervivencia de un grupo de pacientes tumores índice en cavidad oral y orofaringe. La aparición de segundas neoplasias produjo un deterioro de la supervivencia que fue más marcado en los pacientes con tumores de estadio inicial. (Ilustración 45)

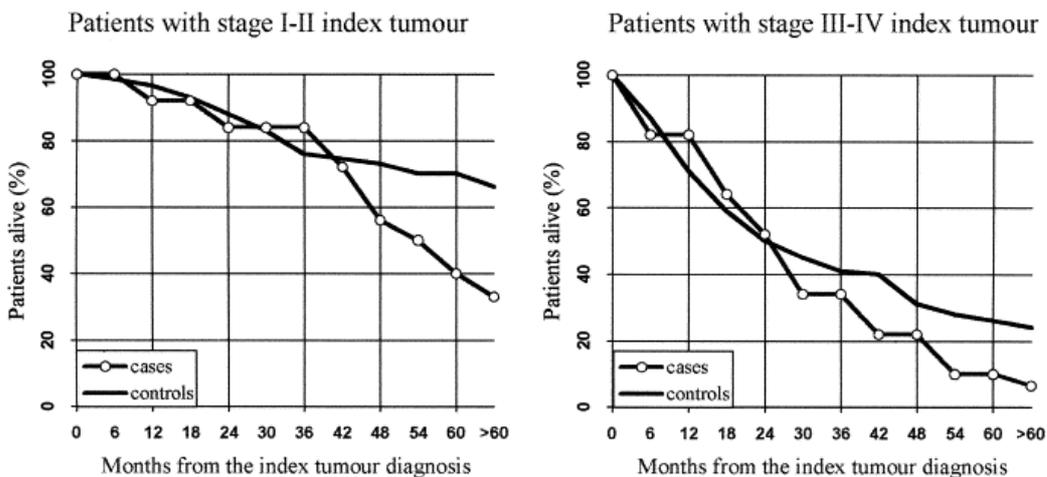


Ilustración 45. Supervivencia en función del estadio del tumor índice. Cases (pacientes que desarrollan un segundo tumor) Controls: Pacientes con un único tumor. Tomado de Cianfriglia et al. ¹⁴

Para los pacientes con tumores con estadios iniciales, la mortalidad atribuible a las segundas neoplasias podría ser superior a la derivada del propio tumor índice.

Este mismo resultado es compartido por otros autores. ^{38,104}

Yamamoto et al. ²⁶ estudió el efecto sobre la supervivencia en función de la localización del tumor índice. En todas las localizaciones estudiadas la

supervivencia de los pacientes que desarrollan una segunda neoplasia fue significativamente menor que la de los pacientes con un único tumor.

En nuestro estudio hemos preferido investigar si cada una de las localizaciones estudiadas tiene un pronóstico diferente si aparece como tumor índice o como segundo tumor. El análisis comparativo univariante de los tumores índice y los segundos en función de la localización mostró curvas superponibles en las cuatro localizaciones estudiadas, sin que pudieran detectarse diferencias importantes en la supervivencia en ninguna de ellas.

Este resultado responde a la diferente distribución de los estadios tumorales entre primeras y segundas neoplasias de cada localización, como puede observarse en la Ilustración 46.

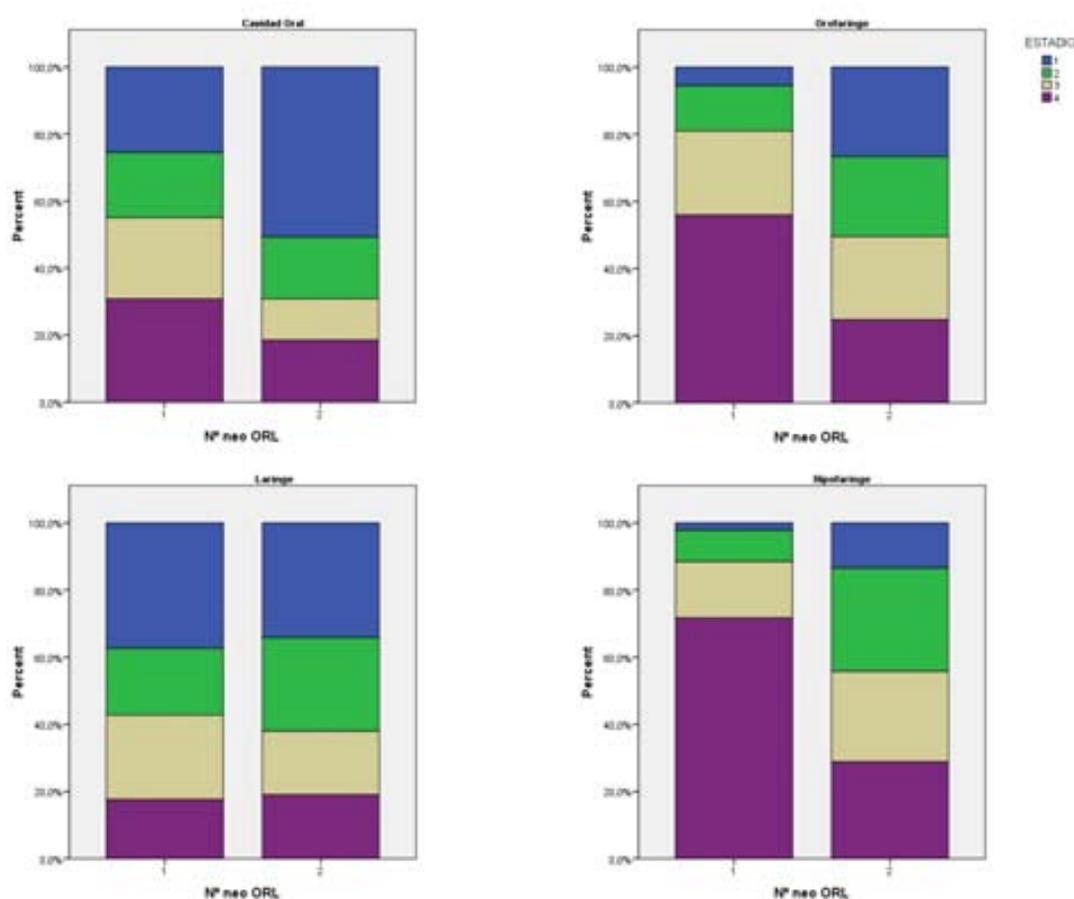


Ilustración 46. Distribución por estadios de primeros y segundos tumores de cada localización. Las diferencias fueron significativas por el test de Chi-cuadrado en cavidad oral, orofaringe e hipofaringe. No pudieron detectarse diferencias en los tumores de laringe.

La distribución de estadios tumorales resultó distinta entre los primeros y los segundos tumores en todas las localizaciones excepto en laringe. En cavidad oral, orofaringe e hipofaringe se observó una mayor proporción de estadios avanzados en los tumores índice, que resultó significativa al compararla con el test de Chi-cuadrado. En laringe no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas. Probablemente el amplio margen de rescate quirúrgico que ofrecen estos tumores justifica que el pronóstico de los segundos tumores se acerque tanto al de los tumores índice.

Debe destacarse la importancia del seguimiento estricto y sistemático de los pacientes afectos de un carcinoma escamoso de cabeza y cuello, ya que, aunque no podamos presentar datos que establezcan una relación causal, nuestros datos sugieren que una detección precoz de las segundas y sucesivas neoplasias redundan en una mejor probabilidad de supervivencia.

Los análisis estratificados comparando la supervivencia de primeros y segundos tumores por estadio y localización resultaron inconcluyentes, al generarse estimadores con intervalos de confianza demasiado grandes, que no consiguen detectar diferencias entre los grupos (datos no presentados).

VARIABLES PREDICTORAS DE LA SUPERVIVENCIA DESDE EL SEGUNDO TUMOR.

Se trató asimismo de estudiar la influencia de factores relacionados con el tumor índice sobre la supervivencia del paciente tras la segunda neoplasia.

Numerosos trabajos han tratado de encontrar relaciones entre diversos factores y la aparición de segundas neoplasias. Debe señalarse que la mayoría de ellos estudian los efectos de las diferentes variables del tumor índice sobre la incidencia de los segundos tumores. Así, como se desarrolló en la introducción, se han encontrado relaciones entre las diferentes localizaciones y extensiones tumorales del tumor índice ^{2,8,16,29}, el consumo de tóxicos ^{4,12} y la edad del paciente ¹⁴ con la aparición de sucesivas neoplasias de cabeza y cuello.

En el presente estudio se ha buscado un enfoque diferente del problema. Se trató de estudiar el efecto sobre la supervivencia de la segunda neoplasia una vez diagnosticada.

Se planteó un estudio de supervivencia para analizar el efecto de diferentes características del tumor índice sobre la supervivencia desde el diagnóstico del segundo tumor.

En un análisis univariante ninguna de las características del tumor (extensión local y regional, localización) o del paciente (edad, sexo, estado general, consumo de tabaco y alcohol) demostró afectar la supervivencia del paciente al segundo tumor.

El análisis multivariante no mostró alteración de estos resultados.

Las variables relacionadas con el propio segundo tumor sí que mostraron una influencia directa, como era de esperar, sobre la supervivencia de los pacientes.

El análisis de Kaplan Meyer mostró variaciones de la supervivencia en función de la localización del segundo tumor, siendo los tumores de orofaringe los que presentan peores cifras (40% a los 5 años) seguidos de los de hipofaringe y cavidad oral (alrededor del 55%) y de los tumores de laringe (71%). Estos resultados son similares a los de Jones et al. ⁸

La extensión tumoral también resulta predictora del pronóstico, tanto como la diseminación regional. Por estadios, la supervivencia ajustada a los 5 años oscila entre el 68,5% de los pacientes en estadio I y el 34% de los pacientes con segundos tumores en estadio IV.

El análisis del tratamiento administrado al segundo tumor resulta complejo al estar limitado por el tratamiento del tumor índice.

Asimismo se demuestra que está condicionado por la localización y la extensión del tumor a tratar, por lo que los resultados presentados deben ser tomados con precaución.

Todos estos resultados fueron refrendados por el análisis de árboles de decisión. Tal como puede verse en la Ilustración 39 (pag. 103) la primera variable en importancia en el pronóstico de los segundos tumores es la extensión regional del propio segundo tumor.

Para la rama de pacientes sin afectación ganglionar la siguiente variable en importancia es la localización del tumor metacrónico y después la extensión local, a excepción de los tumores de hipofaringe, donde resulta de mayor importancia la edad al diagnóstico.

Esto probablemente se explica porque los pacientes con segundas neoplasias de hipofaringe sin adenopatías metastásicas requieren tratamientos muy agresivos que resultan muy condicionados por la edad del paciente.

No aparecen en ningún nodo el consumo de tabaco ni el de alcohol.

Aunque en este punto el árbol de decisiones no aporta nueva información sí confirma su utilidad para detectar factores pronósticos. Además facilita la interpretación de los resultados al ofrecer una jerarquía de importancia de las variables pronósticas y al organizar el resultado en grupos de pacientes fácilmente interpretables.

Este paso se ha empleado como control de la metodología. Nos ha permitido valorar cómo a partir de una información conocida la introducción de nuevas

variables produce un cambio de la jerarquía pronóstica que nos permite graduar la importancia de unas variables sobre otras.

EFEECTO DEL TRATAMIENTO DEL TUMOR ÍNDICE.

Existe controversia en la literatura respecto al papel de la radioterapia en relación al riesgo de aparición de las segundas neoplasias a nivel de cabeza y cuello.

Mientras algunos autores^{31,65} refieren que el tratamiento con radioterapia del tumor índice disminuye la incidencia de segundas neoplasias, otros no hallan diferencias en la incidencia^{16,23} y, finalmente, otros presentan series donde hallaron un incremento en el desarrollo de segundas neoplasias en los pacientes en los que el tumor índice se trató con radioterapia^{45,47,105}.

En algunas series sí que se ha podido apreciar como la mayoría de los tumores que aparecen en pacientes radiados lo hacen en el campo de tratamiento y con una latencia considerablemente mayor, lo que sugiere un mecanismo etiológico diferente al de los pacientes operados. En el estudio de Nikolaou et al.³¹ el 86,5% de los segundos tumores en pacientes previamente irradiados aparecieron en territorios incluidos en el campo de tratamiento y con una latencia de 52,2 meses desde el diagnóstico del índice, mientras que en los pacientes tratados con cirugía el segundo tumor apareció en una media de 23,1 meses.

Algunos estudios han tratado de estudiar el efecto de la radioterapia sobre la supervivencia del segundo tumor. El estudio de la Universidad de Liverpool no pudo detectar diferencias significativas mediante regresión de Cox entre pacientes tratados con radioterapia y pacientes operados que subsiguientemente desarrollaron una segunda neoplasia de cabeza y cuello⁸. Robinson et al.⁸³ realizaron en 1991 una revisión de los datos contenidos en SEER, referidos a los segundos tumores en cabeza y cuello. Al comparar la supervivencia de los pacientes que recibieron tratamiento con radioterapia en el tumor índice con los que no se irradiaron observaron una clara diferencia a favor de éstos últimos. (Ilustración 47) Por las particularidades del registro utilizado los autores no pueden proporcionar datos suficientes sobre la extensión tumoral de uno y otro grupo. Por otra parte tampoco se especifican las localizaciones tumorales del primer y segundo tumores de los grupos comparados, lo que podría causar interferencias en la interpretación de estos resultados.

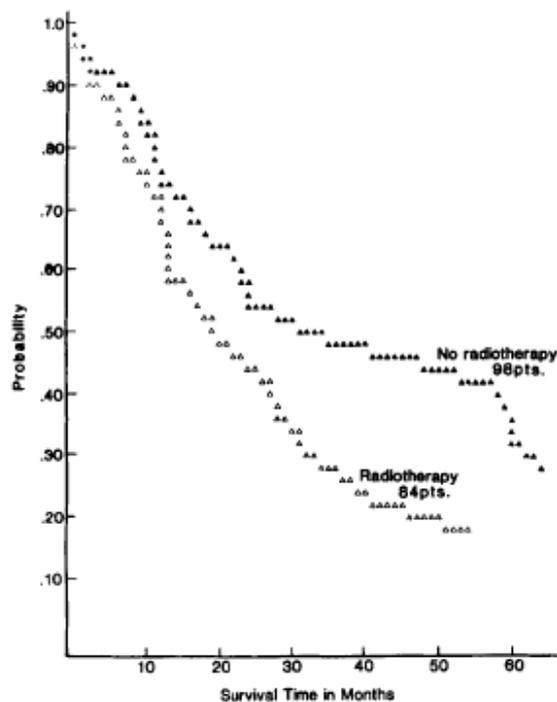


Ilustración 47. Supervivencia de los segundos tumores en función del tratamiento aplicado al tumor índice. Tomado de Robinson et al. Cancer 1991. ⁸³

En el presente estudio se trató de estudiar la afectación sobre la supervivencia después de un segundo tumor en función del uso de radioterapia en el tumor índice.

El estudio univariante resultó insuficiente para detectar diferencias entre los grupos. Se procedió a ajustar por localización, estadio tumoral, edad del paciente, estado general y consumo de tóxicos ya que se estimó la posibilidad de que estas variables pudieran afectar a la elección del tratamiento inicial. A pesar del ajuste, el análisis multivariante tampoco consiguió arrojar diferencias entre los pacientes tratados con RT y los no irradiados.

Se planteó la posibilidad de que existiera una relación no lineal entre el uso de radioterapia en el tratamiento del tumor índice y la muerte por segundo tumor.

Se testaron diferentes métodos de modelado, optándose finalmente por el algoritmo C5.0, que ofrecía el mejor rendimiento posible para nuestra muestra.

Se introdujeron en el modelo las variables del tumor índice, de manera análoga al análisis multivariante, para permitir que el sistema detectase posibles relaciones entre las variables.

El primer nodo mostró una separación de los tumores de estadio I de los de estadios superiores.

Esto probablemente es debido a la elevada tasa de curación de los tumores de estadio I. Debe recordarse que al tratarse de mortalidad ajustada al segundo tumor, las muertes producidas por la primera neoplasia o por complicaciones relacionadas con el tratamiento no son codificadas como exitus para éste análisis. A diferencia del análisis de Cox los árboles de decisiones no aceptan datos censurados, es decir, extraídos del análisis a partir de un momento dado. Por ello, es posible que parte de los enfermos sean exitus por otras causas aunque aquí aparezcan como “vivos”. Como se ha comentado más arriba, la caída en supervivencia más marcada en los segundos tumores se verifica en los tumores de estadio I. En este grupo las tasas de muerte específicas de la neoplasia son más próximas a las totales. (Tabla 40)

	Estadio Índice		
	E I	EII-IV	Total
Vivo	40 81,6%	76 58,5%	116 64,8%
Enfermedad Intercurrente	7 14,3%	13 10,0%	17 9,5%
3a neoplasia ORL	1 2,0%	16 12,3%	17 9,5%
Otras neoplasias	1 2,0%	25 19,2%	26 14,5%
Total	49 100,0%	130 100,0%	179 100,0%

Tabla 40. Desglose del estado “vivo” de los árboles de clasificación. Estos datos no son censurados sino que son clasificados como un grupo único. (explicación en el texto)

En el segundo nodo apareció el uso de radioterapia en el tratamiento de los tumores índice. Aquí llama la atención como el efecto producido fue opuesto en los tumores de estadio I respecto a los tumores más avanzados. En los primeros, los pacientes tratados con radioterapia presentaron un peor resultado final que los tratados con cirugía. En cambio, para los tumores de estadio más avanzado, el tratamiento con radioterapia resultó en una menor proporción de muertes por el segundo tumor.

Estos resultados son parcialmente coincidentes con los de Dolan et al.⁸⁴ que en un estudio casos-controles demuestra que los tumores índice de estadios T1-T2 tratados con RT presentan peores cifras de supervivencia que los tratados con cirugía y que los pacientes que no han presentado un segundo tumor. En su serie, los tumores índice con una extensión local más avanzada (T3-T4) no difieren en supervivencia en función del tratamiento. Los autores proponen la teoría de que sólo los pacientes tratados con radioterapia en campo ancho sufrirían este efecto negativo, pero en su serie sólo 7 pacientes recibieron tratamiento de campo estrecho por un tumor laríngeo. Los demás casos recibieron cirugía con RT complementaria, lo que dificulta mucho la interpretación de los resultados.

En nuestra serie el 62% de los tumores índice de estadio I tratados con RT están localizados en laringe. Al tratarse de tumores en estadio I sabemos que recibieron radioterapia en campo estrecho, incluyendo únicamente la laringe. El resto son tumores de cavidad oral y orofaringe, que probablemente recibieron campos un poco más extensos. Este trabajo no estaba diseñado para estudiar la incidencia de los segundos tumores, pero no podemos dejar de señalar que la mayoría de los segundos tumores en este grupo aparecen en áreas que quedaron incluidas en el campo de irradiación.

McGuirt⁶⁵ no aporta datos sobre la estadificación tumoral de los tumores índices de su serie, aunque puede deducirse que se trata de tumores de estadio inicial, ya que sólo recoge tumores no tratados con laringectomía total, ni terapia combinada. En los resultados no se aportan datos de supervivencia, pero sí que aparece una menor incidencia de segundos tumores laríngeos en los casos que han recibido irradiación, sugiriendo algún efecto retardador o inhibidor de la

radioterapia sobre la mucosa incluida en el campo de irradiación.

Este grupo de pacientes presenta unas cifras de supervivencia desde el diagnóstico del segundo tumor significativamente peores que las de los pacientes con tumores similares tratados con cirugía exclusiva e incluso que tumores de estadios superiores tratados con cirugía y radioterapia.

ESTADÍSTICA INFERENCIAL VS. MINERÍA DE DATOS.

Los métodos estadísticos clásicos son denominados paramétricos porque precisan el cumplimiento de una serie de condiciones o parámetros para que sus resultados puedan ser interpretables y generalizables.

En el caso de la regresión de riesgos proporcionales de Cox estas condiciones son fundamentalmente dos. La primera establece que el efecto de las variables sobre el riesgo debe ser log-lineal. Esta condición viene determinada por la fórmula matemática de la regresión, que está formada por un producto de un factor independiente y un exponencial que incluye los efectos de las variables.

La segunda condición es el denominado supuesto de proporcionalidad, que supone que la contribución de las diferentes variables explicativas a la predicción de la supervivencia es la misma en cualquier momento del tiempo de seguimiento.

No existe un método único y unánimemente aceptado para comprobar estos supuestos¹⁰⁶. Algunos de estos métodos se basan en el análisis subjetivo de representaciones gráficas de funciones derivadas del modelo, lo que resulta muy subjetivo, además de ser altamente influenciado por la presencia de variables de interacción.

El resultado es que a pesar de la reconocida robustez o tolerancia del método de Cox a pequeñas vulneraciones de las condiciones previas, siempre existe un grado de incertidumbre sobre la adecuación del método a la muestra de estudio.

Los métodos de minería de datos, como en nuestro caso los de creación de árboles de decisión no realizan suposiciones previas sobre la distribución de los datos ni requieren condiciones estrictas de aplicación. Sin partir de una hipótesis previa se construyen los grupos en función de las variables estudiadas aplicándolas caso por caso, en lugar de valorar su efecto sobre el conjunto de la muestra de estudio.

La principal diferencia conceptual entre ambos métodos es que los modelos de regresión consideran el efecto de la variable sobre el conjunto de la población, resumiéndola con unos parámetros numéricos que son los que se introducen en el modelo. Por el contrario, los modelos de creación de árboles (CRT, RPA, C5.0) o las redes neuronales, consideran a cada sujeto como un elemento individual y buscan

la manera de agrupar estos sujetos en grupos homogéneos. Mediante algoritmos automatizados se localizan puntos de corte ideales en las variables numéricas, agrupaciones de categorías en las variables categóricas y se eligen las variables más relevantes en la estimación del resultado.

Esto resulta de especial utilidad en la detección de fenómenos raros o grupos formados por pocos individuos. Estas situaciones suelen pasar desapercibidas con los métodos de regresión, que suelen ofrecer medidas promediadas para todos los sujetos.

Una de las ventajas con que cuentan los árboles de clasificación es que sus resultados imitan los procesos de pensamiento reales, lo que los hace una herramienta intuitiva en la valoración de las complejas interacciones que mantienen entre sí los factores relevantes en el pronóstico de un paciente determinado. De este modo, los análisis de datos de supervivencia estructurados en árbol están apareciendo como una poderosa alternativa (o complemento) a estrategias de creación de modelos tradicionales tales como la regresión de Cox¹⁰⁷.

Por otra parte, la principal limitación de los árboles de decisión frente a la regresión de Cox es que no tienen en cuenta el tiempo hasta el evento de estudio, o tiempo de supervivencia. Esto conlleva que los modelos de árboles de decisión no puedan ofrecer información sobre el ritmo de producción del evento de estudio, a diferencia del modelo de riesgos proporcionales. Sin embargo, asumiendo que se tienen datos con un periodo de seguimiento suficientemente amplio se pueden obtener los mismos datos sobre la ocurrencia del fenómeno que en la regresión. En nuestro caso se eliminaron los casos perdidos tempranamente en el seguimiento o los que se diagnosticaron a menos de dos años de la fecha de cierre del estudio para asegurar la validez de las conclusiones.

En nuestro estudio se empleó un sistema de comparación de modelos clasificadores implementado en el software Clementine, de SPSS, Inc.

El sistema permite la clasificación de los diversos sistemas de clasificación que ofrece el programa (CHAID, QUEST, C&R, C5.0, red neuronal y regresión logística). La evaluación puede hacerse en función de varios parámetros. En nuestro caso se escogió la precisión de clasificación, que resultó máxima en el modelo C5.0.

El algoritmo C5.0 es una extensión del sistema ID3 propuesto por Quinlan en 1993.¹⁰⁸ Produce una serie de reglas de clasificación para un conjunto de objetos determinado, descrito por un número limitado de atributos. El conjunto de objetos se denomina el “conjunto de entrenamiento”. Se asume que cada objeto del conjunto de entrenamiento es positivo o negativo en la variable de salida o resultado. El sistema aplica un algoritmo para inducir una regla que clasifica correctamente los objetos del conjunto de entrenamiento.

El resultado puede visualizarse como un conjunto de reglas o como un árbol de decisión.

En el árbol de decisión cada nudo corresponde a un atributo y cada rama a un posible valor de ese atributo. Cada hoja o nodo final del árbol especifica el valor esperado de la variable de salida para los casos descritos por el “camino” seguido desde la raíz del árbol hasta esa hoja.

A cada nodo se asocia un atributo o variable que aporta más información de los no incluidos en la trayectoria desde la raíz hasta ese nudo.¹⁰⁹

El algoritmo C5.0 permite incluir variables continuas y valores perdidos y además permite la “poda” de los árboles de decisión. Mediante este sistema se revisan las divisiones del árbol, realizando ajustes para mantener las ramas que ofrecen mayor rendimiento. El refinado del árbol es un mecanismo para evitar el sobreajuste (overfitting), que sería equivalente a hacer un modelo demasiado ajustado a nuestros datos, pero que no permitiera su generalización o aplicación a otras muestras.

Las variables continuas se dividen en intervalos discretos para la formación de nodos del árbol. Este paso se repite para cada uno de los pasos del algoritmo, con lo que una misma variable puede dividirse de diferentes maneras en diferentes niveles o ramas del árbol.

El manejo de los valores perdidos puede hacerse por diversos métodos. Bien puede imputarse el valor más frecuente entre las restantes instancias del mismo nodo o pueden utilizarse cálculos probabilísticos basados en esas otras instancias para imputar el valor. El algoritmo no sólo selecciona el mejor método de imputación,

sino que se encarga de seleccionar las mejores variables evitando en lo posible las que presentan mayor cantidad de valores perdidos.

El algoritmo C5.0 es usado actualmente en una gran variedad de campos de estudio, desde el análisis de imágenes de satélite a la predicción del tiempo, pasando por la toma de decisiones comerciales y el estudio del uso de páginas web.

En el terreno médico se ha empleado en estudios genómicos de microarrays y en la valoración de procesos de toma de decisiones.¹⁰⁸

En el campo de la oncología de cabeza y cuello, se ha utilizado el algoritmo ID3, el predecesor del C5.0, en la detección de la invasión ganglionar del cáncer laríngeo.

110

CONCLUSIONES

1. La supervivencia de los pacientes desde el diagnóstico del segundo tumor de vías aerodigestivas superiores (cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o laringe) se reduce en un 10% respecto a la de los pacientes con un único tumor de dichas localizaciones.
2. La citada diferencia en la supervivencia es mayor en los tumores de estadios iniciales, donde alcanza cifras de un 20% y menor en los tumores avanzados. No se encuentra diferencia de supervivencia entre primeros y segundos tumores en función de la localización.
3. Los métodos de regresión clásicos no fueron capaces de detectar variables relacionadas con el tumor índice que tuvieran repercusión en la supervivencia después del diagnóstico de una segunda neoplasia de cabeza y cuello. No obstante estas relaciones pudieron detectarse mediante árboles de decisión, lo que pone de manifiesto que la relación entre estas variables y el resultado buscado es de carácter complejo.
4. El empleo de Radioterapia en el tratamiento del tumor índice tiene un efecto sobre la supervivencia de la segunda neoplasia, que viene matizado por la extensión del tumor inicial. Se postula que esta modulación puede estar relacionada con la extensión del campo de irradiación.
5. La introducción de las variables relacionadas con el tumor índice en el modelo predictivo del segundo tumor produce un cambio de la jerarquía de las variables predictoras de dicho modelo, poniendo en evidencia que la extensión y el tratamiento del tumor índice afectan de forma importante la supervivencia desde el segundo tumor.

APÉNDICES

ESCALA DE KARNOFSKY

100	Normal, no presenta signos o síntomas de la enfermedad.
90	Capaz de llevar a cabo actividad normal; signos y síntomas leves.
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal, o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, sin embargo puede cuidarse de la mayoría de sus necesidades.
50	Requiere asistencia y frecuentes cuidados médicos.
40	Encamado, necesita cuidado y atenciones especiales.
30	Invalidez severa, hospitalización indicada.
20	Inválido grave, necesita hospitalización y tratamiento general de sostén.
10	Muy grave, rápida progresión de la enfermedad.
0	Muerte.

BIBLIOGRAFÍA

1. Argiris A, Brockstein BE, Haraf DJ et al. Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2004;10:1956–1962.
2. Haughey BH, Gates GA, Arfken CL, Harvey J. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:105–112.
3. Dikshit RP, Boffetta P, Bouchardy C et al. Risk factors for the development of second primary tumors among men after laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2005;103:2326–2333.
4. Laccourreye O, Veivers FD, Hans S, Brasnu FD, Garcia D, Laccourreye FL. Metachronous second primary cancers after successful partial laryngectomy for invasive squamous cell carcinoma of the true vocal cord. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:204–209.
5. Leon X, Quer M, Diez S, Orus C, Lopez-Pousa A, Burgues J. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 1999;21:204–210.
6. Billroth T. Die Allgemeine Chirurgische Pathologie und Therapie in 51 Vorlesungen.: ein Handbuch für Studierende und Aertze-. Berlin: G. Reimer, 1889:908.
7. Warren S, Gates O. Multiple primary tumors; survey of literature and statistical study. *Am J Cancer* 1932; 16:1358–1414.

8. 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;75:1343–1353.
9. 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.
10. Leon X, Ferlito A, Myer CM, 3rd et al. Second primary tumors in head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 2002;122:765–778.
11. Leong PP, Rezai B, Koch WM et al. Distinguishing second primary tumors from lung metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:972–977.
12. Venegas Pizarro MdP. Segunda Neoplasia en Cáncer de Cabeza y Cuello. Incidencia y Factores de Riesgo. *Facultad de Medicina*. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona, 2003:246.
13. Barbone F, Franceschi S, Talamini R et al. A follow-up study of determinants of second tumor and metastasis among subjects with cancer of the oral cavity, pharynx, and larynx. *J Clin Epidemiol* 1996;49:367–372.
14. Cianfriglia F, Di Gregorio DA, Manieri A. Multiple primary tumours in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 1999;35:157–163.
15. Esposito ED, Bevilacqua L, Guadagno MT. Multiple primary malignant neoplasm in patients with laryngeal carcinoma. *J Surg Oncol* 2000;74:83–86.
16. 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;19:1358–1362.
17. Martínez Vecina V. Riesgo de aparición de terceras y cuartas neoplasias en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello. ¿Existe un proceso de aceleración de la carcinogénesis? *Facultad de*

- Medicina*. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona, 2009:141.
18. Lin K, Patel SG, Chu PY et al. Second primary malignancy of the aerodigestive tract in patients treated for cancer of the oral cavity and larynx. *Head Neck* 2005;27:1042–1048.
 19. Tepperman BS, Fitzpatrick PJ. Second respiratory and upper digestive tract cancers after oral cancer. *Lancet* 1981;2:547–549.
 20. Larson JT, Adams GL, Fattah HA. Survival statistics for multiple primaries in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;103:14–24.
 21. Boysen M, Loven JO. Second malignant neoplasms in patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Acta Oncol* 1993;32:283–288.
 22. Wagenfeld DJ, Harwood AR, Bryce DP, van Nostrand AW, DeBoer G. Second primary respiratory tract malignancies in glottic carcinoma. *Cancer* 1980;46:1883–1886.
 23. Cooper JS, Pajak TF, Rubin P et al. Second malignancies in patients who have head and neck cancer: incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:449–456.
 24. Jovanovic A, van der Tol IG, Kostense P et al. Second respiratory and upper digestive tract cancer following oral squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994;30B:225–229.
 25. Day GL, Blot WJ, Shore RE et al. Second cancers following oral and pharyngeal cancer: patients' characteristics and survival patterns. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994;30B:381–386.
 26. 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;94:2007–2014.
 27. Sjogren EV, Snijder S, van Beekum J, Baatenburg de Jong RJ. Second malignant neoplasia in early (TIS–T1) glottic carcinoma. *Head Neck* 2006;28:501–507.

28. Rennemo E, Zatterstrom U, Boysen M. Impact of second primary tumors on survival in head and neck cancer: an analysis of 2,063 cases. *Laryngoscope* 2008;118:1350–1356.
29. Khuri FR, Kim ES, Lee J et al. The impact of smoking status, disease stage, and index tumor site on second primary tumor incidence and tumor recurrence in the head and neck retinoid chemoprevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:823–829.
30. Franco EL, Kowalski LP, Kanda JL. Risk factors for second cancers of the upper respiratory and digestive systems: a case–control study. *J Clin Epidemiol* 1991;44:615–625.
31. Nikolaou AC, Markou CD, Petridis DG, Daniilidis IC. Second primary neoplasms in patients with laryngeal carcinoma. *Laryngoscope* 2000;110:58–64.
32. 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;104:222–225.
33. 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;17:457–465.
34. Thorne P, Etherington D, Birchall MA. Head and neck cancer in the South West of England: influence of socio–economic status on incidence and second primary tumours. *Eur J Surg Oncol* 1997;23:503–508.
35. Panosetti E, Luboinski B, Mamelie G, Richard JM. Multiple synchronous and metachronous cancers of the upper aerodigestive tract: a nine–year study. *Laryngoscope* 1989;99:1267–1273.
36. Vrabec DP. Multiple primary malignancies of the upper aerodigestive system. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979;88:846–854.

37. Dhooge IJ, De Vos M, Van Cauwenberge PB. Multiple primary malignant tumors in patients with head and neck cancer: results of a prospective study and future perspectives. *Laryngoscope* 1998;108:250–256.
38. Fujita M, Rudoltz MS, Canady DJ et al. Second malignant neoplasia in patients with T1 glottic cancer treated with radiation. *Laryngoscope* 1998;108:1853–1855.
39. Rafferty MA, O'Dwyer TP. Secondary primary malignancies in head and neck squamous cell carcinoma. *J Laryngol Otol* 2001;115:988–991.
40. Berg JW, Schottenfeld D, Ritter F. Incidence of multiple primary cancers. III. Cancers of the respiratory and upper digestive system as multiple primary cancers. *J Natl Cancer Inst* 1970;44:263–274.
41. Silverman S, Jr., 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;106:33–35.
42. Hiyama T, Sato T, Yoshino K, Tsukuma H, Hanai A, Fujimoto I. Second primary cancer following laryngeal cancer with special reference to smoking habits. *Jpn J Cancer Res* 1992;83:334–339.
43. Deleyiannis FW, Thomas DB. Risk of lung cancer among patients with head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116:630–636.
44. Russo A, Crosignani P, Berrino F. Tobacco smoking, alcohol drinking and dietary factors as determinants of new primaries among male laryngeal cancer patients: a case-cohort study. *Tumori* 1996;82:519–525.
45. Wynder EL, Mushinski MH, Spivak JC. Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers. *Cancer* 1977;40:1872–1878.
46. Moore C. Cigarette smoking and cancer of the mouth, pharynx, and larynx. A continuing study. *JAMA* 1971;218:553–558.

47. Castigliano SG. Influence of continued smoking on the incidence of second primary cancers involving mouth, pharynx, and larynx. *J Am Dent Assoc* 1968;77:580–585.
48. Schottenfeld D, Gantt RC, Wyner EL. The role of alcohol and tobacco in multiple primary cancers of the upper digestive system, larynx and lung: a prospective study. *Prev Med* 1974;3:277–293.
49. Do KA, Johnson MM, Lee J 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;101:2837–2842.
50. Hsu TC, Johnston DA, Cherry LM et al. Sensitivity to genotoxic effects of bleomycin in humans: possible relationship to environmental carcinogenesis. *Int J Cancer* 1989;43:403–409.
51. Cloos J, Steen I, Joenje H et al. Association between bleomycin genotoxicity and non-constitutional risk factors for head and neck cancer. *Cancer Lett* 1993;74:161–165.
52. Cloos J, Nieuwenhuis EJ, Boomsma D et al. Inherited susceptibility to bleomycin-induced chromatid breaks in cultured peripheral blood lymphocytes. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1125–1130.
53. Spitz MR, Hoque A, Trizna Z et al. Mutagen sensitivity as a risk factor for second malignant tumors following malignancies of the upper aerodigestive tract. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1681–1684.
54. Cloos J, Braakhuis BJ, Steen I et al. Increased mutagen sensitivity in head-and-neck squamous-cell carcinoma patients, particularly those with multiple primary tumors. *Int J Cancer* 1994;56:816–819.
55. Gonzalez MV, Alvarez V, Pello MF, Menendez MJ, Suarez 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;51:294–298.

56. Bongers V, Snow GB, de Vries Net al. Second primary head and neck squamous cell carcinoma predicted by the glutathione S-transferase expression in healthy tissue in the direct vicinity of the first tumor. *Lab Invest* 1995;73:503–510.
57. Bongers V, Braakhuis BJ, Tobi H, Lubsen H, Snow GB. The relation between cancer incidence among relatives and the occurrence of multiple primary carcinomas following head and neck cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:595–598.
58. de Vries N, Drexhage HA, de Waal LP, de Lange G, Snow GB. Human leukocyte antigens and immunoglobulin allotypes in head and neck cancer patients with and without multiple primary tumors. *Cancer* 1987;60:957–961.
59. Kohmura T, Hasegawa Y, Ogawa Tet al. Cyclin D1 and p53 overexpression predicts multiple primary malignant neoplasms of the hypopharynx and esophagus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:1351–1354.
60. Homann N, Nees M, Conradt Cet al. Overexpression of p53 in tumor-distant epithelia of head and neck cancer patients is associated with an increased incidence of second primary carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001;7:290–296.
61. Gallo O, Bianchi S. p53 expression: a potential biomarker for risk of multiple primary malignancies in the upper aerodigestive tract. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995;31B:53–57.
62. Shin DM, Lee JS, Lippman SMet al. p53 expressions: predicting recurrence and second primary tumors in head and neck squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:519–529.
63. Spector JG, Sessions DG, Haughey BHet al. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope* 2001;111:1079–1087.
64. Albright JT, Karpati R, Topham AK, Spiegel JR, Sataloff RT. Second malignant neoplasms in patients under 40 years of age with laryngeal cancer. *Laryngoscope* 2001;111:563–567.

65. McGuirt WF, Ray M. Second laryngeal cancers in previously treated larynges. *Laryngoscope* 1999;109:1406–1408.
66. Herranz Gonzalez–Botas J, Sarandeses Garcia A, Martinez Vidal J, Vazquez Barro C, Lopez Amado M. [Second primary tumors in patients with carcinoma of the head and neck]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2000;51:149–153.
67. Morris LGT, Sikora AG, Patel SG, Hayes RB, Ganly I. Second Primary Cancers After an Index Head and Neck Cancer: Subsite–Specific Trends in the Era of Human Papillomavirus–Associated Oropharyngeal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:739–746.
68. Maxwell JH, Kumar B, Feng FY et al. Tobacco Use in Human Papillomavirus–Positive Advanced Oropharynx Cancer Patients Related to Increased Risk of Distant Metastases and Tumor Recurrence. *Clinical Cancer Research* 2010;16:1226–1235.
69. Licitra L, Perrone F, Bossi P et al. High–Risk Human Papillomavirus Affects Prognosis in Patients With Surgically Treated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24:5630–5636.
70. Ang KK, Harris J, Wheeler R et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *New England Journal of Medicine* 2010;363:24–35.
71. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953;6:963–968.
72. Bedi GC, Westra WH, Gabrielson E, Koch W, Sidransky D. Multiple head and neck tumors: evidence for a common clonal origin. *Cancer Res* 1996;56:2484–2487.
73. Jang SJ, Chiba I, Hirai A, Hong WK, Mao L. Multiple oral squamous epithelial lesions: are they genetically related? *Oncogene* 2001;20:2235–2242.
74. Partridge M, Pateromichelakis S, Phillips E, Emilion G, Langdon J. Profiling clonality and progression in multiple premalignant and

- malignant oral lesions identifies a subgroup of cases with a distinct presentation of squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001;7:1860–1866.
75. Scholes AG, Woolgar JA, Boyle MA et al. Synchronous oral carcinomas: independent or common clonal origin? *Cancer Res* 1998;58:2003–2006.
 76. van Oijen MG, Leppers Vd Straat FG, Tilanus MG, Slootweg PJ. The origins of multiple squamous cell carcinomas in the aerodigestive tract. *Cancer* 2000;88:884–893.
 77. Califano J, van der Riet P, Westra W et al. Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization. *Cancer Res* 1996;56:2488–2492.
 78. Lydiatt WM, Anderson PE, Bazzana T et al. Molecular support for field cancerization in the head and neck. *Cancer* 1998;82:1376–1380.
 79. Lapidot T, Sirard C, Vormoor J et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature* 1994;367:645–648.
 80. Cabanillas R, Llorente J. The Stem Cell Network model: clinical implications in cancer. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2009;266:161–170.
 81. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res* 2003;63:1727–1730.
 82. Lippman SM, Hong WK. Second malignant tumors in head and neck squamous cell carcinoma: the overshadowing threat for patients with early-stage disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:691–694.
 83. Robinson E, Neugut AI, Murray T, Rennert G. A comparison of the clinical characteristics of first and second primary head and neck cancers. A population-based study. *Cancer* 1991;68:189–192.

84. Dolan R, Vaughan C, Fuleihan N. Metachronous cancer: prognostic factors including prior irradiation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119:619–623.
85. de Visscher AV, Manni JJ. Routine long-term follow-up in patients treated with curative intent for squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx, and oral cavity. Does it make sense? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120:934–939.
86. Rice DH, Spiro RH. *Current concepts in head & neck cancer*. (Atlanta, Ga.) American Cancer Society 1989:141.
87. Davidson J, Gilbert R, Irish J et al. The role of panendoscopy in the management of mucosal head and neck malignancy—a prospective evaluation. *Head Neck* 2000;22:449–454; discussion 454–445.
88. Shah SI, Applebaum EL. Lung cancer after head and neck cancer: role of chest radiography. *Laryngoscope* 2000;110:2033–2036.
89. Stokkel MP, Moons KG, ten Broek FW, van Rijk PP, Hordijk GJ. 18F-fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography as a procedure for detecting simultaneous primary tumors in cases of head and neck cancer. *Cancer* 1999;86:2370–2377.
90. Trizna Z, Schantz SP, Hsu TC. Effects of N-acetyl-L-cysteine and ascorbic acid on mutagen-induced chromosomal sensitivity in patients with head and neck cancers. *Am J Surg* 1991;162:294–298.
91. Hong WK, Lippman SM, Itri LM et al. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1990;323:795–801.
92. Bolla M, Lefur R, Ton Van J et al. Prevention of second primary tumours with etretinate in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. Results of a multicentric double-blind randomised study. *Eur J Cancer* 1994;30A:767–772.
93. 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. For the European Organization for Research and

- Treatment of Cancer Head and Neck and Lung Cancer Cooperative Groups. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:977–986.
94. Hong WK, Endicott J, Itri L Met al. 13-cis-retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia. *N Engl J Med* 1986;315:1501–1505.
 95. Mayne ST, Cartmel B, Baum Met al. Randomized trial of supplemental beta-carotene to prevent second head and neck cancer. *Cancer Res* 2001;61:1457–1463.
 96. Chan G, Boyle JO, Yang EK et al. Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res* 1999;59:991–994.
 97. Nisbet R, Elder J, Miner G. *Handbook of Statistical Analysis and Data Mining Applications* Boston: Academic Press, 2009.
 98. Hand D, Mannila H, Smyth P. *Principles of Data Mining*. Cambridge, MA and London: The MIT Press: A Bradford Book, 2001.
 99. Chapman P, Clinton J, Kerber R et al. *CRISP-DM 1.0*. Chicago, IL: SPSS, 2000.
 100. Leon X, Orus C, Quer M. [Design, maintenance, and exploitation of an oncologic database for patients with malignant tumors of the head and neck]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002;53:185–190.
 101. Bonillo Martín A. Sistematización del proceso de depuración de los datos en estudios con seguimientos *Departament de Psicobiologia i Metodologia de les Ciències de la Salut*. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona, 2003:121 p.
 102. Gao X, Fisher SG, Mohideen N, Emami B. Second primary cancers in patients with laryngeal cancer: A population-based study. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 2003;56:427–435.
 103. Liao CT, Kang CJ, Chang JT et al. Survival of second and multiple primary tumors in patients with oral cavity squamous cell carcinoma in the betel quid chewing area. *Oral Oncol* 2007;43:811–819.

104. Leon X, Del Prado Venegas M, Orus C, Kolanczak K, Garcia J, Quer M. Metachronous second primary tumours in the aerodigestive tract in patients with early stage head and neck squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262:905–909.
105. Kong L, Lu JJ, Hu C, Guo X, Wu Y, Zhang Y. The risk of second primary tumors in patients with nasopharyngeal carcinoma after definitive radiotherapy. *Cancer* 2006;107:1287–1293.
106. Domenech i Massons JM, Navarro Pastor JB. *Análisis de la Supervivencia y Modelo de Riesgos Proporcionales de Cox*. Barcelona: Signo, 2008.
107. Ciampi A, Negassa A, Lou Z. Tree-structured prediction for censored survival data and the Cox model. *J Clin Epidemiol* 1995;48:675–689.
108. Quinlan JR. Data Mining Tools See5 and C5.0.
109. Jegelevicius D, Lukosevicius A, Paunksnis A, Barzdziukas V. Application of Data Mining Technique for Diagnosis of Posterior Uveal Melanoma. *Informatika* 2002;13:455–464.
110. Zapater E, Moreno S, Armengot Met al. [Intelligent system to perform a diagnostic protocol for lymphatic invasion in laryngeal cancer]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002;53:683–690.