

## Dobles neoplasias de pulmón y laringe

J. Moya y A. Arellano\*

Servicios de Cirugía Torácica y de \*Oncología Radioterápica. Hospital Bellvitge. Hospitalet. Barcelona

En las últimas décadas se ha experimentado un aumento progresivo de dobles neoplasias primarias del tracto aerodigestivo, concretamente de las dobles neoplasias pulmonares primarias (DNPP) y dobles neoplasias primarias de laringe y pulmón. Tras realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre el tema, se aporta la experiencia de los autores en tres casos de DNPP y 11 casos de DNP laringe-pulmón, atendidas durante un período de 18 años.

En los casos de DNPP, el 66 % de los pacientes estaban en estadio I y el 34 % en estadio II. Todos los casos de primera neoplasia pulmonar primaria (PNPP) eran escamosos con grado de diferenciación G<sub>1</sub> en el 66 % y G<sub>2</sub> en el 34 %; así mismo la presentación de la segunda neoplasia primaria (SNP) fue metacrónica en el 66 % y sincrónica en el 34 %.

Cuando las DNP eran de laringe-pulmón se observó una afectación laríngea en el 81 % de las PNP; todos los casos fueron escamosos en su primera presentación con un grado G<sub>1</sub> en el 72 %, perteneciendo al estadio I un 80 % y al II un 20 %; las presentaciones metacrónicas llegaron al 63 % y las sincrónicas al 37 %.

La supervivencia global (desde la PNP) es 1,3 veces mayor que la supervivencia siguiente a la SNP, cuando se trató de DNPP; mientras que en las DNP laringe-pulmón, la supervivencia global es 2,7 veces mayor que la siguiente a la SNP.

*Arch Bronconeumol 1992; 28:341-347*

### Introducción

El problema de la segunda neoplasia primaria (SNP) en el tracto aerodigestivo superior en pacientes que han sufrido una primera neoplasia primaria (PNP) de laringe o pulmón, es complejo, tanto desde el punto de vista del diagnóstico como de la estrategia terapéutica.

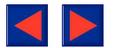
La aparición de tumores primarios múltiples en el tracto aerodigestivo superior, es decir cabeza y cuello, pulmón y esófago, es bien conocida y puede estar relacionada con factores carcinogénicos exógenos como el tabaco y el alcohol, que producirían los dos primeros pasos de iniciación y promoción de los modelos de carcinogénesis multiescalonada. Estos fenómenos de inducción y promoción obviamente actúan sobre amplias áreas del tracto aerodigestivo superior, por lo que se han introducido los conceptos de cancerización del campo y síndrome de la mucosa condenada.

### Double neoplasm of lung and larynx.

During the last decades, the incidence of double primary neoplasms (DPN) of the digestive tract has progressively increased, specially the incidence of DPN of the lung and DPN of the larynx and lung. This study reports a bibliographic revision of the literature and the clinical experience of the authors based in three cases of DPN of the lung and 11 cases of DPN of the lung and larynx observed during a period of 18 years. Patients with DPN of the lung were at stage I in 66 % of instances and at stage II in the remaining 34 %. All cases of first primary pulmonary neoplasm were of the squamous cell type with a differentiation degree G<sub>1</sub> in 66 % of cases and G<sub>2</sub> in 34 %. The presentation of the second primary neoplasm was metachronous in 66 % and synchronous in 34 %. In patients with DPN of the lung and larynx, laryngeal involvement in cases of primary pulmonary neoplasms was 81 %. At the first presentation, all cases were of the squamous type with a differentiation degree G<sub>1</sub> in 72 %, stage I in 80 %, stage II in 20 %, metachronous presentation in 63 %, and synchronous presentation in 37 %. In cases of DPN of the lung the overall survival (since the occurrence of the first pulmonary neoplasm) was 1.3 times higher than the survival after the second neoplasm, whereas in cases of DPN of lung and larynx, the overall survival was 2.7 times higher than that following the second neoplasm.

La primera descripción de doble neoplasia pulmonar primaria (DNPP) con histologías diferentes se debe a Beureuther<sup>1</sup> en 1924, en un caso documentado por autopsia, en un paciente minero. Neptune<sup>2</sup> en 1966, llevó a cabo el primer caso de resección pulmonar iterativo en DNPP, encontrándose por aquel entonces una frecuencia del 3,5 %<sup>3</sup>. Hasta esas fechas, sólo se citan los casos con dos neoplasias coincidentes o sincrónicas, en el curso de autopsias o incluso de algún espécimen de resección pulmonar con dos o tres cánceres a la vez (tabla I).

Los cánceres de cavidad oral se asocian más frecuentemente con otros tumores de cabeza y cuello. Los carcinomas de orofaringe, hipofaringe y esófago se asocian con elevada frecuencia, y los carcinomas laríngeos se asocian más con cánceres de pulmón; lo cual podría relacionarse con el tipo de epitelio afectado. Así, orofaringe y esófago tienen un epitelio escamoso, mientras que la laringe y el pulmón tienen un epitelio columnar<sup>4</sup>.



**TABLA I**  
**Incidencia de la doble neoplasia pulmonar primaria**  
**en autopsias y especímenes quirúrgicos**

Autor	Año	CPDP (casos)	Hallazgos
Beyreuther <sup>1</sup>	1924	1	Autopsia
Rostokj <sup>34</sup>	1926	6	Autopsia
Muller <sup>55</sup>	1930	1	Autopsia
Pirchan <sup>56</sup>	1932	1	Autopsia
Lindberg <sup>57</sup>	1935	1	Autopsia
Mc Grath <sup>58</sup>	1952	5	Autopsia
Williams <sup>59</sup>	1952	1	Especimen quirúrgico
Chauvet <sup>60</sup>	1954	1	Autopsia
Kaihberger <sup>61</sup>	1955	1	Autopsia
Howard <sup>62</sup>	1957	1	Especimen quirúrgico y autopsia
Stewart <sup>63</sup>	1957	1	Autopsia
Gurkan <sup>64</sup>	1958	1	Autopsia
Newman <sup>65</sup>	1958	1	Neumonectomía (3 carcinomas)
Robinson <sup>66</sup>	1958	8	Especimen quirúrgico y autopsia
Mandel <sup>67</sup>	1959	1	Autopsia
Le Gal <sup>68</sup>	1961	3	Especimen quirúrgico y autopsia
Langston <sup>69</sup>	1962	1	Especimen quirúrgico y autopsia

En las últimas décadas ha habido un progresivo aumento de publicaciones refiriéndose a la elevada aparición de estos cánceres primarios múltiples, sin duda debido a la mejor detección del cáncer precoz. A ello han contribuido la mayor toma de conciencia del problema por parte de los médicos, llevando a cabo estudios de extensión más completos con panendoscopia de rutina y a la práctica de estudios anatomopatológicos más rigurosos de las piezas quirúrgicas y de las autopsias. A este aumento de segundas neoplasias también contribuyen el consumo de tabaco y alcohol, la mayor curabilidad de los primeros tumores y a los largos y estrechos seguimientos a que son sometidos los pacientes con cáncer en la actualidad.

Dentro de la literatura médica sobre el tema, destaca la revisión de Cooper<sup>5</sup> en 1989, sobre 25.345 casos estudiados, correspondientes a 21 series de autores en los últimos quince años. Todos los casos presentaban una primera neoplasia de cabeza y cuello, incluyendo laringe, orofaringe e hipofaringe. La incidencia media de segundas neoplasias fue de 11.2 %, de las cuales el 65 % eran de presentación metacrónica y el 35 % restante, sincrónica. La SNP, correspondió a pulmón en un 35 %, predominando también la presentación metacrónica. Este autor, además aporta 110 SNP correspondientes a 928 casos con primera neoplasia de cabeza y cuello.

La asociación de cáncer laríngeo y pulmonar es una de las asociaciones más comunes de tumores malignos múltiples. Wagenfeld<sup>6,7</sup> sugirió que los pacientes con cáncer de laringe podían tener un riesgo de un subsiguiente tumor respiratorio 14 veces mayor que la población normal. Lo cual representa un importante problema en términos de prevención, diagnóstico y tratamiento.

Licciardello<sup>8</sup> en 1989, observa que las SNP pulmonares pueden ser del orden del 5 % de las neoplasias primarias de cabeza y cuello, que la mayoría corres-

**TABLA IIa**  
**Criterios de segundo tumor primario**

Histología maligna de ambas lesiones  
 Separación geográfica del primer tumor por tejido sano normal  
 Excluir la posibilidad de metástasis  
 Los segundos tumores pulmonares deberán ser:  
 Solitarios  
 Histología diferente  
 Si la histología es igual:  
 Intervalo mayor de 2 años  
 Localización endobronquial

**TABLA IIb**  
**Criterios para el diagnóstico de cáncer múltiple primario pulmonar**

*Metacrónico*  
 Histología diferente  
 Sin histología igual:  
 Intervalo de aparición superior a los 2 años  
 Originado en un carcinoma *in situ*  
 Segundo cáncer en diferente lóbulo o pulmón  
 Sin metástasis ganglionares  
 Ni metástasis extrapulmonares

*Sincrónico*  
 Histología diferente. Tumor distinto y separado  
 Si histología igual:  
 Originado en un carcinoma *in situ*  
 Segundo cáncer en diferente lóbulo o pulmón  
 Sin metástasis ganglionares  
 Ni metástasis extrapulmonares

ponden a una presentación metacrónica y que se suele asociar con los estadios III o IV de la primera neoplasia. Cuando ésta es concretamente de laringe, la SNP de pulmón llega a ser del orden del 45-76 % del total de las segundas neoplasias. En cuanto al tipo histológico, el más frecuente es el escamoso (60 %), seguido de adenocarcinoma (18 %) y de otros tumores (22 %).

Así pues, en resumen, las series consultadas de cáncer de laringe-pulmón, aportan una frecuencia que oscila entre 1-20 %<sup>6,9-21</sup>. En esta asociación de laringe-pulmón Gluckman y Crissman<sup>14</sup> encuentran una supervivencia a los 5 años del 36,5 % en las sincrónicas y del 16,8 % en las presentaciones metacrónicas.

Una de las dificultades que se encuentra en el momento de diagnosticar la SNP, es discernirla de posibles recidivas o metástasis, cuando las estirpes histológicas son idénticas (tabla IIa). Esta tabla está basada en los criterios referidos por Warren y Gates<sup>6</sup> con algunas modificaciones más recientes<sup>21,22</sup>. En cuanto a los criterios de SNP es interesante diferenciar los sincrónicos de los metacrónicos<sup>23</sup> (tabla IIb).

Los tumores que aparecen con 6 meses de separación se consideran metacrónicos y los que ocurren con una separación menor de 6 meses se consideran sincrónicos.

#### Observaciones clínicas

Nuestra experiencia se basa en el tratamiento y seguimiento de tres casos de doble neoplasia pulmonar primaria



(DNPP) y once casos de neoplasias primarias de laringe y pulmón, asistidos en el Hospital Prínceps d'Espanya de Barcelona desde 1974 a 1992.

#### Doble neoplasia pulmonar primaria (DNPP)

Los casos de DNPP (tabla III) correspondieron a enfermos con una media de edad de 51 años. Los tres pacientes eran fumadores de 25 paquetes/año, con actividades laborales dispares. Dos pacientes presentaron un estadio I y el tercero un estadio II. El tipo histológico de la primera neoplasia fue de carcinoma escamoso bien diferenciado en dos casos y poco diferenciado en uno.

La presentación de la segunda neoplasia fue metacrónica en dos casos (15 y 24 meses) y sincrónica-simultánea en el otro.

En los tres casos se practicó resección pulmonar parcial (lobectomías o bilobectomías) seguida de radioterapia en dos de ellos (en el caso con estadio II y en el de presentación simultánea).

En el paciente con presentación simultánea, la resección fue también simultánea, mediante una bitoracotomía transternal.

En los tres casos la segunda neoplasia pulmonar fue contralateral, de estirpe escamosa en dos casos y adenocarcinoma en otro. La segunda neoplasia pulmonar se presentó como estadio I en dos casos (uno de ellos en su primera neoplasia era un estadio II) y como estadio II en el otro paciente.

El funcionalismo pulmonar de los tres casos permitió practicar en todos una segunda resección pulmonar parcial con intención radical, seguida de radioterapia en dos de los tres pacientes.

Los tres pacientes permanecen vivos en la actualidad, a los cuatro meses, 10 meses y siete años de la segunda intervención; y a los cuatro meses (caso de presentación simultánea), 34 meses y 8,5 años de la primera intervención.

#### Doble neoplasia primaria (DNP) laringe-pulmón

Hemos revisado 11 casos de DNP de localización laringe-pulmonar o viceversa (tabla IV). Todos los pacientes fumaban más de un paquete/día, siendo difícil valorar el cambio del hábito tabáquico, después del tratamiento de la primera neoplasia.

La presentación de la PNP fue laringea en 9/11. El estadio de la PNP laringea fue I en 7, II en 3 casos y III en 1 caso.

La estirpe histológica de la PNP fue escamosa en todos los casos con diferenciación G<sub>1</sub> en 8/11 y G<sub>2</sub> en 3/11.

Cuando la PNP era de laringe, se practicó laringuectomía total por línea media en 4/9, con vaciamiento ganglionar cervical en 4/9. El tratamiento quirúrgico se asoció a tratamiento con radioterapia (RDT) en 5/9 y sin RDT en 3/9. Únicamente un caso recibió RDT como único tratamiento. En los dos casos de PNP pulmonar se realizó lobectomía sin RDT, por corresponder a estadio I.

El intervalo de presentación entre PNP y la SNP fue de media de 3,8 años (7 meses-11 años), de los cuales hubo una presentación sincrónica en cuatro casos y metacrónica en siete, aplicando los criterios de las tablas IIa y IIb.

Las SNP fueron de pulmón en 9/11 y laringeas en 2/11. Los casos de neoplasia pulmonar correspondieron a estadio I en 6/9, estadio II en 2/9 y estadio IIIa en 1/9. Cuando la SNP fue de laringe correspondieron a estadios I y II, respectivamente.

El tratamiento de las SNP fue en los casos pulmonares de seis resecciones pulmonares (neumonectomía 1, lobectomías 3, segmentectomías 2) seguidas de RDT postoperatoria en dos casos. Solamente recibieron tratamiento con RDT tres pacientes. Cuando la SNP fue de laringe, se realizó laringuectomía total línea media y RDT en un caso y laringuectomía total con vaciamiento ganglionar cervical y RDT en el otro paciente.

La supervivencia obtenida después del tratamiento de la segunda neoplasia primaria fue de 19 meses de media (3 meses - 4,4 años).

## Resultados

#### Dobles neoplasias pulmonares primarias (DNPP)

Las observaciones clínicas de las DNPP nos permiten resumir que tanto las PNPP como las SNPP se presentaron en pacientes con estadios I (66 %) y II (34 %). Todos los casos de PNPP fueron carcinomas escamosos con un 66 % de G<sub>1</sub> y 34 % de G<sub>2</sub>. Se detectó un predominio de la presentación metacrónica (66 %) sobre la sincrónica (34 %).

La SNPP fue contralateral en todos los casos, siendo de estirpe escamosa en el 66 % y adenocarcinoma en el 34 %. Se observó también un predominio del estadio I (66 %) sobre el estadio II (34 %).

TABLA III  
Casuística del cáncer pulmonar doble primario

N.	TNM AP primario	PFR preoperatorio	TTO primario	Intervalo	TNM AP 2.ª neoplasia	PFR preoperatorio	TTO 2.ª neoplasia	Supervivencia al 2.ª TTO
1	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> Escamoso G <sub>1</sub>	CV 3840 FEV <sub>1</sub> 2350 FEV <sub>1</sub> /CV 61 % PBD 16 %	Bilobectomía LSD y LMD sin RDT	2 años	T <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> Escamoso contralateral	CV 3740 FEV <sub>1</sub> 1950 FEV <sub>1</sub> /CV 52 % PBD 17 %	Lobectomía LSI y RDT	NER 34 meses
2	T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> Escamoso G <sub>2</sub>	CV 2800 FEV <sub>1</sub> 1900 FEV <sub>1</sub> /CV 67 % PBD 18 %	Lobectomía LII y laringuectomía RDT (60 Gy)	15 meses	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> Escamoso G <sub>2</sub>	CV 2650 FEV <sub>1</sub> 1700 FEV <sub>1</sub> /CV 64 % PBD 19 %	Segmentectomía NPS sin RDT	NER 99 meses
3	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> Escamoso G <sub>1</sub>	CV 4120 FEV <sub>1</sub> 2390 FEV <sub>1</sub> /CV 58 % PBD	Lobectomía LSD RDT (50 Gy)	Sincrónico	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> Adenocarcinoma	CV 4120 FEV <sub>1</sub> 2390 FEV <sub>1</sub> /CV 58 % PBD	Culmenectomía LSI y RDT (55 Gy)	NER 4 meses

PFR: Pruebas funcionales respiratorias; TTO: tratamiento; RDT: radioterapia; NPS: nódulo pulmonar solitario



TABLE IV  
Cáncer doble primario laringe-pulmón

Casos	TNM AP Localización 1.ª neoplasia	Tratamiento 1.ª neoplasia	Intervalo	TNM AP Localización 2.ª neoplasia	Tratamiento 2.ª neoplasia	Supervivencia al 2.º TTO
1	T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> Escamoso G <sub>1</sub> Laringe	LT LM +	11 años metacrónico	T <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> Adenocarcinoma pulmonar	Lobectomía sup. dcha. + RDT	14 meses
2	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> Escamoso G <sub>1</sub> Laringe	LT + VFB	7,5 años metacrónico	T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> Escamoso G <sub>1</sub> Pulmonar	Lobectomía media	3 años
3	T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> Escamoso G <sub>1</sub> Laringe	RDT	7 meses sincrónico	T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> Escamoso G <sub>2</sub> Pulmonar	Neumonectomía izquierda	15 meses
4	T <sub>4</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> Escamoso G <sub>1</sub> Laringe	LT LM + RDT	2 años sincrónico	T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>1</sub> Escamoso G <sub>2</sub> pulmonar	RDT	13 meses
5	T <sub>4</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> Escamoso G <sub>1</sub> pulmonar	LT LM + RDT	18 meses sincrónico	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> Escamoso G <sub>1</sub> pulmonar	Lobectomía sup. dcha.	4 años
6	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> Escamoso G <sub>1</sub> pulmonar	Lobectomía Inf. izda.	2 años metacrónico	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> Escamoso G <sub>1</sub> Laringe	LT LM + RDT	3 años
7	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> Escamoso G <sub>1</sub> pulmonar	Lobectomía sup. dcha.	15 meses sincrónico	T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> Escamoso G <sub>1</sub> Laringe	LT + VFB+ RDT	26 meses
8	T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> Escamoso G <sub>2</sub> Laringe	LT+VDR+VFI + RDT	6 años metacrónico	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> Adenocarcinoma pulmonar	Segmectectomía + RDT	10 meses
9	T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> Escamoso G <sub>2</sub> Laringe	LT LM	13 meses sincrónico	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> Escamoso G <sub>1</sub> Pulmonar	RDT	4 meses
10	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> Escamoso G <sub>1</sub> Laringe	LT + VFB + RDT	2 años metacrónico	T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> Escamoso G <sub>1</sub> Pulmonar	Segmectectomía	11 mess
11	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> Escamoso G <sub>1</sub> Laringe (epiglottis)	LT + VFD	4 años metacrónico	T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> Escamoso G <sub>1</sub> Pulmonar	RDT (paliativa)	3 meses

LT LM: laringectomía total línea media; LT: laringectomía total; VFB: vaciamiento funcional bilateral; VFI: vaciamiento funcional izquierdo; VRD vaciamiento radical derecho; RDT: radioterapia.

### Dobles neoplasias primarias (DNP) laringe-pulmón

Cuando las DNP fueron de laringe y pulmón se apreció una mayor localización laríngea (81 %) sobre las pulmonares, en la PNP. Todos los casos fueron de carcinoma escamoso en la PNP con un predominio G<sub>1</sub> (72 %). Destacó el estadio I en la PNP con un 81 %.

El intervalo medio entre ambas neoplasias fue de 3,8 años, con una incidencia de presentaciones metacrónicas de 63 % sobre las sincrónicas 37 %.

En la SNP predominó la manifestación pulmonar sobre la laríngea, en relación inversa a la PNP. Se detectó una incidencia del estadio I de la SNP del rango del 63 %, sobre los otros estadios. La estirpe histológica de la misma fue escamosa en el 81 %, seguida de adenocarcinoma en el 19 %. Se observó un grado de diferenciación G<sub>1</sub> (72 %) mayor que el G<sub>2</sub> (28 %).

### Discusión

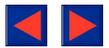
El aparato respiratorio se caracteriza por tener cierta tendencia a la localización de múltiples neoplasias primarias<sup>25</sup>, de las cuales la SNP llega a ser de presentación sincrónica en un 10 % y el resto metacrónicas<sup>7, 23, 25</sup>. Cuando las neoplasias son pulmonares, se

suma la dificultad terapéutica, puesto que la restricción pulmonar, de la primera intervención, puede condicionar la inoperabilidad por criterio funcional de la segunda neoplasia.

Recordemos que estos pacientes suelen ser fumadores importantes. En nuestros casos de DNPP, pudo practicarse la resección con intención radical en la primera y segunda neoplasias, ya que los estadios de la primera neoplasia permitieron la práctica de lobectomía o bilobectomía. Ello ofreció un margen funcional suficiente para asumir la segunda resección pulmonar. En el caso de DNPP de presentación simultánea, como ya hemos dicho, la resección pulmonar fue también simultánea por bitoracotomía transesternal.

En los casos metacrónicos, con DNPP, el diagnóstico de la segunda neoplasia se realizó estando el paciente asintomático, gracias a la práctica de un seguimiento postoperatorio que incluye: endoscopia traqueobronquial y citología de esputo cada seis meses. Con este proceder hemos detectado recidivas locales en fase asintomática y segundas neoplasias en un estadio tributario de tratamiento quirúrgico.

A pesar de que algunos autores<sup>26</sup> defienden la radioterapia paliativa en el tratamiento de la recidiva local y de la segunda neoplasia primaria con supervivencias



de 11 meses, nosotros creemos con Martini<sup>23</sup> y Dartevelle<sup>12</sup> que el tratamiento de elección de la SNP es quirúrgico mientras no exista contraindicación que lo impida.

Como corolario, proponemos la defensa de la lobectomía o bilobectomía como tratamiento quirúrgico radical de la primera neoplasia, dada la posibilidad de aparición de una segunda neoplasia a la que podría practicar un segundo tratamiento quirúrgico.

En cuanto a la asociación de cáncer de laringe y pulmón, hay autores que reseñan la alta incidencia de este tipo de localizaciones sobre todo en neoplasias supraglóticas<sup>7</sup>. Cuando se compara con la población general los pacientes con cáncer tienen un 31 % de aumento de riesgo de desarrollar un segundo cáncer, y un 23 % de aumento de riesgo de desarrollar un segundo cáncer en diferente localización del primero<sup>10</sup>.

La investigación en los síndromes de cáncer múltiple debería mejorar nuestra comprensión de los factores carcinogénicos y de los mecanismos carcinogénicos y desarrollar estrategias para la prevención, detección precoz y tratamiento de los tumores primarios múltiples<sup>10, 26</sup>.

Teniendo en cuenta que un 22 % de los cánceres laríngeos presentan segundos tumores y que un 60 % de estos pacientes con segundos tumores morirán a causa de su segunda neoplasia, una posible mejora en el manejo del cáncer de laringe vendrá dada por la puesta en marcha de medidas de prevención y de procedimientos de *screening*, así como por la pronta iniciación de un tratamiento curativo<sup>29</sup>, especialmente en aquellos sin evidencia de enfermedad, ya que el desarrollo de una segunda neoplasia en un paciente con tumor primario no controlado tiene menos implicaciones pronósticas.

Dentro de los carcinomas laríngeos los que más frecuentemente desarrollan segundas neoplasias en la mayor parte de las series son los carcinomas supraglóticos<sup>6-8, 28</sup>. Hoekstra<sup>30</sup> encontró en estos pacientes el doble de muertes intercurrentes de las esperadas. La mitad de éstas fueron debidas a segundas neoplasias, en un 55 % carcinomas de pulmón. La probabilidad actuarial de desarrollar una segunda neoplasia a los 5 años fue del 18 % y a los 10 años del 28 %.

Interesante también es el hecho de que la incidencia de segundas neoplasias es mayor en pacientes con estadios precoces, con mayor probabilidad de curación y con mayor posibilidad de poder apreciar durante su seguimiento una segunda neoplasia. En nuestra casuística de DNPP se detectó un 66 % de neoplasias en estadio I en la PNP y en las DNP laringe-pulmón también hubo una incidencia destacada del estadio I (81 %). McDonald<sup>29</sup> observó que el 72 % de los que desarrollaron una segunda neoplasia eran T1-T2, que representaban el 64 % de su serie; y que el 97 % no tenían afectación ganglionar, desarrollando por tanto segundas neoplasias especialmente los estadios I (42 %) y los estadios II (22 %). La relación observado/esperado indica que los pacientes con cáncer laríngeo primario tienen un riesgo significativo de desarrollar un segundo tumor pulmonar y un riesgo

aumentado de segundas neoplasias en general, que Olsen<sup>18</sup> lo refiere en un 30 % mayor de lo esperado.

Una recomendación ampliamente establecida, además de una buena exploración clínica, la práctica de una panendoscopia de rutina al inicio y de forma periódica<sup>19, 28, 29, 31</sup> en todos los tumores de cabeza y cuello, pudiéndose encontrar un 9-14 % de segundos tumores simultáneos<sup>8</sup>.

Tras el tratamiento correcto de un tumor de cabeza y cuello un 22-25 %<sup>5, 28</sup>, aunque puede oscilar entre un 10-40 %<sup>19, 21, 32</sup>, desarrollan una segunda neoplasia. De éstos, el 60 % mueren a causa de su segundo tumor<sup>28</sup> y en algunas series<sup>33</sup> hasta un 90 %. El pronóstico de estas segundas neoplasias es por tanto malo, particularmente para los segundos primarios de pulmón y esófago).

De acuerdo con Wagenfeld<sup>6</sup>, el riesgo global de segundas neoplasias puede duplicarse si se hace un estudio actuarial que cuantifique el riesgo entre los pacientes supervivientes; lo cual representa un grave problema especialmente para pacientes con primeros tumores pequeños con alta probabilidad de curación<sup>34</sup>. Especialmente alarmante resulta la observación de que el 10 % de los pacientes con T1 glóticos desarrollan un cáncer de pulmón en los primeros 10 años, lo que significa que mueren más pacientes de esta segunda neoplasia que de su carcinoma glótico<sup>6, 28</sup> y que la incidencia de segundas neoplasias aumenta en tanto en cuanto mejoran los resultados del tratamiento del tumor primario. En nuestra experiencia hemos podido constatar que la supervivencia global (desde la PNP hasta el éxitus) es 1,3 veces mayor que la supervivencia siguiente a la SNP, cuando se trató de DNPP; mientras que en DNP laringe-pulmón la supervivencia global aumenta 2,7 veces a la supervivencia siguiente a la SNP. En definitiva, estos pacientes suelen sucumbir tras los problemas inherentes a la SNP.

Se ha encontrado<sup>35</sup> una mayor incidencia de segundas neoplasias entre aquellos pacientes que no cambian su hábito de fumar.

Aunque de menor importancia clínica, también existe la posibilidad de que los carcinomas de pulmón desarrollen un subsiguiente cáncer laríngeo, lo que debe tener implicaciones en cuanto al seguimiento de los pacientes con cáncer pulmonar<sup>36</sup>. Es decir, que aquellos pacientes que han tenido un tratamiento exitoso del cáncer bronquial, síntomas de disfonía o dolor faríngeo deberán considerarse como de riesgo potencial de una segunda neoplasia y está indicada la exploración adecuada del territorio ORL.

## Prevención

Por último, queremos hacer hincapie en el estado y conocimientos actuales acerca de la prevención del cáncer. Especialmente en lo que respecta a la utilización de ciertos agentes químicos como son los beta-carotenos y los retinoides.

El uso del tabaco es responsable de más del 30 % de las muertes por cáncer. La lucha antitabáquica es fundamental, por tanto, en la prevención del cáncer<sup>37</sup>,



siendo también fundamental la supresión del tabaco entre aquellos con una primera neoplasia<sup>34</sup>.

La acumulación de datos (epidemiológicos, *in vitro*, animales y preliminares humanos) durante las pasadas décadas sugieren fuertemente que los retinoides (análogos sintéticos y naturales de la vitamina A) pueden actuar como agentes quimiopreventivos y terapéuticos, especialmente para los carcinomas epidermoides<sup>1, 4, 38-45</sup>. Estudios epidemiológicos sugieren que el riesgo de desarrollar un cáncer de cabeza y cuello, esófago o pulmón está inversamente relacionado con el consumo en la dieta de vitamina A y/o carotenos<sup>46</sup>.

Los retinoides también retrasan el desarrollo de lesiones premalignas y malignas de la cavidad oral y pulmón en modelos animales<sup>42, 43</sup>. Recientes investigaciones sugieren que los retinoides actúan regulando la expresión genética. Los receptores del ácido retinoico nuclear, que pertenecen a la familia de los receptores esteroides y de los receptores de hormonas tiroideas, probablemente median en el efecto de los retinoides en la transcripción genética<sup>47</sup>. Es posible que puedan suprimir la carcinogénesis en una variedad de tejidos epiteliales, modulando el crecimiento de células premalignas o suprimiendo la progresión de células premalignas a lesiones neoplásicas.

Hong<sup>40</sup> en un estudio aleatorio sobre la eficiencia de la isotretinoína en la leucoplasia de cavidad oral, encontró un 67 % de respuestas en el grupo tratado y un 10 % en el grupo control tratado con placebo. El 50 % de los pacientes que respondieron recidivaron a los 2-3 meses de finalizar el tratamiento. Lippman et al<sup>48</sup> con dosis bajas de isotretinoína también encontraron resultados prometedores en el tratamiento de lesiones de cavidad oral. También se ha observado actividad de los retinoides en la papilomatosis laríngea<sup>42</sup> y una modesta actividad en un estudio randomizado de cáncer de cabeza y cuello.

Hong et al<sup>22</sup> en un estudio aleatorio con 103 pacientes afectos de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, en que fueron tratados bien con placebo o bien con isotretinoína (ácido 13 *cis*-retinoico) no encontraron diferencias en cuanto a recidivas locorregionales o metástasis a distancia. Sin embargo, presentaron significativamente menos segundos tumores primarios (24 % vs 4 %). Cuatro pacientes desarrollaron múltiples segundos primarios, los cuatro pertenecían al grupo placebo. Los segundos tumores más frecuentes fueron cabeza y cuello, esófago y pulmón. La toxicidad consistió en sequedad cutánea, queilitis, hiperglicemia y conjuntivitis. Recomiendan dosis de 50 mg/m<sup>2</sup>/día durante 12 meses, porque de los primeros 44 pacientes que fueron tratados con dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>/día, 13 (30 %) presentaron efectos tóxicos. Estos datos indican que la isotretinoína es altamente efectiva en la prevención de los segundos tumores primarios, en pacientes clínicamente libres de enfermedad después del tratamiento radical del carcinoma epidermoide primario de cabeza y cuello.

Otros fármacos utilizados en quimiopreención son la vitamina A<sup>49</sup>, la vitamina E<sup>50</sup> y los beta-carotenos<sup>51, 52</sup>.

Existe un creciente soporte del uso potencial de los beta carotenos como agentes quimiopreventivos<sup>1</sup>. Stich<sup>51, 53</sup> ha observado que los beta-carotenos producen una reducción del número de micronúcleos en masticadores de betel. Este hecho reflejaría un menor daño genético, o una menor proliferación del daño, o una protección de la iniciación. Todo ello sugiere que los beta-carotenos pueden ser quimiopreventivos. Esto sería importante porque un aumento de éstos en la dieta es factible, barato y sin efectos colaterales.

Estas drogas (retinoides y beta-carotenos), especialmente los retinoides, son prometedores agentes quimiopreventivos de cánceres epiteliales. Por tanto, ha llegado el momento de que se desarrollen ensayos a gran escala, prospectivos, multiinstitucionales, de retinoides y beta-carotenos, como agentes quimiopreventivos contra la aparición de segundas neoplasias en carcinomas epidermoides de cabeza y cuello.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Beyreuther H. Multiplicität von Karzinomen bei einem Fall von sog. Schenneberger. Lungenkrebs mit Tuberkulose. Virchows Arch Path Anat 1924; 250:230-243.
2. Neptune WB, Woods FM, Overholt RH. Reoperation for bronchogenic carcinoma. Surg 1966; 52:342-350.
3. Auerbach O, Stout AP, Hammond EC, Garfinkel L. Multiple primary bronchial carcinomas. Cancer 1966; 20:699-705.
4. 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 Radiation Oncology Biol Phys 1989; 17:691-694.
5. 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 Radiation Oncology Biol Phys 1989; 17:449-456.
6. Wagenfeld DJH, Harwood AR, Bryce DP, van Nostrand AW, De Boer G. Second primary respiratory tract malignancies in glottic carcinoma. Cancer 1980; 46:1883-1886.
7. Wagenfeld DJH, Harwood AR, Bryce DP, van Nostrand AW, De Boer G. Second primary respiratory tract malignant neoplasms in supraglottic carcinoma. Arch Otol 1981; 107:135-137.
8. Licciardello JTV, Spitz MR, Hong WK. Multiple primary cancer in patients with cancer of the head and neck: second cancer of the head and neck, esophagus, and lung. Int J Radiation Oncology Biol Phys 1989; 17:467-476.
9. 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.
10. Boice JD Jr, Fraumeni JF Jr. Second cancer following cancer of the respiratory system in Connecticut, 1935-1982. Natl Cancer Inst Monogr 1985; 68:83-98.
11. Brown M. Second primaries in cases of the larynx. J Laryngol Otol 1978; 92:991-996.
12. Darteville P, Khalife J. Surgical approach to local recurrence and the second primary lesion. Lung Cancer. International Trends in General Thoracic Surgery. Philadelphia, WB Saunders Company 1985; 156-163.
13. Deviri E, Bartal A, Goldsher M, Eliachar I, Steinitz R, Robinson E. Occurrence of additional primary neoplasms in patients with laryngeal carcinoma in Israel (1960-1976). Ann Otol Rhinol Laryngol 1982; 91:261-265.
14. Gluckman JL, Crissman JD. Survival rates in 548 patients with multiple neoplasms of the upper aero-digestive tract. Laryngoscope 1983; 93:71-74.
15. Hordijk GJ, Delong JMA. Synchronous and metachronous tumours in patients with head and neck cancer. J Laryngol Otol 1983; 97:619-621.
16. Lundgren J, Olofsson J. Multiple primary malignancies in patients treated for laryngeal carcinoma. J Otolaryngol 1986; 15:145-150.



17. Miyahara H, Yoshino K, Umanati K et al. Multiple primary tumours in laryngeal cancer. *J Laryngol Otol* 1985; 99:999-1004.
18. Olsen JH. Second cancer following cancer of the respiratory system in Denmark. *Natl Cancer Ins Monogr* 1985; 68:309-312.
19. De Vries N, Snow GB. Multiple primary tumours in laryngeal cancer. *J Laryngol Otol* 1986; 100:915-918.
20. Vyas JJ, Deshpande RK, Sharma S, Desai PB. Multiple primary cancers in indian population. Metachronous and synchronous lesions. *J Surg Oncol* 1983; 23:239-249.
21. 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.
22. Judson WF, Harbrecht PJ, Fry DE. Associated lung lesion in patients with primary head and neck carcinoma. *Am Surg* 1983; 49:487-491.
23. Martini NP, Melamed MR. Local recurrence and new primary carcinoma after resection. *Lung Cancer. International Trends in General Thoracic Surgery*. Philadelphia, WB Saunders Company 1985; 164-182.
24. Schoenberg BS. Index tumors of the respiratory system multiple primary malignant neoplasms. Recent results in cancer research. Berlin, Springer Verlag 1977.
25. Kleinsasser O. Tumors of the larynx and hypopharynx. Thieme Medical Publishers Inc, New York 1988; 9-10.
26. Green N, Kern W. The clinical course and treatment results of patients with postresection locally recurrent lung cancer. *Cancer* 1978; 42:2478-2482.
27. Shikhani AH, Matanoski GM, Jones MM, Kashima HK, Johns ME. Multiple primary malignancies in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 112:1172-1179.
28. McDonald S, Haie C, Rubin P, Nelson D, Divers LD. Second malignant tumors in patients with laryngeal carcinoma: Diagnosis, treatment and prevention. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1989; 17:457-465.
29. Croce A, De Vicentis M, Primerano G, Moretti A, Rendina EA. Association of primary malignant neoplasms of the larynx and the lung. 12 years of clinical experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1990; 10:19-25.
30. Hoekstra CJ, Levendag PC, Van Putten WL. Squamous carcinoma of the supraglottic larynx without clinically detectable lymph node metastases: problem of local relapse influence of overall treatment time. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1990; 18:13-21.
31. Rubin P, McDonald S, Haie C, Divers L. The increased incidence of second malignant tumors (SMT) following treatment for early larynx cancer (meeting abstract). *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 1989; 8:A370.
32. Hong WK, Bromer RH, Amato DA et al. Patterns of relapse in locally advanced head and neck cancer patients who achieved complete remission after combined modality therapy. *Cancer* 1985; 56:1242-1245.
33. Cohn AM, Peppard SB. Multiple primary malignant tumors of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 1980; 1:411-417.
34. Johansen LV, Overgaard J, Hjelm-Hansen M, Gadeberg CC. Primary radiotherapy of T1 squamous cell carcinoma of the larynx: analysis of 478 patients treated from 1963 to 1985. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1990; 18:1307-1313.
35. 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.
36. McGarry GW, Mackenzie EK. Second primary tumours of the larynx following bronchial carcinoma. *J Laryngol Otol* 1990; 104:629-630.
37. Ernster VL. Trends in smoking, cancer risk, and cigarette promotion. Current priorities for reducing tobacco exposure. *Cancer* 1988; 62:1702-1712.
38. Floyd EE, Jetten AM. Retinoids, growth factors and tracheo-bronchial epithelium. *Lab Invest* 1988; 59:1-4.
39. Hong WK, Endicott J, Itri LM et al. 13-cis-retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia. *N Engl J Med* 1986; 315:1501-1505.
40. Kraemer KH, Digiiovanna JJ, Moshell AN, Tarone RE, Peck GL. Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin. *N Engl J Med* 1988; 318:1633-1637.
41. Lippman SM, Kessler JF, Meyskens FL. Retinoids as preventive and therapeutic anticancer agents. *Cancer Treat Rep* 1987; 71:391-405.
42. Lippman SM, Kessler JF, Meyskens FL. Retinoids as preventive and therapeutic anticancer agents. *Cancer Treat Rep* 1987; 71:493-515.
43. Lippman SM, Meyskens FL. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with isotretinoin. *Ann Intern Med* 1987; 107:499-501.
44. Lippman SM, Kessler JF, Al-Sarraf M et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck with isotretinoin: a phase II randomized trial. *Invest New Drugs* 1988; 6:51-56.
45. Lotan R, Sacks PG, Lotan D, Hong WK. Differential effects retinoic acid on the *in vitro* growth and cell surface glycoconjugates of two human head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Cancer* 1987; 40:224-229.
46. Bertram JS, Kolonel LN, Meyskens FL Jr. Rational and strategies for chemoprevention of cancer in humans. *Cancer Res* 1987; 47:3012-3031.
47. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1988; 240:889-895.
48. Lippman SM, Toth BB, Batsakis JG et al. Low-dose 13-cis-retinoic acid (13cRA) maintains remission in oral premalignancy: more effective than beta-carotene in randomized trial. (Abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9:59.
49. Boone CW, Kelloff GJ, Malone WE. Identification of candidate cancer chemopreventive agents and their evaluation in animal models and human clinical trials: a review. *Cancer Res* 1990; 50:2-9.
50. Trickler D, Schklar G. Prevention by vitamin E of experimental oral carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78:165-169.
51. Stich HF, Rosin MP, Hornby AP et al. Remission of oral leukoplakias and micronuclei in tobacco/betel quid chewers treated with beta-carotene and with beta-carotene plus vitamin A. *Int J Cancer* 1988; 42:195-199.
52. Suda D, Schwartz J, Shklar G. Inhibition of experimental oral carcinogenesis by topical beta carotene. *Carcinogenesis* 1986; 7:711-715.
53. Stich HF. Micronucleated exfoliated cells as indicators for genotoxic damage and as markers in chemoprevention trials. *Nutrit Growth Cancer* 1987; 4:9-18.
54. Rostowski R, Saupé M, Schmorl S. Die Bergknheit der Erbergglente in Schneeberg in Sachsen. ("Schneeberger Lungenkrebs"), *Ztschr Krebsforsch* 1926; 23:360-384.
55. Muller RF. Über multiple, nichtsystematisierte Primarkarzinome und ihre Häufigkeit. *Ztschr Krebsforsch* 1930; 31:339-360.
56. Pirchan A, Siki H. Cancer of the lung in the miners of Jachimov (Joachimstal): Report of cases observed in 1929-1930. *Am J Cancer* 1932; 16:681-722.
57. Lindberg K. Über die Histologie des primären Lungenkrebs. *Arb Path Inst Univ Helsingfors* 1935; 8:225-473.
58. Mc Grath EJ, Gall EA, Kessler DP. Bronchogenic carcinoma: Product of multiple sites of origin. *J Thorac Surg* 1952; 24:271-283.
59. Williams MJ. Extensive carcinoma *in situ* in the bronchial mucosa associated with two invasive bronchogenic carcinoma: Report of a case. *Cancer* 1952; 5:740-747.
60. Chauvet M, Feuadent R. Cancer bronchique bilateral. *J Franç Med et Chir Torac* 1954; 8:377-380.
61. Kainberger G. Über einen Fall von doppeltem primärem Bronchuskarzinom. *Klin Med* 1955; 10:354-360.
62. Howard SA, Williams MJ. Bilateral simultaneous occurrence of primary squamous cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1957; 10:1182-1186.
63. Stewarts FV. Factors in influencing the curability of cancer. *Third National Cancer Conference Proceedings*, Philadelphia, JB Lippincott Co 1957; 65.
64. Gurkan KL. Bilateral bronchogenic carcinoma: Report of a case. *I Internat Coil Surgeons* 1958; 29:763-765.
65. Newman W, Adkins PC. Three primary carcinomas of the lung advising in a left lower lobe with metastases of two of the tumors. *J Thoracic Surg* 1958; 35:474-482.
66. Robinson CL, Jackson CA. Multiple cancer of the lung. *J Thoracic Surg* 1958; 36:166-173.
67. Mandel W, Thomas GH. Simultaneous occurrence of squamous and adenocarcinoma of the lung. *California Med* 1959; 91:358-360.
68. Le Gal Y, Baver WC. Second primary bronchogenic carcinoma: A complication of successful lung cancer surgery. *J Thorac Surg* 1961; 41:114-124.
69. Langston HT, Sherrick JC. Bilateral simultaneous bronchogenic carcinoma. Report of a case of surgical excision. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1962; 43:742-751.