Neoplasias malignas múltiples en pacientes con cáncer de próstata en el área sanitaria de León

A. MUELA MOLINERO, F. JORQUERA PLAZA¹, R. MALAGÓN ROJO²,
M. T. RIBAS ARIÑO³, M. MUÑOZ RODRÍGUEZ

Servicios de Medicina Interna, ¹Gastroenterología y ²Anatomía Patológica. ³Registro de Tumores. Hospital de León. León

MULTIPLE MALIGNANT NEOPLASMS IN PATIENTS WITH PROSTATE TUMORS IN THE HEALTH DISTRICT OF LEÓN

RESUMEN

Objetivos: Analizar las características de los pacientes con tumores prostáticos que desarrollaron una neoplasia primaria maligna múltiple (NPMM) en el área sanitaria de León, el impacto sobre la supervivencia y las posibles variables pronósticas.

Material y métodos: Utilizando los datos del Registro de Tumores del Hospital de León se han seleccionado aquellos pacientes con tumores prostáticos diagnosticados entre 1993 y 2002, creando dos grupos: el primero constituido por 67 pacientes con NPMM y el segundo formado por 145 pacientes con tumores únicos diagnosticados entre 1996 y 1997.

Resultados: La prevalencia de NPMM fue del 5,57%. Los pacientes con NPMM fueron 3 años más jóvenes que los pacientes con tumores únicos, con una elevada proporción (41%) de antecedentes familiares oncológicos en familiares de primer grado. La asociación más frecuente fue el cáncer urológico sincrónico. El 86% de los pacientes fueron diagnosticados del segundo tumor en los primeros dos años. La supervivencia de los pacientes con NPMM metacrónicas fue inferior a la de los pacientes con NPMM sincrónicas, siendo las variables con significación pronóstica la edad, el padecimiento de una NPMM metacrónica, el estadio del segundo tumor y el padecimiento de un segundo tumor urológico.

Conclusiones: Las NPMM en pacientes con tumores prostáticos son relativamente frecuentes en nuestro medio. Parece existir una base genética en estos pacientes. El pronóstico de los pacientes con NPMM metacrónicas es peor. No existen diferencias significativas en cuanto al pronóstico con respecto a los pacientes con tumores únicos.

PALABRAS CLAVE: Neoplasias múltiples. Sincrónicas. Metacrónicas. Próstata. Supervivencia. Pronóstico. Oncología.

ABSTRACT

Objective: We analyze the characteristics of the patients with prostate tumours who developed a multiple malignant primary neoplasms (MMPN) in the health district of León, the impact on survival and the prognostic variables.

Material and methods: We have used the data from the Tumour Registry of the Hospital of León and we have selected all those patients who were diagnosed of a prostate tumor between 1993 and 2002. Later we made two groups: the first with 67 patients with MMPN and a second group with 145 patients with single prostate tumours diagnosed during 1996 and 1997.

Results: Prevalence of MMPN was of 5.57 percent. Patients with MMPN were 3 years younger than those with single tumours, with a high frequency (41 percent) of familial oncologic antecedents on first degree parents. The more frequent association was the synchronous urologic neoplasm. During the next two years from diagnosed of prostate tumour, 86 percent of patients with MMPN were diagnosed of their second neoplasm. Survival of metachronous MMPN patients was lower than synchronous MMPN patients, being the variables with prognosis significance the age, metachronous MMPN, stage of second neoplasms and if the second neoplasms was or not urologic.

Conclusions: MMPN in patients with prostatic tumours are frequent in our medium. A genetic base may be associated in these patients. Prognosis of metachronous MMPN patients is worse. No differences were observed about prognosis with single tumour patients.

KEY WORDS: Multiple neoplasms. Synchronous. Metachronous. Prostate. Survival. Prognosis. Oncology.

Muela Molinero A, Jorquera Plaza F, Malagón Rojo R, Ribas Ariño MT, Muñoz Rodríguez M. Neoplasias malignas múltiples en pacientes con cáncer de próstata en el área sanitaria de León. An Med Interna (Madrid) 2005; 22: 9-14.

INTRODUCCIÓN

El primer autor que empleó el concepto de neoplasia primaria maligna múltiple (NPMM) fue Billoth en 1889 (1). La presencia de dos o más neoplasias en un mismo paciente, que en un principio se consideró una curiosidad de la naturaleza, es sin embargo un hecho cada vez más frecuente en nuestro

medio, por lo que en el momento actual ha cobrado un gran importancia, al considerarse una de las complicaciones tardías más frecuentes a las que se enfrentan los pacientes oncológicos (2).

De hecho en los registros de tumores nacionales se señala un riesgo de segunda neoplasia en los pacientes oncológicos de 1,29 veces frente a la población general, lo que equivale a

Trabajo aceptado: 28 de Septiembre de 2004

Correspondencia: Alberto Muela Molinero. C/ Abad de Santullán, 15-2º A. 24008 León. e-mail: albmuela@yahoo.es

que un 3-10% de los pacientes oncológicos desarrollarán a lo largo de su vida un segundo tumor (3). En el caso de los pacientes que presentan una neoplasia prostática también se produce un aumento del riesgo de padecer un segundo tumor, principalmente de localización urológica (4,5).

Sin embargo no existen estudios sobre el padecimiento de NPM en pacientes con cáncer de próstata en nuestro país, y debido a los datos muchas veces contradictorios entre los distintos estudios no se conoce cuál es el impacto general sobre la supervivencia de las NPM ni las posibles variables pronósticas. Los objetivos del presente trabajo son describir las características de los pacientes con tumores prostáticos que han desarrollado una NPM en el área sanitaria de León, así como las características distintivas de los pacientes con NPM sincrónicas y metacrónicas, y analizar el impacto sobre la supervivencia en estos enfermos, señalando aquellas variables que pudieran tener valor pronóstico.

MATERIAL Y MÉTODO

El Registro de Tumores del Hospital de León recoge información sobre todos los casos incidentes en el área sanitaria de León desde 1993, cuya población masculina es de 161.961 personas, de las que 137.666 son atendidas por el SACYL. Para este análisis se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de una neoplasia prostática en el SACYL entre 1993 y 2002. Los indicadores de calidad de este registro en este periodo de tiempo son comparables a los que se observan en los registros de otros países (6), alcanzando un porcentaje de casos con verificación histológica del 95,56%. Se ha considerado fecha de diagnóstico la que constaba en el informe histológico donde se establecía el diagnóstico de neoplasia. Asimismo, se ha considerado que el municipio de residencia era urbano cuando el número de habitantes era superior a 10.000 y rural cuando dicho número era inferior.

En el primer grupo se seleccionaron aquellos pacientes que desarrollaron una NPM durante el periodo de estudio. Se descartaron aquellos pacientes cuyas segundas neoplasias fueron tumores cutáneos baso/epinocelulares, así como aquellos diagnosticados de alguna neoplasia maligna previamente al periodo de estudio. Se aplicaron los criterios establecidos por Warren y Gates (1) según los cuales: a) las dos lesiones neoplásicas debían ser distintas y estar separadas por tejido sano; b) debían ser histológicamente distintas y c) la posibilidad de metástasis debía ser excluida. Se emplearon los criterios de Brown y cols (5) para definir lesiones sincrónicas (cuando el intervalo de tiempo entre ambas era menor de 6 meses) y metacrónicas (cuando dicho intervalo era superior a 6 meses).

Se recogieron las siguientes variables: la edad, el consumo de alcohol y tabaco, los antecedentes oncológicos en familiares de primer grado, el medio de vida, la fecha de diagnóstico, la localización y el tipo histológico (según la clasificación CIE-O), la extensión y el tipo de tratamiento recibido para cada una de las neoplasias, el intervalo de tiempo entre cada una de las neoplasias y la causa y fecha de éxitus, en caso de producirse éste. El seguimiento de los casos se realizó hasta el 31 de diciembre de 2003, mediante contacto telefónico con el paciente o con un familiar cercano.

En el segundo grupo de trabajo, se seleccionaron todos aquellos pacientes diagnosticados de neoplasia prostática en

el periodo 1996-1997, que no habían desarrollado una segunda neoplasia durante el periodo de seguimiento. Se decidió escoger este intervalo debido a que se encontraba a la mitad del periodo de estudio de los pacientes con NPM garantizándose un seguimiento mínimo de 5 años para evaluar la supervivencia de dichos pacientes. Se recogieron las siguientes variables: la edad, la fecha de diagnóstico, la localización e histología de la tumoración urológica (según la CIE-O), la fecha y causa de fallecimiento en caso de producirse.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS v8.0. Los resultados de las variables cuantitativas se expresan como mediana o media $\pm$ desviación estándar. Para la comparación de las variables cualitativas entre los grupos definidos, se ha utilizado el test de la χ^2 o el test exacto de Fisher cuando fue necesario, y para las variables cuantitativas se ha empleado la prueba de la t de Student. Se ha considerado significativa una $p < 0,05$. Para el cálculo de la supervivencia actuarial se ha empleado el método de Kaplan-Meier y, para la comparación de curvas de supervivencia, el de los rangos logarítmicos. Posteriormente se ha realizado un análisis multivariante, mediante regresión de Cox, considerándose únicamente aquellas variables significativas, descartándose la presencia de colinealidad.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON NPM

Durante el periodo comprendido entre 1993 y 2002 se han diagnosticado en el área sanitaria de León 1202 casos de tumores prostáticos, de los que 67 pacientes (5,57%) presentaron una NPM durante el periodo de estudio. De éstos, 37 pacientes (55,33%) presentaron tumores metacrónicos, y 30 (44,77%) neoplasias sincrónicas. La incidencia acumulada bruta a 10 años fue de 8,27/100.000, mientras que la incidencia acumulada ajustada a 10 años resultó de 3,50/100.000. La tasa de incidencia fue de 13 casos/1.000 pacientes y año.

La edad media de estos pacientes fue de 71 ± 6 años (55-85) y la mediana de 73 años. El 73,10% de los pacientes eran o habían sido fumadores, mientras que un 68,70% bebían de forma diaria al menos 20 g/día de etanol. El 41,8% de los

Fig. 1. Antecedentes oncológicos en familiares de primer grado.

pacientes tenían antecedentes oncológicos en familiares de primer grado, siendo el más frecuente el antecedente urológico (Fig. 1). Los pacientes con NPMM metacrónicas presentaron una mayor proporción de antecedentes familiares oncológicos urológicos y procedieron en mayor medida de medio rural (Tabla I).

Todas las neoplasias prostáticas resultaron adenocarcinomas. El 7,46% de los pacientes presentaron metástasis óseas al momento del diagnóstico. Los pacientes con tumores metacrónicos recibieron con mayor frecuencia tratamiento radioterápico adyuvante, con diferencias significativas con respecto a los pacientes con neoplasias sincrónicas (Tabla II).

TABLA I

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON NPM

	NPMM Sincrónicas (n=30)	NPMM Metacrónicas (n=37)	Significati- vidad
Edad media	71 ± 7	71 ± 6	pNS
Fumadores	21 (70%)	28 (75,7%)	pNS
Consumo de alcohol	20 (66,6%)	26 (70,3%)	pNS
Antecedentes oncológicos familiares			
Antecedentes urológicos	10 (33,3%)	18 (48,6%)	pNS
	4 (40%)	12 (66,6%)	0,05
Medio urbano	11 (36,7%)	24 (64,9%)	0,02

SEGUNDAS NEOPLASIAS MÁS FRECUENTEMENTE ASOCIADAS

El tiempo medio entre el diagnóstico del primer tumor y la segunda neoplasia fue de 13 ± 16 meses (0-69) y la mediana de 6 meses. Considerando los casos metacrónicos, el tiempo medio fue de 24 ± 16 meses (7-69) y la mediana de 20 meses; en el caso de los tumores sincrónicos, el tiempo medio fue de 2 ± 1,6 meses (0-6) y la mediana de 1 mes.

El 70% de las NPMM sincrónicas fueron urológicas (vesicales o renales), mientras que el 56,8% de las NPMM metacrónicas se localizaron en el aparato digestivo, principalmente a nivel colo-rectal, seguidas de las neoplasias pulmonares (Fig. 2). La asociación más frecuente fue el adenocarcinoma prostático-carcinoma vesical, con un 31,3% del total de casos, seguida de las neoplasias de colon y recto (26,8%) (Tabla III).

La mayoría de los casos de segundas neoplasias urológicas (un 88,5%) fueron diagnosticadas en los primeros 9 meses, mientras que hasta los 24 meses no fueron diagnosticados al menos el 75% de segundas neoplasias de colon-recto o vías respiratorias superiores. En términos globales, el 63% de las NPM fueron diagnosticadas en los primeros 12 meses, llegando hasta un 86% las que fueron diagnosticadas en los siguientes 12 meses.

En la Tabla II se señala el estadio y tratamiento del segundo tumor de estos pacientes. En el momento del diagnóstico un 21,6% de los pacientes presentaban extensión loco-regional, mientras que otro 21,6% presentaban metástasis a distancia (4 pacientes con metástasis hepáticas, 2 con metástasis óseas, y otros 2 con afectación pulmonar). En una proporción significativamente mayor de pacientes con tumores metacrónicos se decidió tratamiento exclusivamente sintomático.

TABLA II

EXTENSIÓN AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO¹ RECIBIDO PARA CADA NEOPLASIA

	NPMM Sincrónicas (n=30)	NPMM Metacrónicas (n=37)	Significati- vidad
<i>Estadio tumor prostático</i>			
Gleason combinado <8	14 (46,6%)	18 (48,6%)	pNS
Metástasis	4 (13,3%)	1 (2,7%)	pNS
<i>Tratamiento tumor prostático</i>			
Cirugía	26 (86,6%)	28 (75,6%)	pNS
Radioterapia		8 (21,6%)	0,006
Hormonoterapia	8 (26,6%)	15 (40,5%)	pNS
Tratamiento sintomático	2 (6,7%)		pNS
<i>Estadio de la segunda neoplasia</i>			
Localizado	20 (66,7%)	21 (56,7%)	pNS
Extensión regional/metástasis	10 (33,3%)	16 (43,3%)	pNS
<i>Tratamiento de la segunda neoplasia</i>			
Cirugía	23 (76,6%)	19 (51,3%)	0,02
Radioterapia	2 (6,7%)	4 (10,8%)	pNS
Hormonoterapia	2 (6,7%)	7 (18,9%)	pNS
Quimioterapia	3 (10%)		pNS
Tratamiento sintomático	5 (16,7%)	13 (35,13%)	0,03

¹Se señalan los distintos tratamientos aplicados a cada paciente de forma desglosada. Si un paciente recibió a la vez cirugía y radioterapia se desglosa en cada tratamiento.

Fig. 2. Distribución de las segundas neoplasias agrupadas por localización.

SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON NPMM

Para la segunda parte de nuestro estudio, se utilizó el segundo grupo de trabajo, donde se recogieron un total de 145 pacientes diagnosticados de neoplasia prostática, durante el periodo 1996-1997, que no habían desarrollado una segunda neoplasia durante el periodo de seguimiento. La edad media de este grupo fue de 74 ± 9 años (55-97), con una mediana de 75 años, es decir 3 años superior a la de los pacientes con NPMM (p 0,009).

La supervivencia a los 5 años de los pacientes a partir del diagnóstico del cáncer de próstata, fue similar en todos los

TABLA III

DISTRIBUCIÓN DE SEGUNDAS NEOPLASIAS

Localización	NPMM Sincrónicas (n=30)	NPMM Metacrónicas (n=37)	Total (n=67)
Vejiga	17 (56,6%)	4 (10,8%)	21 (31,3%)
Colon	2 (6,6%)	7 (18,9%)	9 (13,4%)
Recto	1 (3,3%)	8 (21,6%)	9 (13,4%)
Pulmón	2 (6,6%)	6 (16,2%)	8 (11,9%)
Riñón	4 (13,3%)	2 (5,4%)	6 (8,9%)
Estómago		4 (10,8%)	4 (5,8%)
Vesícula biliar y vías biliares extrahepáticas		2 (5,4%)	2 (2,9%)
Laringe	1 (3,3%)	1 (2,7%)	2 (2,9%)
Linfoma no Hodgkin	1 (3,3%)	1 (2,7%)	2 (2,9%)
Leucemia linfática crónica	1 (3,3%)	1 (2,7%)	2 (2,9%)
Hipofaringe		1 (2,7%)	1 (1,4%)
Hígado y conductos biliares intrahepáticos	1 (3,3%)		1 (1,4%)

grupos, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (Tabla IV). No se obtuvieron diferencias significativas en el estudio mediante Kaplan-Meier al comparar la supervivencia de los pacientes con tumores prostáticos únicos con el resto de los grupos.

Sin embargo, al analizar exclusivamente los pacientes con NPMM y la causa del fallecimiento, se observó que los pacientes con tumores sincrónicas tuvieron una mortalidad menor por causa directamente tumoral (Fig. 3). Al estudiar la supervivencia de los pacientes fallecidos por causa atribuible al tumor, se observó que la supervivencia a los 5 años de los pacientes con NPMM sincrónicas fue del 55% frente a un 41% de los pacientes con NPMM metacrónicas, siendo esta una diferencia estadísticamente significativa en el test de Kaplan-Meier (Fig. 4).

TABLA IV

SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES

	2 años	5 años	Mediana de supervivencia en meses (IC 95%)
Desde el diagnóstico del 2º tumor			
NPMM sincrónicas	74,21%	55,35%	64±9 (46-83)
NPMM metacrónicas	47,04%	41,16%	38±7 (25-51)
Desde el diagnóstico del tumor prostático			
Tumores prostáticos únicos	62,76%	41,38%	66±2 (61-72)
NPMM	71,15%	42,04%	59±6 (47-72)
Sincrónicas	62,76%	41,38%	49±8 (33-65)
Metacrónicas	78,08%	47,66%	63±8 (49-78)

IC=Intervalo de Confianza.

Fig. 3. Relación éxitus/causa del fallecimiento.

Fig. 4. Función de supervivencia NPMM sincrónicas vs metacrónicas. Supervivencia en meses desde el diagnóstico del segundo tumor.

TABLA V

FACTORES PRONÓSTICOS SIGNIFICATIVOS EN EL ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Variables	Significación	RR	IC del 95%
Edad	0,0330	1,0315	1,0163-1,0661
NPMM metacrónica	0,0498	1,8422	1,0118-3,6421
Segunda neoplasia urológica	0,0195	0,3198	0,1229-0,8322
Estadio del segundo tumor avanzado	0,0008	3,0277	1,6082-5,7002

RR=Riesgo relativo; IC=Intervalo de Confianza

Tras el análisis multivariante mediante regresión de Cox (Tabla V), las variables con significado pronóstico que resultaron estadísticamente significativas fueron: la edad, el padecimiento de una NPMM sincrónica o metacrónica, el padecimiento o no de un segundo tumor urológico y el estadio del segundo tumor. Así por ejemplo, se observa que por cada año de edad aumenta la probabilidad de mortalidad en un 3,15%, mientras que el hábito tabáquico aumenta dos veces el riesgo de mortalidad en estos pacientes.

DISCUSIÓN

Aunque las NPMM se conocen desde hace más de un siglo, poco se sabe acerca de los posibles factores de riesgo que intervienen en su génesis, y existen importantes controversias en cuanto a su incidencia, debido a los diferentes criterios escogidos para seleccionar a los pacientes, la variabilidad geográfica y la procedencia de los pacientes de series clínicas o autopsicas (1,7). En nuestro estudio se han escogido los criterios actualmente más aceptados tanto para la definición de NPMM (1), como para la distinción entre tumores sincrónicos y metacrónicos (5), y a pesar de la utilización de datos indirectos procedentes de nuestro Registro de Tumores, posteriormente se ha realizado una revisión exhaustiva de los historiales clínicos de los pacientes seleccionados y se ha contactado con todos ellos, lo que ha permitido trabajar con datos "de primera mano". La metodología aplicada en la selección de los casos ha permitido asimismo una visión más realista del problema, al eliminar aquellos casos diagnosticados por conjunción-radiológica, aquellos que presentaban neoplasias malignas previas al periodo de estudio y las segundas neoplasias cutáneas baso/epinocelulares; hemos optado por eliminar este tipo de neoplasias por su elevada prevalencia y su prácticamente nula implicación en el pronóstico, lo que elimina posibles sesgos en la interpretación de los datos.

Los datos de prevalencia e incidencia de NPMM en nuestra serie de pacientes con cáncer de próstata se sitúa dentro del rango de la mayoría de las series previas (5,8,9). Aunque las NPMM pueden producirse a cualquier edad, la mayoría de estudios afirman que aquellos pacientes con NPMM presentan una edad superior a la de pacientes con tumores únicos (10,11), siendo por lo general los pacientes con NPMM sincrónicas más jóvenes que aquellos con tumores metacrónicos. La edad media de los pacientes con NPMM de nuestro estudio es similar a la de otras series publicadas (8-10); sin embargo, la edad de los pacientes con NPMM fue 3 años inferior y no se encontraron diferencias en función del padecimiento de NPMM sincrónicas o metacrónicas. Este hecho en principio, descartaría la edad como uno de los factores causales del desarrollo de una NPMM en pacientes con cáncer de próstata, como empíricamente se afirmaba (12).

Entre las causas que pueden aumentar el riesgo de producir una segunda neoplasia se han descrito además agentes carcinógenos externos, principalmente el tabaco y en menor medida el alcohol, las alteraciones inmunológicas y genéticas del sujeto y los diferentes tratamientos adyuvantes recibidos para el primer tumor (13). Debido a las peculiaridades del cáncer de próstata, el tratamiento más frecuente fue el quirúrgico, pese a lo cual se mantuvo una elevada prevalencia de NPMM en la población estudiada, lo que nos hace pensar que el tratamiento recibido en el primer tumor juega un papel secundario en la génesis de una segunda neoplasia en estos pacientes. No obstante, nuestro estudio plantea una limitación en este sentido debido a que no se ha realizado un seguimiento prolongado de los pacientes, lo que ha impedido valorar la aparición de neoplasias metacrónicas tardías.

Algunos estudios sugieren que la agrupación familiar es un factor importante en el desarrollo del cáncer de próstata y posteriores NPMM (1). El elevado porcentaje de antecedentes oncológicos en familiares de primer grado de los pacientes de

nuestra serie, junto con la edad netamente inferior de estos pacientes nos hace suponer que en la génesis de NPMM en los pacientes de nuestra serie los factores intrínsecos al individuo han jugado un papel primordial.

La elevada frecuencia de segundas neoplasias urológicas de nuestro estudio, principalmente cáncer prostático y vesical sincrónicos, es similar a la de estudios previos (5,14). Esta asociación se ha documentado previamente por el hecho de que hasta un 46% de los pacientes con cáncer vesical a los que se les practica una cistoprostatectomía presentan cáncer prostático sincrónico, y de hecho el pronóstico es peor cuando la clínica se debe al cáncer de vejiga (4,15), aunque ambas neoplasias tengan una historia natural y factores epidemiológicos aparentemente diferentes (16,17).

La segunda neoplasia más frecuente en nuestra serie fue la colo-rectal. En la génesis de estas neoplasias podrían implicarse agentes carcinógenos comunes, como el tabaco, así como la elevada ingesta de grasas saturadas de los pacientes (12,16). En este caso puede tener mucha importancia la variabilidad geográfica, dada la elevada incidencia de la neoplasia colo-rectal en nuestra área sanitaria, siendo tras el cáncer de pulmón, el tumor más frecuente en varones con las tasas de incidencia más altas publicadas en nuestro país (18).

La asociación del cáncer de próstata con las neoplasias pulmonares se relaciona con el efecto carcinógeno del tabaco, aunque también se han vinculado en su génesis los analgésicos (12).

El periodo de mayor riesgo para la aparición de un segundo tumor según la mayoría de los autores es el primer año tras el diagnóstico del primer tumor (19,20), aunque pueden diagnosticarse neoplasias metacrónicas tardías (21). Creemos que dicha afirmación debería revisarse, dado que aunque nuestro estudio corrobora parcialmente estos datos, durante el segundo año se diagnostican un 23% de segundas neoplasias, lo que hace también de éste un periodo de máximo riesgo.

La mayoría de los autores sostienen que el pronóstico de los pacientes con NPMM es similar al de aquellos con tumores únicos (5,9). En este sentido nuestros datos son similares, no hallando diferencias al analizar la supervivencia de los distintos grupos de NPMM con respecto a los pacientes con tumores únicos. Sin embargo, al excluir los fallecidos por causa no tumoral, la supervivencia desde el diagnóstico del segundo tumor de los pacientes con NPMM metacrónicas (38 meses) se vio francamente disminuida con respecto a la de los pacientes con NPMM sincrónicas (64 meses). En una exhaustiva revisión de la literatura no hemos encontrado ningún estudio con una conclusión similar, ya que la mayoría de los trabajos previos sostienen la hipótesis contraria (5,8,10,11). Los motivos para estas diferencias pueden deberse a que en la mayoría de los análisis de supervivencia de los estudios previos se tomó como referencia la fecha de diagnóstico del primer tumor, sin tener en cuenta el periodo libre de enfermedad más o menos prolongado de los pacientes con NPMM metacrónicas (5,8,11); y en segundo lugar, a que los pacientes con NPMM sincrónicas en nuestro estudio sufrieron principalmente segundas neoplasias urológicas, de mejor pronóstico que las neoplasias colo-rectales o pulmonares.

Clásicamente se afirma que el tipo de segunda neoplasia influye en la expectativa de vida de los pacientes con NPMM (9). Esta afirmación es corroborada por los resultados de

nuestro estudio, al ser el padecimiento de un determinado tipo de tumor (urológico o no) factor pronóstico, junto con la edad, el estadio de la segunda neoplasia y la sincronía/metacronía de la segunda neoplasia.

Las medidas preventivas de NPM en los pacientes con tumores prostáticos merecen una especial atención, principalmente el cese del hábito tabáquico, que se debe recomendar a todos estos pacientes y la moderación en el consumo de alcohol, así como la reducción de grasas saturadas en su dieta (12, 16). Asimismo, es importante un estrecho seguimiento a largo plazo por su urologo, por el riesgo de aparición de tumores metacrónicos.

Existen muchas controversias en cuanto a la necesidad de realizar técnicas de screening para la detección de neoplasias fuera del órgano de localización del primer tumor (3), principalmente en cuanto a datos de coste-beneficio, así como de agresividad con respecto al paciente (12). Aunque a la vista de nuestros resultados, sería tentador recomendar alguna medida de screening (como por ejemplo colonoscopia para la detección precoz de segundas neoplasias colorectales), los pocos casos a detectar, hacen poco recomendable cualquier medida de screening, al menos en términos de coste-beneficio, por lo

que es preciso incidir básicamente en la prevención secundaria en estos pacientes.

CONCLUSIONES

Las NPMM en pacientes con tumores de próstata son relativamente frecuentes, con un gran impacto sobre la calidad de vida del paciente. Los pacientes se caracterizan por ser más jóvenes al diagnóstico del tumor prostático y por una elevada tasa de antecedentes oncológicos familiares, lo que induce a pensar en una base genética para el desarrollo del segundo tumor. Las asociaciones más frecuentes son los tumores vesicales sincrónicos y las neoplasias colo-rectales metacrónicas. Es preciso realizar un seguimiento individualizado y a largo plazo de los pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes con tumores sincrónicos tienen mejores tasas de supervivencia, en parte debido al mayor padecimiento de tumores urológicos, frente a los pacientes con neoplasias metacrónicas. Se debe insistir en la prevención tanto primaria como secundaria, recomendando la supresión del hábito tabáquico, la moderación en el consumo de alcohol y la reducción de grasas saturadas en la dieta.

Bibliografía

1. Demandante CG, Troyer DA, Miles TP. Multiple primary malignant neoplasms: case report and a comprehensive review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 79-83.
2. Doll R. Progress against cancer an epidemiology assessment. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 675-88.
3. Rovirosa A, Bellmunt J, López A et al. Incidencia de segundas neoplasias en el cáncer de laringe avazado. Impacto sobre la supervivencia. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 121-4.
4. Konski A, Rubin P, Disantagnese PA, Mayer E, Keys H, Cockett A, Frank I, Davis R, Lush C. Simultaneous presentation of adenocarcinoma of prostate and transitional cell carcinoma of bladder. *Urology* 1991; 37: 202-6.
5. Wegner HEH. Multiple primary cancer in urologic patients. Audit of 19-year experience in Berlin and review of the literature. *Urology* 1992; 39 (3): 231-6.
6. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. Cancer incidence in five continents (vol. VII). Lyon: IARC Scientific Publications, 1997; 143.
7. Pandha HS, Waxman J. Multiple primary cancers in association with prostate cancer. *Cancer Surv* 1995; 23: 235-45.
8. Sakti D, Brosman SA. Multiple primary adenocarcinoma of urogenital tract. *Urol* 1976; 8-3: 277-81.
9. Matzkin H, Braf Z. Multiple primary neoplasms in the genitourinary tract, occurrence and etiology. *J Urol* 1989; 142: 1-12.
10. Aydiner A, Karadeniz A, Uygun K, Tas S, Tas F, Disci R, et al. Multiple primary neoplasms at a single institution: differences between synchronous and metachronous neoplasms. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 364-70.
11. Engin K. Cancers in multiple primary sites. *Int Surg* 1994; 79: 33-7.
12. Spratt JS, Hoag MG. Incidence of multiple primary cancers per man-year of follow up: 20-year review from the Ellis Fischel State Cancer Hospital. *Ann Surg* 1966; 164: 775-84.
13. Feliu J. Neoplasias: dos peor que una. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 136-8.
14. Koyama K, Furukawa Y, Tamaya H. Múltiple primary malignant neoplasm in urologic patients. *Scand J Urol Nephrol* 1995; 29: 483-91.
15. Kim ED, Ignatoff JM. Unsuspected bladder carcinoma in patients undergoing radical prostatectomy. *J Urol* 1994; 152: 397-400.
16. Angulo JC, Hontoria J, Dehaini A et al. Neoplasia secundaria en pacientes con carcinoma de vejiga. Estudio caso-control. *Actas Urol Esp* 1996; 20 (8): 720-44.
17. Greenberg RS, Rustin ED, Scott W. Risk of genitourinary malignancies after cancer of the prostate. *Cancer* 1988; 66: 396-401.
18. Jorquera Plaza F, Ribas Arino T, Malagón Rojo R, Domínguez Carbajo A, Espinel Díez J, Olcoz Goñi JL. Incidence of digestive tumors in the health district of León, Spain in 1993-1997: high incidence of colorectal carcinoma. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 328-32.
19. Jensen OM, Knudsen JB, Sorensen BL. Secondary cancer following cancer of the urinary system in Denmark 1943-1980. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985; 69: 349-60.
20. Kantor AF, McLaughlin JK. Secondary cancer following cancer of the urinary system in Connecticut, 1935-1982. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985; 68: 149-59.
21. Thomas GW. The incidence and significance of multiple primary malignant tumors. *Am J Med Sci* 1964; 247: 427-30.