

Análisis de las características de los pacientes con cáncer vesical diagnosticados de neoplasias múltiples en el área sanitaria de León

A. Muela Molinero^a, F. Jorquera Plaza^b, T. Ribas Ariño^c, R. Malagón Rojo^d, J. A. Santos Calderón^a, V. Espinel Díez^b, J. L. Olcoz Goñi^b y L. Quiroga Prado^a

Servicios de ^aMedicina Interna, ^bGastroenterología y ^cAnatomía Patológica. ^dRegistro de Tumores. Hospital de León.

Objetivo. Analizar las características de los pacientes con neoplasias vesicales 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 vesicales diagnosticados entre 1993 y 2002, clasificándolos en dos grupos: el primero formado por 71 pacientes diagnosticados de NPMM y el segundo con 159 pacientes con tumores únicos diagnosticados entre 1996 y 1997.

Resultados. La incidencia de NPMM fue del 7,1%. Más de la mitad de los pacientes tenían antecedentes familiares oncológicos. Las segundas neoplasias más frecuentes fueron las urológicas, seguidas de la digestivas y respiratorias. La supervivencia de los pacientes con NPMM fue un 21% inferior a la de los pacientes con tumores únicos. Las variables que influyeron en el pronóstico fueron el estadio de la segunda neoplasia, el padecimiento de una segunda neoplasia urológica y la aplicación de tratamiento quirúrgico en el segundo tumor.

Conclusiones. Las NPMM en pacientes con tumores vesicales son frecuentes en nuestro medio. La elevada frecuencia de antecedentes familiares oncológicos en estos pacientes sugiere la existencia de una posible base genética. El pronóstico de los pacientes con NPMM es peor al de los pacientes con neoplasias únicas, aunque no se observan diferencias en cuanto al pronóstico de los pacientes con NPMM sincrónicas y metacrónicas.

PALABRAS CLAVE: neoplasias múltiples, sincrónicas, metacrónicas, vejiga, supervivencia, pronóstico, oncología, cáncer.

Muela Molinero A, Jorquera Plaza F, Ribas Ariño T, Malagón Rojo R, Santos Calderón JA, Espinel Díez V, Olcoz Goñi JL, Quiroga Prado L. Análisis de las características de los pacientes con cáncer vesical diagnosticados de neoplasias múltiples en el área sanitaria de León. *Rev Clin Esp.* 2006;206(9):422-7.

Analysis of the characteristics of patients with bladder cancer diagnosed of multiple neoplasms in the health district of León (Spain)

Objective. We analyzed the characteristics of the patients with bladder neoplasms who developed a multiple malignant primary neoplasm (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 Tumor Registry of the Hospital of León and selected all those patients who were diagnosed of a bladder tumor between 1993 and 2002. They were classified into two groups: the first with 71 patients with MMPN and a second group with 159 patients with single bladder tumors diagnosed between 1996 and 1997.

Results. Incidence of MMPN was of 7.1 percent. More than half of the patients had familial oncologic background. The second most frequently diagnosed neoplasms were urologic, followed by gastrointestinal and respiratory. Survival of patients with MMPN was 21 percent lower than single neoplasms. Variables with prognosis significance were the stage of the second neoplasm, diagnosis of a second urologic neoplasm and surgery treatment for the second tumor.

Conclusions. MMPN in patients with bladder tumors are frequent in our geographic area. The high frequency of familial oncologic antecedents in these patients suggest a genetic background. Prognosis of MMPN patients is worse than single tumors patients, but no differences were observed regarding prognosis in patients with synchronous or metachronous MMPN.

KEY WORDS: multiple neoplasms, synchronous, metachronous, bladder, survival, prognosis, oncology, cancer.

Correspondencia: A. Muela Molinero
Servicio de Medicina Interna.

Edificio Monte San Isidro.

Hospital de León.

Ctra. N-630, km. 140.

León

Correo electrónico: albmuela@yahoo.es

Aceptado para su publicación el 5 de junio de 2006.

Introducción

El fenómeno de las neoplasias primarias malignas múltiples (NPMM) ha pasado en las últimas décadas de ser considerado un capricho aislado de la naturaleza a establecerse como una realidad oncológica pre-

valente y de elevada frecuencia¹, convirtiéndose en una de las complicaciones tardías más frecuentes a las que se enfrentan los enfermos oncológicos². Este aumento de incidencia parece relacionarse con diversos factores como la creación de los diferentes registros de tumores que han permitido un mejor control y seguimiento de los pacientes, el aumento en la longevidad de la población en general, los importantes avances en las pruebas diagnósticas que han permitido la detección precoz de neoplasias en muchos casos asintomáticas^{3,4}, las mejoras en el campo de la oncología, tanto en el terreno de la investigación básica como en el de sus aplicaciones clínicas, que han permitido incrementar la tasa de curaciones y prolongar considerablemente la supervivencia de la mayoría de los pacientes⁵ y el aumento de agentes carcinógenos en nuestro medio, así como el potencial efecto oncogénico de los tratamientos recibidos para la primera neoplasia⁶.

El estudio de las NPMM ha permitido obtener información acerca del mecanismo de acción de los agentes carcinógenos y de la presencia de determinadas alteraciones genéticas⁷. Sin embargo, la existencia de una vasta información acerca de los pacientes con NPMM, así como las dificultades en la misma definición de NPMM, ha impedido extraer conclusiones que sirvan de ayuda al clínico en la práctica diaria⁵. Existen escasos estudios sobre el padecimiento de NPMM en pacientes con cáncer vesical en nuestro país, con un escaso número de pacientes y datos en ocasiones contradictorios, lo que impide conocer el impacto general sobre la supervivencia de las NPMM o las posibles variables pronósticas. Los objetivos del presente trabajo son describir las características de los pacientes con tumores vesicales que han sido diagnosticados de una NPMM en nuestra área sanitaria, así como las características distintivas de los pacientes con NPMM sincrónicas y metacrónicas, y analizar el impacto sobre la supervivencia en estos enfermos, señalando aquellas variables que pudieran tener valor pronóstico.

Material y métodos

El Registro de Tumores del Hospital de León recoge información sobre todos los casos oncológicos incidentes en el área sanitaria de León desde 1993, cuya población es de 366.910 personas, de las que 331.635 son atendidas por la Sanidad de Castilla y León (SACYL). Para este análisis se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de una neoplasia vesical entre los años 1993 y 2002. Los indicadores de calidad de este registro en este período de tiempo son comparables a los que se observan en los registros de otros países⁷, alcanzando un porcentaje de casos con verificación histológica del 95,56%.

En el primer grupo se seleccionaron aquellos pacientes que fueron diagnosticados de una NPMM durante el período de estudio. Se descartaron los que fueron diagnosticados de segundas neoplasias cutáneas baso o espinocelulares, así como aquéllos diagnosticados de alguna neoplasia maligna previamente al período de estudio. Se aplicaron los criterios descritos por Warren y Gates³ según los cuales: a) ambas neoplasias debían presentar histología maligna y estar separadas por tejido sano; b) debían ser histológicamente distintas, y

c) la posibilidad de metástasis debía ser razonablemente excluida. Se consideraron sincrónicas las neoplasias diagnosticadas con intervalo igual o menor a seis meses, y metacrónicas cuando dicho intervalo era mayor de seis meses.

Se recogieron las siguientes variables: la edad, el sexo, 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 CIE-9), la extensión, el tipo de tratamiento recibido para cada neoplasia y la causa y fecha de éxitus en caso de producirse éste. Se consideró fecha de diagnóstico la que constaba en el informe histológico donde se establecía el diagnóstico de neoplasia. Asimismo, se consideró que el municipio de residencia era urbano cuando el número de habitantes era superior a 10.000 y rural cuando dicho número era inferior. Se definieron como fumadores aquellos pacientes con un consumo igual a superior a 20 paquetes/año, mientras que se consideraron consumidores de alcohol aquellos con un consumo igual o superior a 20 g/día de etanol durante al menos 10 años. El seguimiento de los casos se realizó hasta el 31 de diciembre de 2004 mediante contacto telefónico con el paciente o un familiar de primer grado, a fin de garantizar un período mínimo de seguimiento de 24 meses. En el segundo grupo de trabajo se seleccionaron todos aquellos pacientes diagnosticados de neoplasias vesicales en el bienio 1996-1997, que no fueron diagnosticados de una segunda neoplasia durante el período de seguimiento. Se decidió escoger este intervalo debido a que se encontraba aproximadamente en la mitad del período de estudio, garantizándose un seguimiento mínimo de 5 años para la evaluación de la supervivencia de los pacientes. Se recogieron las siguientes variables: la edad, el sexo, el consumo de alcohol y tabaco, la fecha de diagnóstico, la localización, el tipo histológico (según la CIE-9) de la neoplasia y la fecha de fallecimiento en caso de producirse.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS v11.0. Los resultados de las variables cuantitativas se expresaron como mediana o media ± desviación estándar. Para la comparación de las variables cualitativas entre los grupos definidos se utilizó la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher cuando fue necesario, y para las variables cuantitativas se empleó la prueba de la «t» de Student. Se consideró significativa una $p < 0,05$. Para el cálculo de la supervivencia actuarial se empleó el método de Kaplan-Meier, y para la comparación de curvas de supervivencia el de los rangos logarítmicos. Posteriormente se realizó un análisis multivariante mediante regresión de Cox, considerándose únicamente aquellas variables significativas, descartándose la presencia de colinealidad.

Resultados

Características de los pacientes con neoplasias primarias malignas múltiples

Durante el período de estudio se diagnosticaron un total de 1.002 pacientes con neoplasias vesicales, de los que 861 (85,9%) fueron varones y 141 mujeres (14,1%). A lo largo del período de seguimiento 71 pacientes (7,1%) fueron diagnosticados de una NPMM. De éstos, el 40,3% fueron diagnosticados de una NPMM sincrónica, mientras que el 59,7% se diagnosticaron de una NPMM metacrónica. La incidencia acumulada bruta fue de 4,3 casos/100.000 habitantes y año, mientras que la incidencia acumulada ajustada resultó de 1,9 casos/100.000 habitantes y año. La tasa media de incidencia fue del 15,2 casos/1.000 pacientes oncológicos y año.

TABLA 1
Características epidemiológicas de los pacientes con neoplasias primarias malignas múltiples

Variable	NPMM sincrónicas (n = 28)	NPMM metacrónicas (n = 43)	Significación (p)
Edad	70 ± 8	68 ± 10	pNS
Sexo (hombre/mujer)	27/2	40/3	pNS
Consumo de tabaco	21 (72,4%)	36 (83,3%)	pNS
Consumo de alcohol	21 (72,4%)	33 (76,7%)	pNS
Antecedentes oncológicos familiares	15 (58,6%)	22 (50,9%)	pNS
Antecedentes oncológicos vesicales familiares	6 (20,7%)	9 (20,9%)	pNS
Medio de vida rural	10 (34,5%)	20 (36,5%)	pNS

NPMM: neoplasias primarias malignas múltiples; NS: no significativo.

La edad media de estos pacientes fue de 69 ± 9 años (42-87) y la mediana de 69 años. El 78,9% de los pacientes eran o habían sido fumadores, mientras que un 74,9% bebían de forma diaria al menos 20 g/día de etanol. No se encontraron diferencias al comparar las características epidemiológicas de los pacientes con NPMM sincrónicas o metacrónicas (tabla 1). El 53,5% de los pacientes tenían antecedentes oncológicos en familiares de primer grado, siendo el más frecuente el antecedente digestivo (fig. 1).

Todas las neoplasias vesicales resultaron carcinomas de células transicionales. No se observaron diferencias significativas en cuanto al estadio y el tratamiento de la neoplasia vesical en pacientes con NPMM sincrónicas y metacrónicas (tabla 2).

Segundas neoplasias más frecuentemente asociadas

El tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico de cada neoplasia fue de 24 ± 3 meses (0-114) y la mediana de 14 meses. Considerando las NPMM metacrónicas, el tiempo medio fue de 38 ± 27 meses (7-114) y la mediana de 30 meses, mientras que en el caso de las NPMM sincrónicas el tiempo medio fue de 1 ± 1 meses (0-6) y la mediana de 1 mes. Solamente el 39,5% de las NPMM metacrónicas fueron diagnosticadas durante los dos primeros años tras el diag-

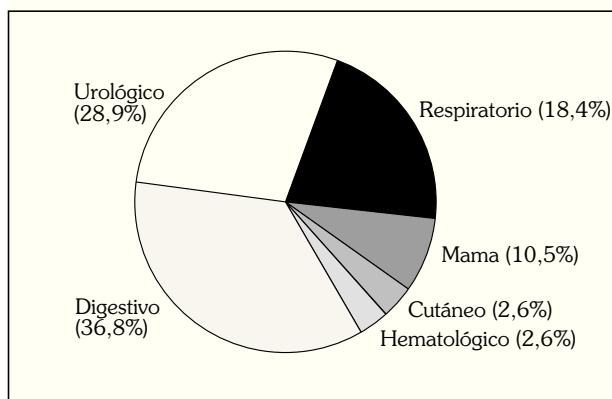


Fig. 1. Antecedentes oncológicos en familiares de primer grado.

TABLA 2
Estadio y tratamiento de cada neoplasia

Variable	NPMM sincrónicas (n = 28)	NPMM metacrónicas (n = 43)	Significación (p)
Características de la neoplasia vesical			
Estadio			
Localizado	27 (96,4%)	31 (61,3%)	pNS
Extensión regional (ganglionar)	1 (3,6%)	12 (38,7%)	
Tratamiento*			
Cirugía	27 (96,4%)	43 (100%)	pNS
Radioterapia	2 (7,1%)	1 (2,3%)	pNS
Quimioterapia		1 (2,3%)	pNS
Tratamiento sintomático	1 (3,6%)		pNS
Características de la segunda neoplasia			
Estadio			
Localizado	19 (67,9%)	22 (51,2%)	pNS
Extensión regional/metástasis	9 (32,1%)	21 (48,8%)	
Tratamiento*			
Cirugía	22 (78,6%)	15 (34,9%)	p < 0,01
Radioterapia	1 (3,6%)	6 (14%)	pNS
Quimioterapia	3 (10,7%)	8 (18,6%)	pNS
Tratamiento sintomático	4 (14,3%)	14 (32,5%)	pNS

*Se 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. NPMM: neoplasias primarias malignas múltiples; NS: no significativo.

nóstico del primer tumor. Sin embargo, a los 5 años del diagnóstico del primer tumor se habían diagnosticado el 79% de las NPMM metacrónicas (fig. 2). Las segundas neoplasias más frecuentemente diagnosticadas fueron las urológicas (33,8%), seguidas de las digestivas (29,6%) y las respiratorias (28,2%) (fig. 3). El 46,4% de las NPMM sincrónicas fueron urológicas, mientras que el 34,9% de las NPMM metacrónicas fueron respiratorias, seguidas de las digestivas (30,2%). La asociación más frecuente fue el cáncer vesical-adenocarcinoma de próstata (28,2%), seguida de la asociación cáncer vesical-neoplasia pulmonar (25,4%) (tabla 3). En la tabla 2 se señala el estadio y el tratamiento de la segunda neoplasia. Un 42,3% de los pacientes presentaban neoplasias en estadios no localizados; en un tercio de estos pacientes se hallaron metástasis a distancia (5 pacientes con metástasis hepáticas, 3 con metástasis óseas y 2 con afectación pulmonar). En los

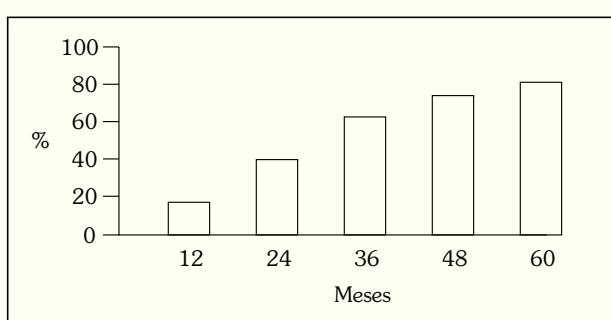


Fig. 2. Evolución diagnóstica de neoplasias primarias malignas múltiples metacrónicas tras el diagnóstico del primer tumor.

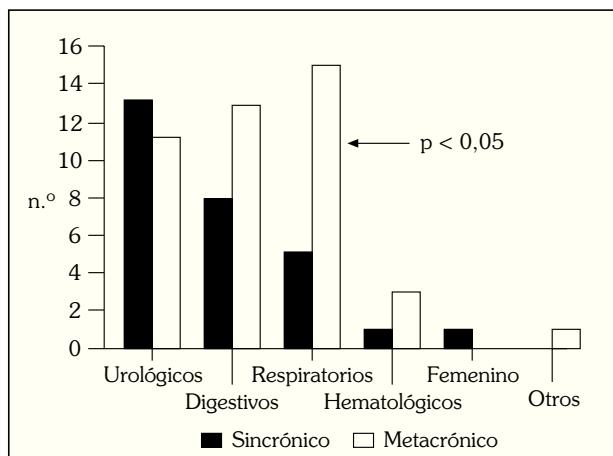


Fig. 3. Localización de segundas neoplasias sincrónicas y metacrónicas.

pacientes con NPMM metacrónicas se optó en menor medida por el tratamiento quirúrgico, observando una mayor tendencia a la utilización de tratamientos alternativos o sintomáticos, aunque no de forma estadísticamente significativa.

Supervivencia de los pacientes con neoplasias primarias malignas múltiples

Para esta parte de nuestro estudio se utilizó el segundo grupo de trabajo, donde se recogieron un total de 159 pacientes diagnosticados de neoplasia vesical, durante el bienio 1996-1997, que no fueron diagnosticados de una NPMM durante el período de seguimiento. La edad media de este grupo fue de 72 ± 10 años (55-97), con una mediana de 73 años, es decir, 3 años superior a la de los pacientes con NPMM ($p=0,05$).

La supervivencia de los pacientes con neoplasias vesicales únicas fue un 21% superior a los 2 y 5 años respecto a los pacientes diagnosticados de NPMM (tabla 4 y fig. 4). Al analizar exclusivamente a los pacientes con NPMM no se encontraron diferencias significativas en

TABLA 3
Localización de las segundas neoplasias

Localización	NPMM sincrónicas (n = 28)	NPMM metacrónicas (n = 43)	Total (n = 67)
Próstata	11 (39,4%)	9 (20,9%)	20 (28,2%)
Pulmón	4 (14,3%)	14 (32,6%)	18 (25,4%)
Recto	3 (10,7%)	5 (11,6%)	8 (11,3%)
Colon	3 (10,7%)	1 (2,3%)	4 (5,6%)
Riñón	2 (7,1%)	2 (4,7%)	4 (5,6%)
Leucemia	1 (3,6%)	3 (7%)	4 (5,6%)
Esófago	1 (3,6%)	2 (4,7%)	3 (4,2%)
Páncreas	1 (3,6%)	1 (2,3%)	2 (2,8%)
Laringe	1 (3,6%)	1 (2,3%)	2 (2,8%)
Hígado		2 (4,7%)	2 (2,8%)
Estómago		2 (4,7%)	2 (2,8%)
Vesícula		1 (2,3%)	1 (1,4%)
Mama	1 (3,6%)		1 (1,4%)

NPMM: neoplasias primarias malignas múltiples.

TABLA 4
Supervivencia de los pacientes a 2 y 5 años

Supervivencia	Neoplasias únicas	NPMM	NPMM sincrónicas	NPMM metacrónicas
2 años	66,10%	45,4%*	48,50%	43,70%
5 años	54,20%	33,8%*	32,80%	35,80%
Media de supervivencia en meses (IC 95%)	56 ± 4 (51-60)	45 ± 6 (33-57)	40 ± 7 (26-55)	44 ± 8 (29-60)

IC: intervalo de confianza.

cuanto a la supervivencia a 2 y 5 años entre aquéllos con NPMM sincrónicas y metacrónicas.

Tras el análisis multivariante mediante regresión de Cox (tabla 5), las variables con significado pronóstico que resultaron estadísticamente significativas fueron: el estadio de la segunda neoplasia, la aplicación de tratamiento quirúrgico en la segunda neoplasia y el padecimiento de un segundo tumor urológico. Así, se observó que la aplicación de tratamiento quirúrgico en la segunda neoplasia disminuía la probabilidad de mortalidad un 78%, mientras que el padecimiento de una segunda neoplasia urológica disminuía dicha probabilidad un 82% y el estadio localizado de la segunda neoplasia la disminuía un 96%.

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 etiopatogenia, y existen importantes controversias en cuanto a su incidencia debido a los diferentes criterios escogidos para selec-

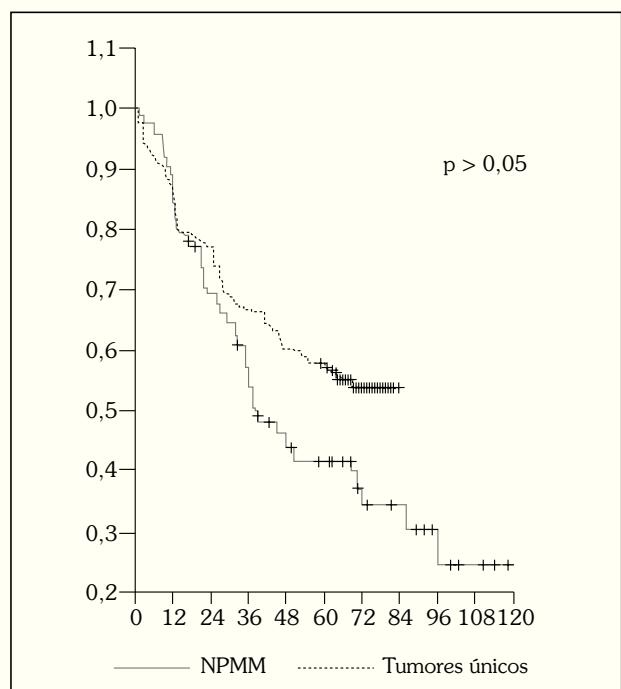


Fig. 4. Supervivencia de las neoplasias primarias malignas múltiples (NPMM) frente a tumores únicos.

TABLA 5
Factores pronósticos significativos en el análisis multivariante

Variable	Significación	RR	IC 95%
Estadio localizado de la segunda neoplasia	0,0000	0,0410	0,0050-0,3354
Tratamiento quirúrgico de la segunda neoplasia	0,0001	0,2211	0,09983-0,4973
Segunda neoplasia urológica	0,0249	0,1798	0,0756-0,4277

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

cionar a los pacientes, la variabilidad geográfica y la procedencia de los pacientes de series clínicas o autópsicas^{3,8}. En nuestro estudio se han escogido los criterios actualmente más aceptados tanto para la definición de NPMM, como para la distinción entre tumores sincrónicos y metacrónicos^{2,3,9}. Además, 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 directos. 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 clínico-radiológica, aquellos que presentaban neoplasias malignas previas al período de estudio y las segundas neoplasias cutáneas baso/espinozelulares. Hemos optado por eliminar este tipo de neoplasias por su elevada prevalencia y su prácticamente nula implicación en el pronóstico, lo que descarta posibles sesgos en la interpretación de los datos.

Los datos de incidencia de NPMM en nuestra serie de pacientes con cáncer vesical se sitúan dentro del rango de otras series previas^{4,9-11}. Aunque las NPMM pueden producirse a cualquier edad, la mayoría de estudios previos encuentran que los pacientes con NPMM sincrónicas son más jóvenes que aquéllos con NPMM metacrónicas^{12,13}. La edad media de los pacientes con NPMM en nuestro estudio es similar a la de otras series publicadas^{4,11-14}. Sin embargo, la edad de los pacientes con NPMM fue tres años inferior a la de los pacientes con neoplasias únicas. Este hecho, en principio, descartaría la edad como uno de los factores causales del desarrollo de una NPMM en pacientes con cáncer vesical, como empíricamente se afirmaba¹⁵.

Entre las causas que pueden aumentar el riesgo de desarrollar una segunda neoplasia en el paciente oncológico se han descrito además distintos agentes carcinógenos, principalmente el tabaco, las alteraciones genéticas y del sistema inmunológico y los diferentes tratamientos recibidos para el primer tumor². Debido a las peculiaridades del cáncer vesical, el tratamiento más frecuente fue el quirúrgico, pese a lo cual se mantuvo una elevada incidencia de NPMM en la población estudiada, lo que nos lleva a pensar que el tratamiento recibido para el primer tumor desempeña

un papel secundario en la etiopatogenia de la segunda neoplasia en estos pacientes. Sin embargo, 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 NPMM metacrónicas tardías.

Un dato de gran importancia en nuestra serie es la elevada prevalencia de antecedentes familiares oncológicos entre los pacientes con NPMM, superior al 50%, lo que apoyaría la posibilidad de una base genética en la etiopatogenia de esta entidad. En este sentido existen pocos estudios previos centrados en los antecedentes familiares de los pacientes con NPMM, que además muestran una gran variabilidad por las diferencias metodológicas entre los estudios, aunque la prevalencia de antecedentes familiares descrita es muy inferior a la de nuestra serie, en torno a la mitad¹⁶. Aunque desconocemos la prevalencia de antecedentes familiares oncológicos en la población oncológica de nuestra área, otros estudios previos cifran dicha prevalencia en esta población en torno al 5%-10%^{16,17}. Por todo ello, aunque en la etiopatogenia de este tipo de NPMM desempeñan un papel crucial los agentes carcinógenos externos, la elevada frecuencia de antecedentes familiares oncológicos directos podría apuntar a una posible base genética que favoreciera el desarrollo de una segunda neoplasia.

La elevada frecuencia de segundas neoplasias urológicas de nuestro estudio es similar a la de estudios previos^{4,9,11}. De hecho, esta asociación se ha documentado previamente en otros trabajos que han encontrado que hasta un 46% de los pacientes con cáncer vesical a los que se les practica una cistoprostatectomía presentan cáncer prostático sincrónico, siendo el pronóstico peor cuando la clínica del paciente se relaciona con el cáncer vesical^{10,18}, aunque ambas neoplasias tengan una historia natural y factores epidemiológicos aparentemente diferentes¹⁹.

La segunda neoplasia más frecuente en nuestra serie fue la colorrectal. En la etiopatogenia de esta asociación podrían implicarse agentes carcinógenos comunes, como el tabaco, así como la elevada ingesta de grasas saturadas de los pacientes^{4,15}. En este caso puede realizar un papel crucial la variabilidad geográfica, dado que en nuestra área sanitaria el cáncer colorrectal es, tras el cáncer de pulmón, la neoplasia más frecuente en varones, con una de las tasas de incidencia más altas publicadas en nuestro país²⁰.

La asociación del cáncer vesical con la neoplasia pulmonar se relaciona con el efecto carcinógeno del tabaco, aunque también se han vinculado en su etiopatogenia otros factores como el abuso de analgésicos^{6,13}.

El período de mayor riesgo para la aparición de un segundo tumor es el primer año tras el diagnóstico de la primera neoplasia, aunque pueden diagnosticarse neoplasias metacrónicas muy tardías, hasta 10-20 años después del diagnóstico de la primera neoplasia²¹. Sin embargo, en nuestra serie solamente un 39% de las NPMM metacrónicas fueron diagnosticadas durante los dos primeros años. La gran variabilidad de las NPMM puede justificar estos datos discrepantes, ya que en nuestra serie de pacientes con

NPMM y primeras neoplasias prostáticas encontramos que el diagnóstico del segundo tumor se produjo en un 75% de los pacientes a los dos primeros años del diagnóstico del primer tumor²².

Es evidente el impacto que tiene sobre el paciente el padecimiento de una NPMM tanto en términos psicológicos como físicos²³. Sin embargo, existen controversias en cuanto al pronóstico de los pacientes con NPMM. Muchos estudios afirman que el pronóstico de estos pacientes es peor que el de los pacientes con neoplasias únicas, con tasas de mortalidad superiores en hasta un 28%^{12,13}, mientras que otros trabajos no encuentran diferencias en cuanto al pronóstico de este grupo de pacientes^{9,14}. Nuestros datos muestran un peor pronóstico de los pacientes con NPMM (con una tasa de supervivencia un 21% inferior a los 5 años respecto a los pacientes con neoplasias únicas), aunque no encontramos diferencias en el pronóstico de los pacientes con NPMM sincrónicas y metacrónicas.

La localización de la segunda neoplasia influye en la expectativa de vida de los pacientes con NPMM^{1,14}. Nuestra serie sostiene esta afirmación al hallar que el padecimiento de un determinado tipo de neoplasia (urológica o no) se comportó como factor pronóstico. Además, el estadio de este segundo tumor y la aplicación de tratamientos quirúrgicos frente a otros tipos de tratamientos se comportaron como factores pronósticos. De hecho el padecimiento de un segundo tumor modifica en gran medida la actitud terapéutica, optándose en mayor medida por tratamientos exclusivamente paliativos.

La prevención secundaria de las NPMM en los pacientes oncológicos es especialmente importante, en particular el cese del hábito tabáquico, así como la reducción de grasas saturadas en su dieta^{4,6,13}, más aún si tenemos en cuenta que en nuestra serie las dos neoplasias metacrónicas más frecuentes se relacionaron directamente con estos factores. Asimismo es conveniente un estrecho seguimiento a largo plazo de estos pacientes por el riesgo de aparición de NPMM metacrónicas tardías. 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, principalmente en cuanto a datos de coste-beneficio, así como de agresividad con respecto al paciente, por lo que es importante insistir en la prevención secundaria en el paciente oncológico^{2,3}.

Conclusiones

Las NPMM son relativamente frecuentes en los pacientes con neoplasias vesicales. El padecimiento de una NPMM en estos pacientes no sólo tiene un gran impacto sobre la calidad de vida del paciente, sino

que disminuye de forma importante su supervivencia. Aunque los agentes carcinógenos externos pueden ser promotores en el desarrollo de una NPMM, la elevada frecuencia de antecedentes familiares oncológicos en nuestra serie apunta a la posibilidad de una base hereditaria como factor predisponente en estos pacientes. La prevención secundaria es la mejor medida para evitar el desarrollo de una segunda neoplasia en estos pacientes, principalmente el abandono del hábito tabáquico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Watanabe S, Kodama T, Shimosato Y, Arimoto H, Sugimura T, Suematsu K, et al. Multiple primary cancers in 5,456 autopsy cases in the National Cancer Center of Japan. *J Natl Cancer Inst.* 1984;72:1021-7.
2. Feliu J. Neoplasias: dos peor que una. *Med Clin (Barc).* 1994;102: 136-8.
3. 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.
4. Koyama K, Furukawa Y, Tanaka H. Multiple primary malignant neoplasms in urologic patients. *Scand J Urol Nephrol.* 1995;29:483-90.
5. Shibuya H, Wakita T, Nakagawa T, Fukuda H, Yasumoto M. The relation between an esophageal cancer and associated cancers in adjacent organs. *Cancer.* 1995;76:101-5.
6. Schottenfeld D. Multiple primary cancers. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. *Cancer epidemiology and prevention.* New York: Oxford University Press; 1996. p. 1370-87.
7. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. Cancer incidence in five continents (vol. VII). Lyon: IARC Scientific Publications; 1997. p. 143.
8. Pandha HS, Waxman J. Multiple primary cancers in association with prostate cancer. *Cancer Surv.* 1995;23:235-45.
9. Wegner HEH. Multiple primary cancer in urologic patients. Audit of 19-year experience in Berlin and review of the literature. *Urology.* 1992; 39:231-6.
10. Kim ED, Ignatoff JM. Unsuspected bladder carcinoma in patients undergoing radical prostatectomy. *J Urol.* 1994;152:397-400.
11. Kotake J, Kiyohara H. Multiple primary cancers associated with bladder cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 1985;15 Suppl:121-4.
12. Aydiner A, Karaderiz 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.
13. Engin K. Cancers in multiple primary sites. *Int Surg.* 1994;79:33-7.
14. Matzkin H, Braf Z. Multiple primary neoplasms in the genitourinary tract, occurrence and etiology. *J Urol.* 1989;142:1-12.
15. 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.
16. Murf HJ, Spigel DR, Syngal S. Does this patient have a family history of cancer? An evidence-based analysis of the accuracy of family cancer history. *JAMA.* 2004;292:1480-9.
17. Johnson N, Lancaster T, Fuller A, Hodgson SV. The prevalence of a family history of cancer in general practice. *Fam Pract.* 1995;12:287-9.
18. Konski A, Rubin P, Disantangnese PA, Mayer E, Keys H, Cockett A, et al. Simultaneous presentation of adenocarcinoma of prostate and transitional cell carcinoma of bladder. *Urology.* 1991;37:202-6.
19. Angulo JC, Hontoria J, Dehainini A. Neoplasia secundaria en pacientes con carcinoma de vejiga. Estudio caso-control. *Actas Urol Esp.* 1996; 20:720-4.
20. Jorquerá F, Ribas T, Malagón R, Domínguez A, Espinel J, Olcoz 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.
21. Kantor AF, McLaughlin JK. Secondary cancer following cancer of the urinary system in Connecticut, 1935-1982. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1985;68:149-59.
22. Muela A, Jorquerá F, Malagón R, Ribas MT, Muñoz M. Multiple malignant neoplasms in patients with prostate tumors in the health district of Leon. *An Med Interna (Madrid).* 2005;22:9-14.
23. Licciardello JTW, Spit MR, Hong WK. Multiple primary cancer of the head and neck, second cancers of the head and neck, esophagus and lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17:467-76.