

Inês Vaz Luís<sup>1</sup>  
Rita Macedo<sup>2</sup>  
Encarnação Teixeira<sup>3</sup>  
Renato Sotto-Mayor<sup>4</sup>  
A Bugalho de Almeida<sup>5</sup>

**Características clínicas de doentes com neoplasia do pulmão e neoplasias primárias síncronas ou metacronas com outras localizações**

***Clinical characteristics of patients with lung cancer and metachronous or synchronous tumours with other locations***

Recebido para publicação/*received for publication*: 09.07.27  
Aceite para publicação/*accepted for publication*: 09.09.30

**Resumo**

O cancro do pulmão é a causa mais comum de morte por doença oncológica. Os doentes com diagnóstico de neoplasia – qualquer que seja a localização – têm risco acrescido de desenvolver um segundo tumor. Pretendeu-se caracterizar uma população com neopla-

**Abstract**

Lung cancer is the leading form of cancer death worldwide. Cancer patients are at a high risk of developing a second cancer. The present study attempts to determine the characteristics of a population with lung cancer diagnosed with another cancer.

<sup>1</sup> Interna do Serviço de Oncologia Médica, Hospital de Santa Maria (HSM) – Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN)/*Resident, Medical Oncology Unit, Hospital de Santa Maria (HSM), Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN)*

<sup>2</sup> Assistente Eventual de Pneumologia/*Future Pulmonology Consultant*

<sup>3</sup> Assistente Hospitalar Graduada de Pneumologia/*Consultant, Pulmonology Specialist*

<sup>4</sup> Chefe de Serviço de Pneumologia/*Head, Pulmonology Unit*

<sup>5</sup> Director de Serviço, Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa/*Unit Director, Professor, Medical School, Universidade de Lisboa*  
Serviço de Pneumologia I, HSM – CLHN, Lisboa

Centro onde o trabalho foi realizado/*Work undertaken at*  
Serviço de Pneumologia I  
Hospital de Santa Maria/Faculdade de Medicina de Lisboa  
Av. Prof. Egas Moniz  
1643-035 Lisboa

**Correspondência/Correspondence to**

Inês Vaz Luís  
Serviço de Oncologia Médica  
Hospital de Santa Maria/Faculdade de Medicina de Lisboa  
Av. Prof. Egas Moniz  
1643-035 Lisboa  
Telefone/*Telephone*: 21-7985257  
Telemóvel/*Mobile*: 91-9129631  
e-mail: inesvazluis@gmail.com

sia do pulmão e o diagnóstico síncrono ou metácrono de tumor primário com outra localização. Foi feito um estudo retrospectivo, referente ao período de 2000-2007, analisando-se os processos clínicos de doentes seguidos na Unidade de Pneumologia Oncológica do nosso hospital em que estavam referenciadas duas neoplasias. Dos doentes seguidos na Unidade (n=1046) no período referido, 4,2% (n=44) tinham evidência de duas neoplasias. A maioria (88,6%) dos doentes eram homens, com idade média elevada (70,1±10 anos). Oitenta e seis por cento (n=38) tinham hábitos tabágicos e 65,4% dos doentes com registo de história familiar de neoplasia (n=26) tinham história familiar relevante (n=17). A doença oncológica manifestou-se em primeiro lugar na próstata, cólon, cabeça e pescoço ou bexiga. O cancro do pulmão foi em geral a segunda neoplasia. O intervalo de tempo médio entre a primeira e a segunda neoplasia foi de 62,9±64,9 meses (max: 240, min: 0), sendo que geralmente a segunda neoplasia foi detectada em estágio avançado. A sobrevivência média foi de 8,6±8,24 meses (max: 32; min: 1), permanecendo vivos quatro doentes.

Os presentes dados levam-nos a sugerir vigilância clínica prolongada em doentes com diagnóstico prévio de cancro. Sugerimos um algoritmo que possibilite vigiar melhor estes doentes e estudo prospectivo para verificar se existem marcadores moleculares nesta população.

**Rev Port Pneumol 2010; XVI (3): 391-405**

**Palavras-chave:** Neoplasias múltiplas, neoplasia metácrona, neoplasia síncrona, neoplasia do pulmão, vigilância.

We analysed records of patients from the Department of Lung Oncology of our hospital from 2000 to 2007 who were identified as having two or more tumours. We found 4.2% (n=44) multiple cancers among the registered cases (n=1046), 88.6% males, (high) mean age 70.1±10 years old. About 86% (n=38) of the patients were smokers or ex-smokers. From the patients with record of family history, 65.4% (n=17) had relevant family history of cancer. The majority of the first malignancy diagnosed was prostate, colon, head and neck and bladder.

Lung cancer was essentially the second malignancy. The mean time lag between the two diagnoses was 62.9±64.9 months (max. 240, min. 0), with the second cancer usually detected at an advanced stage. The mean survival of patients who had a second primary lung cancer was 8.6±8.24 months (max. 32, min. 1), with four patients still surviving.

Our results suggest that extended follow-up is needed in these patients, using screening strategies which follow international recommendations, and with control of carcinogenic risk factors such as smoking. We suggest a tailored risk algorithm and a further study to assess if there are particular molecular markers in these patients.

**Rev Port Pneumol 2010; XVI (3): 391-405**

**Key-words:** Multiple cancers, metachronous cancer, synchronous cancer, lung cancer, follow-up.

### Introdução

O cancro do pulmão apresenta, actualmente, na União Europeia, uma incidência anual de 52,5/100 000 (82,5/100 000 no sexo masculino e 23,9/100 000 no sexo feminino) e uma

### Introduction

Lung cancer has a current annual European Union rate of 52.5/100 000 (82.5/100 000 in males and 23.9/100 000 in females), an annual mortality rate of 48.7/100 000 (77.0

mortalidade anual de 48,7/100 000 (77,0 no sexo masculino e 22,3 no sexo feminino), sendo a principal causa de morte por cancro<sup>1-2</sup>.

É sabido que o número de sobreviventes de vários tipos de cancro nos Estados Unidos da América triplicou desde 1971, e está a crescer 2% ao ano<sup>3</sup>. No universo dos doentes com diagnóstico de neoplasia, a sobrevivência aos cinco anos é de 66%, enquanto nos doentes com cancro do pulmão é de 16%<sup>1-5</sup>. Propiciado por este facto, a incidência de segundas neoplasias, síncronas ou metácrônicas, tem vindo a aumentar nas últimas décadas, o que se correlaciona com factores genéticos do hospedeiro, com factores ambientais em relação com exposição a factores de risco, com a terapêutica oncológica da primeira neoplasia e com a interação de todos estes factores<sup>6-9</sup>. Neste domínio é interessante verificar que as segundas neoplasias são a primeira causa de morte entre algumas populações sobreviventes de cancro<sup>5</sup>.

Deste modo, o conhecimento das características da população que apresenta coexistência de neoplasias pode ser importante para o estabelecimento, no futuro, de programas especiais de *follow-up* para determinados subgrupos identificados como tendo risco acrescido.

Neste contexto, realizamos um estudo retrospectivo em que avaliamos as características de doentes com o diagnóstico de neoplasia do pulmão que tinham paralelamente outra neoplasia, concomitante ou não.

### Material e métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo, referente ao período de 2000-2007, no qual foram estudados 44 (4,2%) processos de um universo 1046 doentes da Unidade de Pneumologia Oncológica do nosso hospital, que

in males and 22.3 in females), and is the leading form of cancer death<sup>1-2</sup>.

The number of cancer survivors in the USA has tripled since 1971, and is growing at a rate of 2% a year<sup>3</sup>. Survival at five years in patients diagnosed with cancer is 66%; 16% in lung cancer patients<sup>1-5</sup>.

In line with this, the rate of second cancers, synchronous or metachronous, has been increasing over the last few decades. This is related to genetic factors of the host, environmental factors connected to exposure to risk factors, oncologic treatment of the primary malignancy and the interplay of all these factors<sup>6-9</sup>. Here it is relevant to see if the second malignancies are the leading cause of death in some populations of cancer survivors<sup>5</sup>.

Accordingly, understanding the characteristics of the population with coexisting malignancies can be important in establishing future special follow-up programmes to determine subgroups identified as being at increased risk.

We performed a retrospective study evaluating characteristics of patients diagnosed with lung cancer who were identified as having a second malignancy, concomitant or not.

### Material and methods

We performed a retrospective study from 2000-2007, scrutinising 44 (4.2%) of the clinical files of the 1046 Medical Oncology Unit patients from our hospital who had been identified as having at least two malignancies.

We studied demographic characteristics, smoking habits, relevant oncological family history, location of first and second tumour,

foram identificados como tendo pelo menos duas neoplasias.

Nesta população avaliaram-se características demográficas, hábitos tabágicos, antecedentes familiares de relevância oncológica, localização da primeira e segunda neoplasias, histologia, estágio, terapêutica e sobrevivência.

As variáveis foram analisadas tendo-se utilizado métodos de estatística descritiva, nomeadamente tabelas de frequência e média, desvio-padrão, máximos (máx) e mínimos (mín) para variáveis contínuas.

## Resultados

### População

No período estudado avaliaram-se 44 doentes que corresponderam a 4,2 % do total dos registos da unidade no período referido (n=1046). Oitenta e nove por cento (n=39) eram homens e 11% (n=5) mulheres. A idade média da população foi de 70,1±10 anos (máx: 85 anos; mín: 47anos) – Quadro I.

Na população estudada, 86,3% (n=38) eram fumadores ou ex-fumadores, sendo todas as doentes do sexo feminino não fumadoras (Quadro II). Nos doentes com hábitos tabágicos, 42,1%

histology, staging, treatment and survival.

We analysed the variables using descriptive statistics, particularly frequencies, means, standard deviation and maximums (max) and minimums (min) for the continuous variables.

## Results

### Population

Over the study period we studied 44 patients, 4.2% of all records from our Unit for the period in question (n=1046). Eighty nine percent (n=39) were male and 11% (n=5) female, mean age 70.1±10 years old (max: 85 years, min: 47 years) (Table I).

We found 86.3% (n=38) of this population were smokers or ex-smokers, with all female patients non-smokers (Table II). Of the patient-smokers, 42.1% (n=16) were current smokers with mean pack/years 66±29.5 (max: 150, min: 20). In 40.9% (n=18) of patients there was no record of family history, and 65.4% (n=17) of those whose history was available had a relevant family history of malignancy.

Quadro I – Sexo e idade da população estudada

	n	Idade média± DP
H	39	69 ± 10,1
M	5	69,6± 10,0
Total	44	70,1 ± 10,0

(H-Homens; M-Mulheres)

Quadro II – Hábitos tabágicos (n=44)

	n (%)
Fumadores	16 ( 35,6%)
Ex-fumadores	22 ( 48,9%)
Não fumadores	7 ( 15,6%)

Table I – Study population gender and age

	n	Mean age± SD
M	39	69±10.1
F	5	69.6±10.0
Total	44	70.1±10.0

(M-Male; F-Female)

Table II – Smoking habits (n=44)

	n (%)
Smokers	16 (35.6%)
Ex-Smokers	22 (48.9%)
Non-Smokers	7 (15.6%)

(n=16) eram fumadores activos, a carga tabágica média foi de  $66 \pm 29,5$  UMA (máx: 150, mín: 20). Em 40,9% (n=18) dos doentes não havia registo de história familiar e, naqueles em que tal ocorria, verificou-se que 65,4% (n=17) tinham história familiar de neoplasia relevante.

### Primeira neoplasia

No sexo masculino, a doença oncológica manifestou-se em primeiro lugar como neoplasia da próstata (27%; n=11), do cólon (14%; n=6), da laringe (14%; n=6) e da bexiga (9%; n=4) – Fig. 1.

No sexo feminino (n=5), duas doentes tinham neoplasia do útero, uma neoplasia da mama, uma neoplasia do ovário e outra leucemia linfocítica crónica.

O grupo histológico das primeiras neoplasias distribuía-se de acordo com a Fig. 2, sendo que eram essencialmente neoplasias epiteliais (93% de carcinomas).

### First malignancy

In males the cancer first manifested as cancer of the prostate (27%, n=11), colon (14%, n=6), larynx (14%, n=6) and bladder (9%, n=4) (Fig. 1).

In females (n=5), two patients had cancer of the uterus, one breast cancer, one ovarian cancer and the other chronic lymphocytic leukaemia. Fig. 2 shows the histological distribution of the first malignancies. They were in the main epithelial malignancies (93% of the tumours).

In terms of treatment, 56.8% (n=25) underwent surgery, 40.1% (n=18) radiotherapy (RT), with the exact doses and fields of irradiation unknown, although 55.6% (n=10) had exposure of the organ with secondary malignancy to radiation, 18.2% (n=8) underwent chemotherapy (QT) and 18.2% (n=8) other treatments, particularly hormone therapy for prostate or breast cancer or chemoembolization of the liver.

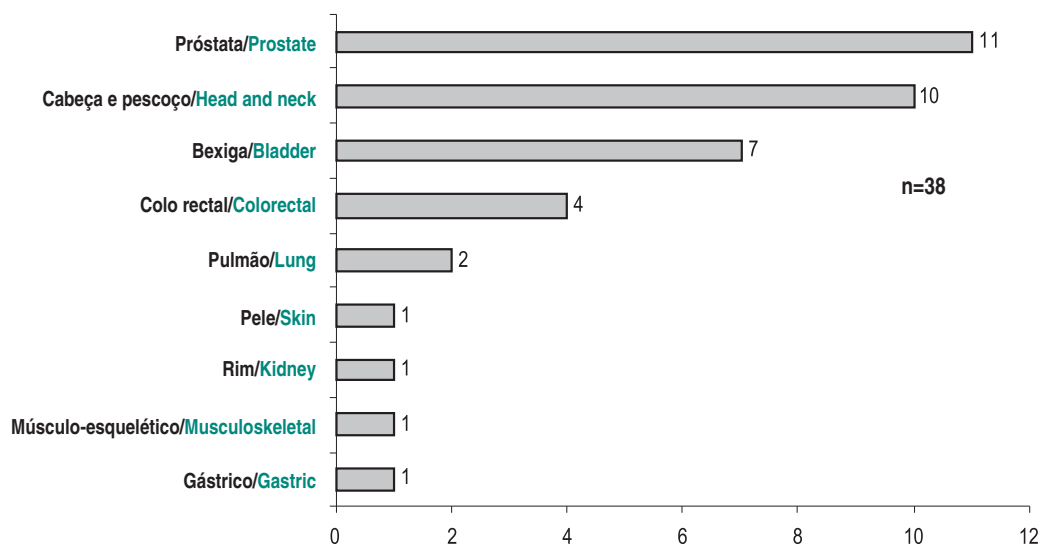


Fig. 1 – Localização da primeira neoplasia no sexo masculino

Fig. 1 – Location of the primary malignancy in males

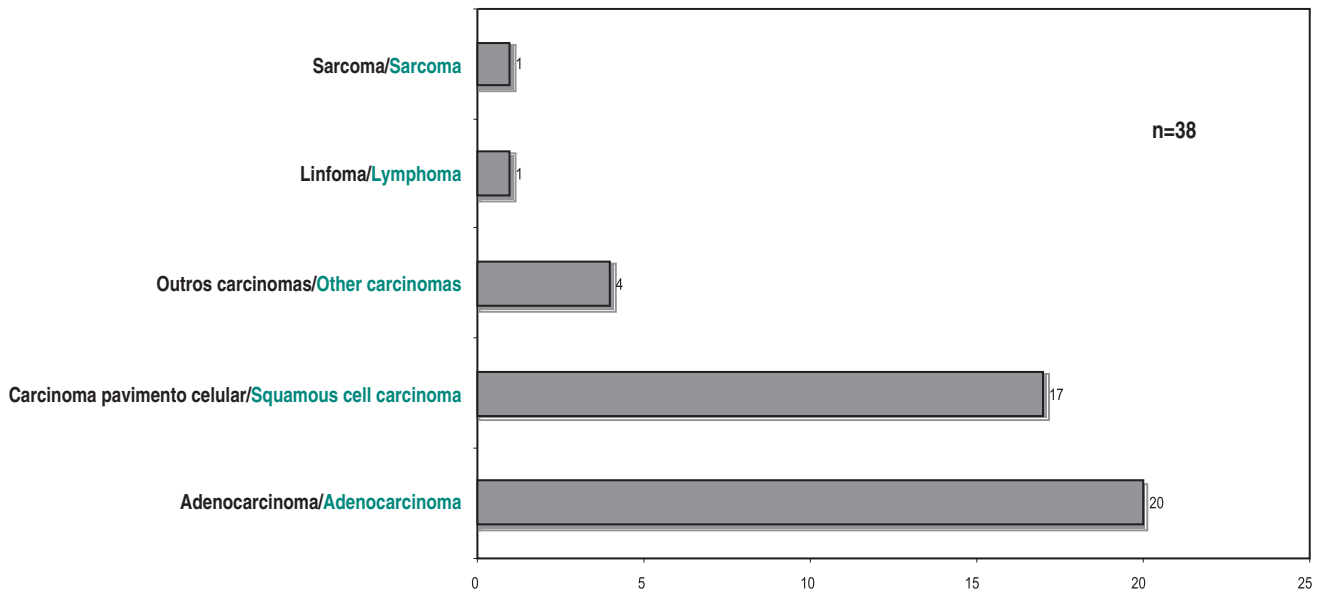


Fig. 2 – Histologia da primeira neoplasia

Fig. 2 – Primary malignancy histology

No que diz respeito à terapêutica efectuada, verificou-se que 56,8% (n=25) fizeram cirurgia, 40,1% (n=18) radioterapia (RT), desconhecendo-se doses e campos exactos de irradiação; no entanto, 55,6% (n=10) tiveram exposição do órgão da segunda neoplasia a radiação; 18,2% (n=8) fizeram quimioterapia (QT) e 18,2% (n=8) outras terapêuticas, nomeadamente hormonoterapia na neoplasia da próstata ou da mama ou quimioembolização no carcinoma hepatocelular.

### Segundas neoplasias

O intervalo de tempo médio entre a primeira e a segunda neoplasia foi de 61,0±64,9 meses (máx: 240 meses, mín: 0 meses), havendo registo de oito neoplasias síncronas. No grupo de doentes estudado, o cancro do pulmão foi em geral a segunda neoplasia (97,7%, n=43).

### Second malignancies

Mean time lag between the first and second malignancy was 61.0±64.9 months (max: 240, min: 0 months), with eight synchronous malignancies recorded. In the patient group studied, lung cancer was in the main the second malignancy (97.7%, n=43). Ninety five percent (n=42) were non-small cell lung cancers (Fig. 3).

The majority (82%, n=36) of patients were diagnosed with a second malignancy at an advanced stages of the disease, stage IIIB/IV (Fig. 4).

In terms of treatment of the second malignancy, curative treatment was performed in 25% (n=11) of patients, with the rest undergoing palliative treatment. Three (27.3%) of the patients treated with curative therapy underwent surgery only. Three (27.3%) underwent combined treatment (surgery + complementary therapy). One



Noventa e cinco por cento (n=42) eram carcinomas do pulmão de não pequenas células (Fig. 3).

A maioria (82%, n=36) dos doentes tinham o diagnóstico de segunda neoplasia em estádios avançados da doença – estágio IIIB/IV– Fig 4. No que diz respeito à terapêutica da segunda neoplasia, foi realizada terapêutica com intenção curativa em 25% (n=11) dos doentes, sendo que para os restantes foi elaborado um plano de tratamento com intenção paliativa. Dos doentes tratados com intuições curativas, três (27,3%) foram submetidos apenas a cirurgia, três (27,3%) realizaram terapêutica combinada (cirurgia + terapêutica complementar) e um fez RT torácica e quatro (36,4%) quimiorradioterapia.

Dos restantes 33 doentes tratados com intuições paliativos, 14 (42,4%) apenas foram elegíveis para terapêutica de suporte (incluindo RT torácica paliativa, RT óssea e

underwent thoracic RT and four (36.4%) chemoradiotherapy.

Only 14 (42.4%) of the remaining 33 patients who underwent palliative treatment were suitable for support therapy (including palliative thoracic RT, bone and cranioencephalic RT). The remaining 19 patients underwent QT, the majority on combined platin-based regimens.

Of the data on survival we had available, we highlight that four patients are still surviving. Two are female, non-smokers, one with breast cancer and one with ovarian cancer, with time following diagnosis of the second malignancy over three years, with no evidence of relapse and under no current anti-cancer treatment. The other two remaining survivors are males, smokers, one diagnosed with cancer of the colon and the other with prostate cancer with recent diagnosis of lung cancer.

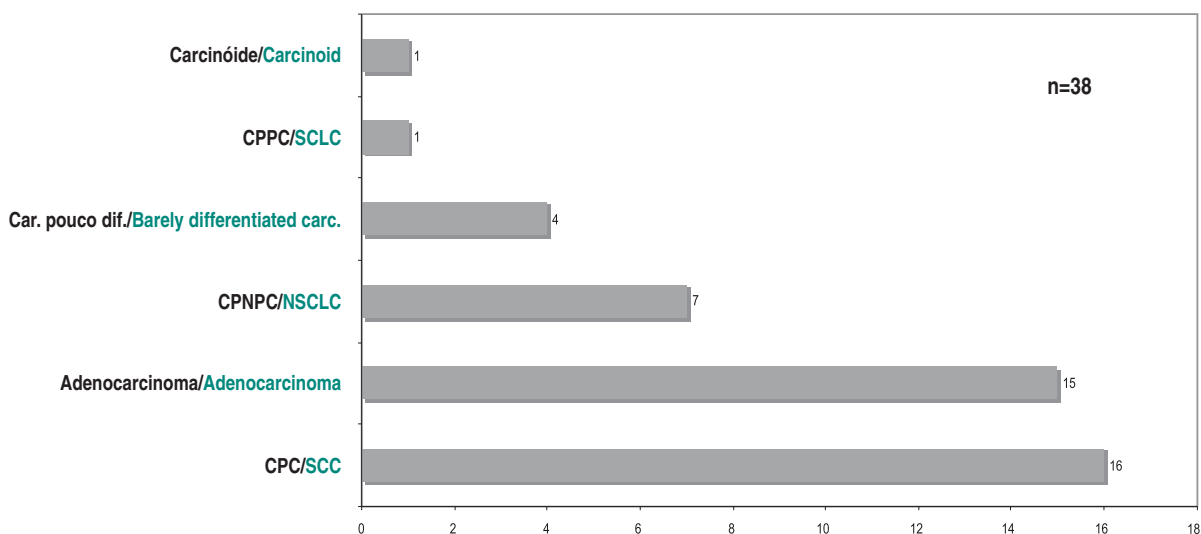


Fig. 3 – Tipo histológico da segunda neoplasia (CPC– carcinoma pavimentocelular; CPNPC– carcinoma pulmonar de não pequenas células; CPPC– carcinoma pulmão de pequenas células ; Carc– carcinoma; dif– diferenciado)

Fig. 3 – Second malignancy histology (SCC– squamous cell carcinoma; NSCLC– non-small cell lung cancer; SCLC– small-cell lung cancer; carc– carcinoma; dif– differentiated)

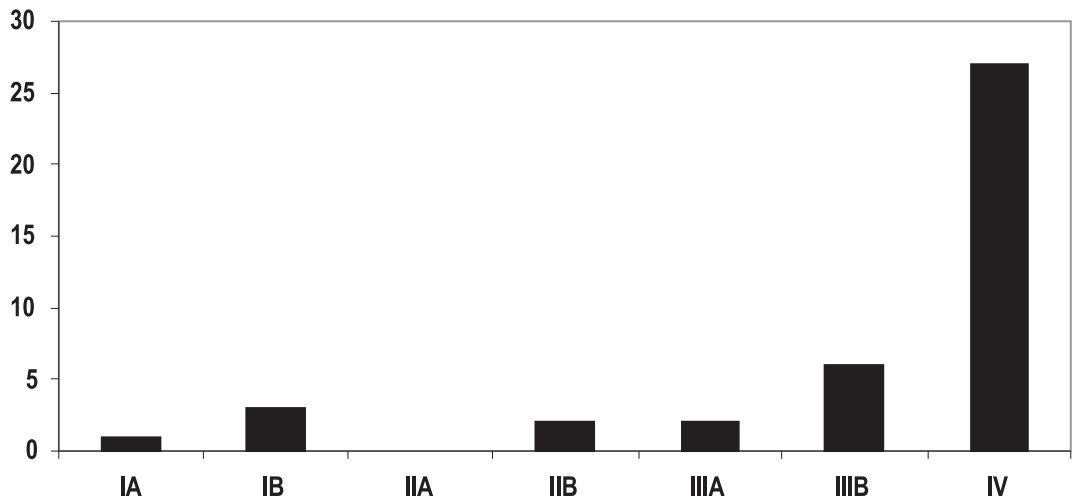


Fig. 4 – Distribuição da segunda neoplasia por estágio (TNM)

Fig. 4 – Second malignancy distribution by staging (TNM)

cranioencefálica); os restantes 19 fizeram quimioterapia, na maioria dos casos usando regimes combinados com platinos.

Dos dados de sobrevivência de que dispomos, salienta-se que quatro doentes permanecem vivos, sendo duas do sexo feminino, não fumadoras, uma com neoplasia da mama e outra com neoplasia do ovário anteriores, com tempo após o diagnóstico da segunda neoplasia superior a três anos, sem evidência de recidiva e sem terapêutica antineoplásica actual, e dois são doentes do sexo masculino, fumadores, um com o diagnóstico de neoplasia do cólon e outro da próstata com diagnóstico recente de neoplasia do pulmão.

Nos restantes, a sobrevivência média foi de  $8,6 \pm 8,24$  meses (máx: 32, mín: 1); o doente com sobrevivência máxima (32 meses) apresentava 85 anos, era ex-fumador e tinha um carcinoma do pulmão de não pequena células, estágio IB submetido a RT, tendo história de neoplasia do cólon operada há quatro anos.

Mean survival in the remaining patients was  $8.6 \pm 8.24$  months (max: 32, min: 1). The patient with the longest survival (32 months) was 85 years old, an ex-smoker with non-small cell lung cancer, stage IB, who underwent RT and with a history of cancer of the colon for which he had undergone surgery four years earlier.

In the two patients whose primary malignancy was pulmonary (adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in turn) the second malignancies (squamous cell carcinoma of the larynx and small-cell lung cancer) onset after an interval of over nine years, both presenting in advanced stages, with survival of one and seven months, respectively.

### Discussion/Conclusions

Lung cancer is one of the leading forms of cancer and the leading cause of cancer death worldwide<sup>1-2</sup>.



Nos dois doentes em que a neoplasia primária foi pulmonar (respectivamente, um adenocarcinoma e um carcinoma pavimentocelular), as segundas neoplasias (um carcinoma pavimentocelular da laringe e um carcinoma do pulmão de pequenas células) apareceram após um intervalo superior a nove anos, apresentando-se ambas em estágio avançado; a sobrevivência foi de um e sete meses, respectivamente.

### Discussão/Conclusões

A cancro do pulmão é uma das neoplasias mais frequentes, sendo a principal causa de morte oncológica no mundo<sup>1,2</sup>.

Sabendo-se que a incidência de neoplasias coexistentes tem aumentado nas últimas décadas, o presente estudo pretendeu caracterizar a população de doentes com neoplasia de pulmão diagnosticada na nossa unidade que apresentaram em alguma altura da sua vida outra neoplasia<sup>2,3</sup>.

No período estudado, constatámos que 4,2% dos doentes tinham neoplasias múltiplas, valor coincidente com o de outras séries (0,8 -5,2 %) <sup>6,7,10</sup>.

A população analisada tinha uma média de idade elevada (70 anos) e uma alta percentagem de homens (88,6%, n=39), valor de magnitude semelhante à de estudos epidemiológicos de cancro do pulmão em Portugal, o que se correlaciona com o facto de os homens ainda estarem mais expostos ao factor de risco principal, no âmbito do cancro do pulmão, que é o tabaco<sup>11</sup>.

Na população geral, cerca de 85% dos doentes com neoplasia do pulmão têm hábitos tabágicos, sendo este também um factor de risco para o aparecimento de segundas neoplasias<sup>1,12</sup>. Na presente série, 86,3% dos doentes apresentavam hábitos tabágicos com carga tabágica

Knowing that the rate of concomitant cancers has been increasing over the last few decades, we aimed to evaluate the characteristics of patients diagnosed with lung cancer at our Unit who were identified as having a second malignancy<sup>2,3</sup>. Over the period studied we found that 4.2% of patients had multiple cancers; a rate seen in other series (0.8 -5.2%)<sup>6,7,10</sup>.

The study population had a high mean age (70 years) and a high percentage of males (88.6%, n=39), similar to that seen in other epidemiological studies of lung cancer in Portugal, a fact correlated to males being more exposed to the leading lung cancer risk factor: smoking<sup>11</sup>.

In the population at large, around 85% of patients with lung cancer are smokers. This is also a risk factor for second malignancies<sup>1,12</sup>. In our series 86.3% of patients were heavy smokers. Interestingly, none of the female patients were smokers, although the rate of smoking in the female population is around 47%. This divergence may be explained by the limited number of female patients in the sample<sup>13</sup>.

Control of smoking, as a preventable cause of cancer, is clearly a priority in the prevention of lung cancer and other malignancies<sup>14,15</sup>.

Globally speaking, the rate of lung cancer has begun to drop over the last few decades, due to decreased smoking habits which are a result of a series of anti-smoking campaigns and smoking cessation clinics<sup>15</sup>. That said, we saw that the rate of smoking in our study population was still high and this is even more meaningful if we consider that 42.1% (n=16) of the smokers still smoked, despite being diagnosed with cancer. This fact highlights the need for increased smok-

média elevada. Curiosamente, nenhuma das mulheres do estudo tinha hábitos tabágicos; no entanto, na população feminina global este valor é da ordem dos 47%, podendo esta divergência ser justificada pelo número limitado de doentes do sexo feminino nesta amostra<sup>13</sup>. O controlo do tabagismo, como causa de cancro prevenível, é claramente uma prioridade na prevenção do cancro do pulmão e de outras neoplasias malignas<sup>14,15</sup>. Em termos globais, a incidência da neoplasia do pulmão começou a decrescer nas últimas décadas, devido à diminuição dos hábitos tabágicos, relacionada com múltiplas campanhas antitabágicas e consultas de desabituacão tabágica<sup>15</sup>. No entanto, verificamos que a percentagem de hábitos tabágicos na população analisada se mantém muito elevada, sendo ainda mais significativa se verificarmos que, dentro do universo de doentes com hábitos tabágicos, 42,1% (n=16) mantinham-se fumadores activos, apesar de um diagnóstico prévio de cancro. Este facto salienta a necessidade, na população em geral, e em especial na subpopulação com diagnóstico prévio de neoplasia, de implementação de medidas de cessação tabágica, com o objectivo primário de prevenção do cancro. Outro facto a realçar na presente série foi a grande percentagem de doentes com história familiar de neoplasia (65,4%, n=17). Seria importante analisar, em estudo posterior, se alguns destes doentes teriam síndromas de susceptibilidade familiar para neoplasia, ou algum marcador molecular e/ou genético que lhes confira susceptibilidade aumentada para virem a sofrer de cancro. Como foi referido, as segundas neoplasias podem estar relacionadas com sequelas do tratamento da primeira neoplasia, nomeadamente com a radioterapia ou a quimioterapia<sup>6</sup>.

ing cessation measures in the population at large and particularly in the subpopulation diagnosed with cancer, aimed primarily at preventing cancer.

Another fact to highlight in our series was the large percentage of patients with a family history of cancer (65.4%, n=17). It would be relevant to analyse in a later study if any of these patients had family susceptibility syndromes to cancer, or any molecular and/or genetic marker making them more susceptible to cancer.

As abovementioned, secondary malignancies may be related to treatment sequelae of the first malignancy, particularly RT or QT<sup>6</sup>. Lung cancer, our most prevalent second malignancy, has an estimated risk associated with RT (relative risk of 1Gy to 1.0-2.0/year and excessive risk  $\times 10^4$  person/year/Gy 0-4.6)<sup>8,9,16</sup>.

Eighteen of the patients in our series underwent RT for the primary malignancy and ten had exposure of the organ with secondary malignancy to radiation. We can thus speculate on the correlation between the earlier treatment and the second cancer.

While eighteen percent (n=8) of the patients underwent QT, it was not possible to undertake any kind of analysis on this point due to the scarcity of information on the regimens used.

The malignant disease first manifested in locations with a high global rate of tumour, such as colorectal and prostate cancer and in locations with risk factors similar to those of lung cancer, such as cancer of the head and neck or the bladder, which are associated with smoking<sup>1,2,9</sup>. We found that diagnosis of the second tumour was in general made when the disease was at an advanced stage, with short survival after the second diagno-

O cancro do pulmão, que foi primordialmente a nossa segunda neoplasia, tem risco estimado associado a radioterapia (risco relativo a 1Gy de 1,0-2,0/ano e risco excessivo  $\times 10^4$  pessoa/ano/Gy 0-4,6)<sup>8,9,16</sup>.

Nesta série, 18 doentes fizeram RT para a primeira neoplasia, sendo que dez tiveram exposição do órgão da segunda neoplasia, podendo-se especular relativamente à relação entre tratamento anterior e o segundo cancro.

Dezoito por cento (n=8) dos doentes fizeram quimioterapia; contudo, não é possível fazer qualquer tipo de análise neste ponto, dada a ausência de informação relativamente aos esquemas utilizados.

No que diz respeito à localização da doença oncológica, esta manifestou-se em primeiro lugar em locais cuja incidência global de neoplasia é elevada, como a neoplasia colorrectal e a neoplasia da próstata, e em localizações com factores de risco semelhantes aos do cancro do pulmão, como as neoplasias da cabeça e pescoço ou da bexiga, que estão associadas ao tabaco<sup>1-2,9</sup>. Verificou-se que o diagnóstico da segunda neoplasia foi em geral feito em estágio avançado da doença, com sobrevivência curta após segundo diagnóstico. Este facto provavelmente correlaciona-se com a constatação de que a segunda neoplasia apareceu após um intervalo longo livre de doença ( $62,9 \pm 64,9$  meses; máx: 240 meses), quando a vigilância era menos apertada.

Deste modo, defendemos que se deve ter especial atenção ao rastreio de neoplasias frequentes e com factores de risco semelhantes em doentes com história prévia de doença maligna, mantendo-se um seguimento prolongado.

Apesar de a população analisada ser muito heterogénea, o que nos coloca dificuldades na obtenção de conclusões, este trabalho

mostra que este facto provavelmente está ligado ao segundo tumor aparecendo após um longo intervalo livre de doença ( $62,9 \pm 64,9$  meses, máx: 240 meses), quando o acompanhamento era menos próximo.

Assim, sentimos que deve ser dada especial atenção ao rastreio frequente de tumores e com factores de risco semelhantes em doentes com história prévia de doenças malignas, e que estes doentes devem ter um acompanhamento prolongado.

Embora a nossa população fosse muito heterogénea, o que tornou difícil tirar conclusões, este estudo permitiu-nos especular, como outros autores, que a incidência de metacronos ou sincronos tumores aumenta com a idade e está relacionada com factores de risco tradicionais envolvidos na patogénese do cancro, como o fumo e o tratamento da primeira neoplasia<sup>5,6</sup>.

Assim, sentimos que deve ser dada especial atenção ao rastreio frequente de tumores e com factores de risco semelhantes em doentes com história prévia de doenças malignas, e que estes doentes devem ter um acompanhamento prolongado. É útil construir um algoritmo de risco personalizado que nos permita monitorizar estes doentes mais eficazmente. Um exemplo sugerido é:

- Monitorizar a primeira neoplasia maligna em linha com as diretrizes
- Instituir um estilo de vida saudável, incluindo dieta e exercício
- Gestão dos factores de risco:
  - Cessação do fumo
  - Evitar o álcool
  - Prevenção da obesidade
- Rastreio em linha com as diretrizes internacionais:

permite-nos especular, de acordo com outros autores, que a incidência de neoplasias síncronas ou metácrônicas aumenta com a idade e correlaciona-se com factores de risco tradicionalmente implicados na patogénese do cancro, como o tabaco e como o tratamento da primeira neoplasia<sup>5,6</sup>.

Deste modo, em doentes com diagnóstico prévio de cancro, parece-nos essencial:

- Manter vigilância e seguimento clínico apertado e prolongado;
- Identificar em cada doente factores de risco para cada neoplasia e tomar medidas preventivas.

Assim, seria oportuno construir um algoritmo de risco personalizado que nos possibilitasse vigiar melhor estes doentes. Um exemplo de proposta seria:

- Fazer vigilância do tumor primário de acordo com o recomendado;
- Implementar hábitos saudáveis, ex: dieta, exercício físico
- Controlo de factores de risco:
  - Cessação tabágica
  - Cessação de hábitos alcoólicos
  - Evitar a obesidade
- Rastreiamentos de acordo com as normas internacionais:
  - *Cancro do colo do útero*: se doente sexualmente activa, citologia anual, até três resultados negativos, e depois cada dois ou três anos;
  - *Cancro da mama*: primeira mamografia entre 30-40 anos e depois cada um ou dois anos até esperança de vida ser inferior a 10 anos;
  - *Cancro da próstata*: na raça negra, desde os 40-45 anos, e na raça caucasiana

- *Cancer of the uterus*: an annual smear test for sexually active patients until three negative results are obtained and every two-three years thereafter;
- *Breast cancer*: first mammography at 30-40 years and every one-two years thereafter until patient has an expected less than ten years to live;
- *Prostate cancer*: in blacks after 40-45 years and Caucasians after 50 years, using PSA as an annual digital exam until patient has an expected less than ten years to live;
- *Lung cancer*: include in investigational screening protocols;
- *Cancer of the liver*: If chronic liver disease with high risk of cancer of the liver, perform echography of the liver, possibly with biannual alpha-fetoprotein.
- *Colorectal cancer*:
  - If standard risk, begin screening at 50 years old, for instance with colonoscopy every 10 years;
  - If there is a personal history of adenomatous polyp, monitor in line with colonoscopy findings;
  - If there is a family history:
    - FAP (familial adenomatous polyposis) or HNPCC (hereditary non-polyposis colorectal cancer): intensive screening, genetic testing advised;
    - Colorectal cancer or adenoma in a close family member aged less than 60 years old or two close family members: begin monitoring at 40 years old or ten years earlier in relation to the age at which diagnosis is made in the family member

- a partir dos 50 anos utilizando PSA com exame digital anual, até esperança de vida ser inferior a 10 anos;
- *Cancro do pulmão*: incluir em protocolos de rastreio investigacionais;
  - *Carcinoma hepatocelular*: se doença hepática crónica com risco elevado de carcinoma hepatocelular realizar ecografia hepática, eventualmente com alfafetoproteína bianualmente.
  - *Cancro do colo-rectal (CCR)*:
    - Se risco *standard*, iniciar rastreio aos 50 anos, por exemplo com colonoscopia cada 10 anos;
    - Se história pessoal de pólipos adenomatosos, fazer vigilância de acordo com achados com colonoscopia;
    - Se história familiar:
      - PAF (polipose adenomatosa familiar) ou HNPCC (cancro colorrectal não polipósico hereditário): rastreio intensivo, aconselhamento e teste genético;
      - CCR ou adenoma em um familiar directo com menos de 60 anos ou dois familiares directos: iniciar vigilância aos 40 anos ou com 10 anos menos em relação à idade em que ocorreu o diagnóstico no familiar com aquela patologia;
      - Se síndrome de susceptibilidade identificada, vigiar de acordo com o recomendado.

Ter especial atenção ao risco particular de segundas neoplasias inerente aos regimes de quimioterapia e campos de irradiação realizados no tratamento da primeira neoplasia e monitorizar apertadamente sinais de alarme. Em alguns casos, antecipar os rastreios referidos, como em doentes com linfoma de

- with that pathology;
- If susceptibility syndrome is identified, monitor in line with recommendations.

Pay special attention to the particular risk of second tumours inherent in chemotherapy regimens and fields of irradiation performed to treat the primary malignancies and closely monitor alarm signals. In some cases bring the abovementioned screenings forward, as in patients with Hodgkin's lymphoma undergoing thoracic RT. These should undergo mammography screening five-eight years after undergoing RT<sup>5,16,23</sup>.

As the rate of patients with multiple tumours is increasing, a fact directly related to the ever-increasing number of cancer survivors, and as secondary tumours can be the result of environmental risk factors, sequelae of earlier treatment, characteristics of the host and the interplay of both, it is vital to identify patients with diagnosed malignancy at increased risk of a second tumour. There are international guidelines to follow inclusively here<sup>3-9,6</sup>.

Thus molecular and genetic characterisation of this group of patients is important to identify any mutations which could predispose them towards multiple tumours.



Hodgkin submetidos a radioterapia torácica, em que se deverá iniciar rastreio com mamografias, cinco a oito anos após aquela terapêutica<sup>5-16-23</sup>.

Dado que a incidência de doentes com neoplasias múltiplas está a aumentar, o que tem relação directa com o número cada vez maior de sobreviventes de cancro, e uma vez que as segundas neoplasias poderão ser consequência de factores de risco ambientais, sequelas de tratamentos anteriores, características do hospedeiro e interações entre ambos, é essencial que se identifiquem os doentes com diagnóstico de neoplasia em risco acrescido de uma segunda doença oncológica, havendo inclusivamente, neste âmbito, recomendações internacionais<sup>3-9, 6</sup>.

Neste sentido, seria importante a caracterização do ponto de vista molecular e genético deste grupo de doentes, nomeadamente a tentativa de identificação de mutações que eventualmente os possam predispor para a existência de neoplasias múltiplas.

### Bibliografia/Bibliography

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18:581-592.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al.* Cancer statistics, 2008. *J Clin Oncol* 2008; 26(2):71-96.
3. Ries L, Eisner M, Kosary C, *et al.* SEER Cancer statistics review, 1975-2003. Bethesda: National Cancer Institute, 2006.
4. Cancer survivors: living longer, and now better. *Lancet* 2004; 364(9452):2153-2154.
5. Ng AK, Bernardo MP, Weller E, *et al.* Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J Clin Oncol* 2002; 20(8):2101-2108
6. Liu YY, Chen YM, Yen SH, Tsai CM, Perng RP. Multiple primary malignancies involving lung cancer-clinical characteristics and prognosis. *Lung Cancer* 2002; 35 (2):189-194.
7. Yi SZ, Zhang DC, Wang YG, Sun KL. Clinical features and prognosis of multiple primary tumors of lung combined with other organs--report of 281 cases. *Ai Zheng* 2006; 25(6):731-735.
8. Travis LB. Therapy-associated solid tumors. *Acta Oncol* 2002; 41(4):323-333.
9. Travis LB. The epidemiology of second primary cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(11):2020-2026.
10. Ueno M, Muto T, Oya M, Ota H, Azekura K, Yamaguchi T. Multiple primary cancer: an experience at the cancer institute hospital with special reference to colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2003; 8(3):162-167.
11. Parente B, Queiroga H, Teixeira E, Sotto-Mayor R, *et al.* Epidemiological study of lung cancer in Portugal (2000/2002). *Rev Port Pneumol* 2007; 13(2):255-265.



12. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1976; 2:1525-1536.
13. Peto R. Smoking and death: the past 40 years and the next 40. *BMJ* 1994; 309:937-939.
14. International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 83. Lyon, France: IARC, 2004.
15. Ozols RF, Herbst RS, Colson JL, *et al.* Clinical cancer advances 2006: major research advances in cancer treatment, prevention and screening— a report from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2007; 21(1):146-162.
16. Travis LB, Rabkin CS, Brown LM, *et al.* Cancer survivorship-genetic susceptibility and second primary cancers: research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(1):15-25.
17. Recommendations on cancer screening in the European Union. Advisory Committee on Cancer Prevention. *Eur J Cancer* 2000; 36:1473-78.
18. American College of Obstetricians and Gynecologists. Primary and preventive care: Periodic assessments. ACOG Committee Opinion 246. Washington, DC: ACOG, 2000.
19. Walter, LC, Lewis, CL, Barton, MB. Screening for colorectal, breast, and cervical cancer in the elderly: a review of the evidence. *Am J Med* 2005; 118:1078-1086.
20. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer. [www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/colorectal.colorr.htm](http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/colorectal.colorr.htm).
21. Yau, G, Lock, M, Rodrigues, G. Systematic review of baseline low-dose CT lung cancer screening. *Lung Cancer* 2007; 58:161-170.
22. US Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: recommendations and rationale. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD 2003. Available at: [www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/cervcan/cervcanrr.pdf](http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/cervcan/cervcanrr.pdf).
23. Recommendations on cancer screening in the European Union. Advisory Committee on Cancer Prevention. *Eur J Cancer* 2000; 36:1473-1478.