

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA



“SEGUNDOS PRIMARIOS: EXPERIENCIA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA”.

TESIS DE POST-GRADO

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN

ONCOLOGIA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. ALMA ROSA LOPEZ MARISCAL

MEXICO. D.F FEBRERO 2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Juan Labardini Méndez

Director de Docencia de INCan

Dr. José Luis Aguilar Ponce

Subdirector de Enseñanza de INCan

Dr. Juan W. Zinser Sierra

Subdirector Depto. Medicina Interna

ASESORES:

Dr. José Luis Aguilar Ponce

Dr. Alejandro Mohar Betancourt

SEGUNDOS PRIMARIOS: EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA.

INTRODUCCION:

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. En Estados Unidos se considera que aproximadamente una tercera parte la población desarrollara cáncer en algún momento de su vida¹ y en México constituye la segunda causa de muerte, representado el 10% del total de defunciones del país². Además de la disminución en otras causas de mortalidad como las enfermedades cardiovasculares, la incidencia del cáncer ha aumentado debido al mayor número de personas de edad avanzada, al uso de escrutinio de los principales tipos de cáncer como mama, colorectal y próstata, lo que permite diagnósticos en estadios más tempranos y por lo tanto mejorar la supervivencia³.

Hoy por hoy en Estados Unidos, más del 50% de los pacientes con cáncer sobreviven por cinco o más años⁴ y ésta población es susceptible de desarrollar neoplasias adicionales con un riesgo del doble comparado con la población general⁵.

Billroth en 1889, fue el primero en reportar neoplasias múltiples, pero hasta 1932 Warren y Gates propusieron una definición de trabajo en la que se hacía énfasis en la diferencia histológica descartando además la posibilidad de metástasis⁶.

La publicación más importante hasta la fecha en relación a múltiples neoplasias primarias es de Boice y colaboradores del NCI (Instituto Nacional de Cancerología de Estados Unidos) y Storm y colaboradores en Dinamarca publicado como una Monografía en 1985, quienes examinaron sistemáticamente las asociaciones entre las principales neoplasias⁷.

Una segunda neoplasia primaria se define de acuerdo al Sistema de vigilancia epidemiológica de Estados Unidos (SEER) con los siguientes criterios: el segundo cáncer está en un sitio diferente al primario y tiene un tipo celular diferente o diferente tipo histológico⁸.

Sin embargo el Registro de tumores de Connecticut lo define como un nuevo diagnóstico de cáncer, a pesar del mismo diagnóstico histológico del previo, en el mismo órgano o en órgano par después de por lo menos 2 meses⁷.

Las variaciones de acuerdo al autor pueden tener un impacto estadístico ya que se pueden reportar mayor o menor cantidad de casos de acuerdo a los criterios empleados para su definición creando cierta controversia al respecto.

Por otro lado de acuerdo al tiempo de presentación se pueden clasificar en sincrónicos, es decir simultáneo o metacrónico que de acuerdo al autor puede ser desde 2 a más de 6 meses después del diagnóstico.

No existe una clasificación definida pero en términos generales los podemos agrupar en aquellos asociados a susceptibilidad genética, al tratamiento, a cancerización de campo o a la combinación de varios de estos factores y a la casualidad cuando no los podemos agrupar en ninguno de ellos.

Los síndromes de susceptibilidad hereditaria corresponden al 1-2% de todos los cánceres y la expresión fenotípica de los mismo depende de la interacción de genes modificadores o agentes exógenos y factores de riesgo de estilo de vida⁹.

Los síndromes más importantes son Retinoblastoma, poliposis adenomatosa familiar, Lynch I, Lynch II, Li-Fraumeni, Beckwith-Wiedemann, Neoplasia endócrina múltiple tipo II, Ataxia telangiectasia, síndrome de Gorlin, Mama Ovario hereditario, Mama hereditario¹⁰. Cada uno de los cuáles se asocia a diferentes alteraciones genéticas y a un espectro diferente de neoplasias.

Por otro lado en cuanto a los segundos primarios asociados a Quimioterapia, se sabe que los agentes alquilantes, cuyo mecanismo de acción es formar enlaces covalentes con las bases de ADN (ácido desoxirribonucleico) se asocian con síndrome mielodisplásico y a leucemias aguda no linfoblásticas, como LAM M6 y M7, con una incidencia que va del 1 al 20% y un periodo de latencia de 5 o 7 años posterior al tratamiento.

La Ciclofosfamida por otro lado se asocia a cáncer de vejiga con un riesgo relativo de 6.8. Otro tipo de agente citotóxico asociado a segundos primarios son las Etoposidoxinas que también se asocian a síndrome mielodisplásico y a LAM M4 y M5, Leucemia aguda linfoblástica y Leucemia granulocítica crónica con una incidencia de 2 al 12% en un periodo de latencia de aproximadamente 2 años.

Los antimetabolitos como la Hidroxiurea se han asociado a Leucemia aguda mielocítica con riesgo relativo de 3.5 y los antibióticos citotóxicos al Tumor de Wilms y a Leucemia aguda mielocítica.^{11, 12, 13, 14.}

La Radioterapia se ha relacionado a segundas neoplasias de acuerdo al campo radiado, dosis, tiempo de evolución y tipo de radiaciones. La Enfermedad de Hodgkin se asocia a cáncer de mama, pulmón, sarcomas de partes blandas y de hueso y probablemente a cáncer de tiroides y leucemias.

El cáncer de testículo se ha relacionado con tumores del tracto gastrointestinal en particular estómago, páncreas, retroperitoneo, vejiga y probablemente Leucemia aguda mielocítica.

El Sarcoma de Ewing se asocia a sarcomas óseos y a leucemia agudas, el Retinoblastoma a sarcomas óseos y de partes blandas, y el cáncer de mama a cáncer de pulmón, mama contralateral, leucemias y probablemente a cáncer de esófago, tiroides, sarcomas de partes blandas y de hueso.

Los Sarcomas son los segundos primarios más frecuentes y habitualmente se localizan dentro del campo de radiación con un periodo de latencia promedio de 20 años y una incidencia variable de aproximadamente 10%.^{6, 13, 15}

En cuanto a la cancerización de campo, se sabe que consiste en cambios epiteliales multifocales como hiperplasia, hiperqueratinización, fibrosis, atrofia y cáncer epidermoide In Situ en áreas expuestas a los mismos estímulos, en particular el tracto aerodigestivo superior, pulmón y tracto urogenital. La incidencia registrada va del 5 al 40% y se ha reportado que el tabaquismo incrementa el riesgo de una segunda neoplasia alrededor de 4 veces.^{16, 17}

OBJETIVO:

Identificar el perfil clínico, demográfico y epidemiológico de los segundos primarios observados durante un periodo de ocho años en el Instituto Nacional de Cancerología.

MATERIAL Y METODOS:

El estudio fue de tipo retrospectivo, observacional y descriptivo. El universo de trabajo consistió en pacientes con más de un cáncer primario detectado en los expedientes registrados entre 1991 y 1998 en el Instituto Nacional de Cancerología. Se incluyeron pacientes con el antecedente de una primera neoplasia y el diagnóstico histopatológico de un segundo cáncer primario, definiéndose un segundo primario como un nuevo cáncer con otra histología, o componente In Situ, descartándose enfermedad metastásica.

RESULTADOS:

Se revisaron 35, 899 expedientes de pacientes registrados durante el periodo comprendido entre el primero de Enero de 1991 y Diciembre de 1998.

Se detectaron 214 casos con más de un cáncer primario, lo que corresponde al 0.59% del total, de los cuáles el primer y segundo primario fue diagnosticado en ese periodo de 8 años en 169 (78.9%).

En el 22.4% (48) de los primeros primarios se hizo el diagnóstico fuera del INCan (Instituto Nacional de Cancerología), pero se corroboró por medio de revisión histológica de las mismas en éste Instituto, en el 11.6% (25) solo se obtuvo el reporte histopatológico y del tratamiento del primer primario.

En el 65.8% (141) de los casos el diagnóstico del primer y el segundo primarios se realizó en el INCan y haciendo la sumatoria, el 88% (139) de los casos tanto del primer como segundo primario fueron corroborados histopatológico en éste Instituto.

168 (78%) del sexo femenino y 46 (22%) masculino, diferencia que fue constante si se separan por sexo durante cada año Tabla No.1.

La mediana de edad para el diagnóstico del segundo primario fue de 57 años con un rango de 21 a 93 años. El 18% (38 pac.) son menores de 40 años, 29 de ellos con presentación metacrónica y el 82% (176 pac.) mayores de 40 años con 85 casos sincrónicos.

94 (44.4%) con presentación sincrónica y 120 (55.6%) metacrónica.

200 (93.4%) tenían 2 cánceres primarios, 13(6%) 3 primarios y 1(0.46%) 4 primarios.

El 59% (125 pacientes) no tenían algún antecedente familiar de cáncer, pero el restante 41% (89) presentaron de 1 a 3 familiares con algún tipo de cáncer, predominante en mama, cérvix, estómago, colo-rectal y en menor proporción en piel, laringe y pulmón.

<u>AÑO</u>	<u>CASOS</u>
1991	12
1992	11
1993	15
1994	10
1995	16
1996	13
1997	41
1998	45

Tabla No.1 Distribución por año de los casos diagnosticados entre enero de 1991 y diciembre de 1998.

El sitio del primer primario fue mama en 83 casos, piel en 31, cérvix 20, Endometrio 8, Ovario 8, Colon 7, testículo 6, tiroides 6 y 45 en otros sitios. Los segundos primarios más frecuentes se pueden apreciar en la tabla No.2.

<u>1ero.</u>	<u>2do.</u>	<u>Casos</u>
Mama	Mama	52
Piel	Piel	24
Mama	Piel	7
Cérvix	Ovario	6
Mama	Cérvix	5
Mama	Tiroides	4
Colo-rectal	Colo-rectal	4
Cérvix	Tiroides	3
Cérvix	Mama	3
Testículo	Testículo	3
Mama	Ovario	2
Mama	Colon	2
Mama	Endometrio	2
Mama	Estómago	2
Tiroides	Mama	2
Testículo	Leucemia	2
Cérvix	Vejiga	2
Otros		86

Tabla No.2 Segundos primarios más frecuentes.

La histología del primer primario estaba constituida por Adenocarcinoma en un 50% (108), Epidermoide 17% (37), Basocelular 6.5% (14), Melanoma 5.1% (11), Germinales 3.2% (7), Papilar de Tiroides 2.8% (6), Sarcomas 2.3% (5), Linfoma No Hodgkin 1.8% (4), Adenoescamoso 1.8% (4), Enfermedad de Hodgkin 0.9% (2), lo mismo para células pequeñas, células transicionales, Retinoblastoma, Meduloblastoma, células renales, Glioblastoma multiforme y Estesioneuroblastoma y el restante 3.2% (/) otras histologías.

En el segundo primario predominó al Adenocarcinoma, 13% (29), Basocelular, 11% (24) Epidermoide, 3.7% (8) Melanoma, 3.7% (8) Papilar de tiroides, 2.8% (6) Leucemias, 2.8% (6) Células renales, 2.3% (5) Sarcomas, 1.8% (4) Células transicionales, Linfoma no Hodgkin 1.4% (3), Germinales 1.4% (3), Adenoescamoso 1.4% (3) Hepatocarcinoma, y 7 casos adicionales con otras histologías.

En cuanto al estadio clínico de los casos detectados, se encontraron en EC 0, I, II, III y IV en el primer y segundo primario, 2.3%, 25.3%, 24.8%, 21.6%, 9.8% y 8.8%, 32%, 19%, 17%, 11% respectivamente.

El cáncer de mama bilateral correspondió al segundo primario más frecuente con 52 casos que representan el 24% del total, de los cuáles 26 fueron sincrónicos y 26 metacrónicos.

Separándolos por edades, menores de 50 años se encontraron 31 casos, (13 sincrónicos y 18 metacrónicos) y mayores de 50 años 21 casos, (13 sincrónicos y 8 metacrónicos), es decir discretamente más casos en premenopáusicas.

En éstas pacientes el antecedente de cáncer de mama en algún miembro de la familia solamente se encontró en el 10% de los casos.

Por otro lado de los 26 casos de presentación metacrónica, cinco de ellos recibieron Tamoxifén durante un periodo entre tres y cinco años y solamente en un caso existió asociación con cáncer de endometrio.

La combinación de cáncer de cérvix y ovario se presentó en cinco pacientes, siendo todos ellos sincrónicos. La histología de los de cérvix fue en cuatro de ellos, carcinoma epidermoide y en uno adenoescamoso. La histología de los de ovario fue en los cinco, adenocarcinoma. La mediana de presentación tanto del primero como el segundo cáncer fue de 57 años. Existió el antecedente de radioterapia a pelvis en dos de las pacientes únicamente, a las dosis estándar.

Ahora bien en cuanto a las Leucemias como segundo primario se detectaron 6 casos que se aprecian en la tabla No.3. Dos secundarias a seminoma testicular, una de ella sincrónica y otra metacrónica a los 47 meses, la primera con duda diagnóstica entre un Síndrome mielodisplásico vs. Leucemia aguda mielocítica y el segundo Leucemia granulocítica crónica, el primero recibió quimioterapia con ciclofosfamida y etopósido y el segundo radioterapia a retroperitoneo; dos secundarias a neoplasias de Sistemas Nervioso Central, un meduloblastoma en cerebelo y un Glioblastoma multiforme en cerebro, que se asociaron, la primera a leucemia aguda mielocítico M 1 y la segunda a Leucemia granulocítica crónica, ambos metacrónicos 14 y 71 meses respectivamente, y ambos recibieron radioterapia a SNC.

Un caso de cáncer de mama tratado con quimioterapia basada en 5 fluorouracilo, doxorrubicina y ciclofosfamida que se asoció a Leucemia aguda mielocítica M5 de presentación metacrónica a los 34 meses y

Leucemia como segundo primario

<u>Sitio</u>	<u>Tiempo</u>	<u>Tratamiento</u>	<u>Leucemia</u>
Testículo	47 meses	Radioterapia a RTP	LGC
Mediastino	1 mes	Radioterapia a mediastino	LAM M7
Cerebelo	14 meses	Radioterapia a SNC	LAM M1
Testículo	32 meses	Quimioterapia (CFA, VP16)	LAM vs SMD
Mama	34 meses	Quimioterapia (FAC), RT	LAM M5
SNC	71 meses	Quimioterapia, RT	LGC

Tabla No.3 Distribución de las Leucemias secundarias de acuerdo al sitio primario, tiempo de presentación y tratamiento recibido.

De los casos asociados a cancerización de campo en tracto aerodigestivo solo detectamos dos, uno de ellos con cáncer de laringe y cáncer de pulmón secundario de tipo metacrónico y asociado a tabaquismo y el segundo cáncer de lengua con un segundo primario en esófago, correspondiendo al 0.9% del total de segundos primarios.

Por otro lado solo encontramos cuatros en los que el cáncer de mama se asociaba a cáncer de tiroides como segunda neoplasia. En éstos, la mediana de presentación tanto al primer como segundo diagnóstico fue de 50 años con un rango que fluctuaba entre 31 y 81 años de edad.

Uno sincrónico y tres metacrónicos con presentación entre 19 y 59 meses después del primer primario. De los metacrónicos tres recibieron radioterapia con ciclo mamario completo, 5000 Cgy. La histología de los cuatro tumores mamarios fue carcinoma canalicular infiltrante y de los tiroideos tres carcinomas papilares y uno medular.

De los 214 casos de neoplasias múltiples, 14 casos presentaron más de dos neoplasias, esto corresponde al 6.5% del total, nueve casos sincrónicos y cinco metacrónicos y de estos en seis existió antecedente de cáncer en por lo menos un miembro de la familia. 13 casos fueron triple primario y solo uno presentó cuatro primarios.

Las combinaciones más comunes incluían melanoma y basocelular, colo-rectal, próstata y piel no melanoma, triple colo-rectal, mama, estómago y piel no melanoma, LNH, estómago y próstata, triple de piel no melanoma, y el que presentó cuatro primarios, colo-rectal, riñón, mama y endometrio.

DISCUSIÓN:

Dentro de la práctica clínica se está notando cada vez más la presentación de neoplasias primarias múltiples y de acuerdo al Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Estados Unidos ⁷, la incidencia de segundos primarios está incrementando.

Las razones de este incremento parecen ser debidas en parte al incremento en la supervivencia de los pacientes con cáncer. Ellos viven más hoy, gracias a una detección más temprana del cáncer así como a la mejoría en los métodos de tratamiento. ^{1, 3, 6.}

Se estima que el 50% de los pacientes cáncer en Estados Unidos estarán vivos a cinco años.

Durante el seguimiento de los pacientes tratados por cáncer el objetivo principal ha sido la detección temprana de recurrencia local o a distancia, sin embargo a la vista de reportes que han mostrado un incremento en la incidencia de segundo neoplasias del doble con una incidencia ajustada a la edad 250 cánceres por 100, 000 para el primer primario y 550 cánceres por 100, 000 individuos para segundas neoplasias, en otras palabras un individuo que sobrevive a un primer cáncer tiene riesgo de hasta el doble de desarrollar un segundo primario comparado con la población general^{5, 6}, valdría la pena incluir el escrutinio para las segundas neoplasias más frecuentes, durante el seguimiento de éstos pacientes que han sobrevivido a un primer cáncer.

En el Instituto Nacional de Cancerología, detectamos 214 casos de segundas neoplasias de entre 35, 899 expedientes registrados entre enero de 1991 y diciembre de 1998 revisados, lo que corresponde a un 0.59% del total notando un discreto incremento en su detección si observamos que en 1991 se diagnosticaron 13 casos (0.3%) y en 1998, 45 casos (0.9%), pero este incremento fue a expensas de pacientes del sexo femenino, ya que en 1991 el 0.1% fue del sexo masculino y el restante 0.5% femenino y para 1998, el 0.1% seguía siendo del sexo masculino, pero el 0.7% del sexo femenino. Si comparamos con Estados Unidos podemos apreciar que para 1973 se presentó una incidencia del 6% de segundas neoplasias y que en 1993 se elevó más del doble, es decir 13% ^{6, 7, 8}. Lo anterior explicado por una metodología más sistematizada y establecida de escrutinio de estos pacientes, así como una mayor población.

Cuando se separaron por edades se apreciaba que el 18% eran menores de 40 años, pero es el grupo en el que predominan los segundos primarios de presentación metacrónica que se explica por presentar neoplasias potencialmente curables, y mayor tiempo de seguimiento con mayor posibilidad de desarrollar una segunda neoplasia.

Pero el 82% de los casos fueron mayores de 40 años, en relación a lo ya conocido en cuanto a que el cáncer predomina en la población adulta^{6, 18}

El 41% de los pacientes con segundas neoplasias tenía el antecedente de por lo menos un familiar con algún tipo de cáncer, en particular de mama, cérvix, estómago y colo-rectal.

Sabemos que en México las dos neoplasias más frecuentes son cáncer de cérvix y cáncer de mama ¹⁸ lo que solamente por frecuencia podría explicar este antecedente, sin embargo es un buen campo para explorar la asociación a susceptibilidad hereditaria en estos casos y por otro lado investigar la posibilidad de que exista un incremento en el riesgo de desarrollar una segunda neoplasia al contar con este antecedente⁹.

Así mismo, el hecho de que el 78% de los casos fuesen mujeres y que el sitio del primer primario se localizó en cérvix, mama, ovario y colon, está en relación nuevamente a las neoplasias más frecuentes en nuestro país que son básicamente ginecológicas¹⁸.

El segundo primario más frecuente fue cáncer de mama bilateral, 52 casos, que representan el 24% del total, predominantemente Adenocarcinoma, y que corresponde a 52 casos de cáncer de mama bilateral del total de 3,761 casos de cáncer de mama diagnosticados en el periodo de 8 años que comprendió la revisión. El grupo de Vigilancia Epidemiológica de Estados Unidos reporta una relación de 3431 casos de cáncer de mama bilateral en 139, 932 casos de cáncer de mama, detectados en un periodo de 16 años y en el Instituto Curie en Francia 319 casos de cáncer de mama bilateral de 6406 casos de cáncer de mama detectados en 15 años.

Es decir, nuestros hallazgos corresponden a los encontrados en otros países, siendo el cáncer de mama bilateral la segunda neoplasia más frecuente^{6, 7, 19, 20}.

Sabemos que el riesgo relativo de desarrollar una segunda neoplasia en mama después de un primer primario de mama es de 1.90 a menos de cinco años y de 1.76 a cinco y diez años si no recibió radioterapia, y que cuando recibe radioterapia se estima a menos de cinco años de 0.88 y entre cinco y diez años es de 0.78 de acuerdo a SEER.

En cuanto a esto sabemos que la introducción de la mastografía en el diagnóstico de cáncer de mama, así como en su seguimiento a partir de los años 90 en nuestro Instituto, puede ser una de las principales causas del incremento en la detección de segundas neoplasias tanto sincrónicas, como metacrónicas, añadiendo a la consideración del aumento auténtico en la incidencia de segundas neoplasias, la posibilidad de un sesgo en la detección del mismo^{6, 20}.

Como revisamos, no solamente el cáncer de mama es la segunda neoplasia más frecuente en cáncer de mama primario inicial, sino que es el que se asocia a otro tipo de segundas neoplasias como cáncer de estómago, cáncer de piel no melanoma, cáncer de ovario, endometrio, colon y melanoma, constituyendo uno de los principales objetivos durante el seguimiento de los pacientes tratados por cáncer. Ya que además el pronóstico del paciente se ensombrece de acuerdo al estadio de la segunda neoplasia en caso de que el primer primario esté controlado.

En cuanto al estadio clínico en general de los segundos primarios encontrados, existe una pequeña diferencia en la determinación en estadio clínico 0 que para el primer primario fue de 2.3% y para el segundo de 8.8%, que quizá se relacione a un sesgo de detección, ya que al diagnosticar el primer cáncer se realiza una revisión exhaustiva pudiendo detectar un segundo primario sincrónico en forma más temprana, pero por otro lado la gran mayoría de los demás casos se detectaron en etapas más avanzadas, lo que habla de la falta de una adecuada detección temprana aun en nuestro medio.

Las leucemias como segundo primario en nuestra población son muy raras, constituyen el 2.8% del total de segundas neoplasias y solamente una presentó una probable asociación al tratamiento con quimioterapia, (alquilantes y epopodofilotoxinas), siendo probable la relación con radioterapia en los otros casos. Lo que puede representar una baja incidencia real o un inadecuado escrutinio de estos pacientes.

Uno de los aspectos interesantes fue el hallazgo de la asociación de cáncer de cérvix y ovario, que ha sido descrito en forma metacrónica y en relación al tratamiento con radioterapia con un riesgo relativo de siete, a 30 años,¹⁵ sin embargo en nuestros pacientes todos fueron sincrónicos, por lo tanto sin relación a tratamiento con radioterapia y la histología fue claramente diferente, lo que lo hace un motivo de estudio en el futuro.

CONCLUSIONES:

1. Existen múltiples asociaciones de segundas neoplasias.
2. Estas asociaciones son poco frecuentes.
3. La mayoría se detecta en mujeres mayores de 40 años.
4. Un porcentaje importante (41%) tiene antecedente familiar de algún tipo de cáncer.
5. La asociación más frecuente e importante es cáncer de mama bilateral.
6. Las leucemias secundarias son raras en nuestra Institución.
7. La asociación de cáncer de cérvix y ovario observadas son diferentes a las reportadas en otros estudios y requieren un análisis más detallado.
8. Lo anterior genera diferentes posibilidades:
 - Identificar cierta población con factores de riesgo para el desarrollo de segundos primarios.
 - Determinar factores pronósticos.
 - Someter a estudios citogenéticos y de marcadores moleculares a esta población.

BIBLIOGRAFIA:

1.-Hoel DG, Davis DO, Miller AB, et, al.

Trends in cancer mortality in 15 industrialized countries 196-1986

J Natl Cancer Inst 1992; 84:313-320.

2.- Abelardo Meneses García, Alejandro Mohar Betancourt

Principales Neoplasias malignas en México.

1era Edición manual moderno.

3. - Neugt AT, Rubinson E,

Multiple primary neoplasms

Cancer J 1992; 5: 245-248

4. - Leigh SA, Williams JE Jr. Stovall E.

Survivorship from the moment of diagnosis

Cancer 1998; 83: 1710-1713

5. -Sankila R. Pukkola E, Teppo L.

Risk of subsequent malignant neoplasm among 470, 000 cancer patients in Finland.

1953-1991

Int. J. Cancer 1995; 60: 464-470

6. - Neugt A. Meaddowa AI,

Multiple Primary Cancers

Ed Lippincott Williams and Wilkins 1999

7. – Boice JD Jr, Storm HH, Curtis RE, et al

Multiple Primary Cancers in Connecticut and Denmark

Natl Cancer Inst. Monogr. 1985; 68: 1-437

8. - Krosary CL, Ries LAG, Miller BA, et al

SEER Cancer Statistics Review 1973-1992, Tables and Graphs, Bethesda MD

National Cancer Institute, 1995 NIH Pub No.96: 2789

9. - Fedron ER

Human Cancer Syndrome

Science 1997; 278: 1043-1050

10. –Boice et al

Familial Syndromes

J. Natl. Cancer Inst. Vol. 90: 1998

11. –John D. Boice Jr, Donee Shriner

Second Malignancies after chemotherapy

The Chemotherapy Source Book, second edition, Williams and Wilkins p. 785

12. –Henry-Amar M, Dietrich P-Y

Acute leukemia after treatment of Hodgkin's disease

Hematol. Oncol. Clin. North. Am. 1993; 7: 309-387

13. –Van Leeuwen FE, Chorus AM, Van den Belt-Dusebout AW.

Leukemia risk following Hodgkin disease

J. Clin. Oncol, 1994; 12: 1063-1073

14. –Kumar L

Epipodophyllotoxins and secondary leukemia

Lancet 1993; 342: 819-820

15. –Levine EG, Bloomfield CD

Leukemia's and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiotation and Environmental exposures.

Semin. Oncol. 1992; 19:47-84

16. –Alan R. Shon's Md et al

Multiple Primary Epidermoid Carcinomas of the upper aero digestive tract

Arch. Surg. Vol.6 No.5 963-968

18. –Registro Histopatológico de las Neoplasias en México

JGH Editores 1999

19. –Broet P. de ka Roche, Fordiere A. Et al

Contralateral breast cancer: annual incidence and risk parameters.

J. Clinic. Oncol 195; 13: 1578-1583

20. –Donovan AJ.

Bilateral Breast Cancer

Surg. Clin. North. Am. 1990; 70: 1141-1149

INDICE:

	Pag.
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	5
MATERIAL Y METODOS	5
RESULTADOS	6
DISCUSION	13
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFIA	19
INDICE	22