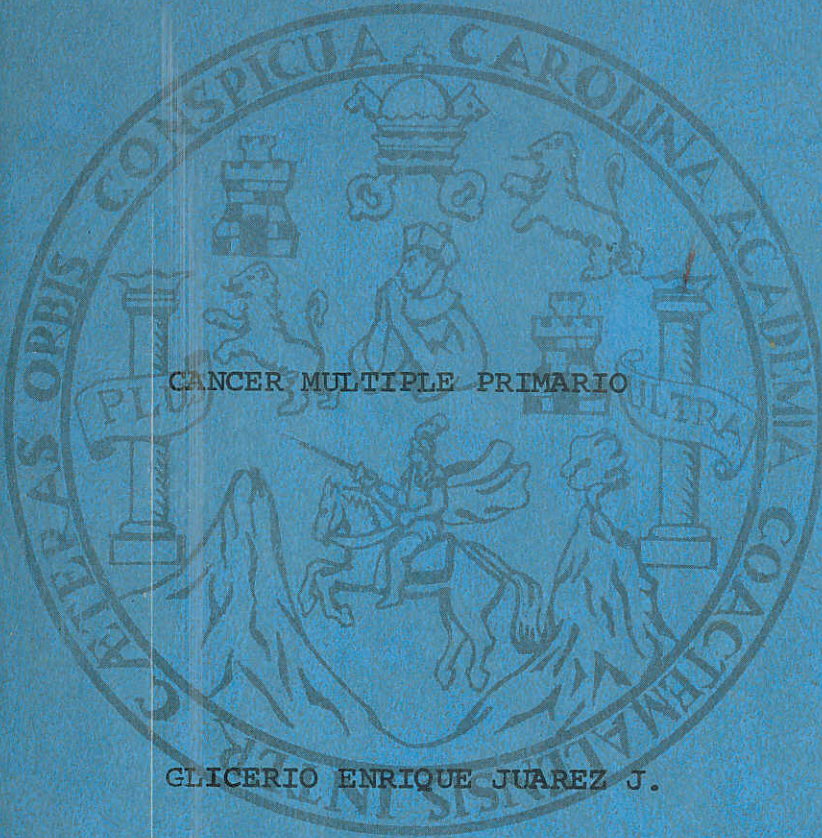


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

The seal of the Universidad de San Carlos de Guatemala is a circular emblem. It features a central figure, likely a saint or historical figure, seated on a throne and holding a book. The figure is surrounded by various symbols, including a cross, a crown, and a lion. The text "UNIVERSITAS CAROLINA ACADÉMIA COACTEMALITANA" is inscribed around the perimeter of the seal. The text "CANCER MULTIPLE PRIMARIO" is superimposed over the central figure.

CANCER MULTIPLE PRIMARIO

GLICERIO ENRIQUE JUAREZ J.

PLAN DE TESIS

- 1.- Introducción
- 2.- Objetivos
- 3.- Justificación
- 4.- Generalidades
- 5.- Hipótesis
- 6.- Material y Métodos
- 7.- Presentación y Análisis de resultados
- 8.- Conclusiones
- 9.- Recomendaciones
- 10.- Anexo
- 11.- Bibliografía

INTRODUCCION

Cancer es un término genérico que usualmente se utiliza para designar una amplia gama de neoplasias malignas, que tienen su origen en cualquier tejido - del organismo, creando daño celular y - afectando el estado de salud del hùesped. (5,9.)

Los carcinomas múltiples primarios (CMP) han sido estudiados ampliamente - en otras latitudes, pero en nuestro medio se inició el estudio del problema oncológico al ser creado en 1975 el Registro Nacional del Cancer que depende de la Liga Nacional contra el Cancer - "Para considerar un plan de acción coordinado para la lucha contra el cancer" (19.)

El presente trabajo que es el primero que se realiza en nuestro medio, pretende ser parte de los cimientos para que en el futuro puedan efectuarse estudios más amplios y completos sobre este importante tema. Se efectuó un estudio retrospectivo analizando los casos de carcinoma múltiple primario, que se reportaron al Registro Nacional del Cáncer durante el período de enero de - 1975 a julio de 1980. Se pretende regido a nuestras posibilidades, conocer la

frecuencia del C.M.P., su incidencia según el año, su distribución etaria por sexo y raza, las asociaciones más frecuentemente observadas de acuerdo a la clasificación, el tratamiento empleado, las metastasis observadas y las normas de seguimiento utilizadas.

O B J E T I V O S

GENERALES:

- 1.1 Conocer la frecuencia del Carcinoma múltiple primario en el medio guatemalteco y sus más importantes asociaciones.
- 1.2 Contribuir al estudio y mejoramiento de nuestros conocimientos sobre la problemática CANCER.
- 1.3 Informar y estimular a otros investigadores sobre la necesidad de estudiar y analizar en forma más completa el tema.

ESPECIFICOS:

- 2.1 Establecer la localización anatómica más frecuentemente asociada.
- 2.2 Presentar un análisis de la distribución etaria por sexo y raza.
- 2.3 Presentar los casos de C.M.P. según la clasificación actual.
- 2.4 Conocer las principales normas terapéuticas empleadas según el caso.

- 2.5 Conocer los sitios metastáticos más observados.
- 2.6 Evaluar las normas empleadas para el seguimiento de los pacientes.
- 2.7 Observar cuál es el índice de mortalidad presentada en este estudio.

JUSTIFICACION

Nuestro interés para el estudio del Carcinoma Múltiple Primario, se basa en que este fenómeno, por su rareza, aún no ha sido revisado en nuestro medio, a pesar que en el extranjero se conoce desde épocas anteriores, así mismo para establecer (aún cuando no logremos abarcar todo el país) su frecuencia en los principales centros hospitalarios nacionales.

Por la necesidad de conocer en forma adecuada el problema oncológico, reco nociendo su magnitud en la medicina contemporánea, es necesario cualquier esfuerzo por mínimo que sea para ayudar a su reconocimiento y evaluación temprana, y así emprender un programa coordinado y eficáz para combatirlo.

Hay que hacer constar que según la literatura mundial (4,6,29,30.) se reco mienda realizar estudios de múltiples -

primarios en forma prospectiva por tener más significancia que estudios de prevalencia o retrospectivos, además de no tener la inconveniencia de que muchos de los valores o variables que pueden considerarse importantes para una investigación, sean omitidos en papeletas corrientes; a pesar de ello y considerando que un estudio de tal magnitud es casi imposible realizarlo en nuestro medio, por la falta total de antecedentes nacionales, por la importancia económica-tiempo que conllevaría y por la influencia del subdesarrollo en que vivimos. Por tales razones la presente investigación se basa en un estudio retrospectivo que comprende 5 años y 7 meses.

GENERALIDADES

Carcinoma múltiple primario es la asociación de dos o más tipos de carcinomas, se reconocen más de 270 neoplasias primarias diferentes que afectan a los tejidos humanos pudiendo éstos relacionarse entre sí, así mismo existe tanta enfermedad como pacientes hay, mencionándose lo mismo de las asociaciones de neoplasias primarias. (8.) Actualmente se han reportado más de 30,000 casos en la literatura mundial (23,24,26,31,32.) En Guatemala y según los informes del Registro Nacional del Cáncer, - para el sexo femenino el carcinoma de cervix es el más frecuente con un 41% seguido del carcinoma de piel con 12%, carcinoma de mama con 8.4%. Así mismo en el sexo masculino el más observado fue el cancer de piel con 12%, luego Ca gástrico con 11%, Ca. del sistema linfático con 9% y el prostático con 6%. (19).

BREVE REVISION HISTORICA:

En 1889 el medico alemán Theodoro Billroth en su Die Allgemeine Chirurgische Pathologic und Therapic, documentó los primeros casos de pacientes quienes

desarrollaron más de un carcinoma, un año antes (1888) Fenger reportó en el Journal Amer. Med. Ass un caso de "Doble carcinoma de colon", volviéndose a reportar otro estudio hasta en 1896 por medio de Marischler. (23,24.)

No fue sino hasta en 1932 cuando - Warren y Gates revisaron 1,259 casos reportados por la literatura mundial y de esta fecha a la actual los reportes han superado los 30,000 casos (23,24,26,31, 32.) Se ha observado un aumento de la incidencia de los carcinomas múltiples primarios con el correr de los años, como lo demuestran los estudios de Warren y colaboradores quienes en autopsias efectuadas de 1926-1931 observaron un -- 3.7%, comparándolo más tarde con el -- 6.8% que se observó de 1932-1937 (24.) Así mismo en pacientes quirúrgicos de la Clínica Mayo, Hurt y Broders reportaron en 1929 un 3.3%, mientras que en 1937 un 4.5% (24.)

Durante la década de los 50, el estudio del C.M.P. sufrió un alza considerable, reportándose estudios de todas partes del mundo, hasta que en 1973 en Perugia, Italia se desarrolló la primera conferencia internacional de tumores malignos múltiples primarios (7.) Tres -

años más tarde (1976) en la ciudad de New York, se presentó el International Workshop en Multiple Primary Cancers, - donde se obtuvieron resultados de importancia. (31.)

ETIOLOGIA

Mucho se ha mencionado al respecto de la etiología del carcinoma múltiple primario, aunque factores hereditarios son evidentes en la génesis de neoplasias en animales de experimentación, hay poca información basada en hechos que apoyan el concepto que tales factores tengan influencia en neoplasias en el -- hombre, aún así, en algunos estudios se han demostrado dichos factores con frecuencias que varían desde el 14% (Tullis) hasta un 50% (Walch) de los pacientes con C.M.P. (23,24.)

Moertel (24.) efectuó un estudio de 10 años en la clínica Mayo, el cual puede considerarse representativo. Formó tres grupos de pacientes así:

- 1.- 2,226 miembros de familia de 782 pacientes con C.M.P.
- 2.- 2,234 miembros de familia de 782 pacientes con cancer simple
- 3.- 2,181 miembros de familia de

782 pacientes sin evidencia de cancer.

Los resultados de dicho estudio indican que los miembros de familia de los pacientes de los grupos II-III no difieren en forma significativa en la génesis de tumores, mientras que en los familiares del grupo I se presentó un aumento - del 25% en la incidencia de las enfermedades malignas.

Mulvihill (25) da mucha importancia a los factores genéticos gracias al aumento de la probabilidad de desarrollar carcinomas múltiples primarios en pacientes con historia familiar de cancer, relaciona la frecuencia con que se observan ciertas anormalidades con carcinogénesis, así presenta la relación entre carcinoma del testículo cuando existe el antecedente - de criptorquidea o la relación de aniridia o hemihipertrofia con tumor de Wilms, por ejemplo.

Se han planteado múltiples hipótesis sobre mutaciones de componentes hereditarios pensándose que existen deficiencias inmunológicas y que participan en la etiología del C.M.P., además se ha mencionado un Gen dominante que predispone al cancer. (20, 25, 28)

Se reportaron estudios donde se observa un aumento del riesgo de padecer carcinoma de mama en hermanas de pacientes que tuvieron o tienen carcinoma bilateral de mama en un 30-35%, las hijas de estas pacientes con 27-32%. (1,15,17)

Sanders en su Experimental Carcinogénesis (34.) indujo múltiples tumores - en animales inoculando ciertos virus y - observó la presencia de enfermedad proliferativa incluyendo leucemia y linfosarcoma como consecuencia de la inoculación de un oncornavirus tipo c, que contiene RNA, siendo el primer sitio de tumorigénesis el timo. Así mismo se presentaron tumores sólidos múltiples, despues de la inoculación en ratas del virus murino - sarcoma.

Por otra parte se observó la presencia de sarcomas de huesos largos y tejidos blandos como el carcinoma múltiple - primario subsecuente al tratamiento con radioterapia en 25 de 54 pacientes; con raras excepciones, la dosis de radiación varió de 600 a 8,500 rads y el intervalo entre el tratamiento del primer cancer y la aparición del segundo tumor, varió entre 5 y 21 años, con una media de 8 años. (22.)

La posibilidad de otra enfermedad uterina maligna inducida por radioterapia del carcinoma de cervix es de importancia considerable (2). El papel de la radiación como causa de cancer del fondo uterino, fue estudiado por varias personas quienes señalaron que alrededor del 8% de las mujeres con cancer en el fondo uterino, habían recibido radioterapia previa por carcinoma de cervix. En el Sidney Farber Center Institute de Boston, se observó el desarrollo de un segundo cancer primario en 15 de 410 pacientes que sobrevivieron a cancer en la infancia, durante el período de 5 a 24 años, despues del diagnóstico del primer cancer, la probabilidad de desarrollar un nuevo cancer fue del 12%, la mayoría del carcinoma subsecuente apareció en los campos de radiación y fueron atribuidos a los efectos oncogénicos de la misma. (18.)

Pacientes quienes en su infancia padecieron Retinoblastoma bilateral, tienen un alto riesgo de desarrollar sarcoma osteogénico y otras neoplasias en sitios no irradiados, concluyendo que la radiación induce cancer en sitios de y no exposición. (2,8,13,18.)

Se han reportado casos de leucemia secundaria a radiación por carcinoma de tiroides, mama y cervix, generalmente, fueron mielocíticas agudas o sub agudas, existiendo intervalos entre el apareamiento del segundo cancer de 3 años 6 me ses, (2,13,24.) Aunque Simón (24.) concluyó en su estudio de 71,500 pacientes, que la radiación para carcinoma de cervix no induce la producción de leucemia.

Por otro lado se ha mencionado que algunas drogas que se utilizan para el tratamiento del cancer, tiene efectos - carcinogénéticos en animales, así como en el hombre mencionándose con especial atención, los inmunosupresores. (2,36). Los efectos carcinogénéticos de la ciclofosfamida, fueron confirmados en 1966 y reafirmados un año después cuando se -- aplicaron dosis endovenosas a ratas, observándose el desarrollo de múltiples - tumores.

Weisburger (36) reportó los principales tumores inducidos por drogas que se utilizan para el tratamiento del cancer, su estudio se efectuó en ratas y - ratones, presentando los resultados siguientes:

ACTINOMICINA D: Se observó el desarrollo de sarcomas peritoneales, CICLOFOSFAMIDA: observaron linfosarcomas y cancer pulmonar, con el CLORAMBU-CIL, se asocia el desarrollo de linfosarcomas, leucemia y tumores pulmonares, METROTEXATE a dosis de 0.5-1.0mg/Kg/dosis, se reportaron el desarrollo de linfosarcoma, leucemia, tumores testiculares, utero y pulmones. Finalmente con VINCRISTINA a dosis de 0.075-0.150 mg/Kg/dosis, tumores de piel, pulmón, mama, testículo y pituitaria.

Los estrógenos son agentes carcinogénéticos en experimentos con animales y se cree que también tienen influencia carcinogénética en los tejidos humanos. Se han efectuado varios estudios en los cuales se ha demostrado que el cancer mamario en el hombre se desarrolla en número significativo cuando recibieron grandes dosis de estrógenos como tratamiento del carcinoma prostático, aunque también hay estudios en los cuales se ha demostrado que probablemente exista metástasis. En el carcinoma de mama, en mujeres se ha comprobado fuerte participación estrogénica en su génesis. (16,17,24.) _ Pero un estudio de 1720 pacientes con --

carcinoma de próstata tratado con estrógenos, uno, desarrolló cancer mamario. (24.)

Se ha demostrado que los estrógenos tipo dietilestilbestrol, estradiol y estona, tienen la capacidad carcinogenética especialmente sobre el cuerpo uterino y mama, así mismo se menciona que la testosterona puede inducir carcinoma en -- próstata. (16.)

En Children's Hospital Columbus, - Ohio se reportó un caso de una joven que a la edad de 12 años, presentó un adenocarcinoma de colon el cual fue recurrente, y en los siguientes 8 años, desarrolló 5 carcinomas primarios: Timoma, Ca epidermoide de piel, hemangioma cavernoso de la mano, Tumor coroidal y astrocitoma. Tenía antecedentes familiares de cancer en 4 familiares cercanos, pero lo más importante fue la asociación de valores bajos o ausentes de inmunoglobulina A, presentando durante su vida, valores tan bajos como 23 mg/100 ml, acompañándose además de valores bajos de Ig G y elevados de Ig M (12) Se ha reportado - la presencia de Timoma y Carcinoma epidermoide en 4 pacientes con valores de Ig A bajos o ausentes y valores de Ig M elevados (12-24.)

Se ha mencionado la relación entre el consumo de tabaco y alcohol, y el de desarrollo de un cancer primario adicional del tracto alimenticio o respiratorio - (6,33.) Este desarrollo depende principalmente de la intensidad, duración y - cantidad de los hábitos de fumar y beber.

Se observa la relación entre el número de cigarrillos fumados diariamente y la frecuencia aumentada del cancer de pulmón, laringe, y cavidad oral. Así - como la combinación del tabaco y alcohol, aumenta el riesgo del desarrollo de un - segundo tumor, especialmente de la supra glotis (33). Se dice que dicho riesgo, disminuye con la sustención del tabaco. (6.)

CRITERIOS

Para poder efectuar un estudio de los carcinomas múltiples primarios debe mos basarnos en ciertos criterios para poder efectuar una clasificación adecuada de los mismos. En la literatura se atribuye a Billroth los siguientes criterios que se utilizaron durante cierto tiempo:

- 1.- Cada tumor debe tener aparencia histológica diferente.

- 2.- El tumor debe presentarse en sitios diferentes.
- 3.- Cada tumor debe producir su propia metástasis. (23.)

Se ha comprobado con el correr de los tiempos que éstos criterios no son los más adecuados y actualmente los trabajos de carcinomas múltiples se basan en los enunciados por Warren y Gates en 1932, los cuales se ha comprobado son realistas y prácticos. Los presentes -- criterios son los que se utilizan en éste estudio:

- A. CADA TUMOR DEBE PRESENTAR UN CUADRO DEFINIDO DE MALIGNIDAD.
- B. CADA CARCINOMA PRIMARIO DEBE SER DISTINTO.
- C. LA POSIBILIDAD DE QUE UNO SEA METASTATICO DE OTRO, DEBE SER EXCLUIDA (24).

CLASIFICACION:

Durante todo el período de tiempo en el cual se han efectuado investigaciones sobre C.M.P., se ha tropezado con el problema de efectuar una clasificación adecuada, debido a las múltiples asocia-

ciones que existen, llegándose así a conocer el concepto de la multicentricidad, en el origen de las neoplasias malignas. En ese concepto se basó -- LUND en 1933, para sugerir la siguiente clasificación, que es la que actualmente se acepta como la más adecuada:

GRUPO I

CARCINOMA MULTIPLE PRIMARIO DE ORIGEN MULTICENTRICO:

- I-A Lesiones multicentricas de un mismo tejido u órgano, Ej:
Múltiples epitelomas de piel.
- I-B Lesiones multicéntricas de tejidos comunes, pero de órganos contiguos.
Ejemplo: Carcinoma escamoso de faringe seguido de carcinoma escamoso de laringe.
- I-C Lesiones multicéntricas de órganos pares bilaterales. Ejemplo: Retinoblastoma bilateral.

GRUPO II

CARCINOMA MULTIPLE PRIMARIO DE DIFERENTE ORGANOS O TIPO HISTOLOGICO:

II-A Sincrónicos

II-B Metacrónicos

Ejemplo: Adenocarcinoma de mama y basocelular de piel.

GRUPO III

CARCINOMA MULTIPLE PRIMARIO DE ORIGEN MULTICENTRICO ASOCIADO A LESIONES DE DIFERENTE ORGANO:

Ejemplo: Múltiples basocelulares de piel y adenocarcinoma gástrico.

Se entiende por carcinomas múltiples primarios de origen multicéntrico a aquellos tumores que se desarrollan en un mismo tipo de tejido histológico y que desde el punto de vista histopatológico tienen las mismas características (24).

Respecto a la frecuencia del carcinoma múltiple primario, Bordín (5) observó 597 casos de C.M.P. en 17,044 pacientes con enfermedad neoplásica lo cual proporcionó una frecuencia de un caso de multiple primario por cada 29 pacientes. Moertel (24) reportó 1909 pacientes con múltiples primarios en 37,580 pacientes, lo cual nos proporciona una frecuencia de un Ca múltiple por

cada 19 simples, mientras que Newell (26) observó 1,113 C.M.P. en los 19, 034 pacientes que estudió, observando por con siguiente un caso de múltiple por cada 16 simples. Así mismo Schoemberg (30) reportó 30 casos de múltiples en 1,623 niños con retinoblastoma que significa un caso de C.M.P. por cada 54 simples-Bellet (3) encontró 23 casos de C.M.P, en 295 pacientes con melanoma maligno, lo cual proporciona una frecuencia de un múltiple por cada 13 simples.

Las principales asociaciones reportadas en la literatura según, el estudio de Moertel (24.) quien para el grupo I-A observó: el 53% en el cancer de colon y recto, seguido de múltiples epitelomas de piel con 14%, y adenocarcinoma gástrico con 7%, mientras tanto para el grupo I-B, labios y piel con 51%, boca, faringe, laringe, y esófago con el 34% y vejiga, riñón, pelvis, ureter y uretra con el 16%. Finalmente en el grupo I-C, el 90% para carcinoma de mama, y el 3% para cancer testicular. Para el grupo II la asociación de carcinoma de colon y piel con 4.6%, vejiga y prósta, mama y piel, mama y endometrio, y colon-recto y otro con 3.2%. Terminando con el grupo III, colon-recto y otro

con el 24%, labios y piel y otro con el 17% y carcinoma bilateral de mama más - otro con el 12%.

Otros autores como Bordín (5.) observó carcinoma bilateral de mama en 68 de 172 casos de múltiples primarios, seguido de carcinoma de colon-recto más colon en 19 casos, Ca de mama y Ca de colon-recto con 15 casos, y colon-recto con próstata en 15 casos. Berg (4.) - en el Memorial Hospital de New York observó de 536 casos que 306 eran bilaterales de mama y 72 relacionaban cancer de mama y piel, 10 casos eran carcinomas de tiroides y piel. Spratt (32.) vió una marcada relación entre el cancer de mama y cervix, y además el 13% de leucemias se relacionaron con cancer de colon. Newell (27.) indicó los posibles sitios de aparición del segundo o tercer cancer primario, cuando éste se inicia en Boca, siendo susceptibles pulmón, piel, próstata y esófago. Hajdú (11.) - identificó 446 pacientes con C.M.P. no simultaneo siendo las asociaciones más frecuentes: Ca de mama seguido de otro carcinoma de mama en 81 casos, Ca de colon-recto con próstata con 20 casos, leucemia linfocítica y próstata en 16 casos y Ca de mama con colon-recto 15

Dunn (10) informa del aumento del riesgo de padecer cancer de la glándula salival luego de cancer mamario.

Cahan (6) reportó que luego del primer carcinoma localizado en pulmón, se desarrollan con más frecuencia, cancer de piel, de la cara, y cuello con 158 casos, Ca de mama con 50 casos, Ca laríngeo con 47 casos, Ca de colon-recto con 30 casos, próstata con 26 y vejiga con 25 casos. McMahan (21), reporta en su estudio la asociación bastante marcada entre cancer de mama y Ca del cuerpo uterino en su variedad adenocarcinoma. Bellet (3) observó en pacientes con melanoma maligno como tumor primario el desarrollo de nuevo cancer en mama con 39%, Ca de colon-recto en 13% y mieloma múltiple y Ca de pulmón en el 9%.

En todo caso hemos aprendido que no es raro que un humano sea afectado por más de un cancer. (23) y que un paciente con cancer, puede ser propenso al cancer y tender a desarrollar nuevas neoplasias primarias. 4 de 11 veces más frecuente que pacientes con su primer cancer. (6,9,21).

MATERIAL Y METODO

El material del presente estudio se obtuvo de las observaciones clínicas y patológicas de todos los pacientes en quienes se diagnosticó enfermedad neoplásica y fueron reportados al Registro Nacional del Cancer, por los hospitales afiliados, en el período comprendido entre enero de 1975 y julio de 1980. Los casos que se incluyen en el presente trabajo, debían cumplir los criterios de Warren y Gates, expuesto con anterioridad y su diagnóstico debía estar plenamente confirmado por estudios anatómopatológicos.

Las variables que se tomaron en cuenta fueron: Edad, Sexo, Raza, tratamiento, metástasis y condiciones al concluir el tratamiento.

Se efectuó un estudio retrospectivo de todos los casos de cancer simple, reportados al Registro Nacional del Cancer (8,491), donde luego de comprobar histológicamente y de acomodarlos a los criterios de Warren y Gates, se obtuvo un total de 123 casos de Carcinoma Múltiple Primario, los cuales se analizaron tomando en cuenta las variables previamente establecidas para que luego de ser tabu-

ladas se analizaron para poder determinar conclusiones valederas.

PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS

El presente estudio retrospectivo, abarcó desde el mes de enero de 1975 a julio de 1980 (5 años con 7 meses), durante este período se reportaron al Registro Nacional del Cancer, un total de 8,491 casos de enfermedad neoplásica, de los cuales se confirmaron 123 casos de carcinoma múltiple primario, en sus diferentes asociaciones. Esto nos indica que por cada 69 casos de enfermedad neoplásica, uno fue C.M.P. Hay que constar que esta frecuencia, se circunscribe solamente a los casos reportados al Registro Nacional del Cancer y como veremos más adelante, solamente cinco hospitales nacionales (públicos) colaboraron al respecto. Si comparamos esta frecuencia con la observada en otras investigaciones, podemos observar que es baja, pues varió desde un C.M.P. por cada 13 casos (3) hasta el reporte de -- Schoemberg de un caso de C.M.P. por cada 54 simples (5,23,26,30). siendo éste el reporte que más se asemeja al nuestro. Ahora bien debemos analizar cier-

tos factores que creo pudieron influir en este dato, siendo los más importantes, la ignorancia de la mayoría de nuestra población al respecto de la necesidad de la consulta médica, algunos casos pudieron presentarse meses o años después del diagnóstico del primer caso, pero posiblemente por dejadéz, la misma ignorancia o simplemente por temor, pudo haber influido para que no consultaran o reportaran el caso. No hay que olvidar el importante factor económico, la influencia de la distancia que separa el hogar de muchas personas del hospital. Creo que si estos factores hubieran influido en los estudios, que forman la base de nuestra revisión bibliográfica, posiblemente nuestra frecuencia se hubiera podido comparar con esos estudios.

Se pudo observar que la incidencia del C.M.P., varió entre el 9 por 1,000 casos en 1979, hasta el 19 por 1,000 en 1980, siendo los valores intermedios de 1975 a 1978. Según el Registro Nacional del cancer en 1975, solamente 5 hospitales estaban colaborando con el mismo y ahora en 1980, 14 hospitales reportaban sus casos, no observamos una gran diferencia en la incidencia por año, siendo muy variable como se demuestra en la tabla No. 1.

ron enfermedades neoplásicas primarias en contraste con los 2,549 hombres. - Desde este punto de vista, se presentó C.M.P. en 1.2% de los hombres que padecieron enfermedad neoplásica simple y un 0.65% en las mujeres, lo cual realmente nos indica que el C.M.P. es más frecuente en el sexo masculino con una proporción de 2.1.

La mayoría de los casos (87%), eran no indígenas, incluyendo un caucásico, ésto lo podemos atribuir a múltiples causas, siendo las más importantes el analfabetismo, las condiciones socioeconómicas, la distancia, la existencia de pocos centros adecuados en áreas rurales, así mismo a que la mayoría de nuestra población indígena viven en el area rural, y como veremos más adelante, solamente un caso fue diagnosticado y tratado en un hospital departamental.

Se pudo apreciar que en la raza indígena, la mayoría de los pacientes, fueron mujeres (15 de 17) ocurriendo similar circunstancia en la raza no indígena con 76 de 106 casos. Hay que considerar que en la mayoría de los centros asistenciales son mujeres las que consultan.

Respecto a la edad, se comprobó que el mayor número de personas con enferme-

dad oncológica múltiples, se presentó por arriba de los 51 años, siendo mayor en el grupo etario de 51-60 años con 23% seguido de 61-70 años con el 21% y de - 71-80 años de edad con el 14% del total.

En el sexo femenino, el grupo etario de 51 a 60 años, fue el más frecuente, con un 25% de los casos, luego de - 61-70 años con 18% y de 31-40 años con el 16%. Siendo en el hombre, el grupo de 61-70 con 11 casos, seguido del grupo de 51-60 y 71-80 años de edad con 6 casos.

Existió una diferencia significativa entre el grupo etario y sexo para la raza indígena, pues como observamos en la tabla No. 3, en la infancia (0.10 -- años) el 5.7% eran mujeres, mientras que el 0.8% eran hombres, en la adolescencia se observó 1.6% para el sexo femenino, contra 0 del masculino y en adultos jóvenes un 15% para el sexo femenino y el 2.5% para el masculino. Mientras tanto en la edad adulta, predominaron los hombres con un 93% frente al 63% del sexo femenino.

En las lesiones neoplásicas de origen multicéntrico (grupo I) se reportaron un total de 49 casos de C.M.P. que equivale a un 39.8% sobre el total de casos (123) y 0.6% sobre los 8,491 pacientes -

con enfermedad neoplásica. De estos 49 casos, el 49% (23) pertenecen al Subgrupo C.M.P. de órganos bilaterales, siendo la región anatómica mama, con 8 casos la más frecuente, (variedad histopatológica adenocarcinoma) seguida de ojos con 7 casos de retinoblastomas, ovarios con 7 casos (4 cistoadenocarcinomas, 2 disgerminomas y 1 coriocarcinomas). Un caso interesante fue el carcinoma bilateral de testículo variedad seminoma en un paciente de sexo femenino hermafrodita de 36 años de edad. Para el subgrupo I-A la relación de carcinoma de piel con carcinoma de piel en 20 casos (15 basocelulares y 5 epidermoides), en 14 pacientes se observaron 2 lesiones anatomicamente diferentes, 5 pacientes presentaron 3 lesiones y 1 solo, 4. Finalmente en el subgrupo 1-B, observamos 3 casos con carcinoma multicéntrico del sistema genitourinario y 2 casos de C.M.P. multicéntrico de cavidad oral (Tabla No. 4).

Moertel (23-24) encontró carcinomas de origen multicéntrico de la cavidad oral en 8.7% de sus casos, un 6.3% eran carcinomas de piel, y un 2.2% en pacientes con carcinoma gástrico y un 19% de vejiga.

Para los carcinomas de diferentes órganos (II) observamos un total de 68 casos, que equivale al 55% del total de casos, siendo las asociaciones más importantes, carcinoma de piel más otra lesión de piel, con 14 casos, de los cuales 11 eran epidermoides, con basocelular, seguido de epidermoides de cervix y basocelular de piel con 6 casos. Newel (26) encontró 23 casos de esta asociación en 1,113 pacientes, mientras que Spratt (32) un 4.1%.

La tercera asociación más frecuente fue el adenocarcinoma gástrico con basocelular de piel con 5.8% (4 casos), - Newel (26-27) encontró un 7.2% y Spratt (32) un 6.7%; mientras tanto Moertel (24) lo reportó en un 3.4%.

Observamos también la asociación del adenocarcinoma gástrico con epidermoide de cervix con 4 casos. Newell encontró 14 casos en 1113 pacientes y Moertel un 0.1%. Como observamos en la tabla No. 5, hubo 41 casos más con diferentes asociaciones.

Al respecto y en estudios extranjeros, lo más sobresaliente fue, los reportes de Moertel (24) quien indicó la asociación de Cáncer de colon (adenocarcinoma) con epidermoide de piel con 43 casos,

seguido de epidermoide de vejiga con - adenocarcinoma de próstata con 40 casos, la relación de adenocarcinoma de mama y epidermoide de piel, adenocarcinoma de mama y adenocarcinoma de próstata con 30 casos y adenocarcinoma de mama asociado con adenocarcinoma de colon con 29 casos. Así mismo Newell (26) encontró la asociación de carcinoma de mama y piel en 31 - pacientes, adenocarcinoma uterino con - epidermoide de cervix en 128 casos y adenocarcinoma de mama con epidermoide de - cervix en 43 casos de los 1113 pacientes analizados. Berg (4) encontró en New - York, la asociación de adenocarcinoma de mama y epidermoide de piel en 72 casos y cancer cutáneo con tiroideo en 10 casos de los 306 investigados.

Bordín (5) encontró la asociación de carcinoma de mama y colon en 15 casos cancer cervical y carcinoma de colon en 19 pacientes, Ca de colon y próstata relacionados en 16 casos de los 172 pacientes que investigó. Cahan (6-7) informó la asociación de cancer cutáneo con otro de piel en 158 casos, cancer de piel asociado a cancer mamario en 47 casos, cancer pulmonar y laringeo en 47 casos y Ca de Colon y pulmón en 30 casos de los 300 de su estudio.

Finalmente para el grupo III de la clasificación de LUND (cancer de origen multicéntrico asociado a uno o más de diferente órgano) encontramos solamente a seis casos de los cuales cuatro pacientes tenían tres lesiones, uno tenía cinco lesiones y uno siete. (Tabla No. 6). Moertel (23-24), informó un total de 80 casos de este tipo de cancer múltiple, siendo sus principales asociaciones, adenocarcinoma de colon - recto dos lesiones y epidermoide de piel con tres casos, - epidermoide de piel más adenocarcinoma - de colon con 4 casos, adenocarcinomas de mama y colon-recto dos casos, adenocarcinoma bilateral de mama y gástrico con - dos casos.

El tratamiento empleado varió según el tipo histológico de cada tumor, pero en general, la técnica más utilizada fue la cirugía con 81 casos, seguida de radioterapia en 56 neoplasias primarias y finalmente la asociación de cirugía más -- radioterapia con 36 pacientes. (Tabla - No. 7) un total de ocho casos no recibieron ningún tratamiento y seis pacientes recibieron triple asociación.

Según el tipo de C.M.P. para el cancer de origen multicéntrico o tipo I el mayor utilizado fue la asociación de ci-

rugía y radioterapia con 17 casos, luego se utilizó radioterapia solo en 12 pacientes y cirugía en 11. En el tipo II el tratamiento mayor utilizado fue - el quirúrgico con 64 casos, se empleó además radioterapia en 42 tumores y la asociación de cirugía y radioterapia en 17. Finalmente en el grupo III se empleó cirugía en 6 casos, radioterapia y ambas en dos oportunidades. En todo caso la elección del tratamiento dependió del tipo histológico y grado de estadio de cada tumor por separado, siendo por tal, muy variable.

Se observó un total de seis casos con metástasis, siendo los lugares mas afectados, pulmón y ganglios linfáticos regionales. (Tabla No. 8) La condición del paciente a su egreso del servicio - hospitalario fue: Vivos con cancer, 58 pacientes, (47%), Vivos sin cancer, 55 pacientes (45%), fallecieron 9 casos --- (7%) y uno falleción con cancer, pero de otra causa. (BNM) (Tabla No. 9).

No se pudo comprobar si existía un buen control de seguimiento, pero de las papeletas revisadas, que correspondían al INCAN, el 90% de las mismas tenían un buen control post egreso, el resto de los casos, no se encontraron notas de segui-

miento, lo cual pudo haber sido efecto de la negligencia de familiares del paciente al no asistir a sus citas, por olvido de las mismas, por distancia o por temor.

Analizando la condición del egreso de cada paciente, respecto al grupo o tipo de C.M.P., pudimos observar que el 51% de los pacientes con cancer múltiple primario de origen multicéntrico, (grupo I) egresaron vivos con cancer y un 2% fallecieron, mientras tanto en el grupo II (C.M.P. de diferente órgano o tipo histológico) el 46%, egresó vivo sin cancer, y el 13% fallecieron, finalmente el 67% de los pacientes del grupo III egresaron vivos con cancer.

Aquí podemos llamar la atención al respecto que los pacientes que padecieron cancer múltiple en diferentes órganos o que fueron de diferentes tipos -- histológicos, tuvieron más tendencia a curar completamente su problema, ésto -- pudiera deberse a que la mayoría de los casos eran uno o ambos tumores circunscritos a piel, lo cual facilitaba su resección completa y amplia y así la curación definitiva, aunque se observaron casos que relacionaban a mama, colon, - gástrico, cervix y otros.

Se observó que de los 123 casos de carcinoma múltiple primario reportados al Registro Nacional del Cancer, durante el período comprendido entre enero de 1975-julio de 1980, se presentaron - únicamente 10 defunciones, lo cual nos indica una tasa de mortalidad de 81 casos por 1000; al momento del egreso hospitalario. No puede indicarse nada en absoluto sobre esta tasa de mortalidad a los 6 meses, dos años, tres o cinco años debido a que no fue posible llevar un - buen seguimiento de los casos por los motivos anteriormente propuestos.

El 80% de estas personas fallecidas eran ladinos y no se observó una marcada diferencia en la distribución etaria, - siendo el 60% mujeres. (Tabla No. 10). El período comprendido entre el diagnóstico de la primera neoplasia y la fecha de muerte, varió desde un mes (2 casos) hasta 7 años 9 meses (1 caso). Observán dose que el 50% de los fallecidos, dejaron de existir en menos de un año del - diagnóstico de la primera neoplasia, el 20% fallecieron entre un año y dos, después del diagnóstico y un 20% entre el 2o. y 3o. año de sobrevida, así mismo se comprobó que el 90% de los casos fallecieron antes de cumplir los 3 años después del diagnóstico del primer cancer. (Tabla No. 11).

Finalmente el 84% de los pacientes que presentaron cancer múltiple primario y que fueron reportados al Registro Nacional del Cancer, fueron evaluados, diagnosticados y tratados en el Instituto de Cancerología, el 6% en el Hospital Roosevelt y el 4% en el Hospital Militar Central (Tabla No. 12). Se reportó un caso departamental (Hospital Nacional de Huehuetenango).

CONCLUSIONES

- 1.- La frecuencia del carcinoma múltiple primario en esta investigación, no puede compararse con otras, debido a que existen múltiples factores y variables extrañas que no pudieron controlarse.
- 2.- Sin embargo la frecuencia observada en este estudio fue de un caso de -- carcinoma primario por cada 69 neoplasias reportadas.
- 3.- La mayoría de los casos de C.M.P. fueron del Grupo II (cancer múltiple primario de diferente órgano o tipo histológico) con el 55% de los casos.
- 4.- El carcinoma múltiple primario es más frecuente en el sexo masculino.
- 5.- El 87% de los casos se presentaron en la raza no indígena.
- 6.- El 58% de los casos se observaron por arriba de los 51 años de edad.
- 7.- El 47% de los pacientes egresaron vivos con cancer.

- 8.- El tipo histológico más frecuentemente asociado fue EPIDERMOIDE DE PIEL CON BASOCELULAR DE PIEL.
- 9.- Se observó una tasa de mortalidad al egreso hospitalario del 81 por 1000.
- 10.- No existió una buena evaluación de seguimiento.

RECOMENDACIONES

- 1.- Efectuar nuevos estudios con respecto al tema Carcinoma Múltiple Primario prospectivos, basándose en los criterios previamente establecidos.
- 2.- Que el Registro Nacional del Cancer se base en dichos criterios para - clasificar adecuadamente a los casos de C.M.P. reportados.
- 3.- Que se obligue a los centros asistenciales privados y nacionales a reportar todos los casos de C.M.P. que se presenten para tener una cobertura total.
- 4.- Tratar en la medida de lo posible, estimular a los pacientes diagnosticados como C.M.P. para que cumplan con sus citas y así mismo a los pacientes considerados como Alto Riesgo para padecer C.M.P. para poder detectarlos a tiempo y poder así intentar disminuir la tasa de mortalidad y el pronóstico desfavorable.

TABLA No. 1

Total de casos de Cancer Primario y CAN
CER MULTIPLE PRIMARIO, por año y sexo.
Registro Nacional del Cancer. Guatemala-
la Enero de 1975 a Julio de 1980.

SEXO	CANCER SIMPLE			C.M.P.			
AÑO	F	M	T	F	M	T	%
1975	1041	469	1510	15	8	23	1.5
1976	1029	441	1470	12	5	17	1.1
1977	1134	534	1668	26	2	28	1.8
1978	1068	433	1501	18	7	25	1.6
1979	1123	459	1582	11	4	15	0.9
1980	547	213	760	9	6	15	1.9
TOTAL	5942	2549	8491	91	32	123	1.4

TABLA No. 2

Total de casos de Carcinoma Múltiple
Primario segun la clasificación de LUND
por año. Registro Nacional del Cancer
Guatemala, Enero de 1975-Julio de 1980.

AÑO	GRUPO I			GRUPO II		GRUPO III
	A	B	C	A	B	
1975	4	3	3	7	5	1
1976	2	0	3	7	4	1
1977	2	0	4	7	11	4
1978	6	0	4	8	7	0
1979	3	1	3	8	0	0
1980	4	1	6	4	0	0
TOTAL	21	5	23	41	27	6

TABLA No. 3

Total de casos de Carcinoma Múltiple Pri
mario, según distribución etaria, sexo y
raza. Registro nacional del cancer.

Guatemala, Enero 1975-Julio 1980.

RAZA	INDIGENA		LADINO		OTRA		T.Sexo		TT
SEXO	F	M	F	M	F	M	F	M	EDAD
EDAD /									
0-12m.	0	0	0	1	0	0	0	1	1
1-10a.	2	0	5	0	0	0	7	0	7
11-20a.	1	0	1	0	0	0	2	0	2
21-30a.	1	1	3	0	0	0	4	1	5
31-40a.	2	1	12	1	0	0	14	2	16
41-50a.	4	0	7	0	0	0	11	0	11
51-60a.	3	0	20	5	0	1	23	6	29
61-70a.	2	0	13	11	0	0	15	11	26
71-80a.	0	0	12	6	0	0	12	6	18
81-90a.	0	0	3	5	0	0	3	5	8
TOTAL	15	2	76	29	0	1	91	32	123
T.Raza	17		105		1				

CANCER MULTIPLE PRIMARIO. GRUPO I. Guatemala 1975-1980

SITIO Y TIPO DE NEOPLASIA		CASOS
*Sub Grupo A	C.M.P. mismo tejido	21
PIEL (5 epidermoides-15 basocelulares)		20
dos lesiones		14
tres lesiones		5
cuatro lesiones.		1
CAVIDAD ORAL (epidermoide)		1
dos lesiones.		1
=====		=====
*Sub Grupo B	C.M.P. Envuelve a contiguo tejido	5
CAVIDAD ORAL (epidermoide)		2
Lengua y laringe		1
Mejilla-encía-velo del paladar		1
SISTEMA GENITOURINARIO (epidermoide)		3
Cérvix y vulva		1
Cérvix y vagina		1
Cérvix, vagina, vejiga, ureter y parametrios		1
=====		=====

Continúa.

TABLA No. 4

CANCER MULTIPLE PRIMARIO. Grupo I (Continua)

* Sub Grupo C	C.M.P. de órganos bilaterales	23
MAMA	(Adenocarcinoma)	8
, OVARIOS	(Cistoadenocarcinoma)	7
	(Disgerminoma)	2
	(Coriocarcinoma)	1
OJOS	(Retinoblastomas)	7
TESTICULO	(Seminoma)***	1

*** 77-1024 Femenino. 36 años. Hermafrodita.

TABLA No. 5

CANCER MULTIPLE PRIMARIO GRUPO II. Guatemala 1975-80

SITIO Y TIPO DE NEOPLASIA	CASOS 68
Piel (basoc.)- Piel (epiderm.)	11
Piel (basoc.)-- Cérvix (epiderm.)	6
Piel (basoc.)-- Gástrico (Adenoc.)	4
Cérvix (epiderm.)-Gástrico (Adenoc.)	4
Cérvix (epiderm.)- Piel (epiderm.)	3
Cérvix (epiderm.)- Cérvix (adenoc.)	2
Mama (adenoc.)- Pezón (Enf. Paget)	2
Utero (adenoc.)- Vagina (epiderm.)	2
Ano (epiderm.)- Recto (adenoc.)	1
Cérvix (adenoc.)- Ano (cloacógeno)	1
Cérvix (epiderm.)- Endometrio (adenoc.)	1
Cérvix (epiderm.)- Esófago (epiderm.)	1
Cérvix (epiderm.)- Laringe (epiderm.)	1
Cérvix (epiderm.)- Mama (adenoc.)	1
Cérvix (epiderm.)- Mediastino (linfossarcoma)	1
Cérvix (epiderm.)- Tej. Blandos (fibrosarcoma)	1
Cérvix (epiderm.)-Tiroides (adenoc. Papilar)	1
Cérvix (epiderm.)- Ureter (Cel. Transicionales)	1
Cérvix (epiderm.)- Utero (linfossarcoma)	1
Gástrico (adenoc.)- Laringe (epidermoide)	1
Hodgkin ----- Médula (linfoma)	1
Lengua (epiderm.)- Gástrico (adenoc)	1
Lengua (epiderm.)- piel (epiderm)	1
Lengua (epiderm.)- Tej. Blandos (sarcoma)	1
Mama (adenoc.) - Lengua (epiderm.)	1
Muslo (hemangima)- Piel (dermatofibrosarcoma)	1
Ovario (cistoade)- Cérvix (epidermoide)	1
Ovario (teratoma)- Gástrico (adenoc.)	1
Piel (basoce.) - Colon (adenoc.)	1
Piel (basoc.) - Columna (linfossarcoma)	1
Piel (epidem.) - Gástrico (adenoc.)	1
Piel (epiderm.) - Mama (adenocarc.)	1
Piel (epiderm.) - Parótida (indifer.)	1
Piel (basocel.) - Pene (epiderm.)	1
Piel (epiderm) - Peritoneo (linfosar.)	1
Piel (basoc.) - Piel (hemangioma)	1
Piel (basoc.) - Piel (melanoma)	1
Piel (epiderm) - Piel (indifer.)	1
Piel (basocel.)- Pleura (indifer.)	1
Piel (melanoma)- Tráquea (plasmocit.)	1
Testículo (corioc)- Testículo (embrionario)	1
Utero (adenoc) - Ovario (cistoadenocarc.)	1

CANCER MULTIPLE PRIMARIO: GRUPO III

SITIO Y TIPO DE NEOPLASIA	CASOS
LESIONES: (tres)	4
* Piel (basocelular) dos lesiones-Vagina	1
* Ojos (Retino.) Bilat. y Oseo (condrosarc.)	1
* Ovarios (Cistoadeno) Bilat y Cérvix (epiderm)	1
* Ovarios (Disgermi.) Bilat y Gástrico (adeno)	1
LESIONES: (Cinco)	1
* Piel (basocelular) cuatro lesiones + Piel (epidermoide) una lesion.	1
LESIONES: (Siete)	1
* Piel (basocelular) cuatro lesiones + Piel (epidermoide) tres lesiones.	1

TABLA No. 7

Tratamiento utilizado en los 123 casos de
Cancer Múltiple Primario, según la clasi-
ficación de LUND. Guatemala, Enero de --
1975- julio de 1980.

GRUPO TRATAMIENTO	I	II	III	TOTAL
C I R U G I A	11	64	6	81
RADIOTERAPIA	12	42	2	56
QUIMIOTERAPIA	1	3	0	4
HORMONOTERAPIA	0	2	0	2
CIRUGIA+RADIOTERAPIA	17	17	2	36
CIRUGIA+QUIMIOTERAP.	1	0	1	2
RADIOTERAP+QUIMIOT.	0	0	1	1
RADIOTERAP+HORMONOT.	0	1	0	1
CIRUGIA+RADIO+QUIMIO.	4	1	0	5
CIRUGIA+RADIO+INMUNO.	1	0	0	1
NO RECIBIERON TRATAM.	2	6	0	8

TABLA No. 8

CASOS DE CANCER MULTIPLE PRIMARIO QUE PRESENTARON METASTASIS. Registro Nacional del Cancer. Guatemala, Enero 1975-julio de 1980.

1o. Cancer	2o. Cancer	Metástasis
Piel de cara (Basocelular)	Linfosarcoma	Médula Bóveda Cra neal.
Ovarios Bilat.	Disgerminoma	Pulmón Ganglios Retroperit. Hígado.
Piel de Cuello (Basocelular)	Estómago	
Piel de Nariz (Basocelular)	Vejiga (Cel. Trans.)	Ganglios linfáticos
Mama Bilateral	Adenocarcinoma	Pulmón.
Cervix (epidermoide)	Piel de Cara (basocelular)	Pulmón

TABLA No. 9

Condición al egreso hospitalario de los
123 casos de Carcinoma Múltiple Primario
Registro Nacional del Cancer. Guatemala
Enero de 1975- Julio de 1980.

CONDICION	G. I	G.II	GIII	Total
VIVO CON CANCER	25	29	4	58
VIVO SIN CANCER	23	31	1	55
FALLECIO DE CANCER	1	7	1	9
FALLECIO CON CAN- CER OTRA CAUSA.	0	1	0	1

TABLA No. 10

Total de casos de Carcinoma Multiple Primario que fallecieron durante el tratamiento intrahospitalario, según distribución etaria por sexo y raza.

Guatemala, enero 1975-julio 1980

RAZA SEX/EDAD	INDIGENA		LADINO		TOTAL S.		TOT.
	F	M	F	M	F	M	
21-30 a.	0	0	1	0	1	0	1
31-40 a.	1	0	1	0	2	0	2
41-50 a.	1	0	0	0	1	0	1
51-60 a.	0	0	1	1	1	1	2
61-70 a.	0	0	0	2	0	2	2
71-80 a.	0	0	1	0	1	0	1
81-90 a.	0	0	0	1	0	1	1
Total sexo-raza	2	0	4	4	6	4	10
Total raza	2		8				

TABLA No. 11

Período transcurrido entre el diagnóstico
del primer cancer múltiple primario y el
fallecimiento del paciente. Guatemala
Enero de 1975-Julio de 1980

Dx lo. Ca.	Fallecio	Período	%
MAYO 1978	JUNIO 1978	un mes	--
JULIO 1980	AGOSTO 1980	un mes	20%
ENERO 1978	MARZO 1978	2 meses	--
NOVIEM.1978	ENERO 1979	2 meses	40%
AGOSTO 1976	NOVIEM.1976	3 meses	50%
DICIEM.1978	JUNIO 1980	1 a. 6 m.	
FEBRERO1978	NOVIEM.1979	1 a. 9 m.	70%
ABRIL 1973	MAYO 1975	2 a. 1 m.	
JUNIO 1974	AGOSTO 1976	2 a. 2 m.	90%
FEBRERO1971	NOVIEM.1978	7 a. 9 m.	---

TABLA No. 12

Número de pacientes y porcentaje con Cáncer Múltiple Primario según el hospital tratante. Registro Nacional del Cáncer.
Guatemala, enero 1975-julio 1980

H O S P I T A L	PACIENTES	%
I N C A N	104	84
R ROOSEVELT	7	6
MILITAR	6	5
-GENERAL	3	2
I G S S	2	1.8
DEPARTAMENTAL	1	1.2

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ANDERSON D.E.
Genetic predisposition to breast cancer. Recent Results in cancer Research. 57; 10-20, 1976
- 2.- ARNESON A.A. and SCHELLHAN H.F.
Multiple Primary Cancers in patients treated for carcinoma of the cervix. Am J. Obstet-Gynecol. 106; 1155-1170, 1970
- 3.- BELLET Robert, et al.
Multiple Primary Malignancies in patients with cutaneous melanoma. CANCER 40; 1974-1981, 1977
- 4.- BERG J.W. and SCHUTTENFELD D.
Multiple Primary Cancers at Memorial Hospital in 1949-1962. CANCER 40; 1801-1806, 1977
- 5.- BORDIN G.M.
Multiple Primary Cancers
Relative risk in New Mexico's typhenic population. CANCER 40; 1793-1800, 1977
- 6.- CAHAN W.M.
Multiple Primary Cancers of lung and esophagus. CANCER 40; 1954-1960, 1977

- 7.- CAHAN W.M.
International Workshop on Multiple
primary cancers. Introductory.
CANCER 40; 1785.- 1977
- 8.- CASTRO F.
Oncología Clínica
Hospital General, 1978
- 9.- COOK G.N.
A comparision of single and multiple
primary cancers.
CANCER 19; 956-966, 1966
- 10.- DUNN J.E. Et al.
Breast cancer risk following a major
salivary gland carcinoma.
CANCER 29; 1343-1346, 1972
- 11.- HAJDU S.I and HAJDU E.U.
Multiple Primary Malignant Tomors
J. Am. Geriart. Soc. 16; 16-26. 1968
- 12.- HAMOUDI A.B.
Multiple Neoplasm in an adolescent
child associated with Ig A deficiency
CANCER 33; 1134-1144, 1974

- 13.- HUTCHISON G.B.
Late neoplastic changes following
medial radiation.
CANCER 37; 1102-1107, 1976
- 14.- INFANTE DIAZ S.
Cancer en el Salvador.
Ministerio de Educación 1966
- 15.- KESSLER H.J., GRIER E. and McILVEEN
Bilateral primary breast cancer.
JAMA 236; 278-280, 1976
- 16.- LEMON H.M.
Experimental basis for multiple pri-
mary carcinogenesis by sex hormones.
CANCER 40; 1825-1832, 1977
- 17.- LEWISON E.F. and NETO S.S.
Bilateral breast cancer at the Johns
Hopkins Hospital.
CANCER 28; 1297-1301. 1971
- 18.- LI F.P., CASSIDY J. and JAFFE N.
Risk of second tumors in survivor
of childhood cancer.
CANCER 35; 1230-1235. 1975.

- 19.- LIGA NACIONAL CONTRA EL CANCER.
Registro Nacional del Cancer.
INCAN. Informes anuales 1975-1980
Guatemala.
- 20.- LYNCH R.E. Et. al.
Role of heredity in multiple primary
Cancers.
CANCER 40; 1849-1854. 1977
- 21.- McMAHIN B and AUSTIN J.H.
Association of carcinoma of the breast
and corpus uteri.
CANCER 23; 275-280. 1969
- 22.- MEADOWS A.T., D'ANGIO and EVANS A.
Patterns of second malignant neoplasms
in children.
CANCER 40; 1903-1911. 1977
- 23.- MOERTELL Ch. G
Multiple Primary malignant neoplasms
Historical perspectives.
CANCER 40; 1786-1791. 1977.
- 24.- MOERTELL Ch. G.
Multiple Primary Malignant Neoplasms
Recent Results in Cancer Research.
7; 001-108, 1966.

- 25.- MULVIHILL J.J. and McKEEN E.
Genetics of multiple primary cancers
CANCER 40; 1867-1871. 1977
- 26.- NEWELL G. and KREMENTZ E.
Multiple Malignant neoplasms in the
Charity Hospital of Louisiana Tumor
Registry.
CANCER 40; 1812-1820, 1977
- 27.- NEWELL G.R., KREMENTZ E. and ROBERT.J
Excess occurrence of cancer of the
oral cavity, lung and bladder following
cancer of the cervix.
CANCER 36; 2155-2158. 1976
- 28.- ROBBINS G.F.
Tratado de Patología
Interamericana, 1974.
- 29.- SCHOENBERG B. and MYERS M.H.
Statistical methods for studying
multiple primary malignant neoplasms.
CANCER 40; 1892-1898. 1977
- 30.- SCHOENBERG Bruce.
Multiple Primary Neoplasms and the
nervous system
CANCER 40; 1961-1967. 1977.

- 31.- SCHOTTENFELD, David
Concluding commentary for the international Workshop on Multiple Primary neoplasms.
CANCER 40; 1982-1985. 1977
- 32.- SPRATT John.
Multiple Primary cancers.
Review of clinical studies from two Missouri Hospitals,
CANCER 40; 1806-1811. 1977
- 33.- WYNDER E., MUSHINKE M. and SPIVAK J.
Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers.
CANCER 40; 1872-1878. 1977
- 34.- SANDERS , Kingsley
Experimental carcinogenesis
Induction of multiple tumors by viruses.
CANCER 40; 1841- 1844. 1977
- 35.- HARRIS CC.
The carcinogenicity of anticancer drugs.
CANCER 37; 1014-1023. 1977

- 36.- WEISBURGER E.K.
Bioassay program for carcinogenic
Hazards pf cancer chemotherapeutic
agents.
CANCER 40; 1935-1949. 1977
- 37.- BRODY R., SCHOTTENFED D and REID A.
Multiple primary cancers risk after
therapy for Hodgkin's disease.
CANCER 40; 1917-1926. 1977

Br.

BR. GLICERIO ENRIQUE JUAREZ

Dr.

DR. JORGE LUIS MALDONADO M.

Dr.

DRA. GERARDINE A. GRAJEDA B.
Revisor.

Dr.

Director de Fase III
DR. CARLOS WALHEIM

Dr.

Secretario
DR. BAIME BOMEZ

o. Bo.

Dr.

Decano.
DR. CARLOS WALHEIM.