



TUMORES MULTIPLES

Análisis de 25 casos

Sdo. 1ª(M) Guianeya Santander
Residente de Oncología Médica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina

Eq. Tte. 1º(M) Karina Lombardo
Ex - Residente de Oncología Médica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina

Cap.(M) Robinson Rodríguez
Prof. Adjunto del Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina
Jefe Técnico del Servicio de Oncología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La descripción de neoplasias primarias múltiples data de fines del siglo XIX. Warren y Gates establecieron los criterios anatomoclínicos para su diagnóstico. La frecuencia de presentación clínica es de 1,5 % a 5,4 % de los cánceres y de 5 % a 11 % en autopsias. En los últimos años se ha observado un aumento de diagnósticos tempranos de segundos tumores, debido quizás a la estadificación, mejor seguimiento de los pacientes (ptes.) y a la mejoría en la sobrevida desde el diagnóstico del tumor primario.

OBJETIVO

Evaluar la incidencia de tumores malignos múltiples en pacientes asistidos en el Servicio de Oncología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas (H.C.FF.AA.) en el período enero de 1997 a agosto de 2002.

PACIENTES Y METODOS

Se incluyeron los pacientes registrados en el H.C.FF.AA. portadores de 2 o más tumores malignos documentados histológicamente. Se revisó el Registro de Tumores y las historias clínicas oncológicas, describiendo edad, sexo, fecha de diagnóstico y tipo de tumor. Se analizaron frecuencia de dichos tumores e intervalo de aparición.

RESULTADOS

En el período analizado se registraron 1884 pacientes y se diagnosticaron 25 neoplasias múltiples, 1,3 %. La edad mediana de presentación fue de 65 años (40 a 80) y promedio de 61. En cuanto al género, 17 fueron mujeres y 8 hombres. Se presentaron en forma sincrónica 8 casos y metacrónica 17. La mediana de intervalo entre el primer y segundo tumor fue de 11 meses (0-99). Cinco presentaron un tercer tumor. Los tumores más frecuentes fueron: carcinoma de mama 10, piel 9, colon 6 y riñón 5. Los tumores de mama se asociaron a endometrio 3, ovario 2, meningioma 1, tumores con posible dependencia hormonal; piel 2, riñón y colon los restantes.

CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes no presentan claros factores etiológicos de asociación. El porcentaje de tumores múltiples y su aparición en el tiempo es acorde a lo descrito en la literatura. Una adecuada estadificación y seguimiento de los pacientes con cáncer podría mejorar el diagnóstico oportuno y tratamiento de segundos tumores.

PALABRAS CLAVE: Neoplasias múltiples
Tumores sólidos
Cáncer sincrónico
Cáncer metacrónico

TUMORES MÚLTIPLES

Análisis de 25 casos

SUMMARY

Introduction

Multiple primary neoplasms were first described by the end of the 19th century. Warren and Gates established the anatomic-clinical criteria for their diagnosis. The frequency of their appearance is from 1.5 to 5.4% of cancers and from 5% to 11% in autopsies. In the last few years it has been observed an increase in early diagnosis of secondary tumors, perhaps due to staging, a better follow-up of patients (pts.) and an improvement in survival since the diagnosis of the primary tumor.

Objective

To assess the incidence of multiple malignant tumors in patients attended at the Oncology Service of the Armed Forces Central Hospital (H.C.F.F.AA.) between January 1997 and August 2002.

Patients and Methods

Patients registered at the H.C.F.F.AA., carriers of 2 or more histologically documented malignant tumors were enrolled. The Tumor Registry was reviewed as well as oncologic clinical histories, describing age, gender, diagnosis date and type of tumor. It was analyzed the frequency of the said tumors and appearance interval.

Results

Within the described period there were 1884 patients registered and 25 multiple neoplasms were diagnosed, 1.3%. Median onset age was 65 years (40 to 80) and the average was 61. As to gender, there were 17 women and 8 men. Eight cases presented in a synchronic way and 17 cases were metachronic. The median interval between the first and second tumor was 11 months (0-99). Five cases presented a third tumor. The most frequent tumors were: breast carcinoma 10, skin 9, colon 6 and kidney 5. Breast tumors were associated to the endometrium 3, ovary 2, meningioma 1, tumors with a possible hormonal dependence; the remaining were: skin 2, kidney and colon.

Conclusions

Most of the patients did not present clear etiologic association factors. The percentage of multiple tumors and their appearance in time are in accordance with literature descriptions. An adequate staging and follow-up of patients could improve a timely diagnosis and treatment of secondary tumors.

PALABRAS CLAVE: Multiple Neoplasms
Solid tumors
Synchronic Cancer
Metachronic Cancer

INTRODUCCION

El interés del tema surge ante la observación clínica de pacientes que se encuentran en control por un tumor maligno tratado previamente en los cuales se detecta un segundo tumor, o ante un diagnóstico de tumor maligno, surge en los estudios de estadificación la evidencia que, por características o topografía de otras lesiones encontradas puedan corresponder no a metástasis sino a otro tumor primario que obliga a confirmación histológica.

La descripción de neoplasias primarias múltiples data de fines del siglo XIX, pero es en el siglo XX cuando Warren y Gates la definen por criterios anatómo-patológicos (1).

La incidencia y prevalencia del cáncer aumenta con la edad hasta los 95 años. Dado que la edad es un factor de riesgo para el desarrollo de un cáncer, puede también ser un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias malignas múltiples (2-5). Previamente comunicamos la asociación de cáncer renal y de mama, y de mieloma múltiple asociado a tumores sólidos (6,7).

Según algunos autores, los pacientes que presentaron un tumor primario tienen riesgo de 8,5% de desarrollar segundos tumores (8).

Entender las características de los cánceres primarios múltiples es importante para establecer programas de seguimiento para la detección temprana de los mismos.

Del análisis de los registros desde 1986 a 1995 del Cancer Institute Hospital de Estados Unidos, de un total de 24.498 casos, 5.2% fueron cánceres múltiples y un 1.9% se localizaron en el mismo órgano. De esta serie los más frecuentes fueron cánceres gástricos o colorrectales. La mayoría se desarrolló a los 3 años del primer diagnóstico, pero algunos lo hicieron después de los 5 años. Debe tomarse cuidadosa atención de la aparición de un segundo tumor en los pacientes con cáncer (9).

Aydiner et al luego de 10 años de seguimiento (1987-1996), con 26.255 pacientes, encontraron 1% de tumores malignos múltiples (271), siendo el 34% sincrónicos, mayor en pacientes fumadores y alcoholistas, y 66% metacrónicos. La prevalencia fue mayor en localizaciones de mama y pulmón. La asociación ente cabeza y cuello con pulmón y mama con mama fue la asociación más frecuente tanto en el grupo sincrónico como en el metacrónico (10).

Según Sorkin et al, de 5073 pacientes con cáncer de mama, después de 20 años de seguimiento, 8 % desarrollaron tumores múltiples, 26 % sincrónicos y 74 % metacrónicos, con mayor frecuencia de tumores genitales y digestivos (11).

En el presente trabajo nuestro objetivo es evaluar la incidencia de neoplasias múltiples en pacientes asistidos en el Servicio de Oncología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

REVISION DE LA LITERATURA

Según Moot et al hay evidencia que hombres jóvenes con diagnóstico de cáncer colorrectal tienen un incremento de riesgo de cáncer de próstata, pero no es evidente que su screening redunde en una reducción de la mortalidad (12).

Es conocido el riesgo de desarrollar luego de un cáncer de mama, un segundo tumor de mama.

En un estudio de 134.501 pacientes con cáncer de mama invasivo o intraductal, se documentaron a 10 y 20 años, 6.1 % y 12 % cánceres de mama contralaterales, respectivamente. Fueron asociadas con incremento de riesgo las pacientes con

carcinoma medular (RR = 1.18, 95% IC 1.02-1.37), raza negra (RR = 1.20, 95% CI 1.08-1.33), y edad mayor de 55 años al inicio del diagnóstico (RR = 1.15, 95% CI 1.08-1.22) (13).

La Radioterapia fue asociada con un pequeño incremento de riesgo de cáncer contralateral hecho que ya había sido observado en estudios previos (14,15). Los autores concluyen que esto no debe afectar la decisión clínica del tratamiento, pero que hay que evitar la exposición a la Radioterapia de la mama contralateral en los pacientes con estadio temprano (13).

Dado el incremento de los pacientes con cánceres primarios múltiples, hace crecer el interés de conocer la sobrevida de los mismos, pero la mayoría de los análisis presentan importantes dificultades metodológicas (16).

Varias series reportan la aparición de tumores múltiples de la esfera otorrinolaringológica luego de un tumor primitivo de hipofaringe (22,6%), con significativo impacto en la sobrevida (17).

Un segundo tumor primario se desarrolla en un 3.8 % a 20.5 % de los tumores de laringe (18). El tratamiento radiante asocia un pequeño incremento de riesgo de segundos tumores en los tumores de la esfera otorrinolaringológica (19).

Entre un 2.2 % a 15.3 % lo desarrollan en el tracto aerodigestivo y un 1.1 % a 12 % en pulmón, probablemente vinculados al hábito tabáquico y al alcohol (20,21).

Datos actuales sugieren una fuerte asociación subsecuente entre tumores de endometrio y ovario, sobre todo de tipo endometriode y también con otros segundos tumores. El carcinoma colorrectal no polipótico también puede jugar algún rol en estas asociaciones (22).

El cáncer de mama es uno de los tumores con frecuente asociación con neoplasias múltiples debido a la relación de órganos blancos vinculados a las hormonas femeninas (mama, ovario y útero) y

TUMORES MULTIPLES

Análisis de 25 casos

órganos involucrados en el campo de radioterapia del tumor mamario (pulmón y esófago) (23).

También se ha encontrado un aumento de incidencia de cáncer mamario y carcinoma tiroideo. Según estudios recientes este incremento de riesgo no se debería al tratamiento radiante previo (24).

En un estudio japonés, Ikeda et al, debido al diagnóstico temprano de cáncer gástrico y su mayor porcentaje de curaciones han notado un aumento de segundos tumores, sobre todo carcinomas colorrectal y pulmón, así como hígado, esófago y mama (25).

Existe un aumento de la población general a la exposición de radiaciones. Es conocido el aumento de riesgo de un segundo tumor en pacientes tratados con radioterapia (26).

En el seguimiento de pacientes portadores de cáncer de próstata invasor tratados con y sin radioterapia, en el grupo que no recibió radioterapia se encontró un incremento de cáncer de vejiga y testículo, probablemente vinculado al incremento de supervivencia. En el grupo tratado con Radioterapia se encontró un aumento de sarcomas y de cáncer colorrectal (27).

Los pacientes en diálisis tienen incremento de riesgo de cáncer sobre todo de riñón; dicha asociación está vinculada a enfermedad quística renal y cánceres uroteriales (28).

También los tumores primitivos del Sistema Nervioso Central (SNC) tienen un incremento de riesgo de segundos tumores tanto del SNC como de otros, a saber linfoma no Hodgkin y melanoma (29). Este riesgo incrementado se atribuye a susceptibilidad genética (30).

Basado en el registro de tumores de piel no melanoma en Bulgaria, se observó un aumento de riesgo de segundos tumores en cabeza y cuello, tiroides, pulmón, laringe, vejiga, colon, melanoma cutáneo y linfoma no Hodgkin (31).

Los pacientes portadores de tumores testiculares tienen no solo mayor riesgo de desarrollar otro cáncer en el testículo contralateral, sino que los portadores

de tumores germinales extragonadales también tienen riesgo de desarrollar un tumor germinal de origen testicular (32).

El riesgo de neoplasias primarias múltiples en niños es alto, llegando al 12.5% a los 15 años de vida, según una serie alemana (33) y siendo también muy alta la informada por autores italianos (34).

PACIENTES Y METODOS

Se trata de un estudio retrospectivo. Se incluyeron los pacientes registrados en el Registro de Tumores y asistidos en el Servicio de Oncología entre los años 1997-2002, portadores de uno o más tumores malignos con confirmación anatómo-patológica a través de cirugía o biopsia. Se revisaron las historias clínicas, describiendo edad, sexo, fecha de diagnóstico y tipo de tumor. Se registraron frecuencia de dichos tumores e intervalo de su aparición.

RESULTADOS

Entre enero de 1997 y agosto de 2002, se registraron 1884 pacientes con diagnóstico de tumor maligno.

Durante el período analizado se documentaron 25 pacientes con neoplasias múltiples, correspondiendo al 1.3 %.

La edad mediana de presentación fue de 65 años, con un rango de 40 a 80 años y el promedio fue de 61 años.

La distribución por género fue de 17 mujeres y 8 hombres.

En cuanto a la asociación en el tiempo, 17 fueron metacrónicos y 8 sincrónicos. La mediana de intervalo entre el primer y el segundo tumor fue de 11 meses. Cinco pacientes desarrollaron un tercer tumor.

Los tumores más frecuentemente encontrados fueron: carcinoma de mama (10 pacientes), tumores de piel (9), adenocarcinoma de colon (6) y tumores renales (5).

Los tumores de mama se asociaron a tumores de endometrio (3), ovario (2), meningioma (1) y piel (2), riñón y colon los restantes.

DISCUSIÓN

Las neoplasias primarias múltiples como hemos definido tienen diferente histología y sitio de origen. Pueden ocurrir en forma sincrónica o metacrónica según el intervalo entre una y otra sea menor o mayor a 6 meses, respectivamente, siendo más frecuente la última presentación como fue observada en esta serie, lo que está de acuerdo con la literatura.

La importancia del tema es creciente dada la constatación de un aumento de su incidencia, que según diferentes autores se encuentra entre el 1 % y el 8% de los pacientes con cáncer.

¿A qué se puede deber este hecho?

Intentando responder esta pregunta se pueden establecer varias causas:

- 1) Factores etiopatogénicos comunes, como vimos la asociación de los tumores del tracto aero-digestivo superior y pulmón vinculados al hábito tabáquico. Estos tumores no fueron encontrados asociados en nuestra serie. Podría deberse a un subregistro, ya que muchas de estas lesiones debutan como adenopatías que son biopsiadas e informadas como carcinomas y en nuestro registro retrospectivo no se detalla el primitivo de dicho secundarismo ganglionar, y al hecho de que en nuestra población hospitalaria, estos tumores debutan muchas veces en forma avanzada con bajo porcentaje de sobrevivientes a 5 años.
- 2) Factores ambientales, de difícil comprobación si no se estudian poblaciones cerradas.
- 3) Factores genéticos: tanto individual o en el contexto de una predisposición hereditaria.
- 4) El antecedente de un tratamiento oncológico tanto de radioterapia como quimioterapia aumenta el riesgo de segundos tumores, clásicamente descrito para leucemias pero también incrementa la posibilidad de tumores sólidos. Esto cobra real jerarquía en la patología oncológica pediátrica, en la cual da tiempo de desarrollar una segunda neoplasia (35-41).
- 5) Factores hormonales o vinculados a la terapia hormonal como es el caso de los tumores de mama, endometrio y ovario (42). En nuestra casuística hubo 3 tumores de mama asociados a endometrio, pero ninguna de ellas se encontraba en tratamiento con Tamoxifeno, antiestrógeno empleado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, pero que por su débil efecto estrogénico puede inducir cáncer de endometrio en el 3 o/oo.
- 6) El aumento en la expectativa de vida trae aparejado un aumento de segundos tumores, ya que la incidencia de neoplasias aumenta con la edad. Vemos que la mediana de edad de nuestra población fue de 65 años.
- 7) Los avances en los procedimientos diagnósticos han llevado a una mayor precisión de la patología tumoral, y el hallazgo incidental de segundos tumores como es el caso en una de nuestras pacientes que era portadora de un tumor de mama, que en estudio ecográfico de control se encuentra un tumor renal totalmente asintomático.

TUMORES MULTIPLES

Análisis de 25 casos

CONCLUSIONES

La heterogeneidad de esta serie en cuanto a las asociaciones encontradas dificulta su interpretación. La mayoría de los pacientes no presentan claros factores etiológicos conocidos de asociación ¿casualidad o causalidad?.

Podría deberse a una susceptibilidad del individuo.

El aumento de la frecuencia de aparición de segundos tumores, debe ser tenido en cuenta en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con patología oncológica.

Los tratamientos oncoespecíficos pueden incidir en la aparición de segundos tumores y es deber del Oncólogo tener conciencia de este hecho, ante cada indicación y planificación.

Debemos mantener el seguimiento de nuestros pacientes "curados" por su primera neoplasia.

Siempre pensar en la posibilidad de un segundo tumor, dado que considerar un segundo tumor como la metástasis de un tumor conocido, podría llevar a no brindar un tratamiento pretendidamente curativo de la segunda neoplasia y aún de la primera cuando se presentan en forma sincrónica.

BIBLIOGRAFIA

- (1) WARRENS S, GATES O. Multiple primary malignant tumors. A survey of literature and statistical study. *Am J Cancer* 1932; 16: 1358-1414.
- (2) YANCIK RM, RIES LAG. Aging and cancer in America. Demographic and epidemiologic perspectives. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 17-23.
- (3) DAY JC. Population Projections in the United States by Age, Sex, Race, and Hispanic origin: 1995-2050. Washington DC, US Bureau of the Census, Current Population Reports, 1996, p 1130.
- (4) National Center for Health Statistics. Vital Statistics of the United States 1989. Mortality-part B. National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD, 1991.
- (5) LUCIANI A, BALDUCCI L. Multiple Primary Malignancies. *Semin Oncol* 2004; 31: 264-273.
- (6) RODRÍGUEZ R, GARBINO C, GONZÁLEZ S, GERICKE M. Asociación de cáncer renal y de mama. A propósito de tres casos. CONGRESO URUGUAYO DE ONCOLOGIA, 5, Montevideo, 1998.
- (7) RODRÍGUEZ R, GARBINO C, CACEREZ JC, COSTA V. Mieloma múltiple asociado a tumores sólidos. *Salud Militar* 1998; 20: 40-43.
- (8) DONG C, HEMMINKI K. *Int J Cancer*. 2001 Jul 15;93(2):155-61. Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958-1996.
- (9) 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 Jun;8(3):162-167.
- (10) AYDINER A, KARADENIZ A, UYGUN K, TAS S, TAS F, DISCI R, et al. Multiple primary neoplasms at a single institution: differences between synchronous and metachronous neoplasms. *Am J Clin Oncol*. 2000 Aug; 23 (4):364-370.
- (11) SORKIN VM. The primary multiple malignant tumors in patients with mammary gland cancer. *Klin-Khir*. 2000 May; (5): 41-43.
- (12) MOOT AR, POLGLASE A, GILES GG, GARSON OM, THURSFIELD V, GUNTER D. Men with colorectal cancer are predisposed to prostate cancer. *ANZ J Surg*. 2003 May;73(5):289-293.

- (13) GAO X, FISHER SG, EMAMI B. COMMENT in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jul 15;56(4):920-1. Risk of second primary cancer in the contralateral breast in women treated for early-stage breast cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jul 15;56(4):1038-1045.
- (14) RUBINO C, DE VATHAIRE F, DIALLO I, SHAMSALDIN A, LE MG. Increased risk of second cancers following breast cancer: role of the initial treatment. *Breast Cancer Res Treat.* 2000 Jun;61(3):183-195.
- (15) LEVI F, TE VC, RANDIMBISON L, LA VECCHIA C. Cancer risk in women with previous breast cancer. *Ann Oncol.* 2003 Jan;14(1):71-73.
- (16) HEINAVAARA S, HAKULINEN T. Relative survival of patients with subsequent cancer. *J Cancer Epidemiol Prev.* 2002;7(4):173-179.
- (17) 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 Jun;8(3):162-167.
- (18) DE VRIES N. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* Second primary tumours in laryngeal cancer. 1992;46(2):153-159.
- (19) GAO X, FISHER SG, MOHIDEEN N, EMAMI B. Second primary cancers in patients with laryngeal cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jun 1;56(2):427-435.
- (20) DO KA, JOHNSON MM, DOHERTY DA, LEE JJ, WU XF, DONG Q, et al. Second primary tumors in patients with upper aero digestive tract cancers: joint effects of smoking and alcohol (United States) *Cancer Causes Control.* 2003 Mar;14(2):131-138.
- (21) GARCÍA CANTOS M, DE MIER MORALES M, DELGADO BALUFO D, MARQUEZ GARCÍA SALAZAR MM, JAEN OLAZOLO J, PORRAS ALONSO E, et al. Múltiples primarios en vías aerodigestivas superiores, esófago y pulmón. *Acta Otorrinolaringol-Esp.* 2000 mar; 51 (2): 154-159.
- (22) HEMMINKI K, AALTONEN L, LI X. Subsequent primary malignancies after endometrial carcinoma and ovarian carcinoma. *Cancer.* 2003 May 15;97(10):2432-2439.
- (23) WANG C, ZHAO P, BAI X, WANG H, BAI Y. [Breast cancer in multiple primary malignant neoplasms, epidemiological and clinical analysis] [Article in Chinese] *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2002 Sep 25;82(18):1229-1231.
- (24) ADJADJ E, RUBINO C, SHAMSALDIM A, LE MG, SCHLUMBERGER M, DE VATHAIRE F. Cancer. The risk of multiple primary breast and thyroid carcinomas. 2003 Sep 15;98(6):1309-1317.
- (25) IKEDA Y, SAKU M, KAWANAKA H, NONAKA M, YOSHIDA K. Features of second primary cancer in patients with gastric cancer. *Oncology.* 2003;65(2):113-117.
- (26) RON E. HEALTH PHYS. Cancer risks from medical radiation. 2003 Jul;85(1):47-59.
- (27) PICKLES T, PHILLIPS N. The risk of second malignancy in men with prostate cancer treated with or without radiation in British Columbia, 1984-2000. *Radiother Oncol.* 2002 Dec;65(3):145-151.
- (28) STEWART JH, BUCCIANTI G, AGODOA L, GELLERT R, MCCREDIE MR, LOWENFELS AB, et al. Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease: analysis of data from the United States, Europe, and Australia and New Zealand. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Jan;14(1):197-207.
- (29) SALMINEN E, PUKKALA E, TEPPU L. Second cancers in patients with brain tumours--impact of treatment. *Eur J Cancer.* 1999 Jan;35(1):102-105.

TUMORES MÚLTIPLES

Análisis de 25 casos

- (30) INSKIP PD. Multiple primary tumors involving cancer of the brain and central nervous system as the first or subsequent cancer. *Cancer*. 2003 Aug 1;98(3):562-570.
- (31) TROYANOVA P, DANON S, IVANOVA T. Nonmelanoma skin cancers and risk of subsequent malignancies: a cancer registry-based study in Bulgaria. *Neoplasma*. 2002;49(2):81-85.
- (32) HARTMANN JT, FOSSA SD, NICHOLS CR, DROZ JP, HORWICH A, GERL A, et al. Incidence of metachronous testicular cancer in patients with extragonadal germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Nov 21;93(22):1733-1738.
- (33) WESTERMEIER T, KAATSCH P, SCHOETZAU A, MICHAELIS J. Multiple primary neoplasms in childhood: data from the German Children's Cancer Registry. *Eur J Cancer*. 1998 Apr;34(5):687-693.
- (34) MAGNANI C, TERRACINI B, CORDERO DI MONTEZEMOLO L, GALLONE G, LUZZATTO L, et al. Incidence of second primary malignancies after a malignant tumor in childhood: a population-based survey in Piedmont (Italy). *Int J Cancer*. 1996 Jul 3;67(1):6-10.
- (35) TRAVIS LB. Therapy associated solid tumors. *Acta Oncol* 2002;41(4): 323-333.
- (36) FRASER MC, TUCKER MA. Second malignancies following cancer therapy. *Semin Oncol Nurs* 1989; 5(1); 43-45.
- (37) CUMBERLIN RL, DRITSCHILO A, MOSSMAN KL. Carcinogenic effects of scattered dose associated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17(3): 623-629.
- (38) HOLM LE. Cáncer occurring after radithery and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19(5): 1303-1308.
- (39) BOIVIN JF. Second cancers and other late side effects of cancer treatment. A review. *Cáncer* 1990; 65(3): 770-775.
- (40) MATSUMOTO Y, SAKAI K. Radiation induced cancers following radiotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 1999; 26(13): 2015-2022.
- (41) MEADOWS AT, GALLAGHEER JA, BUNIN GR. Late effects of early childhood cancer therapy. *Br J Cáncer Suppl* 1992;18:892-895.
- (42) TANAKA H, TSUKUMA H, KOYAMA H, KINOSHITA Y, KIOSHITA N, OSHIMA A. Second Primary Cancers following Breast Cáncer in the Japanese Female Population. *JPN J. Cáncer Res* 2001; 92: 1-8.

