

Tumores primarios múltiples en el Área Metropolitana de Bucaramanga

Claudia Janeth Uribe Pérez, MD*

Fabián Leonardo Escudero Sepúlveda**

Dinora Yoana León Camargo**

Rafael Miguel Camacho López**

Resumen

Introducción: El objetivo es determinar las características epidemiológicas de los tumores primarios múltiples (TPM) en la población del área metropolitana de Bucaramanga (AMB) de acuerdo a la información del Registro Poblacional de Cáncer del Área Metropolitana de Bucaramanga (RPC-AMB) durante los años 2000 a 2004. **Métodos:** Se utilizaron los datos del RPC-AMB, seleccionándose los casos que cumplieran todos los criterios de inclusión para TPM. Los datos obtenidos fueron analizados teniendo en cuenta los tumores iniciales más frecuentes, las asociaciones más frecuentes, características por género y la relación entre las edades y los TPM. **Resultados:** Se encontraron 55 pacientes con 111 tumores primarios, de los cuales, los más frecuentes fueron tumores malignos de mama, próstata, melanoma y tiroides. La media de edad fue de 65 años, las mujeres fueron más afectadas que los hombres. El 78.2% de los casos fueron metacrónicos. Las asociaciones más frecuentes fueron: tumor maligno de próstata y melanoma, tumores malignos de mama y endometrio o de la tiroides. **Conclusión:** El comportamiento de los TPM encontrados en el AMB es muy similar al descrito en la literatura. Las diferencias encontradas pueden deberse a factores medioambientales y genéticos. Por lo encontrado, sugerimos que los pacientes con diagnóstico de cáncer sean incluidos en un programa especial de detección temprana de otros TPM. [Uribe CJ, Escudero FL, León DY, Camacho RM. Tumores primarios múltiples en el Área Metropolitana de Bucaramanga. *MedUNAB* 2010; 13:xx-xx].

Palabras claves: Tumores primarios múltiples, Cáncer, Incidencia, Colombia.

Summary

Introduction: The aim is to describe the epidemiological characteristics of the multiple primary tumors (MPT) in the Bucaramanga metropolitan area (BMA) population according to the information from cancer population registry of Bucaramanga metropolitan area (CPR – BMA) from years 2000 to 2004. **Methods:** The CPR – BMA data from years 2000 to 2004 was used. Cases that met all inclusion criteria of MPT were selected. Obtained data were analyzed taking in to account the most frequent initial tumors, more frequent associations, characteristics according to gender and the relation among ages and the diagnosis of MPT. **Results:** 55 patients were selected with 111 primary tumors. The most frequent malignant tumors were from breast, prostate, skin and thyroid. The average age was 65 years. Women were more frequently affected than men. 78.2% were metachronic. Most frequent associations were: prostate malignant tumors with melanoma from skin, Breast malignant tumors with endometrium malignant tumors and thyroid malignant tumors. **Discussion:** The MPT behavior in the BMA is very similar as what it's described in literature. Differences can be explain by environmental and genetics factors. According to the results of this study, we suggest that those patients with a cancer diagnosis should be included in early detection cancer programs of others MPT. [Uribe CJ, Escudero FL, León DY, Camacho RM. Multiple primary tumors at Bucaramanga Metropolitan Area. *MedUNAB* 2010; 13:xx-xx].

Key words: Multiple primary neoplasms, Cancer, Incidence, Colombia

* Centro de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, UNAB, Colombia.

** Estudiante, Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, UNAB, Colombia.

Correspondencia: Dra. Uribe, Registro Poblacional de Cáncer del Área Metropolitana de Bucaramanga, Centro de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Campus El Bosque, Calle 157 # 19-55, Cañaveral Parque, Bucaramanga, Colombia. E-mail: curibep@unab.edu.co

Investigación financiada por la Universidad Autónoma de Bucaramanga en convenio con el Instituto Nacional de Cancerología.

Artículo recibido: Abril 24 de 2010; aceptado: Julio 13 de 2010.

Introducción

Los tumores primarios múltiples (TPM) fueron descritos por primera vez en 1865 en mama por Karl Thiersch.¹ En 1889 Theodor Billroth demostró que los TPM también podían encontrarse en otras localizaciones.² Warren y Gates describieron los TPM como entidad clínica a través de 1,259 casos de literatura.³ Moertel hizo en 1977 la primera clasificación de acuerdo con el patrón histopatológico y la multicentricidad.^{4,5}

Finalmente, en 1988 se hace una modificación de la definición y sus variantes, según el criterio etiopatogénico, teniendo en cuenta la epidemiología y genética.⁷

Los tumores primarios múltiples son neoplasias que se presentan simultánea o sucesivamente en un mismo sujeto, y que cumplen los siguientes criterios al momento de hacer el diagnóstico:⁶

- Cada tumor debe tener un patrón de malignidad definido.
- Son excluidos aquellos que constituyan metástasis o recidiva.
- Se espera que cada tumor presente una histología diferente.
- Cada tumor debe seguir su historia natural y puede presentar una evolución independiente.
- El diagnóstico de los tumores puede ser sucesivo (metacrónicos) o simultáneo (sincrónicos).
- Cada tumor puede presentarse con síntomas propios o ser un hallazgo en el curso del estudio necesario para el diagnóstico, estadificación o seguimiento del primero, o aun sólo ser hallado post mortem, durante la necropsia.⁷
- Se deben excluir aquellos tumores malignos considerados enfermedades sistémicas o tumores multicéntricos, como es el caso de glándula mamaria, trastornos hematológicos y sarcoma de Kaposi.

En la actualidad, lo informado en diferentes estudios y en la literatura discrepa en cuanto a frecuencia, localización de los tumores y algunos factores de riesgo para los TPM alrededor del mundo.^{8,9}

En Colombia y específicamente en el Área Metropolitana de Bucaramanga no se conoce la presentación de esta entidad, por lo cual uno de los objetivos de este artículo es mostrar el comportamiento en el tiempo de los TPM y mencionar la frecuencia de éstos en este grupo poblacional.

Se determinan variables relevantes como la edad, ya que ésta es más frecuente en grupos etáreos avanzados. Además, se muestran otras variables no menos importantes, como el género, órganos más comprometidos, las asociaciones de tumores más frecuentes en los TPM y otros factores ambientales.

Metodología

Se tomaron todos los casos de lesiones malignas infiltrantes del Registro Poblacional de Cáncer del Área Metropolitana Bucaramanga (RPC-AMB) registrados como nuevos desde el 2000 al 2004; de ellos se seleccionaron los tumores malignos que cumplían criterios de tumores primarios múltiples.¹¹

En cada caso encontrado, se registró la información sociodemográfica del paciente y las características del tumor (localización, extensión, morfología y comportamiento del mismo). El diagnóstico de lesión maligna se hizo por cualquiera de los métodos diagnósticos considerados en el RPC-AMB.¹¹

Se procedió a describir las características de ésta población (sexo, edad, tumores sincrónicos y metacrónicos) y las asociaciones más frecuentes. El análisis global se realizó de acuerdo con las localizaciones de los tumores. Para todas las lesiones se calculó el número de casos por grupos de edad y la proporción de eventos en relación al total de casos. Posteriormente, se estimaron las incidencias en todas las localizaciones, por sexo. El análisis de la información se realizó por medio de: Frecuencia de los casos de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O),⁶ incidencia por edad y sexo, análisis específico de variables por tipo de tumor y aparición en el tiempo del segundo tumor maligno.

Se realizó una revisión del tema sistematizada para comparar lo escrito en la literatura con nuestros resultados. Por medio de búsqueda sistemática en PubMed, teniendo como límite “Artículos publicados y agregados en los últimos años” con el fin de obtener la información más reciente.

Los datos obtenidos fueron analizados buscando entre ellos características especiales tales como la forma más frecuente, sincrónicos o metacrónicos, sus características de acuerdo con el sexo, los tumores iniciales más frecuentes, las asociaciones más encontradas, el promedio de edad de los TPM, y la relación entre las edades y los TPM; para esto, los datos ya tabulados fueron analizados por medio de Microsoft Office Excel[®] 2007.

Resultados

De 5,939 casos de tumores malignos registrados en el RPC-AMB, 55 pacientes tenían 111 TPM, siendo estos el 1.86% de los cánceres de la población evaluada. De los 111 TPM, los más frecuentes fueron los tumores malignos de mama, próstata y de piel tipo melanoma (tabla 1).

Tabla 1. Tumores malignos asociados a TPM en el Área Metropolitana de Bucaramanga, de acuerdo con la información del RPC-AMB desde el año 2000 hasta el año 2004.

Tumores	Frecuencia	%
Mama	19	17.11
Próstata	13	11.71
Piel tipo melanoma	9	4.50
Cuello del útero	5	4.50
Tiroides	5	4.50
Recto	5	4.50
Vía aérea	5	4.50
Linfoma no Hodgkin	5	4.50
Endometrio	4	3.60
Vejiga	3	2.70
Riñón	3	2.71
De sitios no especificados	3	2.72
Páncreas	2	1.80
Esófago	2	1.81

La media de edad de los casos en general fue de 65 (rango de 36 a 93 años), siendo 70 años el promedio de edad en hombres y 63 años en las mujeres. La presentación de los casos fue más frecuente de mujeres (34 casos, 61.8%) que en los hombres (21 casos, 38.2%).

Del total de TPM, 12 casos (21.8%) presentaron aparición sincrónica, con una media de edad de 62 años, siendo más frecuentes los casos de mujeres (7 casos, 58.3%); 43 casos (78.2%) presentaron una aparición metacrónica, con media de edad en 66 años, siendo este también más frecuente los

casos de mujeres (27 casos, 62.8%). Se encontró que el tumor más frecuente del grupo de los metacrónicos es el tumor maligno de próstata, seguido por el de mama.

Las asociaciones más frecuentes se describen en la figura 1. En cuanto a la mortalidad, de 55 pacientes con diagnóstico de TPM, se presentaron 34 muertes (61.8%; razón muertes:vivos de 1.48:1) de los cuales cinco pertenecían al grupo de los tumores sincrónicos (9.1%) y 29 al grupo de los TPM metacrónicos (52.7%).

Discusión

La incidencia estimada para TPM es variable.^{12,13} En la literatura se reporta que esta entidad clínica puede presentarse del 2-12% de los pacientes oncológicos. Las asociaciones de dos o más tumores independientes en órganos diferentes del mismo paciente, según lo reportado en la literatura, muestra que el 56% de los casos presentan 2 TPM, 6% 3 TPM y el 0.5% 4 TPM.⁷

En nuestra revisión encontramos que las asociaciones de los órganos más afectados son mama, endometrio, ovario, colon¹⁴ y melanoma¹⁵, para un total del 53% de TPM, seguido de orofaringe, pulmón, vejiga y esófago (14%). En los pacientes de sexo femenino, se reporta una asociación del 4.4% entre tumores del cuello uterino y carcinoma de pulmón. Finalmente, existe un 28.6% de otras asociaciones estadísticamente significativas pero de menor frecuencia entre linfomas, mielodisplasias, leucemias, sarcomas, tumores de pulmón, mama, vejiga o tiroides, retinoblastoma, neuroblastoma, tumores carcinoides, neoplasias endocrinas múltiples, tumores pelvianos y otros, como los síndromes de Fraumeni, Cowden o Bloom, entre otros).⁷

También se reporta que 37% de los tumores multicéntricos son del mismo órgano,⁷ pero resaltando que estos tumores no cumplen con los criterios para ser TPM, llevando así a confusiones y diagnósticos errados si no son identificados adecuadamente. Los órganos en los que aparecen con mayor

frecuencia tumores multicéntricos en el mismo órgano son mama, vejiga, pulmón, colon, piel tipo melanoma, estómago, hígado, riñón, tiroides, esófago y testículo.¹⁶

Aydiner *et al*¹⁷ publicaron en agosto del 2000 un estudio de 10 años (1987 – 1996) en el cual observaron que de 26,255 pacientes diagnosticados con tumores malignos en Turquía; 271 (1%) presentaron TPM. De éstos, 92 (34%) eran tumores sincrónicos y estaban asociados a ser paciente fumador y consumidor habitual de alcohol, mientras que 179 (66%) fueron tumores metacrónicos. El promedio de edad de

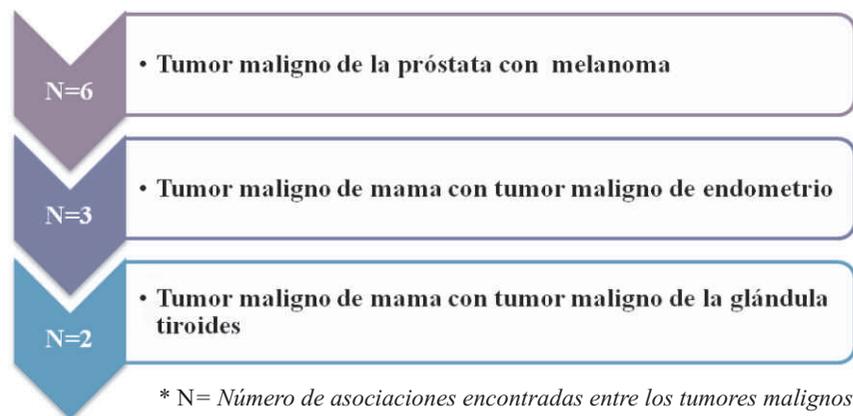


Figura 1. Asociaciones de TPM más frecuentes de acuerdo con la información del RPC-AMB durante 2000 a 2004.

los pacientes con TPM era mayor que la media poblacional. En cuanto al sexo, la razón hombre:mujer fue 1:1.36 para sincrónico y 1:0.74 para metacrónico ($p = 0.018$). Los tumores más prevalentes fueron de mama y de pulmón, mientras que dentro de las asociaciones más frecuentes estaban cabeza y cuello –pulmón y mama– mama. En el grupo de los tumores sincrónicos, la frecuencia de los tumores aerodigestivos fue más alta, mientras que la de los tumores mesenquimatosos fue más baja. Finalmente, comparando el grupo sincrónico con el metacrónico, se encontró que los tumores de la región media y cabeza y cuello son más frecuentes en el grupo sincrónico.

Por otro lado, un estudio realizado en ese mismo país publicado en diciembre del 2007,¹⁸ evaluó las características demográficas, histológicas y topográficas de los TPM, utilizando el registro de cáncer de Izmir, Turquía. Allí se recopilan 20,895 casos entre 1993 y 2005, de los cuales 286 (1.4%) eran TPM. Fueron sincrónicos 158 pacientes (55.2%), mientras que en 128 (44.7%) se presentó de forma metacrónica. De los tumores sincrónicos, fueron más frecuentes los del mismo origen topográfico. El sistema urogenital fue el más frecuente en localización en ambos grupos y la asociación más frecuente fue urogenital –urogenital. Los metacrónicos más frecuentes fueron mama –ovario y vesícula– laringe. Los tumores fueron más frecuentes en hombres mayores de 50 años.

Los pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado tienen una expectativa de vida a largo plazo larga y están en riesgo de desarrollar un segundo cáncer primario.¹⁹ Se realizó un estudio en Izmir, Turquía, cuyo objetivo era describir los tumores de tiroides diferenciados conjuntamente con otras neoplasias primarias y mostrar si las malignidades sincrónicas o metacrónicas tienen un impacto en el curso clínico del carcinoma de tiroides. Se revisaron historias clínicas de 1,618 pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado, tratados y seguidos por 20 años; se encontraron 45 segundos tumores primarios en 42 pacientes. Fueron clasificados en tres grupos como antecedente (grupo I), sincrónico (grupo II) o subsecuente (grupo III), de acuerdo con el tiempo en que había ocurrido malignidad en tiroides. Las características iniciales de las neoplasias de tiroides fueron comparadas entre los pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado más otros tumores y carcinoma de tiroides diferenciado solo. La sobrevida entre los grupos fue similar. También se encontraron 30 tumores metacrónicos en 42 pacientes. Tres de ellos tuvieron tumores triples. El segundo tumor primario más frecuente fueron tumores linfohematológicos y del sistema aerodigestivo superior en los grupos I y II, respectivamente, mientras que una variedad de tumores fueron notadas en el grupo III. A pesar que los TPM tienen un pronóstico más desfavorable que cáncer de tiroides solo, la respuesta completa a la radioterapia y supervivencia sin recaídas fue similar en ambos grupos.

En 1924, Beyrenther publicó por primera vez un caso de tumores primarios múltiples en pulmón. Se ha visto que los

tumores primarios de pulmón son en su mayoría metacrónicos, con incidencia del 10% en pacientes tratados y del 2% en sincrónicos pulmonares. Es importante resaltar que estos últimos, por diversas razones, podrían mostrar un peor pronóstico. La mayoría de los tumores múltiples de pulmón son de la misma histología y raramente se encuentran de diferente histología, siendo más común la asociación de carcinoma escamoso con otro tipo histológico,²⁰ donde la coexistencia de un tumor de células pequeñas con uno de células no pequeñas la menos frecuente.²¹ Por último se encontró que cerca del 50% de los tumores múltiples de pulmón son unilaterales.

Un estudio realizado en Brasil muestra que el carcinoma escamocelular del esófago, está asociado con frecuencia a otros carcinomas sincrónicos y metacrónicos del tracto aerodigestivo superior.²² En todos los 264 pacientes con carcinoma escamocelular de esófago incluidos en esa serie, que además fueron tratados quirúrgicamente, se encontró TPM en 10 pacientes (3.8%). Todos los pacientes fueron hombres y la edad promedio de aparición del primer tumor primario fue de 52.2 años. El fumar tabaco y el alcohol fueron los principales carcinógenos en esos pacientes. Los sitios de los tumores fueron laringe, lengua, pulmón y cavidad oral. Fueron detectados 2 TPM simultáneos, 3 sincrónicos y 5 metacrónicos. En el esófago se presentó el segundo TPM en 9 pacientes. El promedio total de sobrevida después del diagnóstico del segundo tumor primario fue de 2.8 meses.

Una revisión de 308 casos de cáncer colorrectal en Bulgaria mostró 12 casos (3.9%) de tumores primarios malignos colorrectales y 14 casos (4.5%) con un tumor maligno primario colorrectal asociado con un tumor maligno extracolónico primario. Un total de 60 tumores fueron documentados: 14 en colon transverso y sigmoides, ocho en el ciego, seis en el recto, tres en vesícula y próstata, dos en mama, cérvix y pulmón, uno en el colon ascendente y descendente, y otro en piel, nasofaringe, riñón y endometrio. Tres de los cuatro pacientes con cáncer multifocal presentaron un tumor *in situ*, y 12.7% con adenomas concomitantes tenían cambios malignos. Siete pacientes presentaron metástasis en un nodo linfático regional. En 6 casos con múltiples tumores rectocolónicos que tenían un seguimiento adecuado, la supervivencia fue de 19.5 a 60 meses; tres se encontraban con vida y mejor a los 15 a 51 meses después de la resección. La supervivencia de los pacientes con tumores primarios rectocolónicos y extracolónicos fue similar.²³ Se ha encontrado asociado a adenocarcinomas y adenomas, teniendo una incidencia entre el 1 al 7%, y siendo estos en su mayoría en hombres.²⁴

En un estudio retrospectivo realizado a 306 pacientes con carcinoma hepatocelular se encontró una incidencia del 7% (23 pacientes) para una segunda neoplasia; entre estos tumores asociados se encontraron neoplasias en próstata, vejiga, testículo, riñón, ovario, tracto gastrointestinal, piel, pulmón, hematológicos y lengua, entre otros, mostrando un peor pronóstico con su asociación.²⁵

Los tumores renales sincrónicos o metacrónicos se han encontrado asociados a tumor de células renales con adenocarcinoma urotelial en uréter o vejiga, y fibrosarcoma; la incidencia de la asociación del tumor de células transicionales con el tumor de células renales es de un 0.14%. Se encontró que los tumores renales sincrónicos o metacrónicos son más frecuentes en pacientes masculinos, entre la 6ª y la 7ª década, bilaterales o unilaterales, siendo estos últimos de mayor frecuencia y presentándose en la mayoría de casos en el riñón izquierdo, con una razón de 3:1.²⁶ Otras asociaciones neoplásicas como el carcinoma urotelial de vejiga de células gigantes parecidas a osteoclastos son mucho más raras, encontrándose en la literatura tan solo seis casos reportados.²⁷

Dentro de los tumores de ovarios encontramos la neoplasia ovárica y la neoplasia de apéndice de forma sincrónica, siendo esto relativamente común pero difícil al diagnosticar, puesto que la metástasis de ovario a apéndice también es común, por lo que es complejo diferenciar si éstas son primarias o metastásicas; es muy frecuente encontrar neoplasias mucinosas, pero puede aparecer tumor carcinoide en el apéndice con otra neoplasia de morfología parecida en ovario.²⁸

La prevalencia de los tumores testiculares bilaterales se encuentra entre un 2.5 a un 5%, siendo más frecuente los tumores metacrónicos,²⁹ presentándose seminomas en el 80% de los casos, tumores del saco vitelino, teratomas y carcinomas embrionarios en los casos restantes.³⁰ En una serie de 98 varones con neoplasia testicular se encontró que el 4.1% de estos presentaron una neoplasia bilateral sincrónica o metacrónica, con una frecuencia del 75% de estos últimos, teniendo una mediana de 47 meses para la aparición de la segunda neoplasia; estas neoplasias se encontraron con mayor frecuencia entre la 1ª y la 2ª década de la vida adulta, con media de edad de 29 años. Es poco frecuente la existencia de linfoma gástrico; este tiene incidencia aproximada del 3%, y la coexistencia de esta neoplasia junto a un adenocarcinoma gástrico es aún más infrecuente, pero se ha reportado en la literatura que ésta simultaneidad se debe a la acción del *Helicobacter pylori* en la etiopatogenia que incrementa la probabilidad de padecer neoplasia gástrica, haciendo que esta asociación no se dé solo por el azar.³¹

El comportamiento de los TPM encontrados en el AMB es muy similar al descrito en la literatura¹ en los rangos más bajos de frecuencia (1.82%), por cual los TPM no parecen ser tan prevalentes en el AMB. Se encontró que los órganos afectados por esta entidad en el AMB, son mama, próstata, piel tipo melanoma, recto, vías aéreas, tiroides, cuello del útero, endometrio, vejiga, riñón entre otros que muestran similitud con lo encontrado en la población mundial. Las asociaciones más frecuentes fueron diferentes a las encontradas en la literatura.

De acuerdo a los resultados obtenidos, en el AMB los TPM se presentan más en mujeres, se dan con mayor frecuencia

en personas mayores de 60 años y su forma de presentación más frecuente es metacrónica, queriendo decir con esto que estas características de los TPM son similares a las descritas en la literatura mundial. Es importante mencionar que las diferencias encontradas pueden deberse a factores medioambientales y genéticos propios de las regiones en las cuales los otros estudios fueron descritos. Se debe tener en cuenta otros factores importantes para el seguimiento de esta entidad, tales como antecedente de cáncer en familiar de primer grado, antecedente de tabaquismo, ocupación, enfermedades concomitantes y otros factores ambientales, los cuales pueden aumentar también el riesgo de TPM.

En conclusión, por los hallazgos encontrados, podemos ver que los TPM son una entidad que se presenta en una baja frecuencia en pacientes oncológicos del Área Metropolitana de Bucaramanga, pero es de gran importancia clínica ya que los tipos de tumores malignos involucrados son las primeras causas de muerte por tumores en Santander,³² por lo cual sugerimos incluir a los pacientes que presenten lesiones neoplásicas en un programa especial de detección temprana de cáncer, para detectar la aparición de otra lesión maligna en un estado clínico temprano por considerar que con la aparición de un primer tumor maligno, aumenta el riesgo para otro segundo o tercer tumor.

Referencias

1. Karl Thiersch M.D. Obituary. Br Med J 1895; 1:1360.
2. Sunderman W. Theodore Billroth as a musician. Bull Med Libr Assoc 1937; 25:209-20.
3. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. Am J Cancer 1932; 16:1358-414.
4. Moertel CG. Multiple primary malignant neoplasms. Cancer 1977; 40:1786-92.
5. Moertel CG. Incidence and significance of multiple primary malignant neoplasms. Ann NY Acad Sci 1964; 114:886-95.
6. Fritz A, Percy C, Jack A, Sobin L, Parkin M, Whelan S (ed). ICD-O-3. Geneva (Switzerland), WHO, 2000.
7. Asociación Argentina de Cáncer ASARCA. Tumores primarios múltiples. Disponible en <http://www.latincancer.org/archivos/pautas03/Primarios%20Múltiples.PDF>. Consultado en febrero de 2008.
8. Doll R. Progress against cancer an epidemiology assessment. Am J Epidemiol 1991; 134:675-88.
9. Engin K. Cancers in multiple primary sites. Int Surg 1994; 79:33-7.
10. Luciani A, Balducci L. Multiple primary malignancies. Semin Oncol 2004; 31:264-73.
11. Uribe CJ, Meza EE. Incidencia de cáncer en el Área Metropolitana de Bucaramanga, 2000-2004. MedUNAB 2007; 10:14-42.
12. Matthew H, Howlader N, Marsha E. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program. Oncologist 2007; 12:20-37.
13. Thomas GW. The incidence and significance of multiple primary malignant tumors. Am J Med Sci 1964; 247: 427-30.

14. Ueno M, Muto T, Oya M, Ota H, Azekura K, Yamaguchi T. Multiple primary cancer: an experience at the cancer Institute hospital with special reference to colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2003; 8:162-7.
15. Ferrone C, Porat L, Panageas K. Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. *JAMA* 2005; 294:1647-54.
16. Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958-1996. *Int J Cancer* 2001; 93:155-61.
17. Aydiner A, Karadeniz A, Uygun K. Multiple primary neoplasms at a single institution: differences between synchronous and metachronous neoplasms. *Am J Clin Oncol* 2000; 23:364-70.
18. Kilciksiz S, Gokce T, Baloglu A. Characteristics of synchronous- and metachronous-type multiple primary neoplasms: a study of hospital-based cancer registry in Turkey. *Clin Genitourin Cancer* 2007; 5:438-45.
19. Endocr J, Ömür Ö. Multiple primary tumors in thyroid carcinoma and relationship to thyroid outcome. *Endocr J* 2008; 55:365-72.
20. Castañar A, Márquez F, Iñigo P. Carcinoma pulmonar bilateral y sincrónico. *Neumosur* (en línea) 1999; 11. Disponible en: <http://www.neumosur.net/files/NS1999.11.3.A06.pdf>. Consultado en febrero de 2008.
21. Park K, Koh J, Choe W, Kim C, Lee J. Synchronous small and non-small cell lung cancer in a patient with previous tuberculosis. *Intern Med* 2007; 46:1677-8.
22. Ribeiro U, Ceconello I, Safatle-Ribeiro. Carcinoma epidermoide do esôfago e múltiplos tumores primários do trato aerodigestivo alto. *Arq Gastroenterol* 1999; 36:195-200.
23. Lee TK, Barringer M. Multiple primary carcinomas of the colon and associated extracolonic primary malignant tumors. *Ann Surg* 1982; 195:501-7.
24. Murúa A, Cárcamo A, Navarrete U. Lesiones neoplásicas sincrónicas en cáncer colorrectal. Experiencia en el Hospital Clínico Regional de Valdivia. *Cuad Cir* 2001; 15:25-8.
25. Wong L, Lurie F, . Other primary neoplasms in patients with hepatocellular cancer: prognostic implications. *Hawaii Med J* 2007; 66:204, 206-8.
26. Gómez G, Rodríguez R, Conde S, Sanz E, García R, Palmeiro A. Tumor sincrónico renal: asociación de adenocarcinoma renal y tumor transicional de pelvis renal, en el mismo riñón, un hallazgo excepcional. *Actas Urol Esp* 2005; 29:711-4.
27. Krüger S, Johannisson R, Kausch I, . Papillary urothelial bladder carcinoma associated with osteoclast-like giant cells. *Int Urol Nephrol* 2005; 37:61-4.
28. Alfaro L, Poblet E, Roca M. Carcinoma apendicular asociado a neoplasia ovárica estudio de dos casos. IV congreso virtual hispano americano de anatomía patológica. Disponible en: <http://conganat.uninet.edu/IVCVHAP/PDF/P001.pdf>. Consultado en febrero de 2008.
29. Osterlind A, Berthelsen J, Abildgaard N, Hansen S, Hjalgrim H, Johansen B, et al. Risk of bilateral testicular germ cell cancer in Denmark: 1960-1984. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:1391-5.
30. Coli A, Bigotti G, Dell'Isola C, Castri F, Rulli F, Massi G. Synchronous bilateral testicular germ cell tumor with different histology. Case report and review of the literature. *Urol Int* 2003; 71:412-7.
31. García N, Beltrán M, Báez J, Añón M, García S, Cabello P. Adenocarcinoma y linfoma gástricos sincrónicos en el contexto de una gastropatía hipertrófica. *Rev Esp Patol* 2005; 38:56-8.
32. Hormiga CM, Rodríguez LA. Mortalidad por tumores en Santander, 1998 – 2006. *MedUNAB* 2008; 11:83-94.