

# Frecuencia de enfermedades neoplásicas en familiares de pacientes con cáncer

## *Frequency of neoplastic diseases in relatives in patients diagnosed with cancer*

José Ángel Sánchez\*, Mariela A. Castillo†, Oscar A. Guzmán‡, Salvador R. García‡, Jamie P. Cardoza‡, Daisy C. Sorto† y Ricardo Bulnes‡.

**RESUMEN:** Estudio de casos y controles realizado en el Hospital General San Felipe durante los meses de Mayo y Junio del 2004. **OBJETIVO:** determinar la frecuencia de enfermedades neoplásicas en familiares de pacientes diagnosticados de cáncer. **MÉTODOS:** Se estudiaron 220 casos, 119 con diagnóstico clínico de cáncer y 101 sin evidencia de esta enfermedad, de los primeros se eliminaron 17 por no contar con el reporte de Anatomía Patológica en el Expediente Clínico. **RESULTADOS:** De los 102 casos de cáncer, 46 tenían antecedentes familiares positivos, un total de 83 familiares de estos padecían o habían padecido de algún tipo de enfermedad neoplásica, ya que algunos pacientes tenían más de un familiar afectado. De los 101 pacientes sin cáncer hubo 25 de ellos con antecedentes positivos de enfermedades neoplásicas y un total de 35 familiares afectados. Del grupo con cáncer hubo 18 casos entre hermanos, hijos y sobrinos, en cambio para el grupo control se presentaron 3 casos únicamente en este mismo grupo de familiares. **CONCLUSIÓN:** los pacientes diagnosticados de cáncer tienen más alta frecuencia de enfermedades neoplásicas en sus familias comparados con pacientes que sufren de otras enfermedades sin evidencia clínica ni patológica de cáncer.

Los parientes en primer grado de pacientes con cáncer son más frecuentemente afectados de enfermedades neoplásicas, que los parientes en primer grado de pacientes que no presentan cáncer.

**Palabras clave:** *Árbol genealógico. Cáncer.*

**ABSTRACT.** We have conducted a case control study in the Hospital General San Felipe during the months of May to June, 2004. **OBJECTIVE:** To determine the frequency of neoplastic diseases in relatives of patients diagnosed with cancer. **METHODS:** 220 cases were studied, 119 clinically diagnosed with cancer and 101 without evidence of cancer. Of the first group 17 were discarded because they lack pathological report in the clinical file. **RESULTS:** 46 out 102 cases with cancer had a positive family history, a total of 83 relatives suffer or had suffered any type of neoplastic diseases since some patients had more than one relative affected. In the other hand 25 out 101 cases without evidence of cancer had positive family history of neoplastic diseases, 35 relatives were affected. From the cancer group there were 18 cases of relatives in first degree of consanguinity affected, and only 3 first degree consanguinity relative in the control group affected. **CONCLUSION:** Patients diagnosed with cancer have higher frequency of neoplastic diseases in their families compared to patients without any clinical or pathological evidence of cancer.

\* Internista Oncólogo. Hospital Militar.

† Estudiantes de 4to. Año de la carrera de Medicina.

‡ Oncólogo radioterapeuta. Hospital General San Felipe.

Dirigir correspondencia a: Dr. José Ángel Sánchez, correo electrónico: jasanchez@cablecolor.hn

**Relatives in first degree of patients diagnosed with cancer are more frequently affected of neoplastic diseases than those relatives in first degree of patients without evidence of cancer.**

**Keywords:** Family tree. Cancer.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad que se desarrolla por una expansión clonal de una célula genéticamente alterada, que exhibe crecimiento descontrolado y otras manifestaciones como ser invasión y metástasis; afecta a toda la humanidad y en países como Estados Unidos de América se presentan en el año más de un millón de casos nuevos.<sup>1</sup> En Honduras se presentan al menos 1,000 casos nuevos anuales, esta cifra debe ser mayor y continua aumentando<sup>2</sup> pero por falta de un registro de cáncer nacional es difícil de precisar la estadística real.

En los países desarrollados la incidencia del cáncer de cérvix y de estómago han ido disminuyendo en forma progresiva, mientras que otros tipos como el de pulmón, mama y próstata continúan aumentando.<sup>1</sup>

En nuestro país el cáncer más frecuente continua siendo el de cérvix en las mujeres y el de estómago en el hombre, en el Hospital General San Felipe, el cáncer más frecuente es el de cuello uterino, con una incidencia de 40 x 100,000 habitantes seguido por el cáncer de mama, estómago, piel, pulmón y próstata, la morbilidad por tumor maligno es de 73.88 x 100,000 habitantes y la mortalidad hospitalaria es de 5.10 x 100,000 habitantes.<sup>3,4</sup>

A nivel nacional durante el año 2002 el 3.18% o 7,482 casos de los egresos hospitalarios los representó las neoplasias, específicamente en el HGSF del total de egresos las enfermedades neoplásicas representaron el 8.4% o 993 de 12,015 casos.<sup>5</sup>

La etiología del cáncer es debate de intensa investigación en la actualidad, varios factores ambientales e infecciosos han sido estudiados desde hace varios siglos,<sup>6-10</sup> más recientemente se ha descubierto el papel de la genética o la herencia en el cáncer y se conocen lesiones a nivel de los genes o en ciertas proteínas relacionadas con la etiología del cáncer, como lo podemos observar en el cuadro No. 1 (Ref. 11).

La herencia parece ser el factor más importante en la génesis del cáncer; para el estudio de este factor ha sido impor-

**Cuadro No. 1.** Clasificación de genes involucrados en la herencia del cáncer

<b>Oncogenes o Genes supresores de Tumores</b>		
<b>Clasificación</b>	<b>Gen</b>	<b>Síndrome</b>
<b>Genes Supresores de Tumores</b>	Rb1	Retinoblastoma Hereditario
	p53	Síndrome de Li Fraumenni
<b>Proto-Oncogenes</b>	APC	Poliposis Adenomatosa Familiar
	BRCA1-2	Cáncer Hereditario de Mama 1-2
	PTEN	Síndrome de Cowden
	STK11/LKB1	Síndrome de Peutz-Jeghans
	CDH1	Cáncer Gástrico Difuso Hereditario
<b>Genes Envueltos en la Estabilidad Genética</b>		
<b>Genes Reparadores de ADN</b>	hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2, hMSH6	Cáncer Colorectal Hereditario No-polipósico (HNPCC)
<b>Reparación de la Escisión de Nucleótidos</b>	XPB, XPD, XPA	Xeroderma Pigmentoso
<b>Otros Genes Reparadores de ADN</b>	ATM FACC, FACA	Ataxia Telangiectasia (AT) Anemia de Fanconi

tante estudios epidemiológicos partiendo de la familia de pacientes afectados para identificar poblaciones de riesgo y así se han implementado técnicas de biología molecular como la Reacción en Cadena de la Polimerasa, la técnica de Southern Blotting y otras para caracterizar, genes o proteínas envueltos en la etiología del cáncer.<sup>12,13</sup>

Con la intención de determinar la frecuencia de enfermedades neoplásicas en el grupo familiar de pacientes que han sido diagnosticados de cáncer hemos realizado la presente investigación.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de casos y controles para el cual se diseñó un instrumento de trabajo con la finalidad de recopilar la información acerca de la presencia de factores demográficos relacionados con la etiología del cáncer incluyendo el árbol genealógico de pacientes diagnosticados histopatológicamente de cáncer y de un grupo control de pacientes sin evidencia de cáncer; el periodo de estudio fue durante los meses de Mayo y Junio del 2004 y el lugar fue el Hospital General San Felipe (HGSF) y el servicio de neurocirugía del Hospital Escuela de donde se tomaron únicamente 3 casos.

Se hizo entrevistas personales siendo los pacientes seleccionados al azar; para el grupo de estudio se seleccionó pacientes en la consulta externa, salas de hospitalización del servicio de Oncología del HGSF y en el servicio de Neurocirugía del Hospital Escuela.

Todos los pacientes estaban en condiciones físicas y mentales adecuadas para la entrevista y colaboraron voluntariamente con los investigadores, se recopiló las siguientes variables: nombre, número de expediente, sexo, raza, lugar y fecha de nacimiento, lugar de residencia, ocupación anterior y actual, antecedentes de tabaquismo, alcoholismo, exposición a tóxicos, biotipo corporal, enfermedad subyacente y árbol genealógico.

El árbol genealógico incluyó al paciente como personaje central; en la familia se incluyó a los abuelos, padres, hermanos, tíos, primos, hijos, sobrinos y nietos.

El grupo control consistió en pacientes sin diagnóstico de cáncer hospitalizados en el HGSF en los servicios de medi-

cina interna y cirugía, como también pacientes de la consulta externa de medicina general y se aplicó el mismo instrumento de trabajo para recopilar las mismas variables de la población de estudio durante la misma época; los resultados de esta investigación se presentan a continuación.

La información fue recolectada en forma manual, transcrita y analizada con el programa Epi Info versión del año 2005. Se calculó frecuencias, medianas y porcentajes de principales variables así como OR para investigar asociación entre la frecuencia de neoplasias en familias de pacientes con cáncer.

## RESULTADOS

Se recopiló información de 220 pacientes de los cuales 119 tenían el diagnóstico de cáncer y 101 no tenían evidencia clínica ni patológica de cáncer; de los primeros se eliminaron 17 casos ya que no tenían el informe histopatológico en el expediente clínico, para el análisis final se tomó en cuenta 102 casos como grupo de estudio y 101 casos como grupo control.

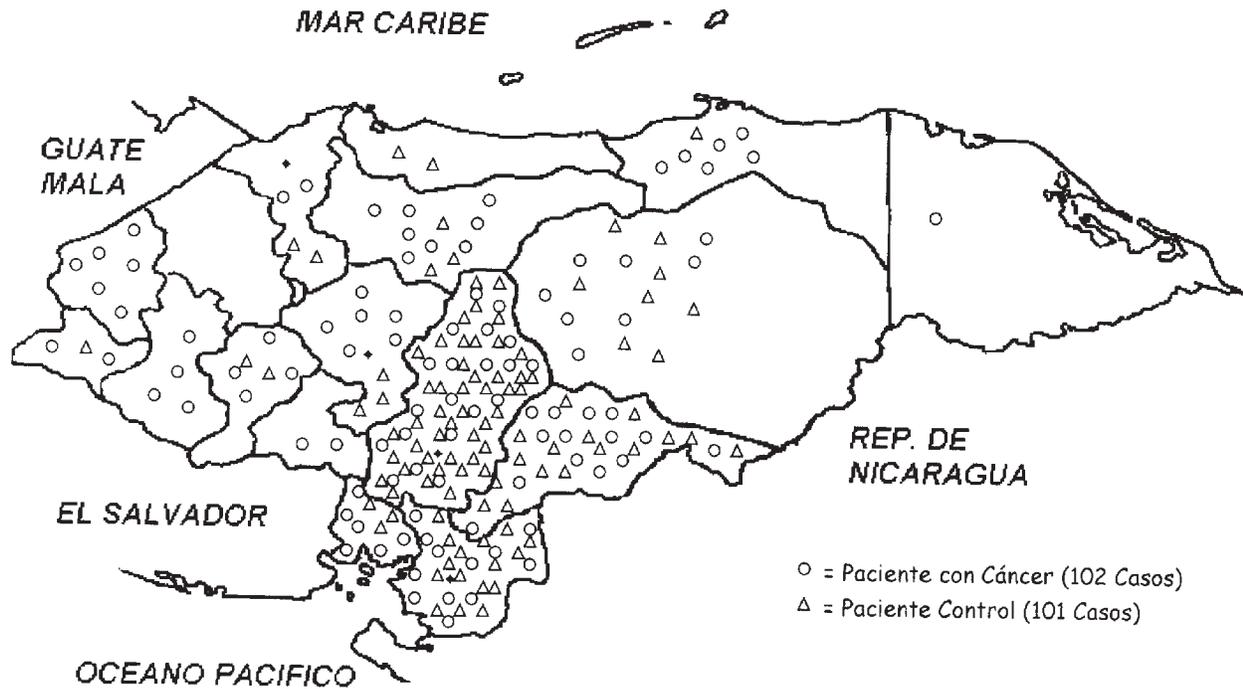
De los pacientes con cáncer 75 eran mujeres y 27 hombres. Del grupo control 78 eran mujeres y 23 hombres. La edad mínima, máxima y mediana del grupo de estudio y control fue 15 y 15 años, 90 y 88 años, 48 y 48 años respectivamente. En la población femenina las edades mínima, máxima y mediana del grupo de estudio y control fueron 15 y 15, 90 y 88, 50 y 48 años respectivamente, mientras que en el sexo masculino estas fueron 21 y 17, 80 y 82, 49 y 48 años.

El grupo étnico más frecuente del grupo de estudio y control fue el mestizo, 96% y 99%, el 3% y el 1% fueron de la raza negra y solo en los pacientes con cáncer se incluyó un caso de raza caucásica.

La procedencia del grupo de estudio y del grupo control la podemos observar en la Figura No. 1.

En el grupo de estudio como en el control la ocupación más frecuente fueron las amas de casa, 46 y 55 casos respectivamente, en los hombres el empleo más frecuente lo constituyó los agricultores, 12 y 7 casos en forma respectiva.

**Figura No. 1.** Lugar de procedencia de pacientes con cáncer y controles



**Cuadro No. 2.** Ocupación de los pacientes del grupo de estudio y el grupo control

Ocupación	Estudio	%	Grupo Control	%	Grupo Total	%
Ama de casa	46	45	55	54	101	50
Agricultura	12	12	7	7	19	9
Estudiante	5	5	9	9	14	7
Comercio	8	8	6	6	14	7
Modista	1	1	4	4	5	3
Desempleado	3	3	4	4	7	3
Otros*	27	26	16	16	43	21
Total	102	100	101	100	203	100

\*Otros empleos: Maestro, artesano, zapatero, motorista, aseadora, albañil, carpintero, mecánico.

En mujeres como en hombres hubo una diversidad de otros empleos en proporciones menores al 10% como lo podemos observar en el cuadro No. 2.

En el cuadro No. 3 podemos observar la incidencia de tabaquismo y alcoholismo estratificada por sexo, frecuencia mínima, máxima y mediana de la edad de comienzo y duración de ambos hábitos, no se encontró antecedentes de exposición a tóxicos ni en el grupo de estudio ni en el grupo control.

Con respecto al tipo de bebida ingerida en el grupo de estudio lo más frecuente fue la cerveza en 26 casos, aguardiente 12, Ron 8 Charamila 6, otros 5. En el control la bebida favorita fue también la cerveza 22 casos, aguardiente 16, ron 4 y otros en 7 casos.

En relación al biotipo, el porcentaje de asténicos fue de 55% y 48%, pícnicos 36% y 18%, atléticos 5% y 22%, en lo que respecta al grupo de estudio y control, en el 6% y 12% el biotipo no fue determinado.

Las enfermedades subyacentes de los pacientes con cáncer y la enfermedad por la cual el grupo control buscó asistencia médica las podemos observar en el cuadro No. 4, encontrando que las enfermedades más frecuentes fueron la Hipertensión Arterial, Diabetes mellitus y diversos tipos de cardiopatías en ambos grupos.

Los tipos de cáncer diagnosticados en el grupo de estudio los podemos observar en el cuadro No. 5, el cáncer del cuello uterino ocupó el primer lugar y en orden descendente: cáncer de mama, ovario, útero, recto, linfomas, sistema nervioso central, piel, tejido óseo, cabeza y cuello y colon.

De los 102 pacientes diagnosticados de cáncer se encontró antecedentes familiares positivos en 46 y nega-

**Cuadro No. 3.** Antecedentes personales de tabaquismo y alcoholismo en grupo de estudio y control

	Tabaquismo Positivo								Alcoholismo Positivo							
	Grupo de Estudio				Grupo Control				Grupo de Estudio				Grupo Control			
	Edad de comienzo años		Período de tiempo que fumó (años)		Edad de comienzo años		Período de tiempo que fumó (años)		Edad de comienzo años		Período de tiempo que fumó (años)		Edad de comienzo años		Período de tiempo que fumó (años)	
	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M
Mínimo	8	12	1	10	13	12	4	1	14	10	13	2	17	14	1	1
Mediana	17	18	18	20	17.5	15	15	17	16.5	18	20	24	22	18	2	22
Máxima	40	35	75	36	28	26	29	64	20	29	56	45	28	52	15	61

F: Femenino, M: Masculino

**Cuadro No. 4.** Enfermedades subyacentes en pacientes con diagnóstico de cáncer y en personas sin evidencia de cáncer

Enfermedad	Paciente con Cáncer				Paciente sin Cáncer			
	Femenino		Masculino		Femenino		Masculino	
	Cantidad	%	Cantidad	%	Cantidad	%	Cantidad	%
Ninguna	49	49	21	62	0	0	0	0
Hipertensión Arterial	17	17	3	9	27	28	2	8
Diabetes Mellitus	8	8	3	9	6	6	4	16
Cardiopatía	1	1	0	0	4	4	1	4
Asma	4	4	0	0	0	0	1	4
Artritis	4	4	1	3	9	9	0	0
Tuberculosis	7	7	1	3	2	2	2	8
Hernia	2	2	1	3	2	2	1	4
Paciente no diagnosticado*	0	0	0	0	10	11	2	8
No Consignado	0	0	0	0	9	9	1	4
Otros**	8	8	4	12	26	27	11	44
Total	100	100	34	100	95	100	25	100

Nota: Algunos de los pacientes presentaban más de una enfermedad subyacente.

\*Estos son pacientes de consulta externa que llegan por primera vez al hospital y no tienen diagnóstico.

\*\*Otros Incluye: Hepatitis, Neumonía, Migrañas, Enfermedades de la Tiroides, Depresión y "Presión Arterial Baja" en Pacientes con Cáncer, Gastritis, Tiroides, Cirrosis, Infección del Tracto Urinario, Anemia Hiperlipidemia, Epilepsia, Esclerodermia, Alteraciones Oculares, Quistes y Presión Arterial Baja en Pacientes sin Cáncer.

tivos en 56, de los primeros hubo algunos que presentaron más de un familiar afectado, haciendo un total de 83 familiares con enfermedad neoplásicas, en cambio en el grupo control 25 de ellos presentaron antecedentes familiares de enfermedades neoplásicas y un total de 35 familiares afectados, 76 tenían antecedentes familiares negativos. (OR = 2.49).

En general los familiares más frecuentemente afectados en el grupo de estudio fueron la madre 12 casos, padre 11 casos, tía materna 10 casos, mientras que para el grupo control los familiares más frecuentemente afectados fue-

ron la madre 6 casos, tía materna 6 casos, padre 5 casos y tía paterna 5 casos.

Se estudió la línea familiar que presentaba positivo el antecedente de enfermedades neoplásicas encontrando que el 48% de los familiares de los pacientes que tenían cáncer procedían de la línea materna, incluyendo a las madres y para el grupo control el 51% procedían de esta misma línea, mientras que para el grupo de estudio 30% procedían de la línea paterna incluyendo los padres y para el grupo control 40%.

**Cuadro No. 5.** Órgano afectado con cáncer en pacientes del grupo de estudio

Tipo de Cáncer	Número de Casos	Porcentaje
Cérvix / Cuello Uterino	29	28.43
Mama	8	7.84
Ovario	7	6.86
Útero	6	5.88
Recto	5	4.90
Linfomas	5	4.90
SNC	5	4.90
Piel	5	4.90
Tejido Óseo	4	3.92
Colon	4	3.92
Otros*	20	19.61
Total	102	100

\*Otros Incluye: Pulmón, Tejidos Blandos, Prostata y Tiroides, 3 casos de uno. Esófago, Vías Biliares, Uretra, Riñón, Vulva, Vagina. Leucemia, Vasos sanguíneos. 1 caso de cada uno.

**Cuadro No. 6.** Tipos de cáncer más frecuentes en los familiares del grupo de estudio y familiares del grupo control

Órgano afectado Cáncer	Grupo de Estudio		Grupo Control	
	Cantidad	%	Cantidad	%
Próstata	17	20	9	25
Estómago	13	16	5	14
Útero	7	8	9	14
Mama	5	6	3	9
Cérvix	5	6	3	9
Pulmón	5	6	0	0
Tiroides	4	5	0	0
Hueso	3	4	0	0
Leucemia	2	2	1	3
Otros	22*	27	3**	9
Total	83	100	35	100

\*Incluye cáncer de hígado(2), colon(1), vejiga(1), nariz(1), pene(1), piel(1), melanoma(1), esófago(1), vías biliares(1), mieloma múltiple(1), linfoma(2), garganta(2), nuevo espinocelular(2) y de sitio primario desconocido(5). Total =22

\*\*Incluye cáncer de hígado(1), vaginal(1), esófago(1) Total =3

En el grupo de estudio hubo 13 hermanos, 3 hijos y 2 sobrinos con enfermedades neoplásicas para un total de 18 (22%) parientes de primer grado afectados, mientras que para el grupo control hubo 1 hermano y 2 hermanas afectados, 0 sobrinos, o sea 3 (9%) parientes en primer grado de consanguinidad.

Los tipos de cáncer más frecuentes encontrados en los familiares del grupo de estudio y el grupo control los podemos observar en el cuadro No. 6.

## DISCUSIÓN

El cáncer es una enfermedad genética. En la actualidad se conocen más de 20 síndromes de cáncer hereditario, la mayoría de estos se transmiten de una manera autosómica dominante. Para que se desarrolle la enfermedad deben de ocurrir mutaciones a nivel genético, se han identificado diversos genes que participan en la etiología del cáncer y estos se han clasificado como supresores, proto-oncogenes, y genes envueltos en la estabilidad o reparación del ADN, como observamos en el cuadro No. 1. Para que el cáncer se desarrolle, una o varias mutaciones deben de ocurrir.<sup>14-16</sup>

Con el descubrimiento de la estructura del ADN (Ref.17) del Cromosoma Philadelphia,<sup>18</sup> el Síndrome de Li-Fraumeni<sup>19</sup> y algunos cánceres de características hereditarias como el retinoblastoma,<sup>20</sup> cáncer de mama familiar,<sup>21,22</sup> cáncer de colon heredo familiar<sup>23,24</sup> y el Síndrome de Cowden,<sup>25</sup> complementado con nuevas técnicas de biología molecular como la Reacción en Cadena de la Polimerasa y la técnica de Southern Blotting, se dió inicio a la etapa de la investigación molecular para determinar el rol preciso de la herencia en la etiología del cáncer.

Hasta ahora no existen estudios con respecto al rol de la herencia en la etiología del cáncer en nuestro medio, sin embargo hay trabajos referentes al origen del cáncer, por ejemplo en el cáncer cérvico uterino se ha publicado el rol de virus del papiloma<sup>26,27</sup> dándole a esta enfermedad un carácter infeccioso, y estudios hechos por Ricardo Domínguez en el occidente del país con respecto al cáncer de estómago, se considera el factor ambiental.<sup>28</sup>

En una revisión hecha de la versión electrónica de la Revista Médica de Honduras por uno de los investigadores (MAC) no se encontró ninguna publicación de la etiología del cáncer en Honduras.<sup>29</sup>

En el presente estudio se seleccionó al azar dos grupos, las variables estudiadas en ambos estuvieron bien balanceados con respecto a la edad, sexo, ocupación, procedencia, enfermedades subyacentes, alcoholismo, tabaquismo, biotipo corporal, y exposición a tóxicos, factores todos ellos rela-

cionados con la etiología del cáncer,<sup>30-33</sup> por tanto la mayor frecuencia de enfermedades neoplásicas en las familias de los pacientes con cáncer encontrados son indicativos que el cáncer en nuestro medio tiene un componente genético muy importante.

En nuestra investigación demostramos que existe una mayor frecuencia de enfermedades neoplásicas en familiares de pacientes que han sido diagnosticados de cáncer comparados con pacientes que tienen otros problemas médicos.

También demostramos una mayor frecuencia de enfermedades neoplásicas en los parientes en primer grado de consanguinidad de pacientes que sufren de cáncer comparados con pacientes sin cáncer, por tanto existe mayor riesgo de sufrir de cáncer si tenemos familiares en primer grado de consanguinidad que sufran o hayan sufrido de cáncer.

Con respecto al primer grado de consanguinidad en el grupo de estudio encontramos 18 afectados: 13 hermanos, 3 hijos y 2 sobrinos, mientras que en el grupo control se encontró 1 hermano y 2 hermanas.

Si dividimos la herencia en una línea materna y la otra paterna, advertimos que en los pacientes con cáncer, de los familiares afectados 40 provienen de la línea materna, 25 de la línea paterna y 18 son parientes en primer grado.

Mientras que de 35 familiares afectados en el grupo control 18 provenían de la línea materna 14 de la línea paterna y 3 parientes en primer grado de consanguinidad.

¿Porqué la mayoría de los antecedentes provienen de la línea materna?, probablemente porque el cáncer es más frecuente en nuestro medio en las mujeres, sin embargo se podría especular que existe un modo de transmisión del cáncer ligado al sexo, aparte o complementario al tipo de herencia autosómica dominante descrito.

Así como el gen TP53 se encuentra mutado en casi todos los tipos de cáncer que han sido estudiados, incluyendo cáncer de vejiga, estómago, hígado, piel y colon,<sup>34-38</sup> podría existir algún gen o algún grupo de genes afectados por la herencia ligada al sexo que predisponga a la activación de oncogenes, alteración de los genes supresores o reparadores que están envueltos en el desarrollo de diferentes tipos de cáncer.

Es interesante notar que los tipos de cáncer más frecuentes en la población de estudio así como en los familiares afectados de enfermedades neoplásicas los constituyen los cánceres del sistema reproductor humano, esta relación debe de investigarse más profundamente para poder establecer las conclusiones adecuadas, sin embargo genes como el BRCA2 se ha encontrado en familias que tienen más alta incidencia de cáncer de mama, ovario, próstata, páncreas y colon<sup>39</sup> o el PTEN se ha encontrado en cáncer de próstata, endometrio y mama.<sup>40</sup>

Un hallazgo adicional fue el hecho de que alrededor de en 10% de los expedientes clínicos del servicio de oncología del HGSF no consta el resultado de anatomía patológica, lo que debe corregirse para fines científicos y legales.

La investigación de la herencia en el cáncer en Honduras debe de proseguirse. Este estudio representa las familias de 102 pacientes con cáncer, el número de egresos por cáncer en el HGSF en el 2003 fue de 987 casos, la muestra constituye 10.33%, lo ideal sería que a todo paciente diagnosticado de cáncer se le estudiara el papel de la herencia para identificar poblaciones de riesgo con la finalidad de poder introducir exámenes de detección temprana o estudiar los genes responsables de la herencia del cáncer y así poder realizar actividades de planificación, prevención y tratamientos oportunos.

AGRADECIMIENTO: agradecemos a los pacientes, a las enfermeras del servicio de oncología, personal de archivo de HGSF y los estudiantes de IV año de medicina: Juan F Castillo, Girasol Ramírez, Lila Zelaya, Merlin Antúnez y Dayana Amador por su colaboración. Se agradece la asistencia técnica del análisis estadístico a la Dra. Isabel Carbonel Profesora de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNAH.

#### REFERENCIAS

1. Coleman WB, Tsongalis GJ. Cancer epidemiology, incidence and etiology of human neoplasms. In: *The molecular basis of human cancer*. Edited by Coleman WB and Tsongalis GJ Humana Press Totowa NJ. 2002, pp 3-21.
2. Sánchez JA, Duarte F, Mojica R. Estado actual, prevención y manejo del cáncer en Honduras, *Rev Med Hondur* 1992; 60:171-177.
3. Liga contra el cáncer SPS. MSP. Registro de tumores 2000 Año 2000, Honduras.

4. Registro del cáncer. Hospital General San Felipe. (Registro de incidencia, ámbito hospitalario, MSP) 2002. Honduras.
5. Boletín de información estadística de atención hospitalaria 2002. Dirección de planeamiento y evaluación de la gestión. Departamento de estadística. MSP, Honduras.
6. Rous P. A sarcoma of fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. *J Exp Med* 1911; 13:397-411.
7. Triolo VA. Nineteenth century foundation of cancer research. Origins of experimental research. *Cancer Res* 1964; 24:4-27.
8. Schuttman W. Schneeberg lung disease and uranium mining in the Saxon Ore Mountain. *Am J Ind Med* 1993; 23:355-368.
9. Hill J. Cautions against the immoderate use of Snuff. R Baldwin and J Jackson, London. 1761.
10. Rehn L. Bladder tumours in fuchs workers. *Arch Fur Klin Chirurgie* 1895; 50:588-600.
11. Bruce MB, Melchert and Fields JZ. Hereditary cancer. The molecular basis of human cancer. Edited by Coleman WB and Tsongalis GJ Humana Press, Totowa, NJ. 2002, PP159-185.
12. Mullis KB and Faloona FA. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Method Enzymol.* 1987;155:335-350.
13. Presnell SC. Nucleic acid blotting technics. In: Molecular diagnostics for the clinical laboratorian. Edited by Coleman WB and Tsongalis GJ Humana Press, Totowa NJ 1997, pp 63-68.
14. Knudson A. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci* 1971; 68:820-823.
15. Fearon ER. Human cancer syndromes: clues to the origin and nature of cancer. Department of Internal Medicine, University of Michigan Medical Center. *Science* 1997; 278(5340):1043-50.
16. Fearon ER and Vogelstein B, A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Science.* 1990; 61:759-767.
17. Watson JD and Crick FHC. Molecular structure of nucleic acid. A structure of deoxyribose nucleic acid. *Nature* 1953; 171; 737-738.
18. Nowell PC and Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic myelogenous leukemia. *Science* 1960; 132:1497.
19. Li FP and Fraumeni JK .Rhabdomyosarcoma in children: epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1969; 43:1365-1373.
20. Knudson AG. Retinoblastoma: a prototypic hereditary neoplasm. *Semin Oncol* 1978; 5:57-60.
21. Wooster R, Bignell E, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J *et al.* Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378:789-792.
22. Marcus JN, Page DL, Watson P, Narod SA, Lenoir GM and Lynch HT BRCA1 and BRCA2 hereditary breast carcinoma phenotypes. *Cancer* 1997; 80:543-556.
23. Burt RW. Familial risk and colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25:793-803.
24. Marra G and Boland CR, Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:114-1125.
25. Mallory SB. Cowden syndrome (multiple hamartoma syndrome). *Dermatol Clin* 1995; 13(1): 27-31.
26. Melchers WJG, Ferrera A, Willemsse D, Glama J, Walboomers J, De Barahona O, Figueroa M, Snijders P. Human papilloma virus and cervical cancer in Honduran Women. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1994; 50(2):137-142.
27. Ferrera A, Velema JP, Figueroa M, Bulnes R, Toro LA, Claros JM, De Barahona O, Melchers WJG. Human papillomavirus infection, cervical displasia and invasive cervical cancer in Honduras: a case control study. *International Journal of Cancer* 1999; 82:799-803.
28. Dominguez R, Morgan D, High incidence of gastric cancer in western Honduras Abstract 950696, Fourth International Gastric Cancer Congress, New York City, April 29- May 2, 2001.
29. Biblioteca virtual en salud, Rev Med Hondur, 2000, (accesada el 16/6/04) Colegio Medico de Honduras, 1930-2000 <http://www.bvsn/revmedhon/html/framme2.html>
30. Garfinkel L, and Slivergerg E. Lung cancer and smoking trends in the United States over the past 25 years. *Cancer J Clin* 1991; 41:137-145.
31. Public Health Service. The Health Consequences of Smoking-Cancer: A Report of the Surgeon General, U.S. Department of Health and Human Services, Office on Smoking and Health, Rockville, MD 1982.
32. Tomatis L, Agthe C, Bartsch H, Huff J, Montesano R, Saraci R, et al. Evaluation of the carcinogenicity of chemical: a review of the momograph program of the International Agency for Research of Cancer. *Cancer Res* 1978; 38:877-885.
33. Huff J. Chemicals and cancer in humans: first evidence in experimental animals. *Environ Health Perpspect* 1993; 100:201-210.
34. Schroeder JC, Conway K, Li Y, Mistry K, Bell DA, Taylor JA. P53 mutation in bladder cancer: evidence for exogenous versus endogenous risk factors. *Cancer Res* 2002 ; 63(21):7530-8.
35. Nishikura W, Watanabe H, Iwafuchi M, Fujiwara T, Kojima K, Ajioka Y. Carcinogenesis of gastic endocrine cell carcinoma: analysis of histopathology and p53 gene alteration. *Gastric Cancer* 2003; 6(4):203-9.
36. Sheen IS, Jeng KS, Wu JY. Is p53 gene mutation an indicator of the biological behavior of recurrence of hepatocellular carcinoma? *World J Gastroenterol* 2003 Jun; 9(6):1202-7.
37. Batinac T, Zamolo G, Jonjic N, Gruber F, Petrovecki M. P53 Protein expresion and cell proliferation in non-neoplastic and neoplastic proliferative skin diseases. *Tumori* 2004; 90(1):120-7.
38. Katsumata K, Sumi T, Tomioka H, Aoki T, Koyanagi Y. Induction of apoptosis by p53, bax, bcl-2, and p21 expressed in colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2003; 8(6):352-6.
39. Wooster R, Neuhausen S, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, *et al.* Localization of breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265:2088-2090.
40. Cairns P, Okami K, Halachni S, Halachni N, Esteller M, Hernan J, et al. Frequent inactivation of PTEN/MMAC1 in primary prostate cancer. *Cancer Res* 1997; 57:4997-5000.