

NHIỀU UNG THƯ NGUYÊN PHÁT TRÊN MỘT BỆNH NHÂN

Trần Hòa^{1*}

DOI: 10.38103/jcmhch.2021.74.16

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh cảnh một bệnh nhân mắc nhiều ung thư nguyên phát đã được coi là hiếm gặp, tuy nhiên trong thời gian gần đây cho thấy tần suất mắc bệnh nhiều ung thư nguyên phát (MPMN) trên một bệnh nhân ngày có xu hướng gia tăng. Qua 17 trường hợp được thông báo nhằm mục đích rút kinh nghiệm chẩn đoán để có hướng xử lý kịp thời và tốt hơn trong điều trị và tiên lượng; tạo điều kiện triển khai các nghiên cứu có giá trị hơn trong tương lai

Báo cáo các trường hợp: Trong 17 trường hợp: 10 nữ và 7 nam: 4/17 (23,5%) MPMN cùng lúc, 13/17 (76,5%) MPMN phát triển sau đó. Hầu hết bệnh nhân trên 60 tuổi, các ung thư nguyên phát thứ 1 thường thấy ở các vị trí đường tiêu hóa: GIST 4/17 (23,5%) đại trực tràng 2/17 (11,8%), vú 6/17 (35,3%), phổi 2/17 (11,8 %) và ung thư thứ 2 và thứ 3 thường thấy ở đường tiêu hóa 6/17 (35,3 %), phụ khoa 5/17 (29,4%) vú 2/17 (11,8%) và phổi 3/17 (17,6%), 15/17 (88,2%) trường hợp mắc ung thư ở 2 vị trí và 2/17 (11,8 %) trường hợp mắc bệnh ở 3 vị trí.

Kết luận: Bệnh cảnh mắc nhiều ung thư trên một bệnh nhân không còn là hiếm gặp. Việc chẩn đoán bệnh cần phải được lưu ý trong thời gian theo dõi bệnh.

Từ khóa: Nhiều ung thư, nguyên phát.

ABSTRACT

A CASE SERIES OF MULTIPLE PRIMARY MALIGNANT NEOPLASMS

Tran Hoa^{1*}

Background: The development of improved diagnostic techniques, increased incidence of long term survival and life expectancy of cancer patients lead to the higher frequency of multiple primary malignant neoplasms (MPMN). This article aims to report series of cases our observed trend of increasing, in prevalence of both synchronously and metachronously second and third primary malignancy. Among the patients have been diagnosed with a cancer and reviewed in the relevant literature.

Case series: Among 17 cases of MPMN that have been reported, 4/17 were synchronous (23.5%) and 13/17 were metachronous (76.5%), out of 17 patients, 10 were females and 7 were males. The majority of the cases were over 60 years of age. In this report, the most common types of cancer were GIST (Stomach, Small intestine): 4/17 (23.5%); Breast: 6/17 (35.3%), Adenocarcinoma of lung and colorectal: 2/17 (11.8%) as the first primary and Adenocarcinoma of gastrointestinal tract: 6/17 (35.3%), lung: 2/17 (11.8%), gynecologic tumors: 5/17 (29.4%), Breast: 2/17 (11.8%), lung: 3/17 (17,6%) as the second or the third primary cancer. Among 17 such patients, 15 and 2 primary malignant lesions occurred at 2 sites and 3 sites respectively.

¹Khoa Giải phẫu bệnh,
Bệnh viện C, Đà Nẵng

- Ngày nhận bài (Received): 30/10/2021; Ngày phản biện (Revised): 25/11/2021;
- Ngày đăng bài (Accepted): 03/12/2021
- Người phản hồi (Corresponding author): Trần Hòa
- Email: tranhoadok@gmail.com; SĐT: 0905325858

Conclusion: The incidence of MPMN has not been rare at all. The diagnosis of MPMN should not be overlooked during follow - up. The doctor - patient relationship remains a critical factor in management. The clinicians should be aware of cases that cancer patients have metastasis in unusual sites and inconsistent clinical progression.

Keywords: Multiple malignant neoplasms, primary.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các yếu tố nguy cơ dễ hình thành một tổn thương ác tính thứ hai trở đi luôn hội đủ trên một bệnh nhân đã và đang được chẩn đoán và điều trị ung thư nguyên phát [1 - 3]; tỉ lệ mắc nhiều ung thư trên một bệnh nhân là một thể lâm sàng có xu hướng gia tăng trong những năm gần đây [4 - 6]. Sự phát hiện một tổn thương bất thường mới trên cùng một hệ cơ quan hay các vị trí khác cùng thời điểm hay sau đó một thời gian so với ung thư nguyên phát được chẩn đoán luôn tạo ra một nhận định chủ quan coi đây là một biểu hiện thứ phát không phải là một tổn thương nguyên phát độc lập; chẩn đoán thường được đưa ra là tái phát hay di căn xa và có một tầm thế tiên lượng và điều trị bệnh không đúng mức.

Nhận định kết quả giải phẫu bệnh kết hợp các dữ liệu lâm sàng là một vấn đề quan trọng trong quá trình chẩn đoán nhiều ung thư nguyên phát trên một bệnh nhân. Các trường hợp đa ung thư được chẩn

đoán là một bệnh cảnh đặc biệt làm gia tăng mức độ khó khăn trong việc điều trị và tiên lượng đối với bệnh nhân nên cần được quan tâm đúng mức. Trong thời gian qua, cơ sở của chúng tôi đã ghi nhận những trường hợp bệnh lý này, nay xin được thông báo và hồi cứu y văn với mục đích rút kinh nghiệm cho những tiêu chuẩn chẩn đoán và để có hướng xử lý kịp thời và tốt hơn trong điều trị và tiên lượng; tạo điều kiện triển khai các nghiên cứu có giá trị hơn trong tương lai.

II. BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

Chúng tôi hồi cứu ghi nhận các đặc điểm lâm sàng: tuổi, giới, vị trí bị ung thư, thời điểm phát hiện bệnh, kết quả giải phẫu bệnh của 17 trường hợp được ghi nhận từ 2 ung thư trở lên ở khoa Giải phẫu bệnh và Trung tâm ung bướu bệnh viện C, Đà Nẵng trong 5 năm từ 05/2015 đến 07/2020 (**Bảng 1**).

Bảng 1: Các trường hợp bệnh nhân có nhiều ung thư nguyên phát

Số TT	Tuổi	Giới	Vị trí 1	Vị trí 2	Vị trí 3	Thời điểm phát hiện
1	65	Nữ	GIST ruột non	Ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng		Cùng lúc
2	68	Nữ	GIST dạ dày	Ung thư biểu mô tuyến dạ dày		Cùng lúc
3	55	Nam	GIST dạ dày	Ung thư biểu mô tuyến dạ dày		Cùng lúc
4	62	Nam	GIST ruột non	Ung thư biểu mô vảy thực quản		Cùng lúc
5	75	Nam	Ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng	Ung thư tiền liệt tuyến	Ung thư biểu mô tuyến phổi	Sau đó
6	60	Nữ	Ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng	Ung thư biểu mô tuyến nội mạc tử cung		Sau đó
7	72	Nữ	Ung thư biểu mô tuyến vú	Lymphoma		Sau đó
8	58	Nữ	Ung thư biểu mô tuyến vú	Ung thư biểu mô tuyến nước bọt		Sau đó

9	60	Nữ	Ung thư biểu mô tuyến vú	Ung thư biểu mô tế bào vảy cổ tử cung		Sau đó
10	59	Nữ	Ung thư tế bào vảy cổ tử cung	Ung thư biểu mô tuyến vú		Sau đó
11	62	Nữ	Ung thư biểu mô tuyến vú	Ung thư biểu mô tuyến trực tràng		Sau đó
12	63	Nữ	Ung thư biểu mô tuyến vú	Ung thư vú đối bên		Sau đó
13	65	Nam	Ung thư phổi	Ung thư phổi đối bên		Sau đó
14	71	Nam	Ung thư biểu mô tuyến phổi thùy trên	Ung thư biểu mô không biệt hóa thùy dưới		Cùng lúc
15	43	Nữ	U hạt ác tính ở mắt	Lymphoma đại tràng		Sau đó
16	56	Nữ	Ung thư biểu mô tuyến vú	Ung thư biểu mô buồng trứng	Ung thư biểu mô tuyến nội mạc tử cung	Sau đó. Vị trí 2 và 3 cùng lúc
17	81	Nữ	Ung thư tế bào vảy cổ tử cung	GIST dạ dày		Sau đó

III. BÀN LUẬN

3.1. Dịch tễ học

MPMN trên một bệnh nhân được định nghĩa là có hơn 1 ung thư xảy ra đồng thời (synchronous) hay sau đó (metachronous) trên cùng một cá thể bệnh [1]. Các tiêu chuẩn đầu tiên đã được Warren đưa ra [7]: (1) Tổn thương ác tính đã được chẩn đoán mô bệnh học xác định cho cả hai vị trí. (2) Khoảng cách ít nhất 2 cm, niêm mạc bình thường giữa các khối u. Nếu khối u có cùng vị trí thì chúng phải có khoảng thời gian cách nhau tối thiểu 5 năm. (3) Khả năng di căn bắt buộc phải loại trừ.

Theo Andrea nhận định, các khối u có một sự khác biệt rõ về mô bệnh học trên cùng một bệnh nhân là một chẩn đoán không cần phải bàn cãi; khối u có cùng cấu trúc mô học tương tự phát hiện trên các cơ quan khác nhau thì áp dụng tiêu chuẩn của Warren và Gates đưa ra. Vấn đề bàn cãi ở đây là các tổn thương có cùng cấu trúc mô học tương tự nhau đều xuất phát trên cùng một cơ quan. Trong những trường hợp này, chẩn đoán MPMN còn nhiều tranh cãi vì sự khác biệt giữa các dạng khác biệt giữa các dạng tế bào biểu mô không đủ để kết luận vì nó

có thể xuất phát từ một tế bào gốc chung. Đây là một điều không thường gặp để tìm ra sự khác biệt về hình thái trên cùng một khối u. Tuy nhiên, theo Moertel các tổn thương tân sinh được phân cách bởi các mô bình thường không thâm nhiễm được coi là các ung thư khác nhau [3].

Định nghĩa MPMN và những hiểu biết về nó thay đổi theo thời gian và có thể có một sự khác biệt giữa nghiên cứu này với nghiên cứu khác, có hai cơ sở dữ liệu được áp dụng để định nghĩa MPMN là SEER và IACR/IARC. Đối với SEER dữ liệu được đưa vào để xác định MPMN là tính chất mô học, vị trí, phía nào (laterality) và thời gian từ chẩn đoán ban đầu đến khi xác định nhiều ung thư nguyên phát và coi như các khối u đơn lẻ ở phần khác của cùng một cơ quan (như đại tràng) là nhiều vị trí. Trong khi đó, trong khi đó qui tắc của IACR/IARC thì có chọn lọc hơn duy nhất một khối u ghi nhận cho một cơ quan, không cần phụ thuộc vào thời gian trừ khi có một sự khác biệt về mô học [8].

Ti lệ MPMN có một sự thay đổi giữa các nghiên

cứ được công bố, ở Singapore và Nhật bản: 0,5% và 3,8% trên tổng số bệnh nhân ung thư [9, 10]. Qua khảo sát 14 báo cáo ghi nhận trên 1.104.269 bệnh nhân ung thư cho thấy tỷ lệ này từ 0,3% đến 11,7% [1, 11]. Trong khi đó kết quả từ khám nghiệm tử thi bệnh nhân ung thư tỉ lệ này dao động từ 3,7% đến 9,2% [3]. Số liệu được tích hợp từ IARC/IACR và SEER cho thấy tỉ lệ MPMN trong quần thể bệnh nhân ung thư thay đổi trong khoảng từ 2,4% đến 8% và lên đến 17,2% trong 20 năm theo dõi [1].

Một lưu ý được các tác giả nhấn mạnh tỷ lệ này gia tăng một cách có ý nghĩa theo thời gian về sau từ 3% vào năm 1962 tăng lên 8% vào năm 1991 [12]. Trong vòng 10 năm từ 2,08% năm 1990 tăng đến 3,7% vào năm 2010 [1]. Sự thay đổi này được cho là do sự tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, thời gian sống thêm kéo dài đã tạo điều kiện cho một ung thư nguyên phát thứ 2 có điều kiện phát triển.

Theo R, Grundmann, trong 7 năm từ 2005 - 2012 tỷ lệ u ác tính nguyên phát thứ 2 được ghi nhận trong thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư từ 6,6% đến 9% [13]. Schoenberg cho rằng bệnh nhân ung thư có nguy cơ tiến triển một tổn thương ác tính mới gấp 1,29 lần so với người không có chẩn đoán [14].

Ở Bệnh viện C Đà Nẵng với 17/658 trường hợp chiếm tỷ lệ # 2,6%. Tỷ lệ chưa thật sự phản ánh đúng tần suất mắc bệnh nhưng cho thấy nằm trong khoảng dao động của các tác giả khác; cho thấy rằng MPMN không còn là một bệnh cảnh hiếm gặp trên bệnh nhân ung thư đã và đang được chẩn đoán và điều trị. Do vậy cần được xem xét một cách thấu đáo để có hướng xử trí và tiên lượng phù hợp trong việc quản lý bệnh nhân.

Đa số các nghiên cứu và trong thông báo này chúng tôi cũng đều lấy mốc là 6 tháng để phân chia thời điểm phát hiện bệnh cùng lúc (synchronous) và sau đó (metachronous). Tỷ lệ này được ghi nhận thay đổi tùy theo các tác giả, nhìn chung tình trạng bệnh cùng lúc được xác định ít gặp hơn so với sau đó với tỷ lệ 19,5% - 34,9% so với 80,5% và 66 - 65,1% [1] [2, 14, 21].

Tuy nhiên, đối với đường tiêu hóa, niệu sinh dục, tình trạng MPMN cùng lúc được ghi nhận nhiều hơn so với sau đó; qua 1756 bệnh nhân ung thư đại

tràng có đến 3,4% bệnh nhân có 2 ung thư cùng lúc so với 0,02% ở thời điểm sau đó [15]. Trong 22 trường hợp MPMN trên bệnh nhân GIST có 18 bệnh nhân cùng lúc so với 4 bệnh nhân sau đó (theo tiêu chí mốc 2 tháng), nếu xét theo mốc 6 tháng lên đến 21 bệnh nhân cùng lúc so với 1 bệnh nhân sau đó [16].

Những ghi nhận này tương tự với sự thể hiện ở bệnh nhân chúng tôi: trình trạng bệnh cùng lúc ít hơn sau đó, tuy nhiên chưa thể khẳng định chính xác được vì số lượng quá ít, 7/658 so với 10/658 bệnh nhân, còn đối GIST thì ngược lại. Trên những bệnh nhân GIST cần xem xét và đánh giá kỹ để loại trừ có 1 trường hợp ung thư thứ 2 phát triển tại thời điểm chẩn đoán bệnh.

Khi khảo sát trên những bệnh nhân ung thư lớn tuổi, Doda đã ghi nhận ở những bệnh nhân trên 62 tuổi cho thấy: 69% 2 ung thư phát triển trong cùng 1 năm, 17,2% phát triển sau 1 năm và 3,8% phát triển sau 2 năm [17]. Các nghiên cứu trên bệnh nhân châu Á cho thấy khoảng thời gian giữa 2 lần chẩn đoán là từ 0 đến 20 năm, trung bình là 20 tháng đến 3 năm [5, 18]; 62% trường hợp MPMN ít hơn 3 năm [19].

3.2. Số ung thư nguyên phát biểu hiện trên một bệnh nhân

Hầu hết các nghiên cứu về MPMN đều ghi nhận có loại ung thư nguyên phát thể hiện trên một bệnh nhân. Sự có mặt 3 ung thư trở lên chỉ là những thông báo lâm sàng và theo tài liệu chúng tôi tiếp cận được, ở thời điểm hiện tại, 5 ung thư trên một bệnh nhân đã được thông báo [20]. Tỷ lệ 3 ung thư trên một bệnh nhân chiếm từ 0,5 đến 0,9%; 4 hoặc 5 ung thư trên một bệnh nhân chiếm dưới 0,1% trong quần thể bệnh nhân ung thư [17, 20] và thời gian chẩn đoán giữa ung thư thứ 2 và thứ 3 trung bình là 8 tháng. Trong 2 bệnh nhân có 3 ung thư mà chúng tôi ghi nhận được tiến triển trong vòng 2 năm, một bệnh nhân phát hiện tuần tự ung thư tuyến tiền liệt rồi ung thư đại tràng và ung thư phổi, một bệnh nhân ung thư vú sau đó cùng lúc phát hiện ung thư nội mạc tử cung và ung thư buồng trứng.

Nguy cơ ung thư thứ 2 phát triển còn tùy thuộc vào vị trí khác nhau của ung thư đầu tiên được chẩn đoán, thấp nhất là ung thư gan: 1% cao nhất là ung

thư bàng quang: 16% [1]. Trong quần thể bệnh nhân bị ung thư, tỷ lệ mắc bệnh có sự khác nhau giữa các tác giả: Theo Puneet, ở bệnh nhân ung thư đầu cổ tỷ lệ này là 34,15 %; phụ khoa 21,95 %; vú 17,07%, phổi 4,9%; thực quản 7,3% [7]. Wanatabe ghi nhận: thực quản 8,4%, thanh quản 8,2%; bàng quang 7,9%; đại tràng 7%; vòm 5,5% [10]. Trong một nghiên cứu khác, với 76 bệnh nhân MPMN, Engin K đã cho thấy ung thư thanh quản là một trong các loại ung thư thường gặp nhất ở bệnh nhân MPMN: 46% riêng với nam giới chiếm đến 61,2%, tiếp đó là ung thư phổi 39,5% ở bệnh nhân MPMN và 55,1% ở nam giới; Ở nữ thì ung thư vú chiếm đến 63% [19]. 50 - 66% bệnh nhân ung thư đầu cổ phát triển thêm 1 ung thư thứ 2 [7, 21, 22]. Nguy cơ phát triển MPMN của ung thư tế bào vảy vùng đầu cổ từ 2 - 6% trong mỗi năm theo dõi [22]. 15 năm sau chẩn đoán đầu tiên, ở những bệnh nhân có khối u với tiên lượng không thuận lợi như tụy, dạ dày tỷ lệ phát triển một ung thư thứ 2 ít hơn 5% trong khi đó đối với ung thư đại tràng, tuyến giáp tỷ lệ này là 15% [13].

Các nghiên cứu đều đồng thuận, trong trường hợp nghi ngờ một ung thư nguyên phát thứ 2 phát sinh, đánh giá giải phẫu bệnh cần phải được đặt ra nếu bệnh nhân được xem xét điều trị. Với sự tiến bộ của chẩn đoán hình ảnh và kỹ thuật sinh thiết dưới hướng dẫn của chẩn đoán hình ảnh hầu hết các trường hợp có thể lấy đủ mẫu mô để có được một chẩn đoán thích hợp về mô bệnh học.

Điều quan trọng, kết quả mô bệnh học lần đầu tiên luôn luôn hữu ích để so sánh, đặc biệt trong trường hợp ung thư không biệt hóa, các nhà lâm sàng phải thông báo cho những nhà giải phẫu bệnh về chẩn đoán thật sự của ung thư thứ nhất để thuận lợi cho việc đánh giá. Trong trường hợp mới được chẩn đoán ở những bệnh nhân có tổn thương nhiều vị trí, sinh thiết nhiều lần cần được xem xét [1, 11].

Ở Việt Nam, nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị được áp dụng có hiệu quả. Đa ung thư nguyên phát trên một bệnh nhân có lẽ đã trở thành một vấn đề cần quan tâm và cần có những nghiên cứu sâu rộng hơn về mọi mặt.

IV. KẾT LUẬN

Qua 5 năm, từ tháng 6/2015 đến 7/2020, trong quá trình triển khai điều trị, Bệnh viện C Đà Nẵng đã ghi nhận 17 trường hợp bệnh nhân mắc từ 2 ung thư nguyên phát trở lên, đã được xác định về mặt mô bệnh học, hội đủ các tiêu chí của y văn. Qua thông báo và hồi cứu y văn, chúng tôi nhận thấy: Bệnh cảnh nhiều ung thư nguyên phát trên một bệnh nhân tần suất mắc bệnh tạm ghi nhận là từ 2,6% trong quần thể bệnh nhân ung thư được điều trị tại bệnh viện C Đà Nẵng và không thể xem là những trường hợp hiếm gặp nữa. Thời điểm phát hiện bệnh cùng lúc với ung thư thứ nhất ít gặp hơn thời điểm phát hiện sau đó. Rất cần thiết phải có một nghiên cứu sâu rộng về vấn đề đa ung thư trên một bệnh nhân ở phạm vi cả nước để có được một đánh giá chính xác về mọi mặt trong chẩn đoán và điều trị bệnh nhân này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vogt A, Schmid S, Heinimann K, Frick H, Herrmann C, Cerny T, et al. Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review. 2017. 2: e000172.
2. Moertel CG. Multiple primary malignant neoplasms. Historical perspectives. 1977. 40: 1786-1792.
3. Luciani A, Balducci L. Multiple primary malignancies. Semin Oncol. 2004. 31: 264-73.
4. Delin JB, Miller DS, Coleman RL, Ajoo, gynecology. Other primary malignancies in patients with uterine corpus malignancy. 2004. 190: 1429-1431.
5. Lee HP. Multiple primary cancers in Singapore 1968-1978. Ann Acad Med Singap. 1984. 13: 206-10.
6. Rosso S, De Angelis R, Ciccolallo L, Carrani E, Soerjomataram I, Grande E, et al. Multiple tumours in survival estimates. 2009. 45: 1080-1094.
7. Bagri PK, Singh D, Singhal MK, Singh G, Mathur G, Jakhar SL, et al. Double primary

- malignancies: A clinical & pathological analysis report from a regional cancer institute in India. 2014. 7: 66.
8. Copur MS, Manapuram S. Multiple Primary Tumors Over a Lifetime. *Oncology (Williston Park)*. 2019. 33.
 9. Wang HZ, Huang XF, Wang Y, Ji JF, Gu J. Clinical features, diagnosis, treatment and prognosis of multiple primary colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2004. 10: 2136-9.
 10. Watanabe SJGtKrC, chemotherapy. *Epidemiology of multiple primary cancer*. 1990. 17: 967-973.
 11. Irimie A, Achimas - Cadariu P, Burz C, Puscas EJJoG, Diseases L. Multiple primary malignancies - epidemiological analysis at a Single Tertiary Institution. 2010. 19.
 12. Takeda T, Sagae S, Koizumi M, Terasawa K, Ishioka S, Takashima S, et al. Multiple primary malignancies in patients with gynecologic cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 1995. 5: 34-39.
 13. Grundmann R, Meyer FJZFC. Second primary malignancy among cancer survivors-epidemiology, prognosis and clinical relevance. 2012. 137: 565-574.
 14. Sakellakis M, Peroukides S, Iconomou G, Boumpoucheropoulos S, Kalofonos HJCJoCR. Multiple primary malignancies: a report of two cases. 2014. 26: 215.
 15. Fogler R. Multiple primary carcinomas of the colon. *Annals of surgery*. 1982. 196: 624-625.
 16. Liszka Ł, Zielińska-Pająk E, Pająk J, Gołka D, Huszno JJJog. Coexistence of gastrointestinal stromal tumors with other neoplasms. 2007. 42: 641-649.
 17. RAO DB, BATINA RR, RAY M. Multiple Primary Malignancy in the Elderly. 1978. 26: 526-527.
 18. Nakata S, Takahashi H, Takezawa Y, Kobayashi M, Suzuki T, Kawashima KJHkAuJ. Clinical features of multiple primary cancers including prostate cancer. 2000. 46: 385-391.
 19. Engin KJJs. Cancers in multiple primary sites. 1994. 79: 33-37.
 20. Hu N-C, Hsieh S-C, Chen T-J, Chang J-YJCMJ. Multiple primary malignancies including colon, stomach, lung, breast, and liver cancer: a case report and literature review. 2009. 122: 3091-3093.
 21. 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. 2000. 23: 364-370.
 22. Hulikal N, Ray S, Thomas J, Fernandes DJJAPJoCP. Second primary malignant neoplasms: A clinicopathological analysis from a cancer centre in India. 2012. 13: 6087-6091.