

PUBBLICATO SU CHIRURGIA 2009; 22:263-8 (2 ARTICOLI TUOI CITATI)

Università di Catania – Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Chirurgia - U.O.C. di Clinica Chirurgica del P.O. S. Luigi

(Direttore Prof. Salvatore Berretta)

Dottorato di Ricerca “Approccio Oncologico multimodale in età geriatrica” (1)

(Coordinatore Prof. Salvatore Berretta)

Oncologia Medica – CRO Aviano (2)

ASL 7 – Siena – U.O. Chirurgia (3)

TUMORI PRIMITIVI MULTIPLI, SINCRONI o METACRONI

Berretta S, Spartà D, Fisichella R (1), Bonanno S, Bertino V, D’Agata A (3), Berretta M (2).

Riassunto

Il rischio di un secondo tumore primitivo, sincrono o metacrono, frequentemente è correlato all’età geriatrica, alla guarigione o alla lunga sopravvivenza dopo il trattamento del primo cancro. La probabile causa della associazione di due o più tumori maligni è correlata a comuni meccanismi carcinogenetici: la carcinogenesi è infatti un processo “multistep” che richiede un lungo periodo di tempo, sicché il fattore età è indubbiamente il principale fattore di rischio per l’insorgenza del cancro (sia del primo che dei successivi). L’incremento di incidenza dei tumori primitivi multipli cresce in misura proporzionale all’aumentata aspettativa di vita attuale dei pazienti oncologici. Gli AA. prendono anche in esame la loro personale esperienza in merito e riportano 3 casi significativi.

Summary

The risk of second synchronous or metachronous primary tumour is frequently correlated to geriatric age, to recovery or to long survival after the treatment of the first cancer; the possible underlying mechanism of this association being a common carcinogenetic pathway : in fact, as carcinogenesis is a multistep time-requiring process, age is with no doubt the main risk factor for cancer. Therefore it’s expected that as people live longer they are more likely to develop cancer and of course the prevalence of multiple primary malignancies is destined to increase with age. Also the AA. discuss about their own experience and also they report 3 meaningful cases.

Key words: multiple primary malignancies; synchronous and metachronous cancer; carcinogenesis

La carcinogenesi è un fenomeno complesso che in gran parte dipende dal cumulo nel corso degli anni degli effetti delle sostanze cancerogene, che agiscono progressivamente sul genoma ("multistep carcinogenesis" secondo la terminologia anglosassone); ne deriva che il fenomeno dell'aumento della vita media nel mondo occidentale, indirettamente comporta un incremento del rischio di insorgenza del cancro, in quanto aumenta il tempo di esposizione ai cancerogeni: si prevede che nel 2030 il 70% dei tumori verrà diagnosticato in soggetti oltre i 65 anni.

Come risulta da tutte le casistiche del mondo occidentale (1,2) negli ultimi 20 anni sono anche migliorate le aspettative di vita dei pazienti oncologici, frutto dei progressi nella diagnosi precoce e nell’approccio multidisciplinare alla cura dei tumori (chirurgia, chemioterapia, terapia biologica, radioterapia, ecc..). In parallelo a questi risultati positivi è emerso un aumento di incidenza dei casi di un secondo tumore primitivo insorto a distanza (metacrono) dal primo tumore curato e guarito (3). La possibilità di reperire un secondo o un terzo tumore dopo avere eradicato il primo tumore oppure due carcinomi primitivi sincroni, è un dato noto da tempo, ma ritenuto relativamente raro fino a qualche decennio addietro. Aumentando gli anni di sopravvivenza ed ancor più, ottenendo la guarigione del paziente affetto da cancro, aumentano le probabilità che insorga un secondo tumore, considerato che l’effetto dei cancerogeni non si ripercuote mai su di un unico bersaglio e si cumula negli anni.

Scopo del presente lavoro è quello di prendere in esame il fenomeno dei tumori primitivi multipli, aspetto relativamente nuovo dell’oncologia, che è in aumento e presenta degli importanti risvolti nei riguardi del follow up dei pazienti affetti da tumore: i controlli periodici cui deve

sottoporsi il paziente come da protocollo, oltre ad essere rivolti verso il primo tumore operato, devono infatti essere indirizzati anche alla ricerca di nuovi tumori primitivi.

La presenza o l'insorgenza successiva di un secondo o di un terzo tumore deve essere sospettata dal clinico alla stessa stregua della ripresa di malattia del tumore insorto primitivamente.

Verranno anche prese in esame le associazioni più frequentemente riscontrate e le eventuali correlazioni etiopatogenetiche tra due o più tumori primitivi, con istotipo differente, riscontrati nello stesso soggetto.

DATI STATISTICI

Da un'analisi retrospettiva su 1503 casi di pazienti affetti da cancro effettuata da Luciani e coll. (4), l'incidenza complessiva di tumori primitivi multipli ("multiple malignancy") è stata del 10%, con una netta prevalenza nel sesso maschile (67%) e nella fascia di età compresa tra i 70-80 anni (più del doppio rispetto a soggetti di età inferiore ai 65 anni).

Arai e coll. (5) riportano percentuali tra l'8-10% di tumori primitivi multipli correlati al carcinoma coloretale dell'anziano.

Noltenius (6) in una casistica autoptica di 3317 cancerosi ha riscontrato un secondo tumore maligno nel 10.3% dei casi.

Di seguito riportiamo l'analisi retrospettiva dei pazienti oncologici operati con finalità curativa, dal 2000 al 2008, presso la U.O.C. di Clinica Chirurgica dell'Università di Catania, con sede presso il P.O. S. Luigi (Direttore Prof. S. Berretta):

- totale pazienti oncologici operati: 598

286	<i>x k coloretale</i>
79	<i>x k gastrico (2 linfomi)</i>
48	<i>x k prostata</i>
46	<i>x k mammella</i>
36	<i>x k renale</i>
15	<i>x k vescicale</i>
14	<i>x k pancreas (2 neuroendocrini)</i>
12	<i>x k ovarico</i>
12	<i>x k colecisti / v.biliare principale / papilla Vater</i>
8	<i>x k tenue (ca., linfoma)</i>
6	<i>x k testicolo</i>
6	<i>x k tiroide</i>
3	<i>x carcinoide del tenue</i>
3	<i>x ca. del pene</i>
2	<i>x ca. uretere</i>
22	<i>x altre sedi (peritoneo, fegato, retroperitoneo, surrene, utero, milza, polmone)</i>

In un totale di 598 casi oncologici presi in esame, abbiamo osservato 21 casi di tumori primitivi multipli (3.51%) così distribuiti :

- ❑ *6 tra k. polmone e k. Colorettaie (2 sincroni, 4 metacroni)*
- ❑ *4 tra k stomaco e k retto (2 sincroni, 2 metacroni)*
- ❑ *2 tra carcinoide tenue con k ceco/ k rene (sincroni entrambi)*
- ❑ *2 tra k mammella e k colonretto (metacroni)*
- ❑ *1 tra k colon destro e k colecisti (metacrono)*
- ❑ *1 tra k colecisti e k colon destro (sincrono)*
- ❑ *1 tra k mammella e k vie biliari (sincrono)*
- ❑ *1 tra k mammella e k papilla Vater (metacrono)*
- ❑ *1 tra k mammella e k utero (metacrono)*
- ❑ *1 tra k prostata e k polmone (metacrono)*
- ❑ *1 tra k polmone e k esofago (metacrono)*

DISCUSSIONE

Il fenomeno dei tumori primitivi multipli è stato riportato in letteratura per la prima volta da Billroth nel 1889 (7). Warren e Gates (8) nel 1932 ne analizzavano gli aspetti clinico-statistici ed i criteri per la diagnosi distinguendo tra tumori metacroni e metastasi; secondo i criteri stabiliti da questi autori, viene considerato sincrono un secondo tumore diagnosticato entro un anno dal primo tumore, mentre se l'intervallo è superiore, il secondo tumore deve essere considerato metacrono. Il fenomeno ha assunto in questi ultimi anni, soprattutto nel mondo occidentale, una importante rilevanza clinica, per la gran quantità di pazienti affetti da cancro, molti dei quali, pur se fortunatamente sopravvivono al primo tumore, essendo destinati ad invecchiare, continuano ad essere esposti al principale fattore di rischio per il cancro, e cioè il fattore età. Il fenomeno dei tumori primitivi multipli è pertanto destinato ad aumentare in quanto:

- ❑ *sono in aumento i tumori in generale*
- ❑ *sono in aumento i soggetti che guariscono dal primo tumore*
- ❑ *rimangono e si cumulano nel tempo gli effetti delle sostanze cancerogene*

Recenti statistiche riferiscono che 1 adulto su 4 o su 5 è affetto da cancro o lo sarà nel corso della sua vita futura.

Nell'anziano, oltre l'aspetto quantitativo (cioè la progressione aritmetica dell'effetto dei cancerogeni, che non è reversibile), esiste anche un aspetto qualitativo, nel senso che i meccanismi di riparazione genetica dei danni indotti dalle sostanze cancerogene sono deteriorati (9).

Le associazioni più frequentemente riscontrate di tumori primitivi multipli in età anziana (4) sono le seguenti:

- ❑ *carcinoma della prostata con carcinoma del polmone (sesso maschile)*
- ❑ *carcinoma della prostata con carcinoma del colonretto (sesso maschile)*
- ❑ *carcinoma della mammella con carcinoma del polmone (sesso femminile)*
- ❑ *carcinoma della mammella con carcinoma del colonretto (sesso femminile)*
- ❑ *carcinoma del polmone con carcinoma del colonretto (entrambi i sessi)*
- ❑ *carcinoma della vescica con carcinoma del polmone (sesso maschile)*

Per quanto riguarda il carcinoma coloretale, Yamamoto e coll. (10) riportano una incidenza di tumori multipli nel 15-20% dei casi, differenziando nel sesso maschile una maggiore aspettativa di un secondo tumore a livello della prostata, nel sesso femminile di un secondo tumore a livello dell'utero o della cavità orale o del laringe.

In molti di questi casi è ipotizzabile che esistano **comuni fattori etiologici ambientali**. Tutti gli organi che subiscono direttamente o indirettamente un impatto ambientale, sono esposti, più o meno, agli stessi fattori di rischio (alimentazione di tipo occidentale, ipercalorica, ricca in grassi animali, povera in fibre; fumo; inquinamento atmosferico; pesticidi, ecc.), tenendo altresì presente che i cancerogeni non agiscono mai su di un unico bersaglio e che il loro effetto si cumula nel tempo. Morita e coll. (11) hanno in tal senso dimostrato che il fumo e/o l'alcool sono responsabili della maggior parte dei casi di tumori primitivi multipli del tratto aereo-digestivo superiore.

Una peculiare condizione, pur sempre riportabile ai cancerogeni ambientali, è quella relativa all'alta incidenza di un secondo tumore primitivo extragastrico (sincrono o metacrono) nei soggetti affetti da **early gastric cancer**. Bozzetti e coll. (12) considerano l'early gastric cancer come un marker di tumori multipli, ipotizzando un comune denominatore costituito dalla continua "nitrosificazione" endogastrica (sia nello stomaco integro che nel moncone gastrico dopo resezione) ad opera dei batteri; i nitrocomposti così prodotti, oltre ad esercitare il loro effetto cancerogeno localmente sulla mucosa gastrica, vengono assorbiti colpendo a distanza altri organi target. Le caratteristiche dell'early gastric cancer (bassa aggressività biologica con percentuali di guarigione che possono arrivare all'80%) ben si prestano alla insorgenza di un secondo tumore perchè la buona aspettativa di vita consente una lunga esposizione dei vari organi ed apparati ai cancerogeni prodotti nello stomaco. L'incidenza di tumori primitivi multipli correlati all'early gastric cancer varia tra le percentuali riportate dai giapponesi che sono dell'ordine del 7-8% (13, 14) e quelle riportate da Gree e coll. (15) e da Lehnert e coll. (16) che hanno riportato percentuali superiori al 30%.

Queste discrepanze potrebbero in parte dipendere dal tipo di intervento chirurgico eseguito; la gastrectomia totale infatti, benchè esponga a problemi di malnutrizione, rispetto alla resezione gastrica subtotale offre due grandi vantaggi:

- viene abolita la necessità della sorveglianza endoscopica del moncone gastrico;
- viene abolito il meccanismo della continua nitrosificazione nell'ambiente ipocloridrico dello stomaco residuo, potenziale serbatoio di sostanze cancerogene che sollecitano l'insorgenza di tumori metacroni extragastrici.

D'altro canto la necessità di attuare la gastrectomia totale anziché la resezione subtotale in linea di massima dipende dalla localizzazione cardiale del tumore o da uno stadio più avanzato della malattia (metastasi ai linfonodi), per cui in questo secondo caso si presume che le percentuali di sopravvivenza a 5 anni saranno più basse, riducendosi contestualmente le probabilità di insorgenza di un secondo tumore.

Un'altra condizione predisponente all'insorgenza di tumori primitivi multipli si verifica nei casi di carcinoide del tenue per **l'eccessiva produzione di ormoni trofici e di fattori di crescita** da parte di questo tumore, che stimolano la proliferazione neoplastica in altre sedi (17, 18, 19, 20, 21, 22); tant'è, nel 30% dei casi si riscontrano adenocarcinomi del tratto GI o genitourinario, sincroni nel 22% dei casi, metacroni nel 10% (23). Per la loro multipotenzialità le cellule neuroendocrine secernono infatti numerose amine biogeniche e prodotti ormonali (Gastrina, Bombesina, Enteroglucagone, Glucagone, Peptide polipancreatico), che agiscono appunto come fattori di crescita stimolanti la proliferazione cellulare in altri distretti (24, 25, 26).

Esiste inoltre la possibilità di un effetto cancerogeno sul secondo tumore prodotto dai trattamenti sul primo, il che configura la problematica della **carcinogenesi "iatrogena"**: ad esempio il tamoxifene che viene impiegato nelle donne operate per carcinoma della mammella con positività per i recettori degli estrogeni, agisce in senso stimolante sulla proliferazione della mucosa dell'endometrio; dopo radioterapia attuata per la cura di pazienti affetti da linfoma aumentano le

probabilità che insorga un carcinoma della tiroide (27); dopo radioterapia per carcinoma della prostata è descritto un aumentato rischio di carcinoma del retto.

Infine esistono casi di tumori primitivi multipli che hanno comuni **fattori di natura genetica**, come ad esempio nei soggetti affetti da sindrome di Lynch (28) oppure **condizioni di immunodepressione cronica** come avviene nei trapiantati o nella popolazione HIV+ (29, 30, 31, 32,33).

Per quanto riguarda la nostra casistica, l'incidenza di tumori primitivi multipli è risultata più bassa rispetto ai dati riportati in letteratura, per i seguenti motivi:

- il numero dei casi ed il tempo di osservazione del follow up sono limitati
- all'incirca nel 40% dei nostri casi, nel pezzo anatomico asportato risultava una positività linfonodale (parametro che notoriamente riduce le probabilità di sopravvivenza a 5 anni).

Il rischio di insorgenza di un secondo tumore si concretizza infatti in quei pazienti che guariscono dal primo tumore, che vengono sottoposti ad una lunga osservazione (praticamente per tutta la loro vita) e che sono stati operati in uno stadio precoce con parametri N ed M negativi.

Nella tabella 1 vengono riportate le cause ritenute responsabili dell'insorgenza di tumori primitivi multipli

TUMORI PRIMITIVI MULTIPLI: POSSIBILI CAUSE

- FATTORE ETA'
- FATTORI ETIOLOGICI AMBIENTALI COMUNI
- IPERPRODUZIONE ANOMALA DI ORMONI TROFICI E FATTORI DI CRESCITA DA PARTE DEL PRIMO TUMORE
- FATTORI IATROGENI
- FATTORI DI NATURA GENETICA
- FATTORI DI NATURA IMMUNITARIA

Tabella 1

CASI CLINICI

A seguire riportiamo 3 casi significativi di tumori primitivi multipli, trattati presso la U.O.C. di Clinica Chirurgica (Dir. Prof. S. Berretta) del P.O. S. Luigi.

Caso clinico 1

Soggetto di 76 aa. , cardiopatico

- *meteorismo, stipsi; recente perdita ematica dal retto*
- *lieve anemia, ipopotassiemia;*
- *Ca 19.9 aumentato; Ca 125 nella norma*
- *pancolonscopia (reperto di adenoma villosa del retto e di ca. substenosante del sigma)*
- *TC torace-addome (massiva disseminazione linfonodale sotto e sovradiaframmatica)*
- *fegato indenne da lesioni ripetitive; idem torace*

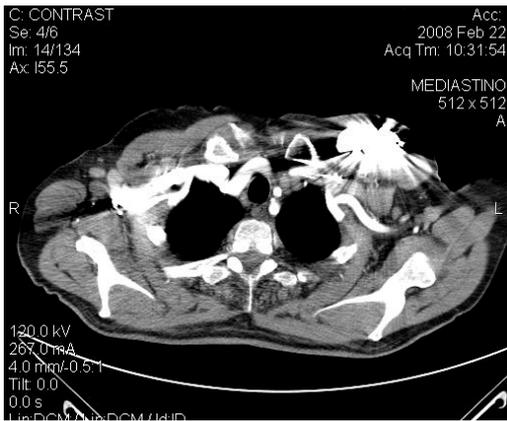


Fig. 1 (caso 1)- TC torace mostra linfonodi tumefatti mediastino e ascella dx

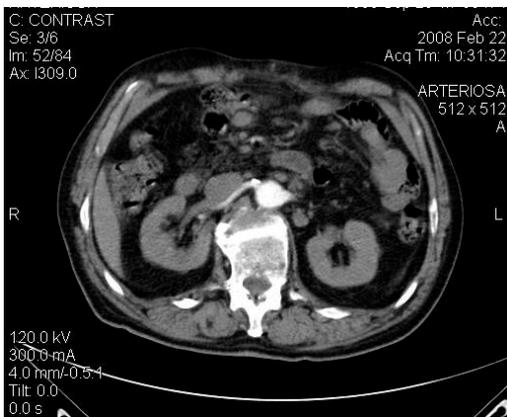


Fig. 2 (caso 1) - TC addome mostra linfonodi tumefatti lomboaortici

Nel dubbio se la massiva disseminazione linfonodale documentata dalla diagnostica per immagini dipendesse da metastasi del carcinoma del sigma o da altra patologia a carico del sistema linfatico, è stata eseguita biopsia dei linfonodi ascellari, da cui è emerso il reperto di linfoma non-Hodgkin, basso grado. In quanto asintomatico, di concerto con oncologo, si è deciso in prima istanza di non effettuare alcun trattamento specifico per il linfoma e di operare per la neoplasia stenosante del sigma .

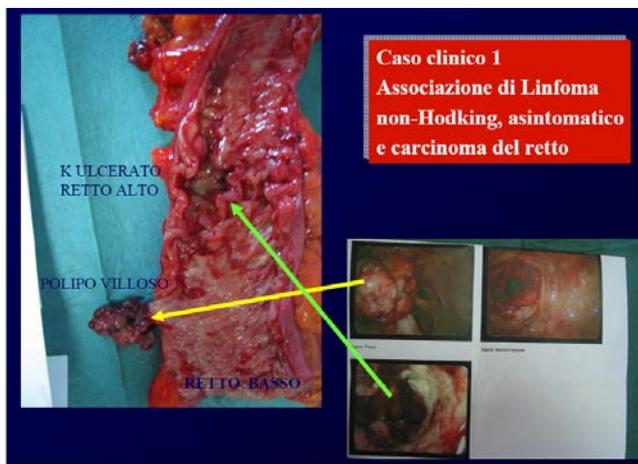


Fig. 3 (caso 1) – Pezzo anatomico dopo resezione rettocolica anteriore e ricanalizzazione coloretale meccanica sec. Knight-Griffen

Caso clinico 2

- ❑ *soggetto di 61 anni, sesso maschile*
- ❑ *2005 pneumonectomia sin. per carcinoma spinocellulare*
- ❑ *2008 nel corso del follow up, comparsa mts epatiche senza lesioni ripetitive ossee ed encefaliche*
- ❑ *lieve rialzo valori Ca 19.9; CEA ed altri markers oncologici nella norma*
- ❑ *stipsi da alcuni mesi con emissione di feci nastriformi*

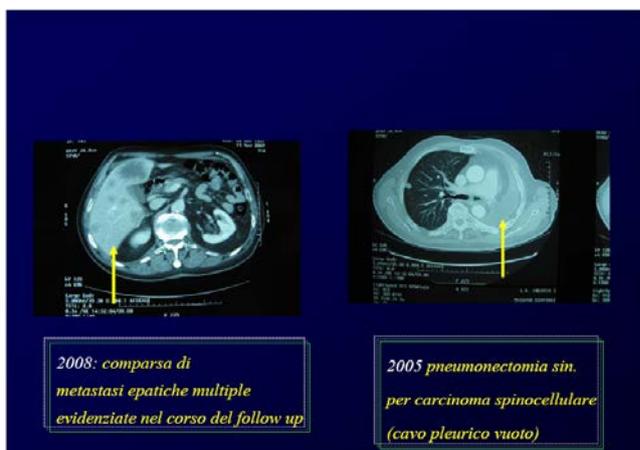


Fig. 1 (caso 2) -

A seguito di questo dato, su indicazione dell'oncologo di fiducia, senza effettuare una biopsia per il riscontro istologico delle metastasi epatiche, in modo da essere certi della provenienza dal primitivo carcinoma spinocellulare del polmone, il paziente ha eseguito 3 cicli di chemioterapia, mirati appunto al pregresso tumore polmonare (Gemcitabina e Cisplatino). Nessuna risposta al trattamento chemioterapico ed anzi il paziente ha riferito un peggioramento condizioni cliniche.

Visto il peggioramento clinico e la mancata risposta delle metastasi alle cure attuate dall'oncologo, nonchè un ulteriore aumento dei valori del Ca19.9, il paziente si è rivolto per essere ricoverato presso la Clinica Chirurgica del P.O. S. Luigi (Direttore Prof. S. Berretta), dove è stata eseguita una rivalutazione del quadro clinico e tra l'altro una pancoloscopia che ha evidenziato la presenza di un carcinoma della giunzione retto-sigma, compatibile con gli alti valori del marker Ca 19.9 e delle metastasi epatiche; clinicamente il paziente riferiva stipsi da oltre 1 anno.

Abbiamo operato il paziente di resezione rettocolica anteriore con anastomosi coloretale meccanica sec. Knight-Griffen e biopsia epatica; dimesso in X giornata, il paziente è stato inviato ad un altro oncologo che lo ha trattato con cicli di chemio rivolti alle metastasi epatiche da carcinoma coloretale. Il caso clinico 2 è un esempio di associazione metacrona tra carcinoma del polmone e carcinoma del sigma .



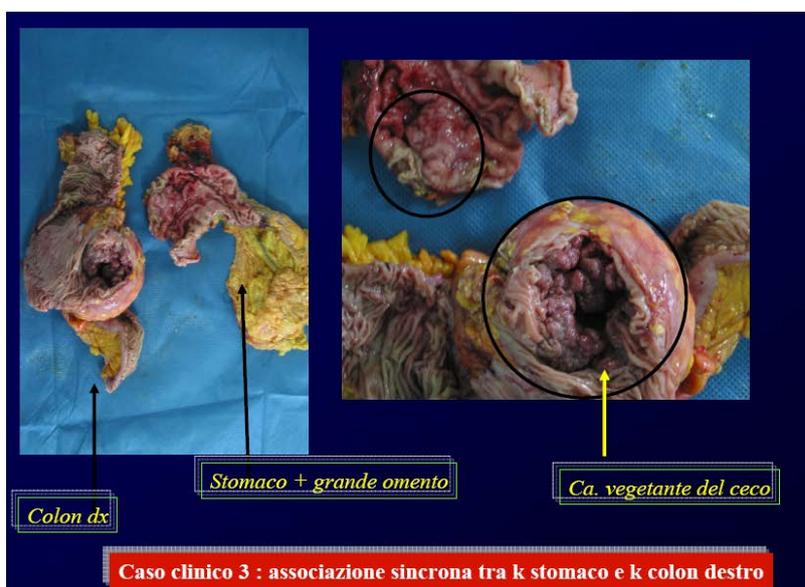
Fig. 2 (caso 2) – reperto di ca. ulcerato giunzione retto-sigma

Caso clinico 3

- ❑ *Soggetto di sesso femminile, 54 aa. di età*
- ❑ *Marzo 2007 dispepsia persistente non responsiva a terapia medica*
- ❑ *Gastrosopia (reperto di lesione ulcerativa di 2 cm, sulla piccola curva, regione antrale)*
- ❑ *Istologia: adenocarcinoma con iniziale infiltrazione della muscolare propria*
- ❑ *Eco addome negativa (fegato, ovaie); idem Rx torace*
- ❑ *TC non eseguita per allergia al m.d.c.*
- ❑ *Anemia (Hb 9); Ca 19.9 aumentato; Ca 125 nella norma*

Intervento chirurgico (previa trasfusione 2 U di sangue):

- ❑ *accesso laparotomico xifo-sotto-ombelicale*
- ❑ *durante l'esplorazione dell'addome sovra e sottomesocolico evidenziato un grosso tumore del ceco sincrono al carcinoma gastrico*
- ❑ *resezione gastrica subtotala sec. BII*
- ❑ *emicolectomia destra con ileotrasversostomia latero-laterale*



CONCLUSIONI

La problematica dei tumori multipli è un campo vastissimo che investe le competenze dell'oncologo medico, del chirurgo oncologo e del radioterapista, nell'ottica dell'approccio multidisciplinare al malato oncologico.

Ma anche medici generici e pazienti devono essere sensibilizzati a questo problema. Da questo punto di vista è presente in Italia la società on-lus "L'Angolo" (Associazione Nazionale Guariti o Lungoviventi Oncologici) con sede centrale ad Aviano (Pn), che si prefigge di contattare tutti i pazienti affetti e guariti dal cancro, per affrontare insieme i problemi psicologici, sociali, medici che coinvolgono questi soggetti.

Il paziente affetto da un primo cancro, anche se guarisce, resta pur sempre "sensibilizzato", con cellule sparse in vari organi ed apparati in un certo senso "attivate" dall'azione delle sostanze cancerogene, che nel tempo potranno dare origine ad un nuovo cancro.

Maggiore la durata della vita del paziente affetto da un primo tumore, maggiori le probabilità che possa insorgere il secondo o il terzo tumore.

La prevenzione primaria non deve smettere mai, ma soprattutto importante la prevenzione secondaria in modo da diagnosticare precocemente il secondo tumore e trattarlo adeguatamente.

Il follow up del paziente oncologico deve pertanto essere mirato sia alla ricerca di eventuali focolai di metastasi che di eventuali secondi tumori a carico dello stesso organo (tumori multicentrici) o di altri organi ed apparati.

Emerge da un'analisi di questi dati che viviamo in un mondo per certi versi "dissociato"; da una parte abbiamo migliorato le prospettive per curarci dai tumori, ma a fronte di questo, inquiniamo l'ambiente dove viviamo, per "imbottirci" di sostanze cancerogene: il 75% dei casi di cancro avviene per cause ambientali !

BIBLIOGRAFIA

1. DeVita VT, Hellman S., Rosemberg SA
Cancer (Principles and Practice of Oncology) VI Ed., 2001, pp.200-2002
2. Renda A.
Multiple primary malignancies
110° Congresso Nazionale SIC, Roma, 2008 (Ed. Springer-Verlag Italia)
3. Curtis RE, Freedman M, Ron E
New malignancies among cancer survivors
SEER Cancer Registries, 1973-2000, NCI, Bethesda pp. 1-
4. Luciani A., Ascione G., Marussi D., Oldani S. et al.
Clinical analysis of multiple primary malignancies in the elderly
Med Oncol 26, 27-31, 2009
5. Arai T, Sawabe M, Takubo K, Kanazawa K, Esaki Y
Multiple colorectal cancers in the elderly: a retrospective study of both surgical and autopsy cases
J Gastroenterol 36, 748-752, 2001
6. Noltenius H
Human Oncology, Vol.3, pp. 1320-1325, 1988 (Ed. Urban-Schwarzenberg)
7. Billroth T.
Die allegemeine chirurgische pathologie und therapie Berlin, Germany: Reimer, 1889
8. Warren S., Gates O.
Multiple primary malignant tumours: a survey of the literature and statistical study
Am. J. Cancer 16, 1358-1414, 1932
9. Fernandez-Pol JA, Douglas MG
Molecular interactions of cancer and age Hematol. Oncol Clin North Am. 14, 25-44, 2000
10. Yamamoto S, Yoshimura K, Ri S, Fujita S, Takayuki Akasu, Moriya Y
The risk of multiple primary malignancies with colorectal carcinoma
Dis Colon Rectum 49 (n° 10 suppl), 830-836, 2006
11. Morita M., Araki K., Saeki H., Sakaguchi Y, Sugimachi K
Risk factors for multicentric occurrence of carcinoma in the upper aerodigestive tract
J. Surg Oncol 83, 216-221, 2003
12. Bozzetti F, Bonfanti G, Mariani L, Miceli R, Andreola S
Early gastric cancer: unrecognized indicator of multiple malignancies
World J Surg 24, 583-587, 2000
13. Kitaoka H, Yoshikawa K, Hirota T, Itabashi M
Surgical treatment of early gastric cancer Jpn. J Clin Oncol 14, 283, 1984
14. Koga S, Kaibara N, Tamura H, Nishidoi H, Kimura O
Cause of late postoperative death in patients with early gastric cancer with special reference to recurrence and the incidence of metachronous primary cancer in other organs
Surgery 96, 511, 1984
15. Green PHR, O'Toole KM, Weinberg LM, Goldfarb JP,
Early gastric cancer Gastroenterology 81, 247, 1981

16. Lehnert T, Sternberg SS, Sprossmann N, De Coosse JJ
Early gastric cancer *Am J Surg* 157, 202, 1989
17. Lotlikar U, Fogler R, Novetsky AD, Yoon NY
Concurrent colonic carcinoma and small-bowel carcinoid tumor. Case reports and review of the literature
Dis. Colon Rectum, 25:375-382, 1982
18. Zucker KA, Longo WE, Modlin IM, Bilchik AJ, Adrian TE
Malignant diathesis from jejunal-ileal carcinoids *Am J Gastroenterol*, 84:182-186, 1989
19. Gerstle JT, Kauffman GL, Koltun WA
The incidence, management and outcome of patients with gastrointestinal carcinoids and second primary malignancies *J Am Coll Surg* 180:427-432, 1995
20. Rivadeneira DE, Tuckson WB, Naab T
Increased incidence of second primary malignancy in patients with carcinoid tumors: case report and literature review *J Natl Med Assoc.*, 88:310-312, 1996
21. Mitchell ME, Johnson JA, Wilton PB
Five primary synchronous neoplasms of the gastrointestinal tract
J. Clin Gastroenterol 23:284-288, 1996
22. Modlin IM, Sandorn A
An analysis of 8305 cases of carcinoid *Cancer* 79:813-829, 1997
23. Tichansky DS, Cagir B, Borrazzo E, Palazzo J, Lange A, Fry RD
Risk of second cancers in patient with colorectal carcinoids *Dis Colon Rectum*, 45:91-97, 2002
24. Beauchamp RD, Coffey RJ, Lyons RM, Perkett EA, Townsend CM, Moses HL
Human carcinoid cell production of paracrine growth factors that can stimulate fibroblast and endothelial cell growth *Cancer Res* 51:5253-5260, 1991
25. Brune M, Gerdes B, Koller M, Rothmund M
Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract (NETG1) and second primary malignancies. Which is dominant? *Dtsch med Wochenschr*, 128:2413-2417, 2003
26. Veyrie N, Pierre-Kahn N, Hugol D, Servajean S, Berger N, Bethoux JP, Bouillot JL
Tumeur carcinoïde de l'intestine grêle *Annales de Chirurgie* 129:607-610, 2004
27. Tucker MA, Morris Jones PH, Bice JD
Therapeutic irradiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer
Cancer Res 51, 2885, 1991
28. Vasen HFA
Clinical diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes
J Clin Oncol 18, 81s-92s, 2000
29. Tirelli U, Spina M, Sandri R, Serraino D, Gobitti C, Fasan M, Garavelli P, Ridolfo AR, Vaccher E
Lung carcinoma in 36 patients with human immunodeficiency virus infection
The Italian Cooperative group on AIDS and Tumours *Cancer* 88(3), 563-569, 2000
30. Pantanowitz L, Schlecht HP, Dezube BJ
The growing problem of non-AIDS malignancies in HIV
Current Opinion in Oncology 18, 469-478, 2006
31. Wasserberg N, Nunoo-Mensah JW, Gonzalez-Ruiz C, Beart RW, Kaiser AM
Colorectal cancer in HIV-infected patients: a case control study
Int J Colorectal Dis 22, 1217-1221, 2007
32. Berretta M., Cappellani A, Berretta S. et al
Multidisciplinary approach in a HIV/HCV-positive patient with liver metastases by colorectal cancer in the HAART era. *ANNALS OF ONCOLOGY*. 17, 1333-4, 2006
33. Berretta M., Berretta S. et al
Clinical presentation and outcome of colorectal cancer in HIV-infected patients: a clinical case – control study *Oncology* 32:319-24, 2009

Request reprint:

Prof. Salvatore Berretta

Clinica Chirurgica P.O. S. Luigi

V.le Fleming, Catania

Email: berretta@unict.it