

*Università di Catania - Facoltà di Medicina e
Chirurgia - Dipartimento di Chirurgia
Dottorato di Ricerca
"Approccio Oncologico Multimodale in Età Geriatrica"
Coordinatore Prof. Salvatore Berretta
Direttore U.O.C. di Clinica Chirurgica II
presso P.O. Policlinico, Edificio 1*

*Tesi di Diploma
del
Dottorato di Ricerca
per il XXIV ciclo*

Dott. Giuseppe Ilardi

*Tumori primitivi multipli:
fenomeno in aumento in età geriatrica*

Relatore: Prof. Salvatore Berretta

Anno Accademico 2010 - 2011

Sommario

- **INTRODUZIONE 2**
- **DATI STATISTICI.....5**
- **DISCUSSIONE 9**
- **CASI CLINICI17**
- **CONCLUSIONI.....30**
- **BIBLIOGRAFIA.....33**

INTRODUZIONE

La carcinogenesi è un fenomeno complesso, in parte correlato al sommarsi degli effetti delle sostanze cancerogene, che agiscono progressivamente sul nostro organismo (“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 65anni. Come risulta da tutte le casistiche del mondo occidentale - DeVita e coll., 2001 (1) ; Renda, 2008 (2) - negli ultimi 20 anni sono anche migliorate le aspettative di vita dei pazienti oncologici, frutto dei progressi nella diagnosi precoce e nell’approccio multimodale 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 -Curtis

e coll., 2000 (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 della presente tesi è quello di prendere in esame questo 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, oltread 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.

Verrano 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

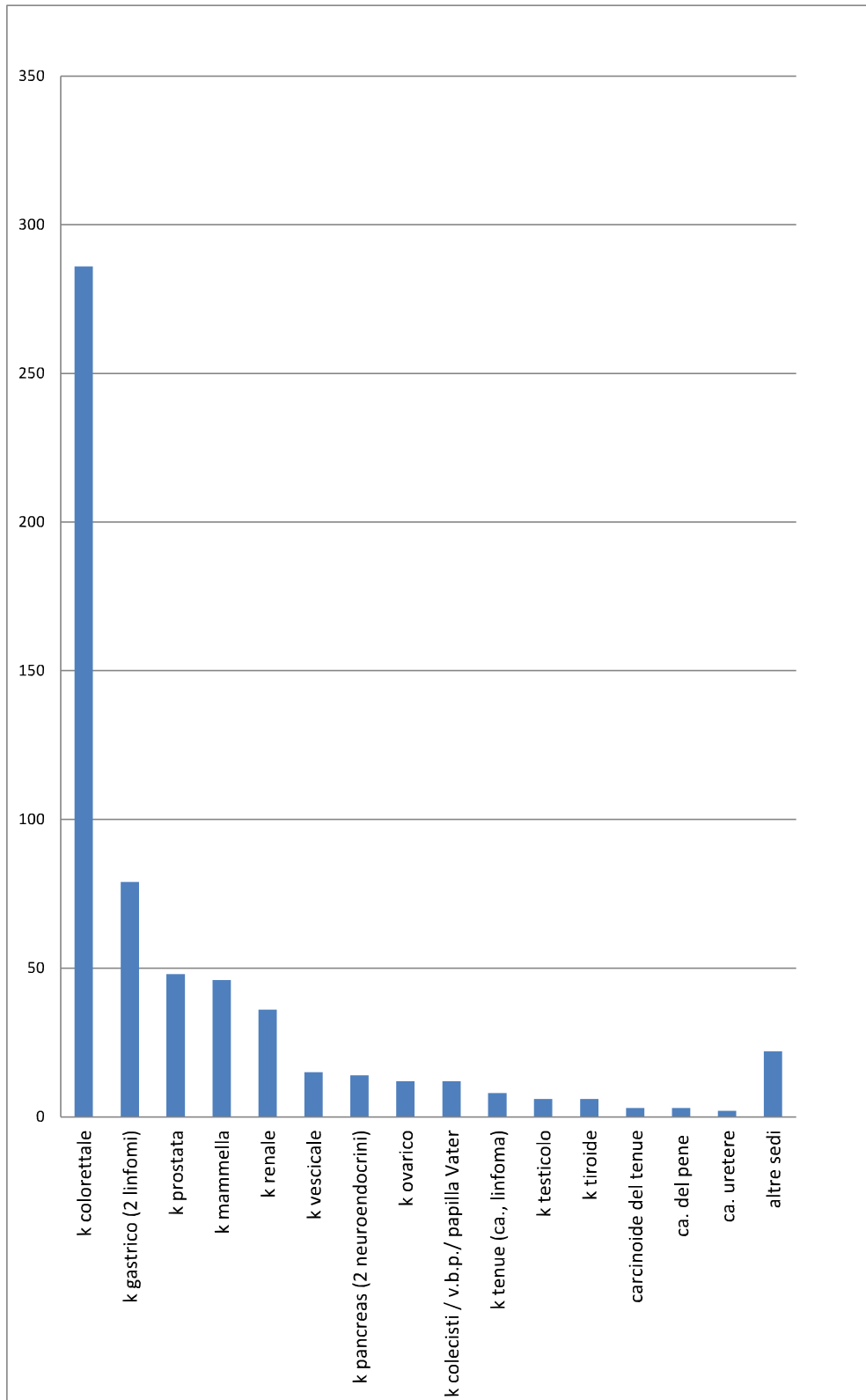
Da un'analisi retrospettiva su 1503 casi di pazienti affetti da cancro effettuata da Luciani e coll. (2009) (4), l'incidenza complessiva di tumori primitivi multipli ("multiple malignancy") è stata del 10%, con una netta prevalenza nel sesso maschile (67%) e nella fascia di età compresa tra i 70-80 anni (più del doppio rispetto a soggetti di età inferiore ai 65 anni).

Arai e coll. (2001) (5) riportano percentuali tra l'8-10% di tumori primitivi multipli correlati al carcinoma coloretale dell'anziano.

Noltenius (1988) (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).

Patologia	Pz
k coloretale	286
k gastrico (2 linfomi)	79
k prostata	48
k mammella	46
k renale	36
k vescicale	15
k pancreas (2 neuroendocrini)	14
k ovarico	12
k colecisti v. biliare principale papilla Vater	12
k tenue (ca., linfoma)	8
k testicolo	6
k tiroide	6
carcinoide del tenue	3
ca. del pene	3
ca. uretere	2
altre sedi (peritoneo, fegato, retroperitoneo, surrene, utero, milza, polmone)	22
Totale	598



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

6 tra k. polmone e k. coloretale	(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. 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 (Fernandez-Pol e coll., 2000) (9).

Nell'ambito dei tumori primitivi multipli dell'età anziana, Luciani e coll. (2009) (10) riportano le seguenti associazioni più frequenti:

- prostata con polmone o con colonretto;*
- idem mammella con polmone o con colonretto;*
- polmone con colonretto;*
- vescica con polmone.*

Per quanto riguarda il carcinoma coloretale, Yamamoto e coll. (2006) (11) 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. (2003) (12) 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. (2000) (13) 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.

Per quanto riguarda l'incidenza di tumori primitivi multipli correlati all'early gastric cancer, in letteratura ci sono delle differenze tra le percentuali riportate dai giapponesi (7.6% secondo Kitaoka e coll., 1984 (14) e secondo Koga e coll., 1984 (15)) e quelle riportate da Gree e coll. (1981) (16) e da Lehnert e coll.(1989) (17) 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 malnutri-

zione, 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 nitrificazione 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 carcinoma 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 siti diversi (Lotikar e coll., 1982 (18); Zucker e coll., 1989 (19); Gerstle e coll., 1995 (20); Rivadeneira e coll., 1996 (21); Mitchell e coll., 1997 (22); Modlin e Sandorn, 1997 (23)). Tant'è, nel 30% dei casi si riscontrano adenocarcinomi del tratto GI o genitourinario, sincroni nel 22% dei casi, metacroni nel 10% (Tichansky e coll., 2002 (24)). 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 (Beauchamp e coll., 1991 (25) ; Brune e coll., 2003 (26); Veyrie e coll., 2004 (27)).

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 estroge-

ni, 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 (Tucker e coll., 1991 (28)); dopo radioterapia per carcinoma della prostata è descritto un aumentato rischio di carcinoma del retto.

Infine esistono casi di tumori primitivi multipli correlati da comuni fattori di natura genetica, come ad esempio nella sindrome di Lynch (Vasen, 2000 (29)).

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 linfo-nodale (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.

CASI CLINICI

A seguire riportiamo 4 casi significativi di tumori primitivi multipli, trattati presso la U.O.C. di Clinica Chirurgica (Dir. Prof. S. Berretta) 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 (reperito di adenoma villosa del retto e di ca. substenosante del sigma)*

EPICRISI sul caso clinico 1 :

- *reperito di k sigma e di polipo villosa sincrono del retto*
- *massiva disseminazione linfonodale sotto e sovradiaphragmatica*
- *fegato indenne da lesioni ripetitive; idem torace*

Nel dubbio che la massiva disseminazione linfonodale documentata dalla diagnostica per immagini di-

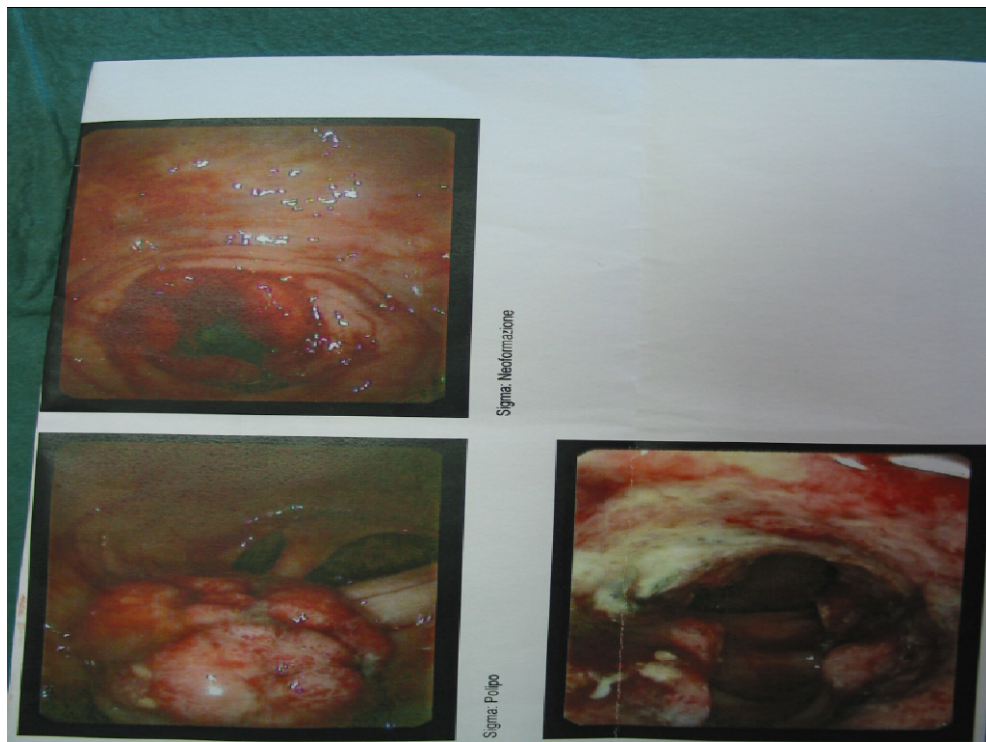


Figura 1. (Caso 1) - Colonscopia: K stenosa del sigma e polipo villosa del retto alto



Figura 2. (Caso 1)
 - TC torace mostra
 linfonodi tumefatti
 mediastino e ascella
 dx

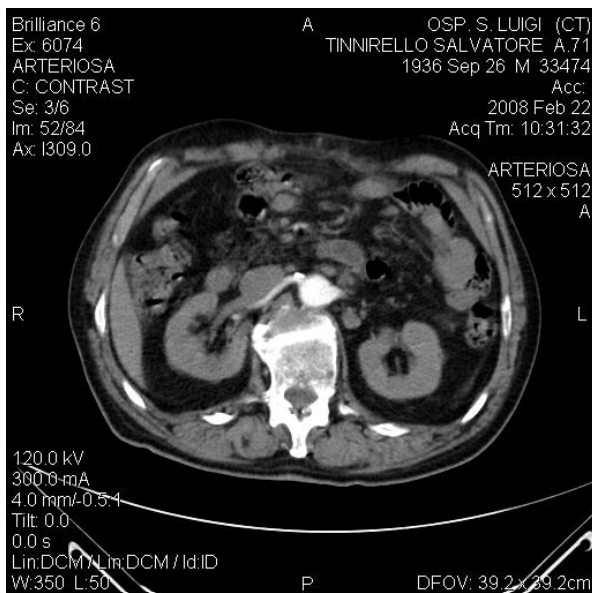


Figura 3. (Caso 1) -
 TC addome mostra
 linfonodi tumefatti
 lomboaortici

pendesse 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 stenotomica del sigma.

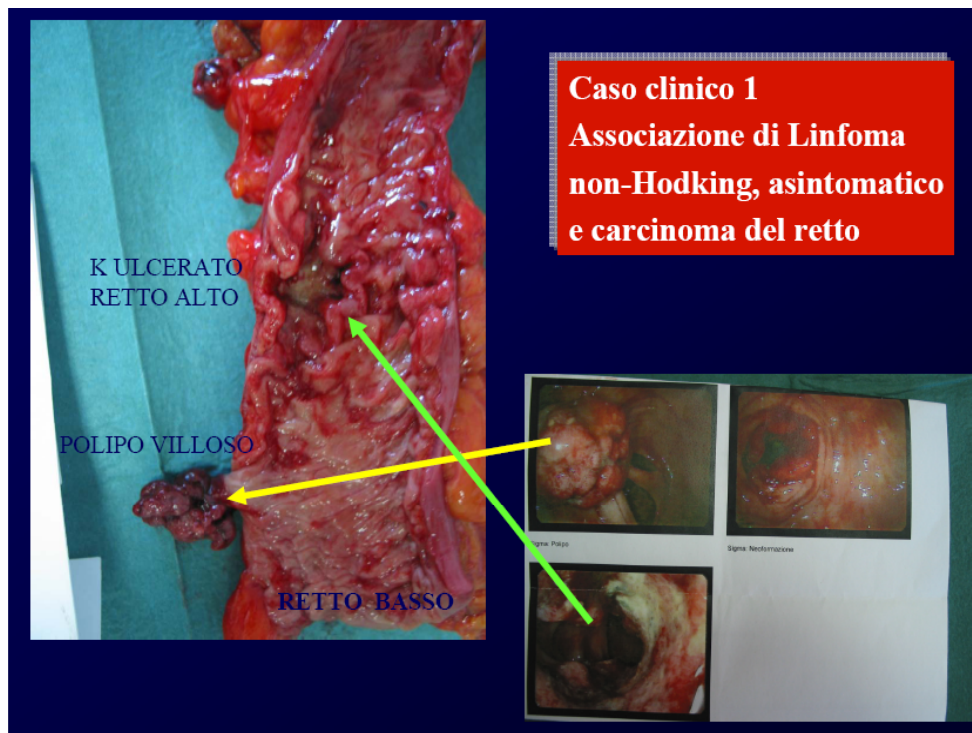


Figura 4. (Caso 1) - Pezzo anatomico dopo resezione rettocolica anteriore e ricanalizzazione coloretale meccanica sec. Knight-Griffen

Caso clinico 2

- *soggetto di 61 anni, sesso maschile*
- *2005 pneumonectomia sin. per k spinocellulare, altrove eseguita*
- *2008 nel corso del follow up, comparsa di metastasi epatiche in assenza di lesioni ripetitive ossee ed encefaliche*
- *Lieve rialzo valori Ca 19.9*

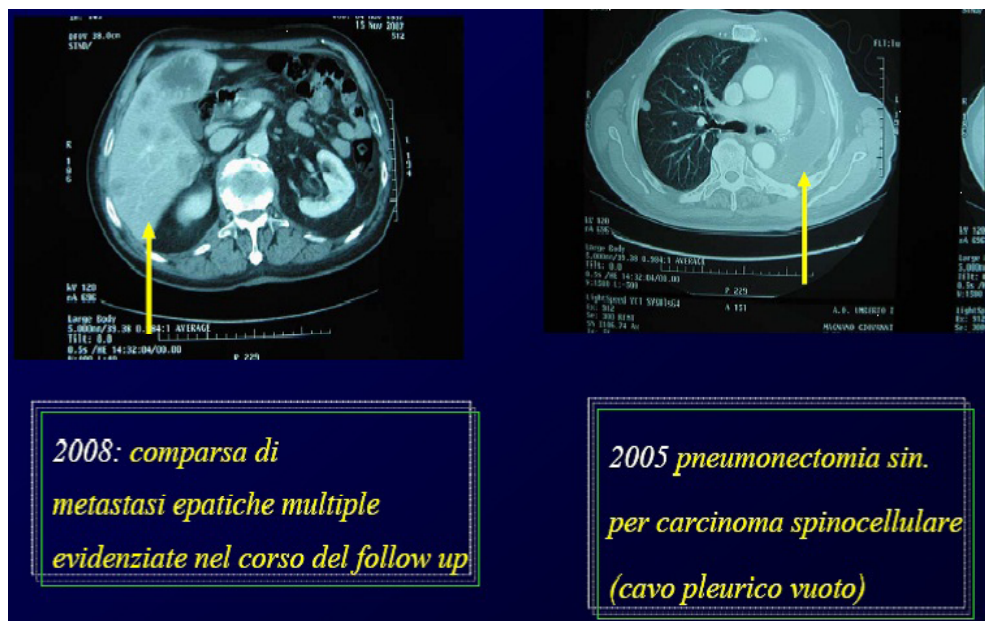


Figura 5. (Caso 2) - Immagini TC

A seguito di questo dato, su indicazione dell'oncologo di fiducia, senza effettuare una biopsia per riscontro istologico delle mts 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 k polmone (Gemcitabina e Cisplatino). Nessuna risposta al trattamento chemioterapico ed anzi il paziente ha riferito un peggioramento condizioni cliniche.

EPICRISI sul caso clinico 2 :

- 2008 comparsa di metastasi epatiche con lieve rialzo dei valori serici del Ca 19.9*
- assenza di metastasi ossee ed encefaliche*
- pregressa pneumonectomia x carcinoma spinocellulare nel 2005*
- chemioterapia fatta eseguire dal proprio oncologo nella ipotesi che le metastasi epatiche (senza una biopsia per conferma istologica) fossero correlate al carcinoma polmonare*

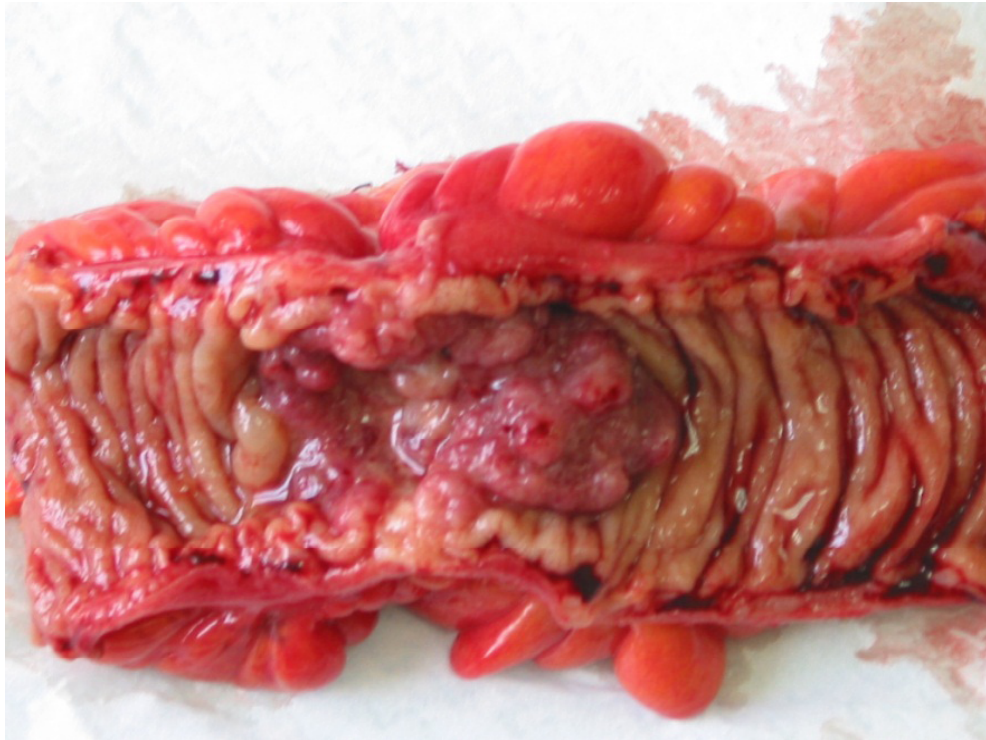


Figura 6. Pezzo operatorio

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 pancolonscopia che ha evidenziato la presenza di un carcinoma del sigma, responsabile a sua volta degli alti valori del marker Ca 19.9 e delle metastasi epatiche; clinicamente il paziente riferiva

stipsi da oltre 1 anno e non aveva mai eseguito la colonscopia.

Per questa ragione abbiamo operato il paziente di resezione rettocolica anteriore con anastomosi coloretale meccanica sec. Knight-Griffen, senza colostomia di protezione.

Il paziente è stato dimesso in X giornata ed è stato inviato ad un altro oncologo che tutt'ora sta eseguendo cicli di chemio rivolti al ca. coloretale.

Il caso clinico 2 è un esempio di associazione metacrona tra carcinoma del polmone e carcinoma del sigma + un polipo villosa del retto.

Caso clinico 3

- *Soggetto di sesso femminile, 54 aa. di età*
- *Marzo 2007 dispepsia persistente non responsiva a terapia medica*
- *Gastroscofia (reperito 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 subtotale sec. BII*
 - *emicolectomia destra con ileotrasversostomia latero-laterale*

Caso clinico 4

- *Soggetto di sesso maschile, 54 anni di età.*
- *All'incirca da febbraio 2004, coliche, deperimento, anemia; cure mediche imprecisate senza risultato*
- *Gennaio 2005 ricovero presso la U.O. di Clinica Chirurgica del P.O. S. Luigi per subocclusione.*

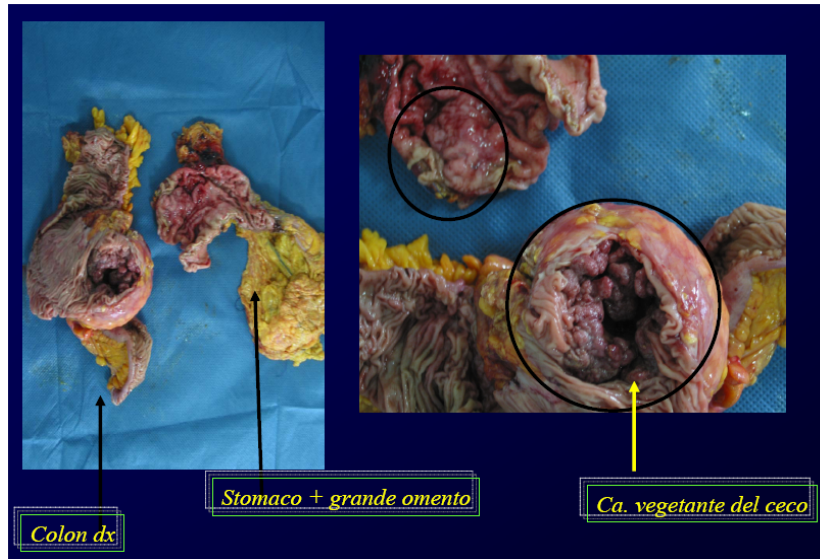


Figura 7. Associazione sincrona tra k stomaco e colon destro

- *TC evidenzia ostruzione ileale; reperto incidentale di neoplasia rene dx (3 cm.), ulteriormente confermata dalla RMN.*
- *Sottoposto per questo ad intervento di resezione ileale e di nefrectomia*



Figura 8. (caso 4) - TC mostra occlusione con ispessimento delle pareti delle anse dilatate



Figura 9. (Caso 4) Eco Renale

Epicrisi sul caso 4 -

Costituisce un esempio di diagnosi incidentale di II tumore sincrono (ca. rene) associato al carcinoide ile-ale.

Il carcinoide per la multipotenzialità endocrina delle sue cellule, produce svariate sostanze, alcune delle quali (serotonina, istamina, ecc..) inducono le manifestazioni sistemiche che caratterizzano la omonima sindrome nel caso di metastasi epatiche o nelle localizzazioni ovariche; invece sostanze ormonali tipo gastri-



Figura 10. (caso 4) RMN (reperito di carcinoma mesorenale destro di 3 cm. e di cisti polare inferiore)
na, bombesina, enteroglucagone, glucagone, peptide polipancreatico, sono equiparabili a fattori di crescita, esercitando un effetto stimolante e trofico (alla lunga oncogenico) sulla proliferazione sia delle cellule della mucosa gastrointestinale che di altri distretti. Queste osservazioni potrebbero spiegare perché il carcinoma, in specie a sede ileale, nel 30% dei casi si associ ad un secondo tumore non-NE (tratto GI o genitourinario), sincrono nel 22% dei casi, metacrono nel 10%.



Figura 11. Tratto ileale resecato; il meso è retratto per un'intensa reazione desmoplastica. Sono evidenti due zone stenotiche, circoscritte, con l'ileo dilatato a monte. La mucosa appare d'aspetto normale. Istologia: carcinoide del tenue

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 multimodale 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 Onco-

logici) 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 del-

lo 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. 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

2. DeVita VT, Hellman S., Rosemberg SA
Cancer (Principles and Practice of Oncology) VI Ed., 2001, pp.200-2002

3. Renda A.
Multiple primary malignancies
110° Congresso Nazionale SIC, Roma, 2008 (Ed. Springer-Verlag Italia)

4. Curtis RE, Freedman M, Ron E
New malignancies among cancer survivors
SEER Cancer Registries, 1973-2000, NCI, Bethesda pp. 1-

5. 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

6. 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

7. Noltenius H

Human Oncology, Vol.3, pp. 1320-1325, 1988 (Ed. Urban-Schwarzenberg)

8. Billroth T.

Die allegemeine chirurgische pathologie und therapie

Berlin, Germany: Reimer, 1889

9. Warren S., Gates O.

Multiple primary malignant tumours: a survey of the literature and statistical study

Am. J. Cancer 16, 1358-1414, 1932

10. Fernandez-Pol JA, Douglas MG

Molecular interactions of cancer and age

Hematol. Oncol Clin North Am. 14, 25-44, 2000

11. 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

12. 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

13. 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

14. Kitaoka H, Yoshikawa K, Hirota T, Itabashi M

Surgical treatment of early gastric cancer

Jpn. J Clin Oncol 14, 283, 1984

15. 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

16. Green PHR, O'Toole KM, Weinberg LM, Goldfarb JP,
Early gastric cancer
Gastroenterology 81, 247, 1981
17. Lehnert T, Sternberg SS, Sprossmann N, De Coosse JJ
Early gastric cancer
Am J Surg 157, 202, 1989
18. 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
19. Zucker KA, Longo WE, Modlin IM, Bilchik AJ, Adrian TE
Malignant diathesis from jejunal-ileal carcinoids
Am J Gastroenterol, 84:182-186, 1989
20. 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

21. 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

22. Mitchell ME, Johnson JA, Wilton PB

Five primary synchronous neoplasms of the gastrointestinal tract

J. Clin Gastroenterol 23:284-288, 1996

23. Modlin IM, Sandorn Á

An analysis of 8305 cases of carcinoid

Cancer 79:813-829,1997

24. Tichansky DS, Cagir B, Borrazzo E, Palazzo J, Lange A, Fry RD

Risk of secon cancers in patient with colorectal carcinoids

Dis Colon Rectum, 45:91-97, 2002

25. 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

26. 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

27. 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

28. Tucker MA, Morris Jones PH, Bice JD

Therapeutic irradiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer

Cancer Res 51, 2885, 1991

29. Vasen HFA

Clinical diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes

J Clin Oncol 18, 81s-92s, 2000