



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
“FEDERICO II”
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CHIRURGICHE E TECNOLOGIE
DIAGNOSTICO - TERAPEUTICHE AVANZATE
(27° ciclo)

***“Valutazione delle più frequenti associazioni di tumori maligni
multipli primitivi nell’ambito della sfera genitale femminile”.***

Tesi di dottorato

Coordinatore

Chiar.mo Prof.A. RENDA

Dottorando

Dott.^{SSA} Manuela Rivellini

ANNO ACCADEMICO 2015-2016

INDICE

<i>PREMESSE</i>	»»	<i>Pag.</i>	3
<i>NOSOGRAFIA</i>	»»		7
<i>CASISTICA</i>	»»		10
<i>DISCUSSIONE</i>	»»		15
<i>CONCLUSIONI</i>	»»		26
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	»»		27

PREMESSE

Sempre più spesso siamo portati ad osservare pazienti che guariscono da un tumore e/o pazienti che a 5 o più anni dal trattamento siano liberi da malattia, e che per motivi apparentemente casuali o per fattori definiti: genetici, ambientali, ormonali, immunologici, iatrogenici o virali, sviluppano una nuova neoplasia.

In letteratura si possono consultare numerosi case report e casistiche (derivate da studi autoptici o retrospettivi), senza tuttavia poter giungere a conclusioni definitive ed univoche circa l'incidenza, le implicazioni cliniche e prognostiche dei tumori maligni multipli primitivi o MPM (acronimo dall' inglese "multiple primary malignancies"). Sicuramente l'incidenza dei tumori multipli è attualmente in aumento e sarà sicuramente in crescita nei prossimi anni per diversi fattori, quali l'incremento delle neoplasie (Figura 1-2), l'allungamento della vita media, la maggior incidenza di trattamenti in fase precoce, la qualità del follow-up oncologico e, non in ultimo, il miglioramento prognostico di alcune neoplasie.

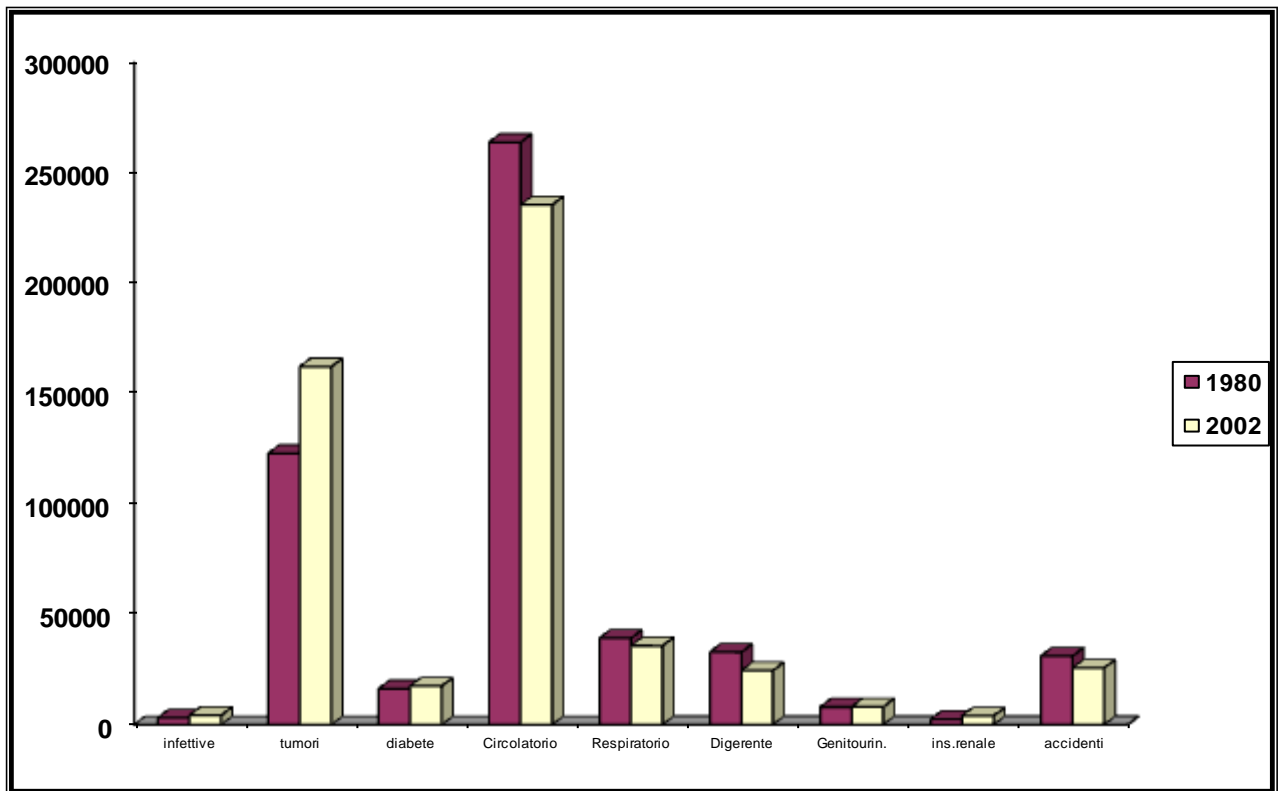


Fig. 1 - Mortalità per causa in Italia.

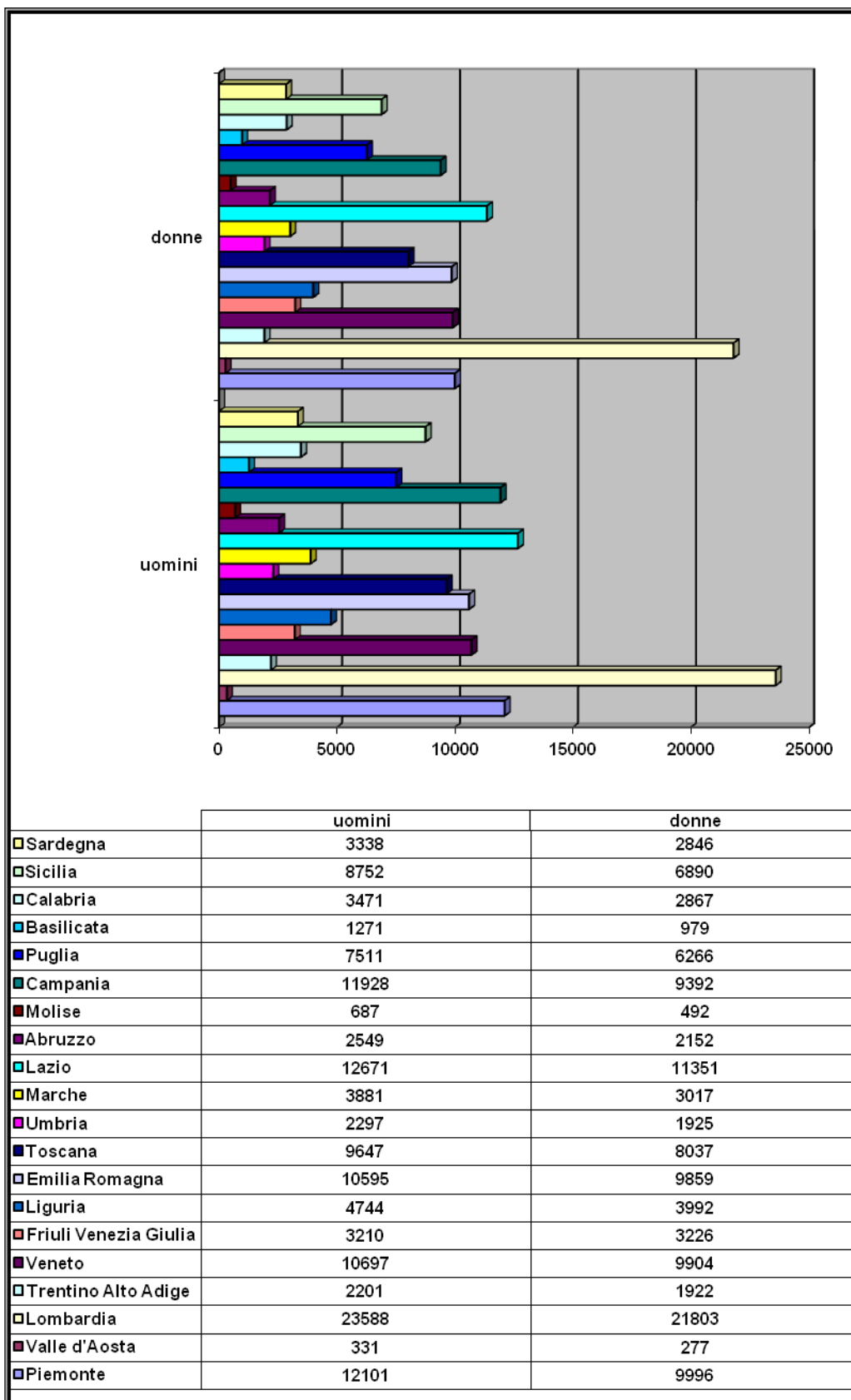


Fig. 2 – Incidenza globale di cancro nelle regioni italiane nel 2005.

Tumori nell'ambito della sfera ginecologica sono tra quelli più frequentemente coinvolti in associazioni tumorali, sia ereditarie che sporadiche, ed offrono interessanti spunti e prospettive di ricerca.

NOSOGRAFIA

Oltre alle sindromi ereditarie codificate, la cui alterazione genetica è studiata in dettaglio, esistono altre associazioni di neoplasie maligne, che non rientrano in quelle conosciute e che non sono state ordinate dal punto di vista nosografico.

Storicamente la prima segnalazione di tumori multipli maligni si deve far risalire alla fine del XIX secolo e successivamente si ebbero solo delle sporadiche segnalazioni fino ad arrivare ai primi del '900 con il primo tentativo di classificazione da parte di Warren e Gates.

Vennero così definite come tumori multipli primitivi, quelle neoplasie insorte in un singolo paziente, che presentavano le seguenti caratteristiche cliniche ed istologiche: a) definita malignità istopatologica; b) esclusione che il secondo tumore fosse di tipo metastatico; c) geograficamente distinti e non connessi ad alterazioni sottomucose o intraepiteliali. Partendo da questa si deve tenere presente come un attuale classificazione, debba prendere in considerazione di diversi parametri come quelli temporali, istologici, anatomico-topografici ed anatomico-funzionali [1].

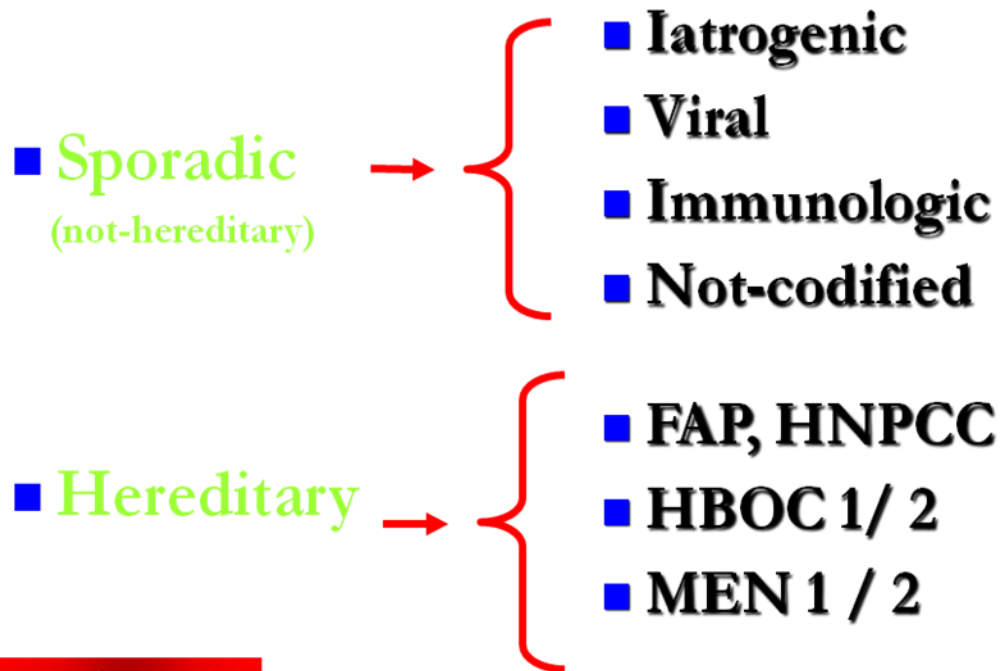
La classificazione temporale si rifà necessariamente a quanto stabilito in passato (Moertel 1961) e che vede gli MPM divisi in *simultanei, sincroni e metacroni*, in rapporto all'intervallo, ovvero se la seconda (o le successive) neoplasie insorgono contemporaneamente o a distanza di più o meno sei mesi dal cosiddetto "index tumor".

La classificazione istologica deve tener conto dell'istotipo dell'index tumor (emopoietico, epiteliale, connettivale, ecc) e dei successivi o collaterali.

Quella anatomo – topografica seleziona i pazienti in base all'interessamento monorgano, di organi pari, pluriorgani o di diversi tessuti, mentre quella anatomo-funzionale mette in risalto se i MPM appartengono a differenti apparati (respiratorio, digerente, endocrino, etc).

Una combinazione di questi parametri può portare ad un ampio spettro di associazioni, sebbene problemi classificativi possono facilmente emergere alla diagnosi (simultanea o metacrona) della seconda neoplasia, che spesso avviene a notevole distanza di tempo.

Renda's Classification of MPM :



A. Renda, SIC 2008

Fig. 3 - classificazione MPM

CASISTICA

Dalla casistica globale di MPM osservati presso l'AF di chirurgia generale ad indirizzo addominale dell'AOU Federico II di Napoli, sono stati isolati i casi di MPM con tumori della sfera genitale femminile. Essendo un reparto di chirurgia generale con particolare interesse per le neoplasie del colon-retto (CRC), il CRC come index o secondo tumore è stato associato a neoplasie genitali femminili in 25 casi (Fig. 4).

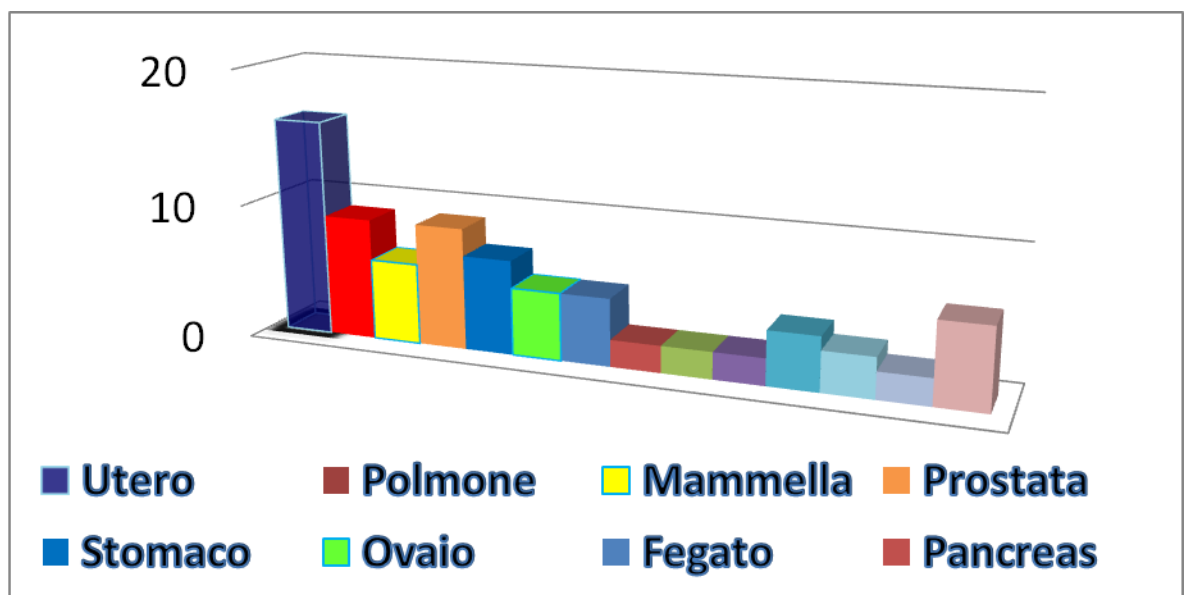


Fig.4 - Principali associazioni tra CRC ed alti tumori.

Le associazioni del CRC con neoplasie dell'utero, mammella e ovaio sono sintetizzate nelle (Fig.5-7).

CRC & Uterus	
(Endometrium)	
Primary:	12
Uterus:	9 (75%)
CRC :	3 (25%)
Synchronous:	1
Metachronous:	11
Age (mean at 2° tumor):	51; range (40 – 65)
Mean Interval (years):	9; range (1 – 40)
Survival>5:	75%
(Cervix)	
Primary:	3
Cervix:	3 (100%)
CRC :	0
Synchronous:	0
Metachronous:	3
Age (mean at 2° tumor): :	53; range (38 – 71)
Mean Interval (years):	4,5; range (1 – 10)
Survival>5:	100%

Fig. 5 - CRC associati con neoplasie uterine.

CRC & Breast Cancer

Primary:	6
Breast:	4 (66,6%)
CRC :	2 (33,3%)
Synchronous:	
Metachronous:	6
Age (mean at 2° tumor) :	55; range(41 – 68)
Mean Interval (years) :	7,5; range (6 – 17)
Survival >5:	83,4%

Fig. 6 - CRC associati con neoplasie mammarie.

CRC & Ovarian Cancer

Primary:	4
Ovarian:	3 (75%)
CRC :	1 (25%)
Synchronous:	
Metachronous:	4
Age (mean at 2° tumor):	47; range(39 – 59)
Mean Interval (years):	3; range(1 – 6)
Survival >5:	25%

Fig. 7 - CRC associati con neoplasie ovariche.

L'associazione più frequente è stata con l'utero, seguita da mammella, ovaio e cervice. Nella maggior parte dei casi i tumori sono stati metacroni.

L'età d'insorgenza è stata pressoché simile tra le varie associazioni coinvolgendo generalmente donne della V - VI decade.

L'intervallo medio tra MPM è stato più breve nelle associazioni con l'ovaio (3 anni - range 1-6) e cervice (4.5 anni - range 1-10), rispetto a mammella (7.5 anni - range 6-17) ed utero (9 anni - range 1-40)

La prognosi è stata migliore nelle associazioni con cervice

(sopravvivenza a 5 anni del 100%) rispetto a mammella (sopravvivenza a 5 anni del 83.4%), utero (sopravvivenza a 5 anni del 75%) ed ovaio (sopravvivenza a 5 anni del 25%).

DISCUSSIONE

Nell'ambito degli MPM le neoplasie della sfera genitale femminile sono spesso comprese in associazioni ereditarie e sporadiche (Fig. 8)

Sporadic “not-codified” MPM : the most frequent associations

Table 2. Combinations of sites in multiple primary cancers – no. (%)

Index cancer site	Cases	Cases with multiple primary cancers	Second cancer site					
Esophagus	618	77 (12.5)	Stomach	32 (5.2)	Pharynx	17 (2.8)	Esophagus	9 (1.5)
Colon	1587	142 (8.9)	Colon	81 (5.1)	Stomach	23 (1.4)	Breast	6 (0.4)
Pharynx	1670	124 (7.4)	Esophagus	42 (2.5)	Pharynx	22 (1.3)	Stomach	16 (1.0)
Rectum	871	62 (7.1)	Colon	35 (4.0)	Stomach	5 (0.6)	Lung	4 (0.5)
Naso-larynx	777	51 (6.6)	Lung	12 (1.5)	Pharynx	9 (1.2)	Esophagus	6 (0.8)
Mediastinum	46	3 (6.5)						
Prostate	302	19 (6.3)	Colon	5 (1.7)				
Urinary bladder	341	19 (5.6)	Kidney	5 (1.5)				
Kidney	306	17 (5.6)	Urinary bladder	4 (1.3)				
Stomach	3788	203 (5.4)	Stomach	76 (2.0)	Colon	46 (1.2)	Lung	15 (0.4)
Breast	5993	318 (5.3)	Breast	201 (3.4)	Colon	27 (0.5)	Stomach	18 (0.3)
Lung	1603	69 (4.3)	Lung	24 (1.5)	Stomach	14 (0.9)	Colon	4 (0.2)
Skin	119	5 (4.2)						
Ovary	468	18 (3.8)	Uterus	1 (0.2)				
Uterus	596	21 (3.5)	Breast	7 (1.2)	Cervix	4 (0.3)	Stomach	3 (0.5)
Thyroid	607	21 (3.5)	Thyroid	4 (0.7)				
Gall bladder	176	6 (3.4)						
Liver	517	17 (3.2)	Stomach	8 (0.2)				
Blood	378	10 (2.6)						
Soft tissue	305	7 (2.3)						
Pancreas	276	6 (2.2)						
Bone	252	1 (0.4)						
Cervix	2224	40 (1.8)	Breast	9 (0.4)	Stomach	7 (0.3)	Colon	8 (0.2)

Ueno M, Int J Clin Oncol, 2003

5

Fig. 8 - Frequenti associazioni di MPM.

Il cancro ovarico è la più importante causa di morte nell'ambito dei tumori della sfera ginecologica.

In uno studio canadese, Dent et al. [2] hanno valutato 284 donne con cancro ovarico, di queste 29 donne (11%) hanno avuto un secondo tumore, che è risultato di natura solida in 24 casi e di tipo ematologico nei restanti cinque.

L'analisi ha mostrato inoltre come il secondo tumore si sia sviluppato in 11 donne con stadio IA, due con stadio IB, quattro con stadio IIA, dieci con stadio IIB e due con stadio III malattia. In accordo con gli studi precedenti, questo lavoro ha mostrato una relazione tra chemioterapia e sviluppo di un secondo tumore, in particolare leucemia e neoplasie del midollo osseo.

Un recente lavoro di Shimada T. [3] ha preso in considerazione il rischio di sviluppare una leucemia secondaria a trattamento chemioterapico per le pazienti affette da neoplasia ginecologica. L'analisi ha mostrato un rischio cumulativo di leucemia secondaria pari al 0,38%, il che deve far riflettere su come diversi tipi di farmaci antitumorali per il trattamento non solo del cancro ovarico, ma anche di quello del collo dell'utero e del tumore dell'endometrio, possano rappresentare un rischio per lo sviluppo di una leucemia secondaria durante il follow-up di questi pazienti.

La maggiore sopravvivenza dopo carcinoma mammario invasivo è il risultato della diagnosi precoce e del miglioramento dei trattamenti

post-operatori, ma diversi studi hanno dimostrato un alto rischio di sviluppare un secondo tumore.

Escobar della Cleveland Clinic Foundation (Ohio) [4] ha studiato 4126 donne con carcinoma duttale, infiltrante o in situ; di queste 125 (3%) hanno sviluppato una seconda neoplasia. Nello specifico 93 pazienti (74%) hanno avuto un secondo tumore di tipo non ginecologico le cui principali localizzazioni sono state: 18 polmone, 17 retto, 11 pancreas, 8 linfomi, 5 tiroide e 34 in altre varie sedi .

I 32 secondi tumori di tipo ginecologico coinvolgevano rispettivamente: 14 pz. ovaio, 12 utero o endometrio, 3 cervice, 3 vagina o vulva.

Inoltre dei 125 secondi tumori osservati, 49 (39%) erano sincroni e 76 (61%) metacroni, rispetto al tumore primitivo, e di questi ultimi 47 pazienti pari al 62% avevano ricevuto radioterapia adiuvante.

Questo studio dimostrava che il 3% delle pazienti con cancro al seno possono sviluppare un secondo tumore nel primo anno di follow-up. E questo è associato ad una maggiore mortalità, nonostante il trattamento con successo del primo tumore, tutto ciò si verifica probabilmente per ragioni genetiche (BRCA1 / BRCA2) o iatrogeniche, dopo la chemioterapia o la radioterapia.

Anche uno studio turco [5], prende in considerazione il rischio di sviluppare un secondo tumore primitivo in donne con cancro al seno. Il lavoro si è avvalso dei dati del centro registro Izmir ed è stato condotto su 6.356 pazienti affette da cancro mammario tra il 1992 ed il 2006. L'analisi ha mostrato come 88 di queste donne, pari al 1,3%, avevano sviluppato un secondo tumore primitivo, e di queste 33 avevano dato una seconda neoplasia primitiva di tipo ginecologico (21 dell'endometrio, 8 dell'ovaio e 4 del collo dell'utero) pari al 37,5% dei secondi tumori primitivi. Traendo come conclusione che le donne con cancro al seno precedentemente diagnosticato, avevano un elevato rischio di sviluppare un secondo tumore ginecologico primitivo rispetto alla popolazione generale e stressando l'importanza di eseguire programmi di sorveglianza in tali pazienti.

Viceversa in un altro studio retrospettivo, Takeda et al. [6], hanno osservato 1.044 donne che avevano avuto una tumore ginecologico e hanno concluso che il cancro al seno è risultato essere il secondo tumore più probabile dopo il cancro dell'endometrio o dell'ovaio.

Neely [1], ha invece sottolineato l'alta incidenza di cancro ovarico (RR = 1.4) in donne che avevano avuto una neoplasia mammaria ed ha inoltre osservato una correlazione con l'età (> 60 anni), la

menopausa, il cancro ovarico familiare e l'uso di pillole anticoncezionali.

Rozen [7] in uno studio epidemiologico ha osservato che le donne che avevano subito un intervento chirurgico per tumore al seno, all'utero o all'ovaio avevano una più alta incidenza di tumori colo-rettali. Il lavoro era stato condotto attraverso l'analisi di due gruppi di pazienti: il primo costituito da 183 donne con storia clinica di tumore primitivo al seno, all'utero o all'ovaio, mentre il secondo era costituito da 252 donne sane; entrambi i campioni erano stati sottoposti ad un programma di screening che comprendeva: la ricerca del sangue occulto nelle feci e la colonscopia. I risultati mostravano come nel gruppo comprendente pazienti con cancro, la presenza di tumori, lesioni neoplastiche o polipi adenomatosi erano 2,5 volte più frequenti. Questo lavoro conferma l'importanza di screening periodici in queste pazienti, in particolar modo se hanno una storia familiare positiva per tumori del tratto gastrointestinale.

Sulla stessa linea [8] è lo studio condotto da David S. et al., attraverso l'analisi dei dati del U.S. cancer registry dal 1974 al 1995, che suggeriva l'aumento di rischio di secondi tumori colo-rettali nelle donne con pregressa diagnosi di cancro ginecologico (collo dell'utero, endometrio, ovaio). Il lavoro ha osservato 21.222 pazienti

con cancro del collo dell'utero, 51.680 pazienti con il cancro endometriale e 28.832 pazienti con cancro ovarico. I tassi di incidenza standardizzati (SIR) sono stati calcolati per ciascuno dei tre tumori ginecologici, al fine di descrivere il rischio relativo di tumore del colon-retto nelle donne con pregressa diagnosi di tumore ginecologico rispetto alle popolazione sana. Il follow-up è stato più breve nelle pazienti con cancro ovarico (mediana, 2 anni) rispetto a quelle con cancro della cervice (mediana 5 anni) o dell'endometrio (mediana 7 anni), verosimilmente in relazione alla peggiore prognosi di questo tumore.

I risultati hanno mostrato in generale un aumento di rischio per il cancro colo-rettale, nelle donne con pregressa neoplasia ovarica (SIR, 1.36 [95% CI, 1,21-1,53]), tale rischio risultava maggiore se la diagnosi veniva eseguita prima dei 50 anni di età (SIR, 3,67 [CI, 2,74-4,80]). Anche nelle pazienti con tumore dell'endometrio diagnosticato prima dei 50 anni, il rischio risultava aumentato (SIR,3.39 [CI, 2,73-4,17]); Mentre non si riscontrava aumento di rischio, nelle donne con pregressa diagnosi di cancro della cervice.

Tale lavoro enfatizzava l'importanza di programmi di screening, per le neoplasie del colon-retto, nelle pazienti con storia clinica di

tumore ovarico o dell'endometrio, diagnosticato in età precoce (prima dei 50 anni).

In un lavoro più recente [9] , viene nuovamente analizzato il rischio di cancro colo rettale, dopo tumori di tipo ginecologico. L'analisi è rappresentata da uno studio di coorte retrospettivo, eseguito attraverso l'utilizzo dei dati del General Practice Research Database of the United Kingdom, mediante il confronto tra pazienti con precedente diagnosi di tumore ovarico, dell'utero o della cervice e pazienti di controllo sane. Nel dettaglio la ricerca ha coinvolto 1.995 pazienti con tumore dell'ovaio, 1.348 con tumore dell'utero e 1.101 con tumore della cervice, confrontate con i gruppi di controllo costituiti rispettivamente da 7980 pazienti, 5932 e 4404. I risultati mostravano un rischio aumentato di sviluppare un cancro colo-rettale nelle donne con precedente diagnosi di neoplasia ovarica, mentre tale rischio non aumenta dopo tumore dell'utero o della cervice.

Un rischio maggiore di sviluppare un secondo tumore si è riscontrato anche in donne in menopausa, con pregressa diagnosi di tumore ginecologico; infatti Corrao et al. [10] ha evidenziato come donne in menopausa dopo terapia ormonale sostitutiva mostravano un maggior rischio di seconda neoplasia mammaria e basso rischio di tumore colo-rettale.

Takano et al. [11] hanno evidenziato come 63 pazienti con storia clinica di tumori sporadici dell'endometrio, che successivamente avevano sviluppato un secondo tumore al seno o al colon-retto, mostravano all'analisi genetica un'instabilità dei microsatelliti (MSI), associata ad un'alterazione dei mismatch repair gene (MMR) MLH1, MSH2 e MSH6 (geni coinvolti nei processi di carcinogenesi dei mammari e colon-rettali), suggerendo come la presenza di MSI nelle donne affette da cancro sporadico dell'endometrio, potesse rappresentare un marker di rischio predittivo di tumore colo-rettale.

Estremamente interessante è lo studio di Werner, riportato dalla International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) [12], che valutava la possibilità di sviluppare un secondo tumore primitivo in donne con pregressa diagnosi di neoplasia della cervice uterina. Le 125 pazienti arruolate presentavano tumori allo stadio I o II ed erano state tutte trattate con procedure chemio-raditerapiche a scopo curativo con intento radicale.

Durante i 34 mesi di follow-up si sono osservati tumori metacroni (mammella, polmone, melanoma, linfoma non Hodgkin e neoplasie vulvari) e sincroni (vescica e tiroide). Tutte le seconde neoplasie risultavano localizzate in siti non irradiati e la più alta incidenza di tumori metacroni si era riscontrata al seno.

Ciò ha portato alla conclusione che anomalie genetiche potessero essere alla base di un'etiologia comune per lo sviluppo di un secondo tumore; sebbene altri autori ritengono che, oltre alla radioterapia altri fattori di rischio per un seconda neoplasia primitiva in donne con storia clinica di carcinoma dell'utero, siano rappresentati dall'infezione da papillomavirus (HPV) e dal fumo di sigaretta.

Infatti Chaturvedi [13] ha osservato come in un follow-up a lungo termine (40 anni in media), le donne non trattate con radioterapia avevano il medesimo rischio di sviluppare una seconda neoplasia, rispetto a quelle trattate.

HPV è considerata la principale causa di cancro cervicale, ma in donne già trattate per tale tumore, l'infezione virale svolge un ruolo eziologico importante nello sviluppo di una seconda neoplasia, il più delle volte localizzata alla vagina, vulva, ano, o dell'orofaringe.

La maggior parte degli autori è concorde sul ruolo svolto dall'infezione da HPV e dal fumo di sigaretta sull'insorgenza di un tumore primitivo e su come la continua esposizione a tali fattori rappresenti un rischio reale di sviluppare una seconda neoplasia.

Uno studio olandese [14] ha valutato i possibili fattori di rischio di sviluppare una seconda neoplasia primitiva nelle pazienti affette da cancro della cervice. L'analisi comprendeva 12.048 pz. reclutate tra il 1989 – 2008, attraverso i dati forniti dal Cancer Registry Olanda (NCR); i risultati hanno mostrato come 676 pazienti pari al 5,6%, avevano sviluppato un secondo tumore primitivo; e il rischio più elevato si è riscontrato nelle fumatrici e in coloro che erano state sottoposte a radioterapia.

Tale lavoro mostrava come I pazienti con cancro cervicale avevano un rischio significativamente aumentato per un secondo tumore rispetto alla popolazione generale e come tale rischio risultava più elevato per le fumatrici e per coloro che avevano eseguito radioterapia.

In considerazione di ciò è interessante un lavoro di Welte B. [15] su lo sviluppo di secondi tumori iatrogenici, in pazienti neoplastici trattati con radioterapia, in prossimità del sito del tumore primitivo irradiato. L'analisi prendeva in considerazione 9995 di 15449 pazienti con tumori del Dipartimento di Oncologia Radiazione a Ulm, (Germania), trattati tra il 1981 e il 2003 e sopravvissuti almeno 1 anno dopo la radioterapia. I principali tumori primitivi erano il cancro al seno (27%), linfoma (24%), e tumori ginecologici (17%).

Di questi 100 hanno sviluppato un secondo tumore primitivo, rappresentati per il 18% da neoplasie del tratto gastrointestinale superiore, 12% da quelle del tratto inferiore, 10% testa e collo, 10% linfoma, 9% tumore al seno, 9% sarcoma e 8% cancro al polmone. In generale il tempo medio di insorgenza è stato di 7,4 anni (1-42 anni). Nel dettaglio 3,5 anni per il colon-retto, 4,3 per la leucemia, 11,7 per il sarcoma e 17,1 per il cancro al seno. I secondi tumori relativamente più frequenti del tratto gastrointestinale superiore sono stati associati a dosi di radiazioni medie di 24 Gy, mentre quelli del colon-retto e del sarcoma con dosi medie di 50 Gy. Le conclusioni dello studio erano che la probabilità a 5 e 15 anni di sviluppare un secondo tumore, istologicamente indipendente dal primo ed in prossimità del sito precedentemente irradiato, era rispettivamente dello 0,5% e del 2,2%.

CONCLUSIONI

Gli M.P.M. rappresentano una realtà clinica che col passare del tempo risulterà sempre più evidente; da ciò scaturisce la necessità di definire le più frequenti associazioni tumorali, per poter identificare sempre più precocemente i soggetti a maggior rischio.

A tal fine è indispensabile creare delle aree di ricerca scientifica, mirate alla gestione ed al monitoraggio a lungo termine di tali pazienti, attraverso dei programmi di sorveglianza che tengano in considerazione: l'epidemiologia, lo screening e la chemio-radioterapia dei tumori multipli primitivi.

BIBLIOGRAFIA

- 1) A. Renda et al. (2009) Multiple Primary Malignancies. Springer

- 2) Dent SF, Klaassen D, Pater JL et al (2000) Second primary malignancies following the treatment of early stage ovarian cancer: update of a study by the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Ann Oncol* 11:65–68

- 3) Shimada T et al. (2014) Secondary leukemia after chemotherapy and/or radiotherapy for gynecologic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* Feb;24(2):178-83.

- 4) Escobar PF, Patrick R, Rybickiy L et al (2006) Primary gynecological neoplasms and clinical outcomes in patients diagnosed with breast carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 16(Suppl1):118–122

- 5) Gulhan L. et al. (2009) Second primary gynecologic cancers after breast cancer in Turkish women, *Int J Gynecol Cancer*.
May;19(4):648-50

- 6) Takeda T, Sagae S, Koizumi M et al (1995) Multiple primary malignancies in patients with gynecologic cancer. *Int J Gynecol Cancer* 5:34–39

- 7) Rozen P, Fireman Z, Figer A, Ron E (1986) Colorectal tumor screening in women with a past history of breast, uterine, or ovarian malignancies. *Cancer* 57(6):1235–1239

- 8) Devid S. et al. (1999) Risk for Colorectal Cancer after Gynecologic Cancer *Ann Intern Med.* 131: 189-193

- 9) Srinivasan R. et al. (2007) Risk of colorectal cancer in women with a prior diagnosis of gynecologic malignancy. *J Clin Gastroenterol.* Mar;41(3):291-6.

- 10) Corrao G, Zambon A, Conti V et al (2007) Menopause hormone replacement therapy and cancer risk: an Italian record linkage investigation. *Ann Oncol* 19(1):150–155

- 11) Takano K, Ichikawa Y, Ueno E et al (2005) Microsatellite instability and expression of mismatch repair genes in sporadic

endometrial cancer coexisting with colorectal or breast cancer. *Oncol Rep* 13(1):11–16

- 12) Werner-Wasik M, Schmid CH, Bornstein LE, Madoc-Jones H (1995) Increased risk of second malignant neoplasms outside radiation fields in patients with cervical carcinoma. *Cancer* 75(9):2281–2285
- 13) Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES et al (2007) Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *J Natl Cancer Inst* 99(21):1634–1643
- 14) Arnold M. et al. (2014) Second primary cancers in survivors of cervical cancer in The Netherlands: Implications for prevention and surveillance. *Radiother Oncol.* Jun;111(3):374-81.
- 15) Welte B. et al. (2010); Second malignancies in high dose areas of previous tumor radiotherapy. *Strahlenther Onkol.* Mar;186(3):174-9.
- 16) Carlomagno N, Calogero A, Saracco M, Santangelo M, Dodaro C, Renda A Simultaneous quadruple carcinoma of colon Case report and literature review. *Ann Ital Chir.* 2014;85:495-500.

- 17) Carlomagno N, Santangelo ML, Mastromarino R, Calogero A, Dodaro C, Renda A Rare multiple primary malignancies among surgical patients-a single surgical unit experience. *Ecancermedicalscience*. 2014 Jun 18;8:438. doi: 10.3332/ecancer.2014.438. eCollection 2014.