



Capitolo 5

Valutazione delle associazioni tra soggetti con tre o più tumori

Evaluation of associations in subjects with three or more cancers

L'incremento delle capacità diagnostiche e la maggiore efficacia delle strategie terapeutiche, congiuntamente al continuo aumento dell'aspettativa di vita, hanno portato a considerare il fenomeno dei secondi tumori come un'evenienza non trascurabile negli individui lungo sopravvivenza a una prima neoplasia.¹⁻³ È più raro, ma non eccezionale, il riscontro in letteratura (*case report*, serie cliniche) di individui con diagnosi in vita di un numero di neoplasie superiore a due.⁴⁻⁶

La numerosità della casistica analizzata nella presente monografia (oltre 1.600.000 pazienti oncologici seguiti per una durata di follow-up medio tra i registri di 14,2 anni) ha reso possibile la valutazione dell'incidenza non solo dei secondi tumori, ma anche dell'associazione di tre o più tumori.

Considerata la peculiarità di questa casistica di individui con almeno tre neoplasie, nell'analisi dei dati qui presentati sono stati inclusi tutti i tumori, sincroni e metacroni, diagnosticati nel corso del periodo di rilevazione, al fine di delineare profili comuni delle associazioni.

A tal proposito, appare opportuno specificare che, a differenza delle altre sezioni della presente monografia, i risultati di questo capitolo non sono espressi in termini di confronto fra osservati e attesi, poiché non è stato ritenuto perseguibile l'obiettivo di valutare l'incidenza di tutte le combinazioni di sedi possibili. Infatti le tipologie di associazione, conservandone l'ordine, sarebbero state troppo numerose e ingestibili per l'analisi, se non a costo di un approfondimento specifico e pesante che avrebbe sbilanciato i contenuti a sfavore degli altri argomenti del lavoro. Si è quindi preferito presentare i risultati in forma più descrittiva, ma che si ritiene comunque utile ed esaustiva in un ambito che peraltro non trova molti riscontri in letteratura.

Sono stati individuati 5.565 pazienti con diagnosi di tre o più tumori maligni (esclusi i tumori non melanomatosi della cute), pari allo 0,3% di tutti i soggetti considerati (tabella 1); di questi, in 246 pazienti è stata posta diagnosi di quattro tumori, mentre in 9 di cinque.

L'analisi della casistica stratificata per genere evidenzia per il sesso maschile un numero di soggetti con tre o più tumori nettamente superiore a quello riscontrabile nel sesso femminile (4.127 vs. 1.438; M/F: 3) (tabella 1).

Tale sproporzione appare interpretabile analizzando la distribuzione per sede dei tumori: negli uomini è preponderante il ruolo svolto dal tumore della prostata, presente nel 50% dei

As a result of earlier and more accurate diagnoses, improved treatment, and greater life expectancy, occurrence of second cancers has become more likely among long-term cancer survivors.¹⁻³ Although rarer, even individuals diagnosed with more than two cancers are not an exceptional finding in the literature (case reports, clinical series).⁴⁻⁶

The large number of cases analyzed in this monograph (over 1.6 million cancer patients followed for 14.2 years on average) allowed the authors to evaluate not just the incidence of second cancers, but also the association of three or more cancers.

Because of the special nature of individuals with three or more cancers, all cancers diagnosed during the period of observation, synchronous and metachronous, were included in the analysis here presented. The objective is to define common profiles of associations.

In this regard, it is important to point out that, unlike in the rest of the monograph, results in this chapter are not presented as comparisons between observed and expected number of cases. A merely descriptive analysis is presented, because an evaluation of incidence for all possible cancer site combinations was not considered feasible. If all types of association had been considered and listed by order of frequency, a huge number of unmanageable indicators would have resulted, and the only way to analyze them would have been to make this chapter disproportionately imbalanced compared to the others. It was chosen to discuss the results in a manner that is more descriptive, but nonetheless useful and exhaustive, since this is a field that has yet to be explored in population-based studies.

The patients evaluated were 5,565, diagnosed with three or more malignant tumours (excluding non-melanoma skin cancer), equal to 0.3% of all subjects examined in this monograph (table 1); among these, 246 patients were diagnosed with four cancers, 9 with five cancers.

The total number of subjects with three or more cancers was significantly higher among males than among females (4,127 vs. 1,438, M/F: 3) (table 1).

This discrepancy can be interpreted by analyzing the distribution of cancers by site: in men the most frequent malignancy is prostate cancer, which is present in 50% of patients with three cancers and in 58% of those with four cancers (data not shown in the table). The most plausible hypothesis is that this apparent disparity is linked to the increasing use of spontaneous screening by Prostatic

casi con associazione di tre tumori e nel 58% di quelli con quattro (dati non mostrati in tabella).

L'ipotesi più plausibile è che tale evidente disparità sia legata alla crescente diffusione dello screening spontaneo individuale attraverso il dosaggio del marcatore sierologico PSA (*Prostatic Specific Antigen*), seguito da eventuali ulteriori esami strumentali specifici, potenzialmente responsabile di una quota di casi sovradiagnosticati, ovvero di neoplasie che sarebbero state altrimenti caratterizzate da un decorso occulto o che comunque non avrebbero inciso sulla durata della vita.

Una conferma circa la plausibilità di tale ipotesi si ottiene osservando che negli uomini con 3 neoplasie il tumore della prostata assume un peso relativo sul totale della casistica molto diverso se questa viene considerata per il periodo fino al 1992 oppure dopo il 1992 come periodo temporale di incidenza del tumore prostatico. Tale spartiacque è stato definito sulla base dell'evidenza dell'incremento drammatico dell'incidenza di neoplasie maligne della prostata a partire dal 1992, potenzialmente associabile all'utilizzo del PSA come test di screening opportunistico.⁷

In definitiva, se considerassimo il dato sul tumore della prostata come un "artefatto" e lo escludessimo dalla valutazione delle associazioni di tre o più tumori, si osserverebbe una riduzione notevole delle differenze di genere (M/F: 1,5). È prevedibile che nel corso dei prossimi anni altre neoplasie, per le quali esiste un incremento dell'attività e della pressione diagnostica, aumentino la loro incidenza, quindi anche nelle combinazioni di più tumori, in particolare se caratterizzate da una buona sopravvivenza.⁸ È il caso, per esempio, delle neoplasie della tiroide, attualmente presenti nell'8% delle associazioni di tre tumori nelle donne e nel 2% di quelle degli uomini.

Dall'analisi della casistica nel suo insieme si osserva che tra i soggetti con tre o più diagnosi oncologiche l'età mediana di insorgenza della prima neoplasia è 64 anni per le donne e 68 per gli uomini; l'intervallo medio di diagnosi è di circa 4 anni tra la prima e la seconda, circa 3 anni tra la seconda e la terza, circa 2 anni tra la terza e la quarta.

Raggruppando le sedi per apparato, i distretti che compa-

Specific Antigen (PSA) testing, which may be followed by additional specific diagnostic procedures; these could be responsible for a proportion of over-diagnosed cases, which would have otherwise remained indolent.

This hypothesis is corroborated by observing how in men with three cancers the proportion of prostate cancer out of the total number of cases is different if the period considered is up to 1992 or after 1992. This cut-off was defined on the basis of the dramatic increase in prostate cancer incidence observed since 1992, potentially associated with the use of PSA as an opportunistic screening test.⁷

Ultimately, if the data on prostate cancer were to be considered as an "artefact" and prostate cancer were excluded from the evaluation of the associations, there would be a significant reduction in differences among males and females (M/F: 1.5). In the coming years, it is likely that other cancers characterized by growing diagnostic intensity will increase in incidence, including incidence in combinations of multiple primaries, especially if they have a good prognosis.⁸ This is the case, for example, of thyroid cancer: it currently represents 8% of the associations of three cancers in women and 2% of those in men. Analyzing the cases as a whole, it can be observed that among patients with three or more cancers the median age of first cancer onset is 64 years for women and 68 for men; the mean interval between 1st and 2nd diagnosis is about 4 years, it is about 3 years between 2nd and 3rd diagnosis, and about 2 years between 3rd and 4th diagnosis.

Grouping the sites by system, the most frequent regions are the genitourinary tract, prostate, lung and bowel for men; breast, bowel and reproductive system for women. This figure is in agreement with the high incidence of cancers arising in the organs involved and the increased survival observed for specific sites (cancer of the breast, prostate, colon, bladder).⁹

In line with data from clinical series, colorectal cancer was found to be a common event, present in 38% of all associations.⁴

The considerations offered in the chapter on second cancer risk among cancer patients (pp. 18-30) are also valid for the interpretation of associations in subjects with three or more cancers.

NUMBER OF CANCERS	NUMBER OF PATIENTS					
	MEN		WOMEN		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
Only one cancer	819 732	92.6	722 306	95.3	1 542 038	93.8
2 cancers	61 086	6.9	34 528	4.6	95 614	5.8
3 cancers	3 924	0.4	1 386	0.2	5 310	0.3
4 cancers	197	<0.1	49	<0.1	246	<0.1
5 cancers	6	<0.1	3	<0.1	9	<0.1
Total	884 945	100.0	758 272	100.0	1 643 217	100.0

Tabella 1. Pazienti analizzati nel presente studio (esclusi tumori non melanomatosi della cute) per numero di tumori maligni e genere. Numero assoluto e percentuale sul numero totale di pazienti.

Table 1. Patients analyzed in the present monograph (excluding non-melanoma skin cancer), by number of malignancies and gender. Absolute number and percentage out of the total number of patients.

SEQUENCE	No.	AGE AT 1ST CANCER		LATENCY 1ST - 2ND CANCER		LATENCY 2ND- 3RD CANCER	
		YEARS	(MEDIAN Q1-Q3)	YEARS	(MEDIAN Q1-Q3)	YEARS	(MEDIAN Q1-Q3)
MEN							
Lung - Prostate - Urinary bladder	239	70.0	(64.0;74.0)	1.3	(0.1;4.3)	2.0	(0.7;4.5)
Colon - Prostate - Urinary bladder	157	71.0	(66.0;75.0)	2.8	(0.7;6.2)	1.5	(0.4;3.8)
Prostate - Kidney and renal pelvis - Urinary bladder	92	67.0	(62.5;74.0)	0.8	(0.1;4.9)	1.2	(0.1;3.7)
Larynx - Lung - Urinary bladder	64	65.0	(61.5;70.5)	3.0	(1.5;5.3)	1.9	(0.9;4.3)
Rectum - Prostate - Urinary bladder	64	71.0	(65.0;73.0)	1.4	(0.0;5.3)	2.3	(0.2;4.3)
Larynx - Prostate - Urinary bladder	61	63.0	(59.0;70.0)	3.9	(1.3;8.9)	0.7	(0.2;2.7)
Stomach - Prostate - Urinary bladder	61	72.0	(67.0;76.0)	2.1	(0.5;4.7)	2.3	(0.6;4.1)
Colon - Lung - Urinary bladder	55	69.0	(63.0;75.0)	3.4	(1.4;6.8)	2.5	(0.5;4.5)
Colon - Lung - Prostate	54	69.0	(64.0;74.0)	3.0	(1.1;5.4)	1.5	(0.6;3.6)
Colon - Rectum - Prostate	42	73.5	(69.0;77.0)	1.0	(0.1;4.2)	1.1	(0.1;2.0)
WOMEN							
Colon - Breast - Corpus uteri	36	66.0	(58.5;73.0)	4.3	(1.6;7.6)	2.0	(1.3;4.6)
Breast - Corpus uteri - Ovary	20	56.0	(49.0;65.0)	1.2	(0.0;4.3)	0.2	(0.0;4.4)
Colon - Rectum - Breast	19	73.0	(57.0;81.0)	2.3	(0.1;6.4)	1.4	(0.3;3.8)
Colon - Breast - Kidney and renal pelvis	18	67.0	(61.0;75.0)	5.0	(1.9;7.2)	1.7	(0.5;4.0)
Colon - Breast - Urinary bladder	17	69.0	(57.0;75.0)	2.1	(0.4;5.7)	1.9	(0.6;5.8)
Breast - Corpus uteri - Urinary bladder	17	65.0	(61.0;70.0)	4.6	(1.9;8.4)	2.3	(0.9;3.7)
Breast - Corpus uteri - Kidney and renal pelvis	15	63.0	(53.0;70.0)	3.3	(0.3;8.3)	1.7	(0.2;4.3)
Lung - Breast - Corpus uteri	14	56.0	(48.0;70.0)	5.1	(2.9;7.0)	4.6	(3.1;7.9)
Colon - Corpus uteri - Ovary	13	53.0	(51.0;60.0)	0.0	(0.0;0.5)	1.8	(0.0;6.6)
Lung - Breast - Urinary bladder	13	65.0	(58.0;68.0)	5.1	(2.2;6.3)	2.3	(0.8;5.7)

Tabella 2. Pazienti analizzati nel presente studio con diagnosi di tre tumori maligni (esclusi tumori non melanomatosi della cute e la sede "altre e mal definite"), prime dieci sequenze più frequenti (senza considerazione della cardinalità delle sedi) nei due generi, numero di soggetti, età all'incidenza (anni) del primo tumore (mediana, primo e terzo quartile), distanza tra le date di incidenza del primo e del secondo tumore (mediana, primo e terzo quartile) e distanza tra le date di incidenza del secondo e terzo tumore (mediana, primo e terzo quartile).

Table 2. Patients analyzed in the present monograph with three malignant cancers (excluding non-melanoma skin cancer and "other and ill-defined sites"), first ten most frequent sequences (without considering the order of the sites) among men and women. Number of subjects, age (years) of first cancer diagnosis (median, first and third quartile), latency between first and second cancer diagnosis (median, first and third quartile), and between second and third cancer diagnosis (median, first and third quartile).

ione con maggior frequenza sono quello genitourinario, la prostata, il polmone e il distretto intestinale per gli uomini; la mammella, il distretto intestinale e quello ginecologico per le donne. Tale dato è in linea con l'incidenza elevata delle neoplasie insorgenti negli organi interessati e con la maggiore sopravvivenza osservata per alcune sedi (tumore della mammella, prostata, colon, vescica).⁹ In accordo con quanto riportato nelle serie cliniche, il tumore del colon retto rappresenta un evento comune, presente nel 38% di tutte le associazioni considerando la totalità della casistica.⁴

Nell'interpretazione di alcune associazioni osservate nei soggetti con tre o più neoplasie sono valide le considerazioni fatte nel capitolo sul rischio di secondi tumori nei pazienti oncologici, al quale si rimanda per maggiore dettaglio (pp. 18-30). A grandi linee, dal punto di vista eziopatogenetico i tumori primitivi multipli possono essere classificati secondo le seguenti categorie, non mutuamente esclusive:

1. tumori che condividono fattori di rischio;
2. tumori insorti nell'ambito di sindromi da predisposizione genetica al cancro;
3. tumori indotti da trattamento antineoplastico.²

Generally, from an aetiopathogenetic perspective, multiple primary cancers can be classified into the following categories, which are not mutually exclusive:

1. *cancers that share risk factors;*
2. *cancers arising in patients with genetic predisposition syndromes;*
3. *cancers related to first cancer treatment late effects.²*

Table 2 shows the first ten associations of three cancers by gender; table e1 (see on-line supplementary table) presents all the associations of 4 cancers by gender (age of first cancer onset is shown). In accordance with the literature, the association between prostate cancer and cancers of the urinary tract, bladder in particular, is common in men.^{6,10} This figure is primarily attributable to incidental detection during examination performed in the diagnostic phase, staging, and follow-up for the first cancer. Furthermore, association among multiple cancers in the urinary tract (pelvis, ureter, bladder, urethra) is documented, considering the high frequency of multicentric cancers originating from the transitional epithelium.

The shared risk factors (e.g., smoking, alcohol) of organs characterized by the same cellular matrix (e.g., squamous epithelium)

Nella tabella 2 sono riportate le prime dieci associazioni di tre tumori per genere; nella tabella e1 (vd. tabella supplementare on-line) sono riportate tutte le associazioni di 4 tumori nei due sessi, così come l'età di insorgenza del primo tumore. In conformità con quanto riportato in letteratura, negli uomini è frequente il riscontro di associazione tra tumore della prostata e neoplasie delle vie urinarie, in particolare della vescica.^{6,10} Tale dato risulta imputabile in primo luogo al fatto che la seconda neoplasia può essere oggetto di rilevazione occasionale nel corso degli esami utilizzati in fase diagnostica, di stadiazione e di follow-up per la precedente neoplasia. Inoltre, è nota l'associazione tra più sedi del distretto urinario, considerata la tendenza alla multicentricità delle neoplasie originanti dall'epitelio di transizione, comune a più sedi dell'apparato urinario (pelvi, uretere, vescica, uretra).

La condivisione di fattori di rischio riconosciuti (per esempio, fumo e alcol) per organi caratterizzati da una stessa matrice cellulare (come l'epitelio squamoso) rende conto di una quota importante di associazioni osservate nel sesso maschile, che includono le sedi testa-collo, esofago, prime vie respiratorie e polmone. Inoltre, considerando anche altre sedi (vescica, fegato, vie urinarie) per le quali sono riconosciuti gli stessi fattori eziologici, è possibile interpretare con la medesima chiave di lettura la maggior parte delle associazioni presenti tra gli uomini (tabella 2 e tabella e1 on-line).

D'altro canto, l'associazione tra le neoplasie di mammella, ovaio, corpo dell'utero e colon, di frequente osservazione nel sesso femminile (tabella 2 e tabella e1 on-line), può essere imputata a fattori prevalentemente di tipo ormonale, riproduttivo e dietetico. Tuttavia, nell'ambito di questo gruppo di associazioni non può essere trascurata la componente relativa alla predisposizione genetica, soprattutto laddove la prima neoplasia sia insorta in età inferiore ai 50 anni (tabella e1 on-line). Tale considerazione scaturisce anche dai dati riportati in tabella 2 per quelle associazioni caratterizzate da un'età mediana di insorgenza della prima neoplasia minore (colon-corpo dell'utero-ovaio: 53 anni; mammella-corpo dell'utero-ovaio e polmone-mammella-corpo dell'utero: 56 anni).

Rispetto alle serie cliniche, il livello di informazione disponibile dalle banche dati di popolazione non consente di entrare nel dettaglio di identificazione di casi con familiarità e di sindromi da predisposizione genetica. Inoltre, i limiti imposti dalle norme di registrazione dei tumori multipli non consentono la rilevazione di neoplasie multiple caratterizzate dallo stesso codice morfologico insorgenti nella stessa sede (per esempio, melanoma), come discusso nel capitolo 6 (pp. 114-119). Talune associazioni osservate nelle donne possono tuttavia suggerire la possibile presenza di mutazioni a carico dei geni noti di suscettibilità al cancro, quali: BRCA1 e BRCA2 per le associazioni di mammella, ovaio e corpo dell'utero; MNLH1, MSH2, MSH6 (cancro coloretale non poliposico ereditario o sindrome di Lynch II) per le associazioni di colon, corpo dell'utero, ovaio, stomaco, rene e pelvi

are related to a significant portion of the observed associations in males, which include head and neck, oesophagus, respiratory tract and lung. In addition, considering other sites (bladder, liver, urinary tract) for which the same aetiological factors are important, we can analogously interpret most of the associations among men (table 2 and table e1 online).

In women, the most frequent associations (breast, ovary, colon, and corpus uteri) are mainly related to hormonal, reproductive, and dietary factors (table 2 and table e1 online). However, within this group of associations, genetic predisposition cannot be neglected, especially when the first cancer occurs under the age of 50 years (table e1 online). This consideration also originates from table 2, for associations characterized by a younger median age of first cancer onset (colon-corpus uteri-ovary: 53 years; breast-corpus uteri-ovary and lung-breast-corpus uteri: 56 years).

Compared to clinical series, the level of information available in population databases does not make it possible to identify cases with a family history or genetic predisposition syndromes. In addition, the limits imposed by the multiple primaries registration rules do not make it possible to detect multiple malignancies characterized by the same morphology occurring in the same sites (e.g., melanoma), as discussed in chapter 6 (pp. 114-119). However, some of the associations observed in women may suggest the possible presence of mutations in cancer susceptibility genes known as: BRCA1 and BRCA2 genes for breast, ovarian, and endometrial associations; MNLH1, MSH2, MSH6 (hereditary non-polyposis colorectal cancer or Lynch syndrome II) in case of colon, uterine corpus, ovary, stomach, kidney and renal pelvis, pancreas; STK11 (Peutz-Jeghers syndrome) in case of colon, breast, ovary cancer. In this context, a detection system – such as already exists in Northern Europe – for cancers with family groupings, e.g., multiple endocrine neoplasia¹³ or mutation in the p53 gene (Li-Fraumeni syndrome),¹⁴ would be desirable.

As well documented, some antineoplastic treatments for both childhood and adult cancers may have carcinogenic effects, determining the occurrence of second malignancies (e.g., sarcomas and other solid tumours occurring in sites treated with radiation; leukaemia after chemotherapy regimens; carcinomas of the endometrium following antioestrogen therapy). The occurrence of cancers attributable to previous antineoplastic treatments cannot be addressed here, as it requires a higher level of information: it may be object of further investigations in high-resolution studies.

Cancer registry data are known to be useful in the public health field; the evidence provided in this chapter is considered relevant in the clinical setting, as well, despite certain weaknesses in the information source. In the tables here presented, information on frequency, age, and gender for all possible associations is available. This information allows oncologists to contextualize their experience in this field, which would otherwise be comparable only with case report data, which are not frequent in the literature.

renali, pancreas; STK11 (sindrome di Peutz-Jeghers) per le associazioni di colon, mammella, ovaio.^{11,12} A tal proposito sarebbe auspicabile la disponibilità, come peraltro esistente nei Paesi del Nord Europa, di un sistema di rilevazione dei casi di tumori per aggregazioni familiari, quali per esempio le neoplasie endocrine multiple¹³ o le mutazioni a carico del gene p53 (sindrome di Li-Fraumeni).¹⁴

E' noto che alcuni dei trattamenti antineoplastici eseguiti per neoplasie insorte in età pediatrica o adulta possono esplicare un effetto cancerogenetico determinando l'insorgenza di secondi tumori (per esempio, sarcomi o altri tumori solidi insorti in aree radiotrattate; leucemia dopo regimi chemioterapici; carcinomi dell'endometrio in seguito a terapia antiestrogenica). La presenza di neoplasie imputabili a trattamenti antineoplastici precedenti non può essere affrontata in questa sede, poiché richiede un dettaglio di informazione di livello superiore e potrà essere oggetto di ulteriori approfondimenti nell'ambito di studi ad alta risoluzione.

I dati prodotti dai registri tumori di popolazione rivestono di solito particolare utilità, soprattutto in ambito di sanità pubblica; si ritiene che le evidenze disponibili in questo capitolo, pur con alcune debolezze insite nella fonte informativa utilizzata, siano di particolare rilevanza anche in ambito clinico. Gli oncologi, infatti, potranno trovare nelle tabelle riscontro su tipologia, frequenza ed età, stratificate per genere, delle varie associazioni di tumori multipli ricavate su base di popolazione in Italia. Tali informazioni daranno modo di inquadrare meglio la propria esperienza in questo ambito nosologico che altrimenti troverebbe riscontro solo nei dati prodotti da pubblicazioni su *case report*, peraltro non frequenti in letteratura.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. No authors listed. Cancer survivors: living longer, and now, better. *Lancet* 2004;364(9452):2153-4.
2. Travis LB, Rabkin CS, Brown LM et al. Cancer survivorship – genetic susceptibility and second primary cancers: research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(1):15-25.
3. Crocetti E, Buiatti E, Falini P; Italian Multiple Primary Cancer Working Group. Multiple primary cancer incidence in Italy. *Eur J Cancer* 2001; 37(18):2449-56.
4. Cercato MC, Colella E, Ferraresi V, Diodoro MG, Tonachella R. Report of two cases of quintuple primary malignancies and review of the literature. *Anticancer Res* 2008;28(5B):2953-8.
5. Aydiner A, Karadeniz A, Uygun K et al. Multiple primary neoplasms at a single institution: differences between synchronous and metachronous neoplasms. *Am J Clin Oncol* 2000;23(4):364-70.
6. Demandante CG, Troyer DA, Miles TP. Multiple primary malignant neoplasms: case report and a comprehensive review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2003;26(1):79-83.
7. AIRTUM Working Group. Italian Cancer Figures, Report 2009: Cancer trend (1998-2005). *Epidemiol Prev* 2009;33(4-5) Suppl 1: 1-168.
8. Dal Maso L, Lise M, Zambon P et al; AIRTUM Working Group. Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991-2005: time trends and age-period-cohort effects. *Ann Oncol* 2011;22(4):957-63.
9. Rosso S, De Angelis R, Ciccolallo L et al; EURO CARE Working Group. Multiple tumours in survival estimates. *Eur J Cancer* 2009; 45(6):1080-94.
10. Matzkin H, Braf Z. Multiple primary malignant neoplasms in the genitourinary tract: occurrence and etiology. *J Urol* 1989;142(1):1-12.
11. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol* 2005;23(2):276-92.
12. Hemminki K, Granstrom C. Familial clustering of ovarian and endometrial cancers. *Eur J Cancer* 2004;40(1):90-5.
13. Lee M, Pellegata NS. Multiple endocrine neoplasia syndromes associated with mutation of p27. *J Endocrinol Invest* 2013 [Epub ahead of print].
14. Kast K, Krause M, Schuler M et al. Late onset Li-Fraumeni Syndrome with bilateral breast cancer and other malignancies: case report and review of the literature. *BMC Cancer* 2012;12:217.