

## Capitolo 10

# Il significato clinico dei tumori multipli

## Clinical interpretation of multiple primary cancers

**Carmine Pinto** Segretario nazionale Associazione italiana di oncologia medica (AIOM)  
Oncologia medica, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

L'evenienza di tumori multipli richiede una riflessione sulle strategie di controllo in relazione ai diversi quadri clinici di patologia neoplastica in cui possono insorgere.

I tumori multipli possono essere sincroni o metacroni, possono riguardare la stessa sede anatomica o più sedi, e possono rientrare in **differenti quadri eziologici e clinici**:

- sindromi ereditarie a diverse penetranze, che possono essere clinicamente manifeste o rese note solo da alterazioni molecolari;
- predisposizione genetica di forme sporadiche;
- nuova neoplasia che riconosce uno stesso agente eziologico endogeno o esogeno della prima neoplasia;
- secondo tumore dopo pregresso trattamento di radioterapia e/o chemioterapia in un paziente guarito dalla prima neoplasia.

Dalla molteplicità delle situazioni cliniche evidenziate consegue che le differenti possibilità di sviluppo di tumori multipli possano richiedere **interventi sanitari** correlati alla fase specifica della malattia neoplastica: ■ prevenzione primaria per le forme che riconoscono il medesimo rischio espositivo; ■ prevenzione secondaria per le neoplasie a rischio genetico o a maggiore incidenza in gruppi clinicamente a rischio; ■ follow-up per i pazienti guariti con maggior rischio sporadico di insorgenza di una seconda neoplasia nella stessa sede; e ■ follow-up per i tumori secondari di pazienti "guariti" da una prima neoplasia trattata con radioterapia e/o chemioterapia per lo più in età infantile o giovanile. In tutti questi setting diversi per la scelta del programma o della strategia di intervento va sempre considerato il significato prognostico e il rischio evolutivo di ogni singola neoplasia. Nelle **forme ereditarie**, non frequenti, il rischio di un secondo tumore è differente a seconda della penetranza genetica, ma anche della rilevanza già clinica di una sindrome o dello stato di solo portatore di alterazione genetica. Avremo così quadri clinicamente manifesti, come nella Sindrome di Gardner, nella Sindrome di Lynch, nella *Familial Adenomatous Polyposis* (FAP), nelle *Multiple Endocrine Neoplasia* (MEN) 1 e 2; oppure situazioni di rischio più o meno elevato di sviluppare un secondo tumore su stessa base genetica, come nei tumori della mammella e dell'ovaio BRCA1 e 2 positivi. In queste situazioni le misure di controllo riguardano esami specifici in relazione al rischio di sviluppare uno o più tumori successivi in una o più sedi, fino alla possibilità di una chirurgia exeretica profilattica. Diverse sono le misure sanitarie richieste per i tumori correlati all'**esposizione ad agenti cancerogeni esogeni** che possono essere in relazione allo stile di vita, come nel

*Careful consideration of control strategies for multiple primary cancers is necessary, considering the various possible medical cases. Multiple primaries can be classified as synchronous or metachronous; they can occur in the same anatomical site or in multiple sites; they can fall into different aetiological and clinical categories:*

- *hereditary cancer syndromes with varying degrees of penetrance, which may be clinically manifest or made known only by molecular alterations;*
- *genetic predisposition of sporadic forms;*
- *new cancer with the same (endogenous or exogenous) aetiology as the first cancer;*
- *second cancer after previous radiotherapy and/or chemotherapy in a patient cured of the first cancer.*

*In consideration of the great variety of clinical situations observed, it is clear that different types of second cancers may require different health interventions, based on specific disease characteristics:*

- *primary prevention for cancers with common exposure;*
- *secondary prevention for cancers with genetic risk or for cancers with higher incidence in high risk populations;*
- *follow-up for cured cancer patients with greater risk of developing sporadic second cancer in the same site;*
- *follow-up for secondary cancer in cured cancer patients treated with radiotherapy and/or chemotherapy, mainly in childhood or youth.*

*In these different settings, prognosis and risk of evolution should be evaluated to select the best intervention strategy.*

*In hereditary forms, which are infrequent, the risk of developing second cancers depends on genetic penetrance and whether the syndrome already has clinical relevance or only genetic alteration status. There are evident medical cases, as in Gardner syndrome, Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis (FAP), multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1 and 2, or other situations with high or medium risk of developing a second cancer with the same genetic basis as the first cancer, as in breast and ovarian cancers in BRCA1 and 2 positive patients. Control strategies depend on the risk of developing one or more subsequent tumours in one or more sites, and even include the possibility of prophylactic surgery.*

*There are several possible health interventions for cancer related to exogenous carcinogens, whether lifestyle-related (e.g., tobacco smoke or alcohol habits, sexual habits as in*

caso di fumo di tabacco e dell'abitudine all'alcool, ad abitudini sessuali come nel caso dell'infezione da HPV, o a cancerogeni noti professionali e/o ambientali, come nel caso dell'amianto. Uno stesso agente cancerogeno esogeno può essere all'origine dell'insorgenza di una o più neoplasie differenti, anche con tempi di latenza diversi. Così il fumo di tabacco, oltre a essere causa riconosciuta di insorgenza delle neoplasie polmonari e delle prime vie respiratorie, aumenta consistentemente anche il rischio di sviluppare tumori della vescica e del distretto testa-collo. L'infezione da HPV riconosciuta come agente eziologico del carcinoma della cervice uterina interviene anche nell'insorgenza del carcinoma dell'orofaringe e dell'ano. Le fibre di amianto, cancerogeno professionale e ambientale, non sono solo agente causale del mesotelioma maligno pleurico e peritoneale, ma determinano anche un importante incremento di rischio di insorgenza di carcinoma del polmone. In quest'ambito le misure di intervento sanitario in fase di diagnosi, di stadiazione, di terapia e di follow-up devono essere indirizzate, quando possibile, sia all'eliminazione dell'agente di rischio cancerogeno che può produrre anche una seconda neoplasia, sia alla riduzione di fattori di sincancerogenesi che possono avere un effetto moltiplicativo, come il fumo di sigaretta negli esposti o ex-esposti ad amianto in relazione all'insorgenza di carcinoma polmonare. Vanno quindi sempre considerate tutte le valutazioni diagnostiche legate al rischio di sviluppo di una seconda neoplasia correlata allo stesso agente eziologico noto. **Fattori endogeni**, anche di tipo ormonale, possono intervenire nell'insorgenza di una seconda neoplasia che interessa lo stesso organo della prima, come nel caso del carcinoma della mammella e del colon retto. In quest'ambito va valutata la possibilità di insorgenza di un secondo tumore, che può essere sincrono, o più spesso può manifestarsi in corso di follow-up. Il follow-up deve quindi essere continuato in riferimento a questo rischio potenziale per un periodo temporale prolungato rispetto a quanto richiesto dal controllo usuale della prima malattia neoplastica. Tumori anche in fase avanzata, soprattutto dell'età infantile e giovanile, come i linfomi di Hodgkin e non-Hodgkin e i tumori del testicolo, suscettibili di guarigione con trattamenti di chemioterapia e/o radioterapia, possono presentare a distanza di più di 10-20 anni dalla terapia lo sviluppo di una seconda neoplasia legata al trattamento stesso. Con le cure praticate nei decenni passati, questi tumori iatrogeni secondari potevano, a seconda del trattamento primario, insorgere nel 2-3% dei casi. Attualmente, con il miglioramento delle tecnologie e della selettività dei trattamenti questo rischio andrà sempre più riducendosi, ma il follow-up dei giovani pazienti guariti deve in ogni caso considerare questa possibile evenienza. **In conclusione**, il miglioramento delle strategie di controllo delle malattie neoplastiche e l'aumento di sopravvivenza dei pazienti oncologici, con l'estensione progressiva della fascia dei pazienti guariti, si riflette anche nell'incidenza dei tumori multipli. La cura dei pazienti e il successivo follow-up deve oggi considerare sempre più questa potenziale evenienza, con un equilibrio tra intervento, sorveglianza e riabilitazione sapiente e culturalmente maturo.

*HPV infection) or known professional and/or environmental carcinogens (e.g., asbestos).*

*A single carcinogen may cause one or more different types of cancer, even with different latency time. For example, tobacco smoke is a recognized cause of lung cancer and respiratory tract cancer, but it also consistently increases the risk of developing bladder cancer and head and neck cancer. HPV infection is a recognized cause for cervical cancer, but it is also involved in developing cancer of the oropharynx and anus. Asbestos is an environmental and occupational carcinogen, it causes malignant pleural and peritoneal mesothelioma, but it is also associated with lung cancer. In these cases health interventions should remove the carcinogenic risk factor and reduce syncarcinogenic factors which may have a multiplier effect in cancer development (e.g., cigarette smoke for lung cancer in subjects exposed or previously exposed to asbestos). Therefore, all diagnostic assessments related to the risk of developing a second cancer should be evaluated.*

*Endogenous factors, including hormonal factors, may contribute to second cancer in the same site as first cancer, as in the case of breast and colorectal cancer. In this case, risk of second cancer occurrence should be evaluated. The second cancer may be synchronous or it may occur during follow-up time, which should therefore be longer than required for usual control of the first cancer.*

*Advanced stage cancers (as Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas and testis cancer in childhood and adolescence) treated with chemotherapy and/or radiotherapy may be associated with second cancers diagnosed many years after therapy. These iatrogenic secondary cancers occurred in 2-3% of cancer patients treated during the past years. Currently, as technology and treatment keep improving, the risk is decreasing; nevertheless, follow-up of these young cured patients should consider this potential problem.*

*In conclusion, the improvement in cancer control strategies and the increase in survival are related to the risk of developing multiple tumours. Patient care and subsequent follow-up should consider this potential second cancer occurrence, with a balance among intervention, monitoring, and rehabilitation.*