

Tumori neuroendocrini gastroenteropatici nelle sindromi multitumorali ereditarie diverse dalle neoplasie endocrine multiple (MEN)

F. Cetta

Le sindromi multitumorali geneticamente rappresentano una delle sfide più stimolanti degli ultimi anni, perché richiedono un approccio combinato tra chirurghi, internisti e biologi molecolari.

Oltre che nella MEN, tumori endocrini, non solo a carico di tiroide, paratiroidi, ipofisi o surrene, ma anche a carico del pancreas e/o dell'apparato digerente, si possono osservare in una serie di sindromi multitumorali, che presentano come principale organo bersaglio un organo non endocrino, ma che possono avere un tumore neuroendocrino GEP (gastroenteropatico) come manifestazione della sindrome.

Vengono qui ricordate le principali sindromi multitumorali, diverse da MEN 1 e 2 (1), (6), che possono avere una neof ormazione endocrina come manifestazione della sindrome (7) (27).

La genetica molecolare, anche se non direttamente di spettanza chirurgica, entra sempre più frequentemente nella nostra routine. Le sindromi multitumorali, che un tempo coinvolgevano i chirurghi solo marginalmente, rivestono implicazioni di rilievo chirurgico, che riguardano:

- diagnosi precoce della neoplasia;
- possibilità di trattare chirurgicamente la neoplasia in fase preinvasiva o addirittura prima che si manifesti pienamente il fenotipo maligno, con ovvi vantaggi in termini di radicalità e prognosi.

Le problematiche includono:

- la priorità dei vari trattamenti nelle sindromi multitumorali, cioè quali tumori e quindi quali organi asportare prima e quali dopo;
- il *timing* ideale per l'intervento, cioè il momento migliore per asportare il tumore, prima che la neoplasia diffonda, ma al tempo stesso lasciando al paziente, che ha ereditato alla nascita la predisposizione alla neoplasia, il più a lungo possibile le funzioni endocrine, necessarie per l'accrescimento e lo sviluppo;
- l'estensione dell'intervento demolitivo - asportazione completa, parziale, entità della linfoadenectomia, etc. - modulata sulla conoscenza precisa della sede e del tipo di mutazione all'interno del gene. Esistono infatti delle correlazioni genotipo-fenotipo per cui ad un certo tipo di mutazione corrisponde la minor o maggior incidenza di un certo tipo di tumore e/o la sua maggiore o minore aggressività.

Le questioni non ancora risolte riguardano proprio quest'ultimo punto, cioè il tipo e l'estensione dell'intervento da eseguire, sulla base dei risultati delle analisi genetiche. I tumori geneticamente determinati, avendo un allele costituzionalmente alterato in tutte le cellule per effetto della mutazione *germ-line*, hanno una maggiore probabilità, per effetto di eventi casuali, di andare incontro ad un'alterazione nell'altro allele, determinando così la scomparsa completa della funzione del gene e l'insorgenza di neoplasie multicentriche all'interno dell'organo bersaglio. La tendenza di un tumore alla multicentricità costituisce un'indicazione all'exeresi completa dell'organo bersaglio.

Università degli Studi di Siena
Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialistica
U.O. di Chirurgia Epatobiliopancreatica
(Direttore: Prof. F. Cetta)

© Copyright 2003, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Tuttavia studi recenti, non solo di tipo molecolare e di correlazione genotipo-fenotipo ma anche di tipo clinico-epidemiologico, non sembrano confermare questo approccio (1-27).

Tra le sindromi multitumorali geneticamente determinate che, comunque, annoverano come parte della sindrome anche se più raramente tumori neuroendocrini del tubo digerente, sono da segnalare le seguenti:

- 1) la sindrome di von Hippel-Lindau (vHLS),
- 2) la sindrome di Beckwith-Wiedemann,
- 3) la sclerosi tuberosa,
- 4) La neurofibromatosi,
- 5) *Carney's complex*,
- 6) *Cowden disease*,
- 7) la poliposi adenomatosa familiare (FAP),
- 8) sindromi con fenotipo misto (contemporanea presenza di manifestazioni classicamente tipiche di sindromi diverse) (27).

La sindrome di von Hippel-Lindau (vHLS) è una malattia a trasmissione autosomica dominante dovuta a mutazioni nel locus 3p25-26 e caratterizzata da emangioblastomi cerebrali, della retina e del rene. A volte, con marcate differenze interfamiliari, si trovano carcinomi del rene, cisti dell'epididimo, feocromocitomi e, in oltre la metà dei casi, alterazioni pancreatiche che vanno dalle cisti semplici a tumori endocrini. All'interno di ciascuna famiglia il fenotipo è piuttosto costante, nel senso che la sindrome tende a colpire gli stessi organi bersaglio. Si tratta quindi di una sindrome multitumorale in cui una manifestazione tipica della MEN 1, cioè i tumori endocrini pancreatici, si associa con una tipica manifestazione della MEN 2 come i feocromocitomi (27).

Oltre che mediante l'esame del fondo oculare, i soggetti con vHLS vengono solitamente diagnosticati a causa della precoce insorgenza di un feocromocitoma, di solito presente da un solo lato, ma talora bilaterale. In circa il 10% dei pazienti si è riscontrata la presenza di feocromocitomi extra-surrenali e di paragangliomi. Per tale motivo è sempre consigliato l'accesso addominale, che permette l'esplorazione chirurgica di entrambi i lati. Le alterazioni pancreatiche sono presenti nel 56% dei pazienti affetti da vHLS. Si tratta per lo più (in circa i due terzi dei casi) di cisti isolate, mentre in circa il 15% sono presenti tumori delle isole pancreatiche. Sebbene occasionalmente colorazioni immunostochimiche abbiano evidenziato specifici ormoni immagazzinati in tali cellule, non esistono conseguenze cliniche e quindi sintomi da iperinsulina correlati agli stessi. Anche se si conosce la localizzazione del difetto genetico associato alla vHLS, non esiste al momento nessun test genetico utilizzabile su larga scala (27).

La sindrome di Beckwith-Wiedemann viene riconosciuta generalmente già alla nascita. Si presenta con una sintomatologia molto variabile che include emipertrofia, macroglossia, gigantismo, malrotazione e visceromegalia. Sono stati descritti altri sintomi quali ipoglicemia, dovuta ad iperplasia delle isole del Langherans, tumore di Wilms, rhabdomyosarcoma, anomalie adrenocorticali, tra cui carcinoma associato a sindrome di Cushing, iperplasia delle gonadi ed alterazioni del fegato, variabili dall'iperplasia nodulare focale all'epatoblastoma. Insieme con la FAP, rappresenta la sindrome multitumorale più frequentemente associata all'epatoblastoma (HB). In questo caso, così come negli HB associati a FAP o sporadici, il trattamento chirurgico dell'epatoblastoma segue ed integra un trattamento chemioterapico che mira alla risoluzione della massa tumorale. Da ricercare precocemente una ipoglicemia associata a islettioblastosi.

In casi selezionati è necessario ricorrere ad una pancreasectomia subtotale per prevenire le conseguenze dell'ipoglicemia. Studi genetici su alcuni pazienti con emipertrofia hanno riscontrato un'anomalia sul locus cromosomico 11p15. In prossimità del locus 11p15 è stato mappato il gene per IGF-2 (*Insulin Like Growth Factor*), candidato ideale per spiegare la presenza di emipertrofia, poichè il suo prodotto è un fattore di crescita fetale (9).

La sclerosi tuberosa ha una prevalenza stimata di 1 caso ogni 6.000-9.000 individui e viene ereditata come tratto autosomico dominante con penetranza variabile. Può determinare l'insorgenza sia di amartomi che di carcinomi. Sono tipicamente coinvolti cute e retina. In due terzi dei casi è presente un rhabdomyosarcoma cardiaco. Frequenti sono anche cisti renali, angiomiolipomi e alterazioni cerebrali. Anche se più raramente possono essere presenti feocromocitomi surrenali e tumori delle isole pancreatiche. Esistono due varianti genetiche della sclerosi tuberosa, anche

se non ci sono differenze fenotipiche tra loro: la sclerosi tuberosa 1 (TSC 1) sembra localizzarsi nel locus 9q33.34, mentre la TSC II si riferisce al locus 16p13.3 (27).

La neurofibromatosi (NF) presenta due varianti: la NF1, che comprende la malattia di von Recklinghausen ed è associata con feocromocitomi ereditarie la NF2 o sindrome del neurinoma acustico. La NF1 è una malattia autosomica dominante che colpisce 1 su 3.500 nati, ed è caratterizzata da macchie caffè-latte, neurofibromi, glioma ottico spesso con l'aspetto tipico dell'"elephant man". Sia la NF1 (cromosoma 17q 11.2) che la NF2 (cromosoma 22) possono presentare feocromocitomi e/o carcinoidi duodenali, periampollari o pancreatici. Casistica personale: donna 42 anni, emorragia digestiva e sintomatologia subocclusiva per neurofibromi multipli del duodeno-digiuno e carcinoidi pancreatico.

Il cosiddetto *Carney's complex* rappresenta una costellazione variabile di anomalie, che comprende masse mixomatose, mixomi cardiaci nel 75% dei casi, lentiggini o nevi blu, tumori bilaterali pigmentati della corteccia del surrene causa di Cushing precoce, tumori testicolari (leydigomi, a cellule di Sertoli, ecc.), schwannomi melanocitici, frequentemente a carico dell'esofago e dello stomaco. Circa 1/3 dei pazienti sopravvive, 1/3 muore, solitamente per mixoma cardiaco, mentre un altro terzo sopravvive ma con sequele della sindrome (10).

La malattia di Cowden o sindrome da amartomi multipli è così chiamata da Rachel Cowden, prima paziente descritta nel 1963, è caratterizzata da lesioni mucocutanee tipiche, papule facciali, papillomatosi della mucosa orale o cheratosi acrale e palmoplantare, trichilemmomi o tumori delle ghiandole sebacee o sudoripare, tumori della mammella benigni e maligni (in 1/3 dei casi), gozzi non neoplastici o noduli tumorali della tiroide (in 2/3 dei casi) (27). Frequenti i polipi amartomatosi gastrointestinali (stomaco, duodeno e colon). Di recente abbiamo osservato due famiglie, in una delle quali era presente un paziente con carcinoma gastrico (manifestazione aggiuntiva della sindrome?).

La poliposi adenomatosa familiare (FAP) è causata da una mutazione *germ-line* a livello del cromosoma 5q21 ed è caratterizzata dalla presenza di centinaia o migliaia di polipi del grosso intestino che, se lasciati non trattati, possono andare incontro a trasformazione maligna. Polipi adenomatosi e non possono trovarsi anche a carico dello stomaco e dell'intestino tenue.

La sindrome comprende frequentemente desmoidi, cisti ossee, cisti sebacee, iperplasia dell'epitelio pigmentato della retina (13-28).

Tra i tumori endocrini è particolarmente frequente il carcinoma papillifero della tiroide (PTC) (13-18). Il PTC associato a FAP è caratterizzato da frequente multicentricità, picco di incidenza prima dei 30 anni, spesso prima dei 20, nettissima prevalenza nel sesso femminile (F:M 17 a 1), decorre spesso indolente, anche in caso di interventi non radicali (frequenti nella letteratura giapponese), ma con recidiva possibile anche dopo 15-20 anni.

In questi casi, alla mutazione *germ-line* di 5q21 è frequentemente associata una mutazione somatica di *ret*, nella forma di gene chimerico *ret-PTC*, soprattutto nell'isoforma *ret-PTC₁* (ma talvolta anche *ret-PTC₃*) (13). Sono stati descritti anche rari casi di adenomi adenocorticali e di adenocarcinomi del surrene, così come epatoblastomi (20), ampullomi della papilla di Vater (frequenti!) e meno frequenti colangiocarcinomi e tumori pancreatici duttali. Abbiamo recentemente riportato la più cospicua casistica internazionale di carcinomi papilliferi della tiroide associata a FAP (n = 18) (13-18) e di epatoblastomi associati a poliposi (n = 7) (11), (12).

Del tutto recentemente Sakai et al. (21) hanno riportato il caso di una donna di 43 anni, che aveva avuto un carcinoma papillifero della tiroide all'età di 20 anni, trattato con tiroidectomia parziale e reintervento (all'età di 25 anni) per recidiva locale, poliposi colica diagnosticata all'età di 31 anni, adenomi gastrici a 40 e localizzazioni polmonari e linfonodali cervicali diagnosticate come metastasi dell'iniziale carcinoma tiroideo.

Il dato nuovo è che questa stessa paziente, con mutazione *germ-line* documentata di APC a livello del codone 302, presentava anche iperparatiroidismo da iperplasia delle paratiroidi ed un tumore endocrino non funzionante del pancreas.

Gli autori sospettano un mix tra FAP e MEN 1, ma mentre è stata documentata la mutazione tipica della FAP, non è stata documentata quella della MEN 1 a livello del cromosoma 11q13.

Sono stati descritti anche altri casi, in cui manifestazioni tipiche della FAP presentavano un'associazione con manifestazioni tipiche della MEN 1, come tumori insulari del pancreas o tumori delle paratiroidi o adenomi ipofisari. Tuttavia, in questi casi non c'era il supporto della documentazione genetica (19), (22).

Di recente abbiamo osservato una famiglia con 11 pazienti in 4 generazioni e una nuova associazione multitumorale presente in una paziente: tumore non maligno della tiroide a 22 anni, car-

**SINDROMI MULTIFOCALI
NONMEN CON TUMORI ADDOMINALI**

- Sindrome di von Hippel-Lindau (vHL5)
- Sindrome di Beckwith-Wiedemann
- Sclerosi tuberosa
- Neurofibromatosi
- *Cowdy's complex*
- *Cowden disease*
- Poliposi Adenomatosa Familiare (FAP)
- Sindromi miste

**SINDROME DI von HIPPEL-LINDAU
(vHLS)**

- Trasmissione autosomica dominante
- Gene: locus 3p25-26
- Forma classica: emangioblastomi cerebrali, della retina e del rene
- Carcinomi del rene, cisti dell'epididimo
- Feocromocitomi
- Alterazioni pancreatiche

Quindi:
manifestazione tipica di MEN1 (tumori endocrini pancreatici)
associata a manifestazione tipica di MEN2 (feocromocitomi)

Suggerim enti chirurgici:
approccio addominale



NEUROFIBROMATOSI (NF I E II)

- Trasmissione autosomica dominante 1:3500 nati
- Gene: 17q11.2 (NF I) malattia di Von Recklinghausen e 22 (NF II) neuroma acustico
- Forma classica: macchie caffè-latte, neurofibromi, anche dell'apparato digerente, glioma ottico spesso con l'aspetto tipico dell' *elephant man*.
- Tipicamente coinvolti cute e retina
- Feocromocitomi, carcinoidi duodenali, periampolari, pancreatici

CARNEY'S COMPLEX

- Costellazione variabile di anomalie
- Eterogenità genetica con sindrome di Peutz-Jeghers, locus 2p16 e 19p13.5 o 19q13.4
- Minomi (cardiaci) (75% dei casi)
- Lentiggini o nevi blu
- Tumori pigmentati bilaterali adeno-corticali (Cushing)
- Tumori testicolari (lepidigomi, tumori a cellule di Seroli)
- Schwannomi melanocitici, frequenti a carico di esofago e stomaco

MALATTIA DI COWDEN

- Sindrome da amartomi multipli
- Gene PTEN/MMAC1/TEP1 10q23
- Papule facciali e papillomatosi della mucosa orale
- Cheratosi aciale e palmoplantare
- Trichilemmomi o tumori delle ghiandole sebacee e sudoripare
- Tumori della tiroide (benigni e maligni) e gomi non neoplastici (2/3 dei casi)
- Tumori della mammella
- Poliposi, amartomatosi gastrointestinali (stomaco, duodeno, colon)

SINDROME DI BECKWITH-WIEDEMANN

- Geni soggetti ad *imprinting* (gene IGF 2, fattore di crescita fetale) locus 11p15
- Componente malformativa: emipertrofia, macroglossia, gigantismo, visceromegalia, onfalocoele
- Componente neoplastica: tumori di Wilms, rhabdomyosarcoma, epatoblastoma
- Anomalie corticosteronali. Carcinoma associato a morbo di Cushing
- Nididoblastosi pancreatica con ipoglicemia
- Iperplasia delle gonadi
- Esperienza personale: 2 casi di epatoblastoma (su fegato non cirrotico) (mesi dopo chemioterapia)
- Analisi genetica: assenza di mutazioni di APC, overexpression IGF

SINDROMI MISTE

- Caratteri fenotipici di FAP e MEN 1
- Mutazioni: gene APC (5q21) a livello del codone 302
- Assenza di mutazioni: gene MEN mappato a livello del cromosoma 11q13. Donna, 63 anni, con carcinoma papillifero della tiroide (20 anni), poliposicolica (31 anni), adenomi gastrici (40 anni), iperparatiroidismo, tumore endocrino non funzionante del pancreas. In altri tre casi manifestazioni tipiche della FAP associate a tumori del pancreas, altri tumori delle paratiroidi, adenomi ipofisari.

**SCLEROSI TUBEROSA
(TSC I E II)**

- Trasmissione autosomica dominante a penetranza variabile
- Gene: 9q33,34 (TSC I) e 16p13,3 (TSC II)
- Forma classica: determina l'insorgenza sia di amartomi che di carcinomi della cute e della retina
- Rhabdomyosarcoma cardiaco (2/3 dei casi)
- Cisti renali, angiomiolipomi, alterazioni cerebrali
- Feocromocitomi surrenalici e tumori delle isole pancreatiche

Anche in questo caso associazione di sintomi tipici di MEN 1 e MEN 2

NUOVA SINDROME

- Una famiglia con 11 pazienti in 4 generazioni
- Donna con tumore non maligno della tiroide a 22 anni carcinoma della mammella a 40 anni colangiocarcinoma del filo epatico a 62 anni carcinoma del colon sinistro a 66 anni sospetta neoplasia endocrina non secrente del pancreas.

Negativa la ricerca di mutazioni *germ-line* del gene APC (5q21), del gene PTEN (10q23) e del gene più frequentemente associato a sindrome di Peutz-Jeghers (PJS) (STK11/LKB1, localizzato a 19p13.3).

Una variante di PJS, associata a colangiocarcinoma nel 40% dei casi, è associata ad un gene ancora da individuare, diverso da STK11/LKB1 (26)

cinoma della mammella a 40, colangiocarcinoma dell'ilo epatico a 62, carcinoma del colon non sullo sfondo di FAP a 66 e sospetta neoplasia endocrina non secernente. Questa paziente presenta aspetti suggestivi di malattia di Cowden (tumore non maligno di tiroide e carcinoma della mammella), di Peutz-Jeghers nella variante associata a colangiocarcinoma (26) e MEN 1 (neoplasia del pancreas endocrino) in associazione a neoplasia colica. La famiglia è sottoposta a screening genetico intensivo, ma non è stata riscontrata alcuna mutazione nei geni responsabili delle sindromi multitumorali finora note.

In conclusione, dagli studi dell'ultimo decennio emergono le seguenti considerazioni:

- 1) I tumori neuroendocrini che compaiono nell'ambito delle sindromi multitumorali sembrano essere meno aggressivi dei tumori neuroendocrini sporadici. Ad esempio, è noto che gastrinomi associati a MEN 1 sono, rispetto ai gastrinomi sporadici, meno frequentemente pancreatici (quasi sempre duodenali) e, a dispetto della loro multicentricità e del precoce interessamento dei linfonodi pancreatici, non danno quasi mai metastasi epatiche (3), (4). Un simile comportamento paradossale è osservabile nei carcinomi papilliferi della tiroide associati a FAP, che quasi mai sono responsabili della morte del paziente (18), ed in numerosi altri casi. È verosimile pertanto che, almeno in alcuni pazienti con mutazioni *germ-line* di un gene responsabile di sindromi multitumorali, a dispetto della frequente multicentricità di ciascun tumore per ciascuna sede e per effetto di fattori epigenetici o anche ambientali concomitanti, si sviluppino nel corso della cancerogenesi sinergie con altri oncogeni che condizionano, nel paziente che ha più tumori in organi diversi, un comportamento biologico meno aggressivo.
- 2) Esistono, ma non sono sempre evidenti, delle correlazioni genotipo-fenotipo per cui (come ormai ben documentato per la MEN2) (2), ad una determinata mutazione in una particolare area del gene responsabile della sindrome corrisponde l'insorgenza di un tipo di tumore invece che di un altro nell'ambito della sindrome oppure una maggiore aggressività.

Al momento attuale non si possono dare, tranne che in casi rari, indicazioni precise atte a modulare il trattamento chirurgico sulla base della mutazione genetica.

È auspicabile tuttavia che il miglioramento delle conoscenze permetta di individuare in futuro "which is which", cioè quale tipo di mutazione *germ-line*, in virtù del differente valore biologico della proteina troncata, ed a seconda del codone della mutazione, determina più frequentemente un certo tipo di tumori o influisce, insieme con altri fattori, sull'aggressività del tumore stesso (28), (29).

Bibliografia

1. CHANDRASEKHARAPPA S.C., GURU S.C., et al.: *Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia type 1*. Science, 276:404, 1997.
2. WELLS S.A., CHI D.D., TOSHIMA K., DEHNNER L.P., COFFIN C.M., DOWTON S.B., IVANOVICH J.L., DE BENEDETTI M.K., DILLEY W.G., MOLEY J.F., DONNIS-KELLER H.: *Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A*. Ann. Surg., 220: 237, 1994.
3. WILKINSON S., THE B.T., DAVEY K.R., McARDLE J.P., YOUNG M., SHEPERD J.J.: *Cause of death in multiple endocrine neoplasia type 1*. Arch. Surg., 128:683, 1993.
4. VASEN H.F.A., LAMERS C.B.W., LIPS C.J.M.: *Screening for the multiple endocrine neoplasia syndrome type 1*. Arch. Intern. Med. 149, 2717, 1989.
5. DOHERTY G.M., OLSON J.A., FRISELLA M.M., LAIRMORE T.C., WELLS S.A., NORTON J.A.: *Lethality of multiple endocrine neoplasia type 1*. World J. Surg., 22: 581-7, 1998.
6. BRANDI M.L., GAGEL R.F., ANGELI A.: *Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 86: 5658-71, 2000.
7. TONELLI F., SPINI S., BRANDI M.C.: *Le neoplasie endocrine multiple*. Arch. Atti 99° Cong. Naz. SIC. Padova, 154-188, 1997.
8. MAIRE F., HAMMEL P., TERRIS B., OLSCHWANG S. et al.: *Intraductal papillary and mucinous pancreatic tumour: a new extracolonic tumour in familial adenomatous polyposis*. Gut, 51:446-449, 2002.
9. CETTA F., CETTA D., BALDI C., GORI M., RAFFAELLI N., MORI F., POGGIALI S., DE MARTINO A., DEL VECCHIO M.T., DE NISI A., CARIATI A.: *MEN 1 associated neuroendocrine tumors of pancreas and duodenum are likely to have a better biological behaviour than their sporadic counterparts*. Gastroenterology, 116: 467, 1999.

10. CETTA F.: *Comment on Carney complex and related syndromes and their genetic loci*. J. Clin. Endocrinol Metab., 84: 1491-2, 1999.
11. CETTA F., CETTA D., PETRACCI M., CAMA A., FUSCO A., BARBARISI A.: *Childhood hepatocellular tumours in familial adenomatous polyposis*. Gastroenterology, 113: 1051-2, 1997.
12. CETTA F., MONTALTO G., PETRACCI M.: *Hepatoblastoma and APC gene mutation in familial adenomatous polyposis*. Gut, 41: 417, 1997.
13. CETTA F., CHIAPPETTA G., MELILLO R.M.: *The RET/PTC oncogene is activated in familial adenomatous polyposis-associated thyroid papillary carcinomas*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 83: 1003-6, 1998.
14. CETTA F., PELLIZZO M.R., CURIA M.C., BARBARISI A.: *Genetics and clinicopathological findings in thyroid carcinoma associated with familial adenomatous polyposis*. Am. J. Pathol., 155: 7-9, 1999.
15. CETTA F., OLSCHWANG S., PETRACCI M. et al.: *Genetic alterations in thyroid carcinoma associated with familial adenomatous polyposis. Clinical implications and suggestions for early detection*. World J. Surg., 22: 1231-1236, 1998.
16. CETTA F., MONTALTO G., BALDI C., et al.: *Germ-line mutations of the APC gene in patients with FAP associated thyroid carcinoma. Results from an European cooperative study*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 85: 286-292, 2000.
17. MONTALTO G., CETTA F., GORI M., PICCINI M., ZUCKERMANN M., CALOMINO N., PENNELLI N.: *Mutually exclusive distribution of β -catenin signaling in hepatoblastoma (HB) and hepatocellular carcinoma (HCC) occurring at different ages in the same patient with familial adenomatous polyposis (FAP)*. Tumori, suppl. 2: 70, 2001.
18. CETTA F., CURIA M.C., MONTALTO G., GORI M., CAMA A., BATTISTA P., BARBARISI A.: *Thyroid carcinoma usually occurs in patients with familial adenomatous polyposis in the absence of biallelic inactivation of the adenomatous polyposis coli gene*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 86: 427-32, 2001.
19. CETTA F., BRANDI M.C., TONELLI F., ZUCKERMANN M., CARIATI A.: *Familial adenomatous polyposis associated with multiple endocrine neoplasia type 1-related tumors and thyroid carcinoma*. Am. J. Surg. Pathol., In press, 2003.
20. CETTA F., MONTALTO G., GORI M., et al.: *Hepatoblastoma and thyroid carcinoma: two rare extracolonic manifestations of Familial Adenomatous Polyposis occurring in patients with germ-line APC mutations determining a truncated protein at codon 1125-1126*. Gastroenterology, 120: 296, 2001.
21. SAKAI Y., KOIZUMI K., SUGITANI I., et al.: *Familial adenomatous polyposis associated with multiple endocrine neoplasia type 1-related tumors and thyroid carcinoma. A case report with clinicopathologic and molecular analyses*. Am. J. Surg. Path., 26: 103-110, 2002.
22. SCHENEIDER N.R., CUBILLA A.L., CHAGANTI R.S.: *Association of endocrine neoplasia with multiple polyposis of the colon*. Cancer, 51: 1171-5, 1983.
23. SENER S.F., MILLER H.H., DE COSSE J.J.: *The spectrum of polyposis*. Surg. Gynecol. Obstet, 159: 525-32, 1984.
24. STEWART C.J., IMRIE C.W., FOULIS A.K.: *Pancreatic islet cell tumour in a patient with familial adenomatous polyposis*. J. Clin. Pathol., 47: 860-1, 1994.
25. JULY L.V., NORTHCOTT K.A., YOSHIDA E.M., et al.: *Coexisting carcinoid tumors in familial adenomatous polyposis-associated upper intestinal adenomas*. Am. J. Gastroenterol., 94:1091-4, 1999.
26. OLSCHWANG S., BOISSON C., THOMAS G.: *Peutz-Jeghers families unlinked to STK11/LKB1 gene mutations are highly predisposed to primitive biliary adenocarcinoma*. J. Med. Genet., 38:356-60, 2001.
27. TALPOS G.B.: *Non multiple endocrine neoplasia syndromes*. In: Clark OH, Dub QY, (Eds). *Textbook of endocrine surgery*. WB Saunders, Philadelphia USA Publ., pp. 635-641, 1997.
28. VASEN H.F.A., VAN DER LUIJT R.B., SLARS J.F.M.: *Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis*. Lancet, 348: 433-5, 1996.
29. CETTA F., GORI M., BALDI C., RAFFAELLI N., ZUCKERMANN M., MONTALTO G.: *The relationship between phenotypic expression in patients with familial adenomatous polyposis (FAP) and the site of mutations in the adenomatous polyposis coli (APC) gene*. Ann. Surg., 229: 445-446, 1999.