

## Senkron ve metakron çift primer kanserli hastalarımız: tek merkez deneyimi

### *Synchronous and metachronous double primary cancer patients: single center experience*

Gamze Gököz Doğu\*, Arzu Yaren\*, Burcu Yapar Taşköylü\*, Kamil İşler\*\*, Serkan Değirmencioğlu\*

\* Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji BD, Denizli

\*\* Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Denizli

#### Özet

**Amaç:** Çoklu primer tümörler nadirdir. Bu çalışmanın amacı senkron ve metakron tümörlü hastalarımızı retrospektif olarak değerlendirmektir.

**Gereç ve yöntem:** Kliniğimizdeki çoklu primerli tümörlerin klinik ve patolojik özellikleri de araştırıldı. Ayrıca 73 senkron ve metakron çift primerli tümörlerin klinik ve patolojik özellikleri de araştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya 32 kadın (%44), 41 erkek (%56) toplam 73 hasta dahil edildi. Hastaların birinci primer kanserleri sıklık sırasına göre meme kanseri, larinks ve kolorektal kanser iken; ikinci primer kanserler ise sıklık sırasına göre küçük hücreli dışı akciğer kanseri ile mezotelyoma, meme ve gastrointestinal sistem kanseri idi. Ondört hastanın hem primer hem de ikinci tümörü meme kanseri idi. Detaylı değerlendirme yapıldığında, metakron grupta (n=12) meme-meme kanseri en sık ilişkili iki organ olarak ortaya çıktı. On sekiz hastada (%25) senkron, 55 hastada (%75) metakron kanser saptandı. Metakron ikinci kanser gelişme süresi median değeri 56 ay (sınırlar 7-250 ay) idi. Takip süresi median 58 ay (sınırlar 1-297 ay) olarak bulundu. Senkron tümörlü hastaların %55'i, metakron tümörlü hastaların ise %56'sı ölmüştü.

**Sonuç:** Çalışmamızda primer meme kanseri olan kadınlarda çoklu primer meme kanseri gelişim oranı yüksek olarak bulundu. Meme kanseri gibi bazı kanserlerde çoklu primer kanserler başlangıçtaki organ ya da aynı bölgede gelişir. Bu durum maruziyet, risk faktörleri veya genetik yatkınlığa bağlı olabilir.

*Pam Tıp Derg 2012;5(1):1-4*

**Anahtar sözcükler:** Çoklu primer tümörler, senkron kanser, metakron kanser

#### Abstract

**Aim:** Multiple primary malignant tumors are rarely seen. The purpose of this study was to retrospectively evaluate features of patients with synchronous or metachronous cancer in our center

**Materials and methods:** The patients with secondary primary tumors records were analyzed retrospectively in our department. We also investigated clinicopathological features among 73 cases of multiple synchronous and metachronous primary tumors.

**Results:** Of patients, 41 (56%) were male and 32 (44%) were female. While breast carcinoma, laryngeal carcinoma and colorectal carcinoma were the first three diagnosed primary cancers, non-small cell lung carcinoma, mesothelioma, breast ca and gastrointestinal tract carcinoma were the most diagnosed secondary cancers. Fourteen patients whose both primary and secondary tumors were breast ca. Detailed evaluation of the metachronous group (n=12) revealed that the most frequent organ associations were breast-to-breast. Eighteen patients (25%) synchronous, 55 patients (75%) metachronous tumors were detected. Median time to metachronous tumor development was found as 56 months (ranges 7-250). Median follow-up time was 58 months (ranges 1-297). Fifty five percent of the patients with the synchronous primary tumors and 56% of the patients with metachronous primary tumors were dead.

**Conclusion:** We found that the risk of multiple primary breast carcinoma was significantly elevated in female breast carcinoma patients. Like breast cancer, for some cancers, multiple primary cancers occur at the same cancer site or organ system as the initial primary. This may be due to exposure, risk factors, or genetic predisposition.

*Pam Med J 2012;5(1):1-4*

**Key words:** Multiple primary tumors, synchronous cancer, metachronous cancer

Gamze Gököz Doğu

Yazışma Adresi: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD. Denizli

e-mail: ggd2882@gmail.com

Gönderilme tarihi: 28.07.2011

Kabul tarihi: 17.10.2011

## Giriş

Çoklu primer tümörler, aynı hastada eş ya da farklı zamanda birbirinden farklı gelişen tümörler olup; tıp yazınında tüm karsinomaların %0,7-11,7'i oranında bildirilmektedir [1-3]. Oluşum mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Karsinogeneze ilişkin bazı teoriler ortaya atılmıştır [4-7]. Genetik fonksiyon bozukluğu, gen mutasyonu, genetik instabilite gibi patolojilerde çoklu kanser gelişiminin tetiklenebileceği öne sürülmektedir. Ayrıca kemoterapi ve radyoterapi uygulamaları ve yaşam süresinin uzaması ikinci malignite gelişimini artırmaktadır [5,7,8].

Çoklu primer tümörler genel olarak senkron ve metakron tümörler olarak iki gruba ayrılmaktadır. İkinci tümör ilk tümör tanısından 6 ay sonra saptanırsa metakron, 6 ay içinde saptanırsa senkron tümör olarak adlandırılır [9].

Merkezimizde takip ve tedavisi yapılan çift primeri olan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların sosyodemografik özellikleri ile tümöre ait histopatolojik veriler değerlendirildi. Bu çalışmadaki amacımız; primer ve ikinci tümörler arasında bir fark olup olmadığını ortaya koymak ve kendi verilerimizi tıp yazını eşliğinde gözden geçirmektir.

## Gereç ve yöntem

Merkezimizde takip ve tedavisi yapılan çift primeri olan hastaların kayıtları, takip dosyaları taranarak retrospektif olarak incelendi. Histopatolojik olarak farklı olduğu patolojiler tarafından belirtilen tümörler çalışmaya dahil edildi. Çalışmada 2006 ve daha sonrası merkezimize başvuran hastaların kayıtlarının ve bilgilerinin yer aldığı tedavi dosyalarından faydalandı. Veriler Excel ve SPSS.17 paket programına aktarıldı. Hastaların son durumlarına ulaşabilmek için merkezi bilgisayar sistemini ve mevcut telefon verileri kullanıldı.

## Bulgular

Çalışmaya 32 kadın (%44), 41 erkek (%56) toplam 73 hasta dahil edildi. Ortanca yaş değeri 57 yıl (sınırlar 31-80 yıl) olarak hesaplandı.

Hastaların birinci primer kanserleri sıklık sırasına göre meme kanseri (ca), larinks ca, kolorektal ca iken; ikinci primer kanserler ise sıklık sırasına göre küçük hücreli dışı akciğer ca ile mezotelyoma, meme ca ve gastrointestinal sistem (GİS) ca idi. On dört hastanın hem primer hem de ikinci tümörü meme ca idi.

Takipli hastalarımız içinde görülme oranlarına göre %50'lik dilimi sırasıyla; meme ca, %21,3, küçük hücreli dışı akciğer ca, %21,3 ve kolorektal ca %13,2 paylaşmaktadır. Cilt kanserlerinin görülme oranını ise %2,3 ile 9. sıklıkta saptadık.

Hastaların birinci primer kanserleri sıklık sırasına göre 22 meme ca, 15 larinks ca, 8 kolorektal ca, 5 prostat ca, 3 mesane ca ve 3 lenfoma olarak saptandı. İkinci primer kanserler ise sıklık sırasına göre; 22 küçük hücreli dışı akciğer ca ve mezotelyoma, 17 meme ca ve 16 GİS ca tanısı konmuştu. Tablo 1'de cinsiyete göre primer ve sekonder tümörlerin dağılımı verilmiştir. Primer tümör ile ilgili raporlarına ulaşılan 35 hastanın 9'u evre 1, 10'u evre 2, 11'i evre 3 ve 5'i ise evre 4 olarak evrelendi. İkinci primerlerin evrelemesi yapılanlardan 11'i evre 1, 12'si evre 2, 14'ü evre 3 ve 14'ü de evre 4 olarak kaydedilmişti. On dört hastanın hem primer hem de ikinci tümörü meme idi. Bunlardan 12'si metakron, 2'si ise senkron gelişmişti. Birinci tümörü meme ca olan hastalardan 2. primerleri farklı olan metakron tümörler ise; 1 akut myelositer lösemi, 2 küçük hücreli dışı akciğer ca, 1 endometriyum ca, 1 over ca, 1 mide ca ve 1 özafagus ca idi. Bir hastanın birinci tümörü meme ca olup senkron kolon kanseri tanısı konmuştu.

On sekiz hastanın (%25) senkron, 55 hastanın (%75) metakron kanseri saptanmıştı. Metakron ikinci kanser gelişme süresi median değeri 56 ay (sınırlar 7-250 ay) idi. Primer tümürlü hastaların 56'sına radikal cerrahi girişim yapılırken, metakron kanserli hastaların 41'ine küratif cerrahi yapılmıştı. Primer tümörlerden 20'si kemoterapi veya radyoterapi almazken, metakron tümörlerin 15'ine tedavi uygulanmamıştı. Takipte 41 hasta ölmüştür. Ölenlerden 10'u senkron, 31'i metakron tümör gruplarındandı. Takip süresi median 58 ay (sınırlar 1-297 ay) olarak bulundu. Senkron tümürlü hastaların %55'i, metakron tümürlü hastaların ise %56'sı ölmüştü. Hastalarımızın birinci primerlerinin tanıda lokal ileri ve metastatik olma durumları ikinci primerlere göre sayıca daha az (16 hasta karşın 28 hasta) olarak saptandı.

Takip ettiğimiz hastalar içinde 3000 adet hasta dosyası tarandı. Hastalarımız içinde çift primerli kanserlerin oranı %2,4 olarak bulundu. Merkezi bilgisayar sistemiyle veya dosyada kayıtlı olan telefon numaralarından ulaşılamayan ve durumu güncellenemeyen 15 hasta vardı. Bu hastaların birinci primerlerinin tanıları 1986-2004 arasında olup, detaylı verilere ulaşılamadı. Bu yüzden ve hasta sayıları da az olduğu için analiz yapılmadı.

**Tablo1.** Cinsiyete göre tek ve çok primer tümörlü hastaların kanserlerinin ana yerleşim bölgelerine göre dağılımı

	Birinci Primer		İkinci Primer		Toplam (n)
	Kadın (n)	Erkek (n)	Kadın (n)	Erkek (n)	
<b>Solunum</b>					
Baş-boyun kanseri-Larinks	-	15	-	4	19
Baş-boyun kanseri-Tiroid ca	1	1	-	-	2
Akciğer kanserleri (Küçük hücreli dahil)	-	2	4	17	23
Mezotelyoma	1	1	2	-	4
<b>Sindirim</b>					
Mide-özafagus kanserleri	-	1	3	4	8
Kolorektal kanserler	-	8	2	3	13
Hepatobilier kanserler	-	-	-	3	3
Pankreas kanseri	-	-	-	1	1
<b>Meme</b>	22		16	1	39
<b>Ürogenital</b>					
Mesane	-	3	-	2	5
Renal hücreli karsinom	-	1	-	1	2
Erkek genital sistem-Prostat ca	-	5	-	2	7
Kadın genital sistem-Over ca	2	-	3	-	5
Kadın genital sistem-Endometriyum ca	1	-	1	-	2
Kadın genital sistem-Serviks ca	1	-	-	-	1
	-	-	-	-	-
<b>Deri</b>					
Epidermoid ca, Bazal Hücreli ca	-	-	-	1	1
Malign melanom	1	1	-	-	2
<b>Sarkomlar- GIST</b>	1	-	-	-	1
<b>Hematolojik kanserler ve lenfomalar</b>	2	3	1	2	8
<b>Toplam</b>	32	41	32	41	146

## Tartışma

Primer tümörlü olgularda ikinci bir kanser gelişme riski, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, 1,29 kez daha fazladır [10]. Hastalarımız içinde çift primerli kanserlerin oranı %2,4 olup tıp yazınıyla uyumlu bulunmuştur [1-3]. İleri yaşlarda ise çoklu primer tümör sıklığı %36 oranına ulaşabilmektedir [11]. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaş sınıflamasına göre çoklu primer tümörler ileri yaş grubunda (>65 yaş) daha sık görülmektedir. Bu da yaşlanmanın kanser gelişiminde bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Yaşlanmayla oluşan immünite zayıflığı ve karsinojenlere maruziyette dirençsizlik bu sonucu hazırlıyor

olabilir [12]. Bizim hastalarımızın ortanca yaş değeri 57 yıl (sınırlar 31-80 yıl) olarak hesaplandı. Hastalarımızın ortanca yaş değeri DSÖ verisine göre daha düşük olup, yoğun kimyasal karsinojen maruziyeti, daha önce aldığı tedaviler, genetik faktörler, aile öyküsü gibi çevresel ve bireysel bazı faktörler sebep olabilir [13-16].

Çoklu primer kanserlerde, birinci kanser gelişim bölgesinde veya yakınında sonradan diğer kanserlerin gelişim olasılığı yüksektir. Bu durumda 'saha etkisi'nden söz edilmektedir. Saha etkisi, primer kanser bölgesindeki aynı karsinojenik ajanlara maruziyet veya genetik değişiklikler sonucunda farklı organlarda kanser

gelişimi şeklinde özetlenebilir. İki cinsiyet için oral kavite kanserleri, farinks ca, kolorektal ca, melanoma için böyle bir ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kadınlar için ayrıca meme kanseri ve mesane kanseri için saha etkisi belirgin bulunmuştur [17].

Bizim serimizde en sık primer ve sekonder primeri aynı olan kanser meme karsinomu olarak saptandı. Kanserde tanı ve tedavisindeki gelişmelere bağlı olarak sağ kalım süreleri uzadığından, primer meme karsinomu olup tedavi alan hastalarda diğer memede ikinci primer meme kanseri gelişme riski artmaktadır [18]. Bu riski artıran faktörler; aile öyküsü, genç yaş, lobüler histoloji, multisentrik hastalık, primer tümörün kötü histolojik differansiyon özellikleri, doğum sayısı, memede fibrokistik hastalığın olması, progesteron reseptör (PR) pozitifliğidir [19]. Bilateral meme kanseri gelişimi açısından risk artımına neden olan faktörlerin belirlenmesi ile ikinci meme kanserinin daha erken evrede tespit edilmesi ve yaşam süresinin uzaması sağlanabilmektedir.

Çoklu primer kanserli hastalarda prognoz tek primer tümörü olan hastalara oranla daha kötüdür. Tedavi gören kanser hastalarında ikinci bir primer tümör olasılığı normal popülasyona oranla daha yüksek olduğu için izlem süresinin uzun tutulması önerilmektedir.

Klinik onkoloji pratiğinde, hastalarda birden fazla tümöral lezyon saptandığında ayırıcı tanıda metastaz ya da nüksün yanısıra ikinci bir primer tümörün olabileceğini de göz önünde bulundurmak gerekir.

Bizim çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Mevcut veriler değerlendirilmiştir. Tümörlerin genetik olarak sınıflanmaya başladığı kanser dünyasında kendi hasta profilimizi çift primerler penceresinden değerlendirmek istedik.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkilerinin olmadığını beyan etti.

### Kaynaklar

1. Tachimori Y. Cancer screening in patients with cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:118–119.
2. Artac M, Bozcuk H, Ozdogan M, Demiral AN, Sarper A, Samur M, Savas B. Different clinical features of primary and secondary tumors in patients with multiple malignancies. *Tumori* 2005;91:317–320.
3. Demandante CG, Troyer DA, Miles TP. Multiple primary malignant neoplasms: case report and a comprehensive review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2003;26:79–83.

4. Crocetti E, Arniani S, Buiatti E. Synchronous and metachronous diagnosis of multiple primary cancers. *Tumori* 1998;84:9–13.
5. Hemminki K, Boffetta P. Multiple primary cancers as clues to environmental and heritable causes of cancer and mechanisms of carcinogenesis. *IARC Sci Publ* 2004;157:289–297.
6. Carey TE. Field cancerization: are multiple primary cancers monoclonal or polyclonal? *Ann Med* 1996;28:183–188.
7. Dong C, Hemminki K. Multiple primary cancers of the colon, breast and skin (melanoma) as models for polygenic cancers. *Int J Cancer* 2001;92:883–887.
8. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266:66–71.
9. Suzuki T, Takahashi H, Yao K, et al. Multiple primary malignancies in the head and neck: a clinical review of 121 patients. *Acta Otolaryngol Suppl* 2002;547:88–92.
10. Shikhani AH, Matonoski GM, Jones MM, Kashima HK, Johns ME. Multiple primary malignancies in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;112:1172–1175.
11. Healy MJ, Murphy E, Taub J, Azzari R. Multiple (five) primary malignant lesions. *Am J Surg* 1970;119: 343–347.
12. Balducci L, Beghe C. Specific interactions of cancer and aging include: Increased incidence of cancer with the age: this association may be reported to three factors: duration of carcinogenesis; Increased susceptibility of older tissues to late stage carcinogens, and systemic effects of aging, including immune-senescence and enhanced cytokine production *Cancer and age in the USA. Crit Rev Oncol Hematol* 2001;37:137–145.
13. Bhatia S, Robinson LL, Obertin O, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996; 334:745–751.
14. Wynder EL, Mushinsky MH, Spivak JC. Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers. *Cancer* 1977;40:1872–1928.
15. Halteren HK, Taal BG, Tinteren H, et al. Risk factors for the development of oesophageal cancer as a second primary tumor. *Eur J Cancer* 1995;31:1836–1839.
16. Li FP, Fraumeni JF. Prospective study of a family cancer syndrome. *JAMA* 1982; 247:2692–2694.
17. Fraumeni JF Jr., Curtis RE, Edwards BK et al. Introduction. In: Curtis RE, Freedman DM, Ron E et al., eds. *New malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973–2000*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2006.
18. Hartman M, Czene K, Reilly M, Bergh J, Lagiou P, Trihopoulos D, Adami H, Hall P. Genetic implications of bilateral breast cancer: a population based cohort study. *Lancet Onc* 2005;6:377–382.
19. Adami HO, Bergstorm R, Hansen J. Age at first primary as a determinant of the incidence of bilateral breast cancer. Cumulative and relative risks in a population-based-case-control study. *Cancer* 1985;55:643–647.