

Multipl primer tümörler (İki olgu sunumu)

Olgun Arıbaş¹, Fikret Kanat², Sami Ceran¹

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Konya

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

Amaç: Akciğer kanserlerinin seyrinde metastazlar daha sık görülmekle birlikte ender rastlanılan multipl primer tümörlerin tanımlanması amaçlanmıştır. **Olgu sunumu:** Biri akciğer ve cilt altı, diğeri akciğer ve böbrek yerleşimli eşzamanlı olarak saptanan multipl primer tümörlü iki olgu sunuldu. Cerrahi rezeksiyon uygulanan olgulardan ilkinde histopatoloji; akciğerde adenokarsinom ile gluteal bölgede cilt altında miksoid liposarkom, ikincisinde ise akciğerde küçük hücreli karsinom ve böbrekteki hipernefroma idi. Tedaviyi takiben 1. olgu 20 aydır tümörsüz ve sağlıklı yaşamını sürdürürken 2. olguda ise adjuvan kemoterapiyi takiben 16. ayda serebral ve multipl akciğer metastazları saptandı. **Sonuç:** Eşzamanlı saptanan bu tümörlerin gerek lokalizasyonları gerekse histopatolojik kombinasyonları dolayısıyla ender rastlanmaları nedeniyle, multipl primer tümörler literatür ışığında gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Multipl primer tümör, pulmoner adenokarsinom, liposarkom, hipernefroma, küçük hücreli karsinom.

Multiple primary tumors (Report of two cases)

Objective: It was aimed to report rare multiple primary tumors, however, its metastases in the course of pulmonary carcinomas are more common. **Case report:** Two patients with multiple primary tumors, synchronous pulmonary/subcutaneous tumors in the first case and pulmonary/kidney tumors in the second were introduced. All tumors were treated surgically. Histopathological examination of the first case showed combination of adenocarcinoma in the right lung and myxoid liposarcoma in the right buttock, and the second case showed the right pulmonary small cell carcinoma and hypernephroma in the left kidney. After the surgical treatment, survival of the first case was 20 months without any recurrence. Although adjuvant chemotherapy was performed on the second case, widespread metastases were found in the postoperative 16th month. **Conclusion:** Synchronous multiple primary tumors are very rare in these localizations with these histopathological combinations. For this reason in this article they were reviewed in the light of literature.

Key words: Multiple primary tumor, pulmonary adenocarcinoma, liposarkoma, hypernephroma, small cell carcinoma

Genel Tıp Derg 2001;11(3):123-127.

Akciğer kanserleri günümüzde kanser ölümlerinde birinci sıradadır. Teknolojik gelişmelere rağmen akciğer kanserlerinde 5 yıllık sağkalım oranının düşük (%14) olması erken teşhis ve tedavinin önemini göstermektedir. Gerçekten de erken evrelerde tesbit edilen akciğer kanseri tedavi edildiğinde bu oran yaklaşık % 60'lara çıkmaktadır (1). İleri evrelerde özellikle invazyon, nüks ve uzak

metastazlar nedeniyle sağkalım oranları ciddi olarak düşmektedir. Ayrıca tedaviyi takiben uzun süre gözlenen kanserli olgularda, ikinci bir primer kanser görülme olasılığı normal popülasyondakinden anlamlı olarak daha yüksektir ve böyle olgularda ikinci primer tümör çoğunlukla ilk tümörün nüksü veya metastazı olarak yorumlanabilmektedir. Oysa ki, bu olgularda ikinci bir primer tümör olasılığı düşünülerek, bu tümörlere yönelik uygun tedavi ile sağkalım oranlarının biraz daha artırılabilirliği gerçeği akılda tutulmalıdır.

Yazışma adresi: Dr.Olgun Kadir Arıbaş, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, 42080 Meram-Konya

Genel Tıp Derg 2001;11(3)

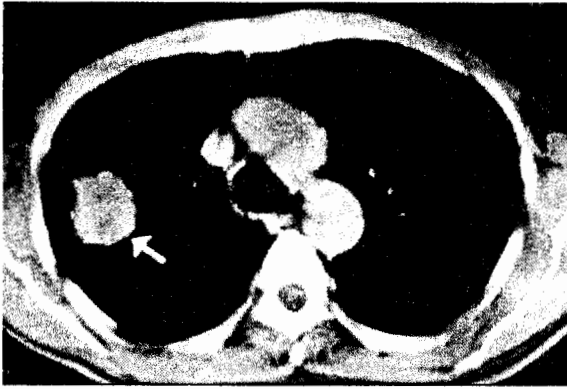
Multipl primer tümörler-Arıbaş ve ark

Olgu sunumu

Bu makalede, eşzamanlı olarak farklı organlarda ikinci bir primer tümör saptanan ve ender histopatolojik kombinasyon gösteren iki olgu sunulmuştur.

Olgu 1:

AA, 59 yaşında erkek hasta, geçirdiği gripal infeksiyonun uzaması nedeniyle çekilen akciğer radyografisinde farkedilen lezyon üzerine servisimize yatırıldı. Fizik muayenede, sağ gluteal dış kadranda ciltaltında, son 6 aydır biraz büyüdüğü söylenen, yaklaşık 3 cm çapında ağrısız, elastik kıvamda kitle dışında diğer sistemlerde patolojik bulgu saptanmadı. Olgunun laboratuvar incelemesi de normaldi. PA akciğer grafisinde, sağ üst zonda yaklaşık 3 cm çaplı düzensiz kenarlı gölge koyuluğu izleniyordu. Toraks BT'de, mediastende patolojik boyutta lenfadenopatinin görülmedi, ancak sağ üst lob periferinde subplevral lokalizasyonda 3x4cm ebadlarında, plevral çekinti oluşturan kitle lezyonu mevcuttu (Şekil 1).



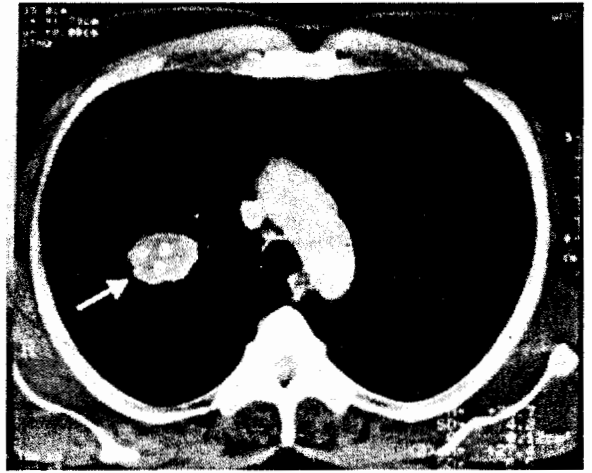
Şekil 1. Olgu 1'e ait sağ akciğer üst lob posterior segmentte lokalize, düzensiz kenarlı lezyonu gösteren toraks BT kesiti

Sağ torakotomide üst lob posterior segmentte 4x3x2 cm ebadlarında düzensiz kenarlı, gri renkli solid kitle görüldü. Üst lobektomi ve mediastinal küraj uygulandı. Aynı seansda torakotominin kapatılmasını takiben, sağ glutea dış kadranda yaklaşık 5x4x3 cm ebadlarındaki cilt altındaki kitle de total rezek edildi. Histopatolojik değerlendirmede; akciğerdeki lezyonun orta derecede diferansiye adenokarsinom ve gluteadan çıkartılan kitlenin ise mikroid liposarkom olduğu belirlendi. Hiler ve mediastinal lenf nodları

ise tümör negatif idi. Postoperatif komplikasyon görülmedi. Stage 1B (T2N0M0) pulmoner adenokarsinom ve gluteal mikroid liposarkomun senkron görüldüğü multipl primer tümörlü olgumuz, 20 aydır sağlıklı ve tümörsüz olarak halen yaşamını sürdürmektedir.

Olgu 2:

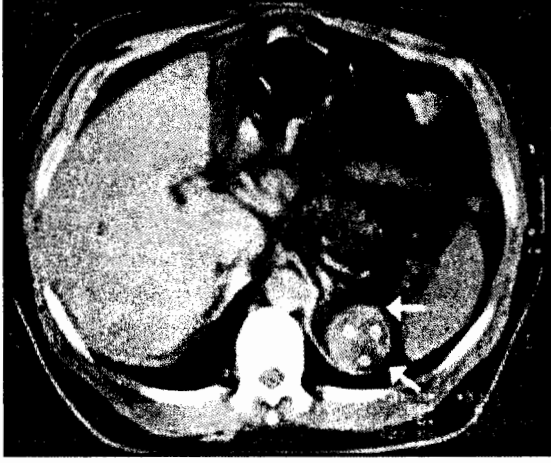
TÖ, 50 yaşında erkek hasta, 15 gün önce geçirdiği bir travma nedeniyle başvurduğu hastanede yapılan rutin incelemelerde, radyografisinde farkedilen lezyon üzerine servisimize yatırıldı. Fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmayan olgunun laboratuvar incelemesi de normaldi. PA akciğer grafisinde, sağ üst zonda yaklaşık 4 cm çaplı düzensiz kenarlı gölge koyuluğu vardı. Toraks BT'de ise sağ akciğer üst lob posterior segmentte 4x3 cm ebadında lobüle, solid kitle lezyonu görülmekteydi (Şekil 2).



Şekil 2. Olgu 2'ye ait sağ akciğer üst lob posterior segmentte lokalize, düzensiz kenarlı lezyonun görüldüğü toraks BT kesiti

Metastaz taraması amacıyla yapılan abdominal BT'de sol böbrek normalden büyük olup üst kutupta yaklaşık 4 cm çaplı mikst dansiteli, düzgün kenarlı kitle lezyonu farkedildi (Şekil 3). Diğer sistem taramaları normal olup bronkoskopisinde patoloji yoktu ve bronş lavajı ile idrar sitolojisi de normaldi. Hastaya sağ torakotomi ve üst lobektomi yapıldı. Histopatolojisi küçük hücreli kanser olarak değerlendirildi. Postoperatif komplikasyon gelişmeyen hastaya yaklaşık 2 ay sonra sol radikal nefrektomi uygulandı. Histopatolojisi hipernefroma olarak değerlendirildi. İkinci operasyon sonrası ayda bir Carboplatin iv 250 mg ve Etoposid cap. (175

mg/gün) olmak üzere toplam 6 kür kemoterapi ile bunu takiben profilaktik kranyal radyoterapi uygulandı. Toraksa sınırlı küçük hücreli akciğer kanseri ve hipernefromanın senkron görüldüğü multipl tümörlü bu olgumuzun takibinin 16. ayında akciğer, beyin ve diğer böbrekte de metastazlar saptandı.



Şekil 3. Olgu 2'ye ait sol böbrek üst polde yaklaşık 4 cm çaplı mikst dansiteli düzgün kenarlı solit kitleyi gösteren abdominal BT kesiti.

Tartışma

Farklı histolojik karakterlerde ve farklı lokalizasyonlardaki malign lezyonları tanımlayan multipl primer tümörler, bütün kanserli hastaların % 2.1- 8.2'sinde görülür (2-4) (Tablo 1).

Tablo 1. Literatürden seçilmiş geniş olgu serilerinde tüm kanserli olgularda saptanan multipl primer tümörler

Araştırmacı	Takip süresi (Yıl)	Kanserli olgu sayısı	Multipl primer tümör (%)
Flannery JT ve ark. (4)	1935-82 (47 yıl)	253.536	20.834 (8.2)
Teppo L ve ark. (2)	1953-79 (26 yıl)	279.745	5.871 (2.1)
Sankila R ve ark. (3)	1953-91 (38 yıl)	470.000	19.800 (4.2)
Toplam		1.003.281	46.505 (4.8)

Klinik olarak % 20'si senkron (ilk primer tümörden 2-3 ay içinde saptanan), % 80'i metakron (ilk tanıdan yaklaşık 1-2 yıl sonra saptanan) (4). Sadece primer akciğer tümörlü olgular dikkate alındığında ikinci bir primer tümör görülme sıklığı % 4.3-33.9 olarak bildirilmiştir (5-7). Shields ve ark. (8) opere edilip 10 yılın üzerinde sağkalıma erişmiş 257 primer

akciğer kanserli olguların 51'inde multipl primer tümör saptamışlar ve bunların da yarısının (25 olgu) sadece akciğer lokalizasyonlu olduklarını bildirmişlerdir. Opere edilmiş akciğer kanserli olgularda ikinci bir primer kanser insidansı 0.010-0.022/hasta/yıl ve ikinci primer kanser tedavisinden sonra üçüncü primer kanser insidansı daha da yüksek (0.11/hasta/yıl) bildirilmiştir (8-10). Bu bulgular, tedavi edilip uzun süre yaşayan akciğer kanserli olgularda tekrar başka bir kanser görülmesinin hem diğer sistemlere hem de sigara içmeyen normal popülasyona (0.00027/hasta/yıl) kıyasla (1) çok daha yüksek oranda olduğunu göstermektedir. Multipl primer akciğer tümörleri arasında küçük hücreli kanser insidansı 0.06/hasta/yıl, küçük hücreli dışı kanser insidansı da 0.02/hasta/yıl olarak bildirilmiştir (11).

Ancak klinikte asıl sorun; rastlanan multipl lezyonların rekürens veya metastaza mı yoksa bir başka primer tümöre mi ait olduğunun ayırımıdır. Kesin kriter, tartışmasız ikinci lezyon ve/veya lezyonların farklı histolojik karakterlerinin gösterilmesidir. Bu ayırımı yapabilmek bazen klinikopatolojik olarak gerçekten zor olabilir. Auerbach ve ark. (12), akciğer kanserinden ölen 255 olgunun trakeobronşial ağacın seri kesitlerinde gözden kaçan 37 multipl primer tümör (% 14.5) ve kalan 218 olgunun 210'unda da in situ karsinom tanımlamışlardır. Ayrıca Miller ve ark. (13) da rezeksiyon yapılan 62 olgunun titiz olarak incelenen histopatolojik piyeslerinde % 19 oranında ikinci bir primer tümörün bulunduğunu belirlemişlerdir. Dolayısıyla klinik olarak saptanan multipl primer tümör sıklığının bildirilenden daha da yüksek olduğu düşünülmelidir.

Takip süresinin uzunluğu ile doğru orantılı artan multipl primer tümörlü olgularda ikinci primer tümör riski yaşlılarda daha az iken 50 yaşın altında relatif risk % 70 artmakta ve 20 yaşın altında tedaviyi takibeden ilk 10 yılda relatif risk 0.94 iken 30 yılda 1.13 gibi anlamlı derecede yüksek olmaktadır (3,14). Cinsiyet dikkate alındığında ise tedaviyi takiben ikinci primer kanser gelişimi; ilk 20 yıl için kadınlarda % 41, erkeklerde % 18 artarken 20 yıldan sonraki dönemlerde artış kadınlarda % 51, erkeklerde % 45'dir (15). Ayrıca primer kanser tedavisine eklenen kemo ve/veya radyoterapinin de özellikle hematopoetik sistem başta olmak üzere ikinci kanser

gelişimini artırdığı bildirilmektedir (16,17).

Akciğer kanserlerinde ikinci primer kanser gelişiminde histopatolojik tip çoğunlukla ilkiyle aynıdır. En sık kombinasyonlar ise sırasıyla yassı/yassı hücreli, yassı/küçük hücreli, yassı/adenokanser şeklindedir (18). Özellikle ilkiyle aynı histolojik yapı gösteren multipl primer tümörlerin rekürrens veya metastazdan ayırılmasında, DNA fenotip tayini yararlıdır.

Olgularımızdaki gibi ikinci bir kanserin farklı organlarda görülme oranı % 23'dür (17). Farklı organlardaki en sık kombinasyonlar ise larinks/akciğer, dudak/larinks, deri/larinks-akciğer, meme/over-endometrium olarak bildirilmektedir (5). En sık ikinci kanserin gözleendiği organlar arasında larinks % 30-46, akciğer % 39.5 ile kadınlarda meme % 61 ile başta gelmektedir (5). Bizim olgularımız biri ciltaltı (sarkom)/akciğer (adenokarsinom) diğeri böbrek (hipernefroma)/akciğer (küçük hücreli kanser) kombinasyonlarında idi.

Literatürde sarkom/karsinom kombinasyonu ender de olsa vardır (19,20). Yıllık insidansı 12/1000 olan, çoklukla ekstremite derin yumuşak dokusunda ve retroperitoneal bölgede lokalize olduğu bildirilen liposarkomların yarısından çoğu miksoid karakterlidir. Olguların sadece 1/6'sı ciltaltı lokalizasyon gösterir. Cerrahi rezeksiyonla 5 yıllık metastazsız sağkalım oranı da % 69'dur (21). Ancak sarkom/ karsinom kombinasyonlu olgularda prognozun kötü olduğu bildirilmiştir (19). Ubayama ve ark. (19) rapor ettikleri 9 olgudan sadece 1'inde olgumuzdaki gibi gluteal liposarkom ve akciğer karsinom birlikteliği bildirmişlerdir. Wassberg ve ark. (22) cilt kanseri tanısı koydukları 25,947 hastanın 5706'sında ikinci primer kanser geliştiğini ve bu ikinci kanserin tekrar ciltte görülmesi olasılığının 15 kat, vulva, vajina-serviksde görülmesi olasılığının 2 kat, gastrointestinal ve respiratuvar sistemlerde görülmesi olasılığının ise 1.5 kat daha fazla arttığını rapor etmişlerdir.

Kayama ve ark. (23) tüm kanserli olgularının % 0.9'unda multipl primer tümör saptamış; ürolojik kökenli tümörü olan olguların ise % 9'unda ikinci bir primer kanser bildirmiştir. Balat ve ark (24) senkronize multipl primer tümörlerin genitoüriner ve gastrointestinal sistemlerde en sık olduğunu belirtmişlerdir. Bunun yanı sıra Olsen (5) akciğer ve

larinks kanserlerinde ikinci primer kanserin özellikle oral kavite, mesane ve böbreklerde sıklıkla görüldüğünü bildirmektedir. Sato ve ark. (25) da olgumuzdaki gibi renal kanserle senkronize küçük hücreli akciğer kanseri kombinasyonu bildirmiş ve olgunun 4 yıldır tümörsüz yaşadığını belirtmiştir. Bizim olgumuzda ise takibinin 16. ayında yaygın metastazlar ortaya çıktı.

Multipl primer tümörlerde seçilecek tedavi; uygunsa cerrahi olmalıdır. Hatta kemoterapi kontrolündeki küçük hücreli kanserli olgularda gelişen ikinci primer tümör epidermoid kansere bile daha uzun sağkalım açısından cerrahinin önemi vurgulanmaktadır (11). Cerrahinin sağkalım süresini olumsuz etkileyeceği düşüncesinin tersine, Utsumi ve ark. (26) opere edilmiş akciğer kanserinden sonra ikinci bir kanser gelişen ve tekrar opere edilen olgularda 5 yıllık sağkalımı % 37.9 bulmuştur. Bu oran ikinci kanser gelişmeyen olguların 5 yıllık sağkalım oranıyla (% 43.3) kıyasladığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak Angeletti ve ark. (27) senkron multipl primer tümörlerde metakrona kıyasla daha kötü prognoz bildirmiştir. Saito ve ark. (10), ikinci kanser saptanan olgular soliterse % 90, multipl ise % 59 oranında 5 yıllık sağkalım saptamıştır. Bizim senkron multipl primer tümörlü olgularımızdan biri 20 aydır tümörsüz ve sağlıklı iken diğeri olgumuz adjuvan kemoterapiye rağmen 16. ayında yaygın akciğer, beyin ve böbrek metastazları ile yaşamını sürdürmektedirler.

Sonuç olarak; kanser tedavisi yapılmış olgularda, multipl primer tümör olasılığı yüksek olduğu için bu olguların 5 yıldan daha uzun süreyle takip edilmesi yararlı olacaktır. Malignite nedeniyle tedavi edilecek veya edilmiş olgularda aynı veya farklı organlarda ikinci bir tümöre rastlandığında, ayırıcı tanıda nüks veya metastaz olasılığı yanısıra ikinci bir primer tümör olasılığı da akılda tutulmalıdır. Bu sayede, yapılacak uygun tedavi ile sağkalım sürelerini daha da uzatmak mümkün olabilecektir.

Kaynaklar

1. Sabiston DC Jr. Neoplasms of the lung In: Sabiston DC Jr, Spencer FC, editors. Surgery of the Chest. Vol.1. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co.;1990:p.554-77.
2. Teppo L, Pukkala E, Saxén E. Multiple cancer- an epidemiologic exercise in Finland. J Natl Cancer Inst 1985;75:2,207-17.
3. Sankila R, Pukkala E, Teppo L. Risk of subsequent malignant

- neoplasms among 470.000 cancer patients in Finland, 1953-91. *Int J Cancer* 1995;60:4. 464-70.
4. Flannery JT, Boice JD Jr, Devesa SS, Kleinerman RA, Curtis RE, Fraumeni JF Jr. Cancer registration in Connecticut and the study of multiple primary cancers, 1935-82. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985;68:13-24.
 5. Olsen JH. Second cancer following cancer of the respiratory system in Denmark, 1943-80. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985;68:309-24.
 6. Verhagen AF, Tavilla G, van de Wal HJ, Cox AL, Lacquet LK. Multiple primary lung cancers. *Thorac Cardiovasc Surg* 1994;42:140-4.
 7. Razzuk MA, Pockey M, Urschel HC, Paulson DL. Dual primary bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1975;17:425-33.
 8. Shields TW, Humphrey EW, Higgins GA, Keehn RJ. Long-term survivors after resection of lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;76:439-42.
 9. Pairolero PC, Williams DE, Bergstralk EJ, Piehlor JM, Bernatz PE, Payne WS. Postsurgical stage I bronchogenic carcinoma: Morbid implications of recurrent disease. *Ann Thorac Surg* 1984;38:331-8.
 10. Saito Y, Sato M, Sagawa M, Kanma K, Takahashi S, Usuda K, et al. Multicentricity in resected occult bronchogenic squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1994;57:5:1200-5.
 11. Johnson BE. Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:18:1335-45.
 12. Auerbach O, Stout AP, Hammond EC, Garfinkel L. Multiple primary bronchial carcinoma. *Cancer* 1967;5:699-705.
 13. Miller RR, Nelens B, Evans KG. Glandular neoplasia of the lung. A proposed analogy to colonic tumors. *Cancer* 1988;61:1009.
 14. Tsukuma H, Fujimoto I, Hanai A, Hiyama T, Kitagawa T, Kinoshita N. Incidence of second primary cancers in Oseka residents, Japan, with special reference to cumulative and relative risks. *Jpn J Cancer Res* 1994;85:4:339-45.
 15. Curtis RE, Boice JD Jr, Kleinerman RA, Flannery JT, Fraumeni JF Jr. Summary: Multiple primary cancers in Connecticut, 1935-82. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985;68:219-42.
 16. Storm HH, Jensen OM, Ewertz M, Lynge E, Olsen JH, Schau G, et al. Multiple primary cancers in Denmark, 1943-80. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985;68:411-30.
 17. Boice JD Jr, Curtis RE, Kleinerman RA, Flannery JJ, Fraumeni JF Jr. Multiple primary cancers in Connecticut, 1935-82. *Yale J Biol Med* 1986;59:5:533-45.
 18. Fraser RG, Peter Paré JA, Paré PD, Fraser RS, Genereux GP. Neoplastic disease of the lungs In: Fraser RG, editors. *Diagnosis of Diseases of the Chest*. Vol 2, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1989. p.1474.
 19. Ubayama Y, Gotoh M, Yamawaki S, Isu K, Imamura A, Miyakawa A, et al. Four case reports of sarcoma combined with carcinoma. *Gan No Rinsho* 1984;30:7:827-33.
 20. Dei Tos AP, Mentzel T, Fletcher CD. Primary liposarcoma of the skin: a rare neoplasm with unusual high grade features. *Am J Dermatopathol* 1998;20:4:332-8.
 21. Gustafson P, Rydholm A, Willén H, Baldetorp B, Fernö M, Akerman M. Liposarcoma: A population-based epidemiologic and prognostic study of features of 43 patients, including tumor DNA content. *Int J Cancer* 1993;55:4:541-6.
 22. Wassberg C, Thörn M, Yuen J, Ringborg U, Hakulinen T. Second primary cancers in patients with squamous cell carcinoma of the skin: A population-based study in Sweden. *Int J Cancer* 1999;80:4:511-5.
 23. Kayama K, Furukawa Y, Tanaka H. Multiple primary malignant neoplasms in urologic patients. *Scand J Urol Nephrol* 1995;29:4:483-90.
 24. Balat O, Kudelka AP, Ro JY, Edwards CL, Balbay D, Dinney C, et al. Two synchronous primary tumors of the ovary and kidney: A case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 1996;17:4:257-9.
 25. Sato K, Horiuchi M, Yo R, Nakarai I. A long survival case of small cell lung cancer synchronized with renal cancer. *Kyobu Geka* 1991;44:3:251-3.
 26. Utsumi T, Fujii Y, Takeda S, Minami M, Yoon HE, Okumura M, et al. Clinical study an lung cancer as a second primary cancer. *Surg Today* 1998;28:5:487-91.
 27. Angeletti CA, Mussi A, Janni A, Lucchi M, Ribechini A, Chella A, et al. Second primary lung cancer and relapse: treatment and follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9:11:607-11.