

MEME KARSİNOMLU OLGULARDA GÖRÜLEN İKİNCİ PRİMER KARSİNOMLAR: ALTI OLGU SUNUMU⁺

Esra ÖZKARA*
Banu LEBE*
Tülay CANDAN*

Son yıllarda kanser tedavisinde cerrahi yöntemlere ek olarak kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavi yöntemlerinin de yaygın olarak kullanılmasıyla, hastaların sağkalım süreleri ve yaşam kaliteleri artmıştır. Ancak hastaların hem yaşam sürelerinin artması, hem de bu adjuvan tedavilerin yan etkileri nedeniyle ikinci bir malignite gelişme riski de artmaktadır. Böyle bir risk faktörü oldukça düşük olmakla birlikte bir primer neoplazinin ardından gelişen ikinci maligniteler bildirilmektedir. Meme karsinomları da bildirilen olgular arasında yer almaktadır. Ayrıca ikinci bir malignansinin gelişiminde genetik faktörler de rol oynayabilmektedir. Burada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış 1073 meme karsinomunun altısında gelişen ikinci primer tümörler sunulmaktadır. Bu olgular meme karsinomu yanında ikinci primer olarak gözlenen iki kolon karsinomu, bir nazofarinks karsinomu, bir tiroid karsinomu, bir endometrium karsinomu ve bir serviks insitu karsinomudur. Bu tür olguların seyrek görülmesi nedeniyle ilginç bulunarak burada sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Meme Karsinomu , İkinci Primer Karsinomlar.

Second Primary Tumors In Patients With Breast Carcinoma: Report Of Six Cases

In the cancer therapy, the patient's survival and life quality have been increased with the use of chemotherapy and radiotherapy in addition to surgical therapy in the last years. On the other hand, because of either increased patient's survival or side effect of adjuvant therapy, the risk of the development of second primary tumors have been increased. Although the risk of this condition is to be pretty low, the second primary tumors after the other primary tumors have been reported including the breast carcinoma. In addition, genetic factors may be playing a role in development of the tumor. In this study, six cases of breast carcinoma with second primary carcinoma, among of 1073 breast carcinoma, that diagnosed at our department are presented. This second primary tumors were colon carcinoma in two cases, nasopharynx carcinoma in one case, thyroid carcinoma in one case, endometrium carcinoma in one case and cervical in situ carcinoma in one case. In this study, six cases of second primary tumor with breast carcinoma which were found to be interesting because of its rarity were presented.

Key words: Breast Carcinoma, Second Primary Tumor.

* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı
İZMİR

Yazışma Adresi:
Uzm. Dr. Esra Özkara
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp
Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı, 35340,
İnciraltı/ İZMİR.
Tel: 0 232 259 5959-3440
Fax: 0 232 277 7274

⁺ Çalışma 7-8 Nisan 2000 İzmir'de yapılan V. Ege Onkoloji Günleri, Meme Kanseri Sempozyumunda poster olarak sunulmuştur.

Günümüzde kanserli hastaların etkin tedavisi, yaşam sürelerinin uzatılması ve yaşam kalitelerinin iyileştirilmesi için birçok araştırma yapılmaktadır. Bulunan yeni kemoterapötik ilaçlar ve radyoterapi sayesinde hastaların yaşam süreleri uzamaktadır. Ancak hastaların hem yaşam sürelerinin uzaması hem de uygulanan adjuvan tedavileri tümörojenik etkileri nedeniyle ikinci bir malignite gelişme riski artmaktadır. Bu tümörler arasındaki potansiyel etki ve ilişki ise açık değildir.¹⁻³

Değişik neoplazilerden sonra ikinci bir neoplazi gelişme riski oldukça düşüktür. Bir çalışmada multipl myelomlu (MM) hastalarda ikinci bir solid tümör gelişme riski %6,2 olarak saptanmıştır.⁴ Yine tiroid ve meme karsinomu birliktelikleri^{1, 2}; kemoterapi ile sağaltılan kemik sarkomlarından sonra gelişen ikincil tümörler³; kutanöz malign melanomlardan sonra görülen deri, mesane, meme, prostat ve akciğer karsinomları ve lenfomalar⁵; tamoksifen ile tedavi edilen meme karsinomlu bir olguda gelişen endometrium karsinomu⁶; HPV-16 (+) servikal intraepitelyal neoplazi³ ve meme karsinomu birliktelikleri⁷; konservatif tedavi yapılan meme karsinomlu olgularda meme anjiosarkom gelişimi de⁸ bildirilmektedir.

OLGULAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1991-2000 yılları arasında tanı almış 1073 adet primer meme karsinomu olgusundan altısında tanıdan önce ya da sonra gelişen ikinci primer tümörler burada sunulmaktadır. Bu olgular kısaca şöyle özetlenebilir :

Olgu 1: 63 yaşında bayan hasta; yedi yıl önce rektum orta derece diferansiye adenokarsinom nedeniyle cerrahi olarak tedavi edilmiştir. Bu tanıdan altı yıl sonra ise sol meme üst dış kadranda kitle nedeniyle eksizyon uygulanmış ve invaziv duktal karsinom derece 1 olarak tanı almıştır. Tümörde östrojen ve progesteron reseptörleri pozitif olarak saptanmıştır.

Olgu 2: 59 yaşında bayan hastaya sekiz yıl önce sol meme üst dış kadranda kitle nedeniyle modifiye radikal mastektomi uygulanmış ve invaziv duktal karsinom tanısı olarak radyoterapi ile tedavi edilmiştir. Hastada bundan 6 yıl sonra nazofarinkste skuamöz hücreli karsinom

saptanmıştır. Aynı yıl insizyon hattında ciltte lokal invaziv duktal karsinom nüksü görülmüştür.

Olgu 3: 52 yaşında bayan hastada bir yıl önce sağ meme üst dış kadranda duktal karsinoma insitu (kribriform, mikropapiller, nekrozlu- nekrozsuz, solid; derece iki) saptanmıştır (Resim 1). Tümörde östrojen ve progesteron reseptörleri pozitifdir. Aynı hastada birkaç ay sonra serviks punch biopsisi materyalinde karsinoma insitu saptanmıştır (Resim. 2).

Olgu 4: 59 yaşında bayan hasta; dört yıl önce sağ meme üst iç kadranda üst dış kadranda bileşkesinde invaziv duktal karsinom (derece 3) nedeniyle opere edilmiştir. Östrojen reseptörü pozitif olan hasta tamoksifen tedavisi almıştır. Bundan iki yıl sonra ise endometriumunda skuamöz diferansiye gösteren endometrium karsinomu saptanmıştır.

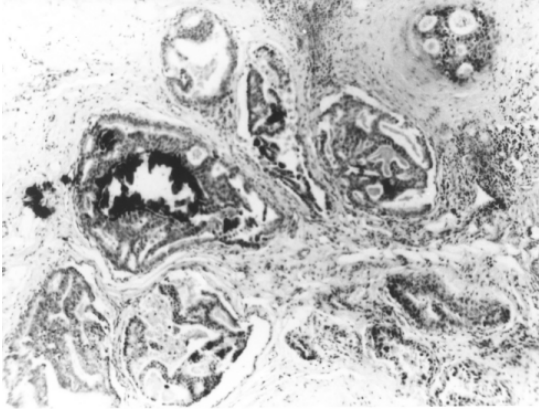
Olgu 5: 64 yaşında bayan hasta, iki yıl önce sağ meme üst iç kadranda yer alan kitle nedeniyle opere olmuş ve invaziv duktal karsinom tanısı almıştır (Resim. 3). Operasyondan iki yıl sonra ise kolonda tümöral lezyon saptanan hastaya uygulanan kolektomide orta derece diferansiye adenokarsinom (evre B2 -Modifiye Astler Collier) tanısı konmuştur (Resim. 4).

Olgu 6: 10 yıldır meme karsinomu öyküsü olan ve kızında da meme karsinomu olan 60 yaşında bayan hastada, ilk tanıdan iki yıl sonra akciğerde mikro metastazlar saptanmıştır. Hastada ilk tanıdan dokuz yıl sonra tiroidde papiller karsinomun folliküler varyantı görülmüştür.

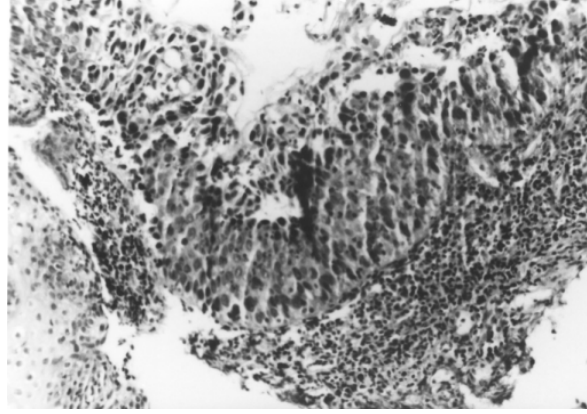
TARTIŞMA

Gerek primer tümöre yapılan kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) gibi adjuvan tedaviler sonrasında, gerekse bu etkenler olmaksızın, bazı hastalarda ikinci bir primer neoplazi gelişebilmektedir. Böyle bir neoplazinin gelişebilme riski aslında oldukça düşüktür. Multipl myelomlu (MM) hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada 200 MM'lu hastanın 13'ünde daha sonra solid bir neoplazm saptanmıştır. Bu malignitelerin % 6,2 sıklıkta geliştiği ve özellikle ileri yaş ve ileri evre MM ile ilişkisi olduğu belirtilmiştir. Ancak MM ile diğer tümörler ara-

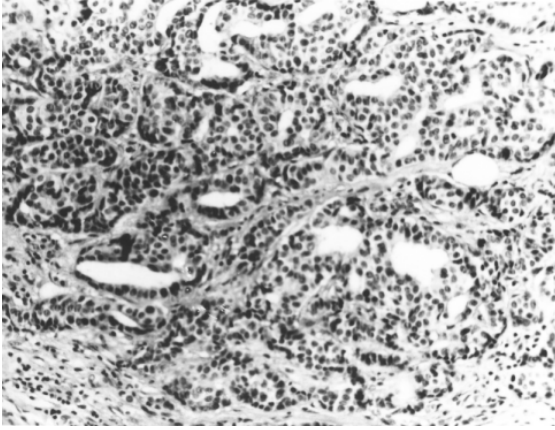
Meme Karsinomlu Olgularda Görülen İkinci Primer Karsinomlar: Altı Olgu Sunumu



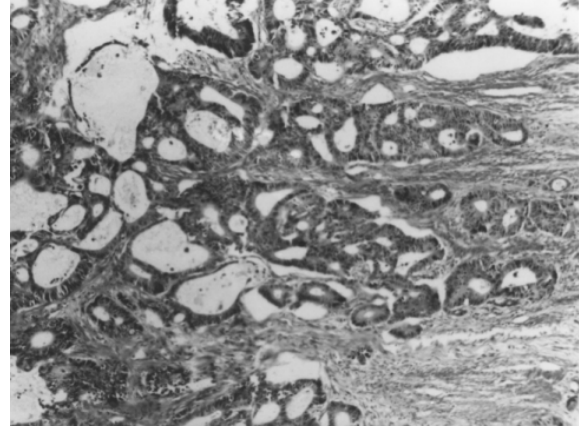
Resim 1. Olgu 3' e ait memede intraduktal karsinom odağı (H&E, X40).



Resim 2. Olgu 3'e ait serviks punch biyopsi materyelinde carcinoma in situ (H&E, X100)



Resim 3. Olgu 5' e ait memede invaziv duktal karsinom odağı (H&E, X100).



Resim 4. Olgu 5'e ait kolon adenokarsinom alanları (H&E, X40).

sında etyopatogenetik bir ilişki bulunamamıştır.⁴

Değişik birkaç çalışma da malign melanomlu hastalarda aynı anda veya daha sonra başka bir tümör gelişim riski % 1,5-20 arasında bildirilmektedir. Bhatia ve ark.⁵ yaptıkları bir çalışmada yalnızca cerrahi eksizyon ile tedavi edilen 585 malign melanom olgusunun 37'sinde ikinci bir primer (deri, mesane, meme, akciğer, serviks, prostat karsinomu ve lenfoma) geliştiğini saptamışlardır. Araştırmacılar malign melanomlu bir hastada daha sonra yeni bir malign melanom ve mesane tümörü gelişme riskinin normal popülasyona göre daha yüksek olduğunu, ancak bu risk artışının etyolojisinin saptanması için daha geniş serilerle çalışmak gerektiğini bildirmişlerdir .

Tiroid ve meme karsinomu arasında da bir ilişki

bildirilmektedir. Yapılan bir araştırmada 18.931 meme karsinomlu hastanın 11'inde, tanıdan sonraki iki yıl içinde tiroid karsinomu gelişmiştir. Ayrıca 1013 tiroid karsinomlu hastanın 24'ünde, iki yıl içinde meme karsinomu gelişmiştir. Buna göre tiroid karsinomlu hastalarda meme karsinomu gelişme riski daha yüksek olarak bulunmuştur. Bunlar arasındaki potansiyel ilişki ise açıklanamamıştır.¹ Bizim olgularımızdan birinde de (olgu 6) meme karsinomu tanısından dokuz yıl sonra tiroid papiller karsinomunun foliküler varyantı gelişmiştir.

Ayrıca ikinci bir tümörün olası bir tedavi sonrası gelişebileceğine ilişkin çalışmalar da vardır. Neoadjuvan KT ile tedavi edilen primer kemik tümörleri (518 osteosarkom ve 299 Ewing sarkom olgusu) sonrası dokuz hastada ikinci bir neoplazi gelişmiştir. Bunlar beş lösemi, bir astrositom, bir liposarkom, bir parotis tümörü

ve bir meme karsinomu olguları şeklindedir. Buna göre KT'den sonra lösemi gelişim riski diğerlerine göre daha yüksek bulunmakla birlikte bunun nasıl uyarıldığı konusunda kesin bir yorum yapılamamıştır.³

Meme karsinomundan sonra tamoksifen tedavisi alan bir hastada beş yıl sonra endometrium karsinomu ve aynı anda meme karsinomunun overe metastazı bildirilmiştir.⁶ Bizim olgularımızın biri de (olgu 4) meme karsinomu nedeniyle tamoksifen tedavisi almış ve bundan iki yıl sonra endometrium karsinomu gelişmiştir.

Bir çalışmada, meme karsinomu nedeniyle konservatif cerrahi uygulanan 20.000 hastanın dokuzunda ortalama 74 ay sonra memede anjiosarkom gelişmiştir. Bunun tedavi tarafından uyarılması oldukça tartışmalı olarak yorumlanmıştır.⁸

HPV-16 (+) servikal intraepitelyal neoplazi (CIN-III) olguları ile meme karsinomu birlikteliği bulunan olgular da bildirilmiştir. Bunlarda yapılan moleküler çalışmalarda HPV-16 (+) meme kanserli olguların hepsinde, servikste CIN-III olgularında HPV-16 saptanmıştır. Meme karsinomu servikste lezyondan daha önce gelişen hiçbir olguda ise HPV-16 saptanmamıştır. Buna göre HPV-DNA'sının kan ya da lenfatikler yoluyla diğer başka organlara ulaşabileceği ve burada kanser gelişimini uyarabileceği yorumu araştırmacılar tarafından yapılmıştır.⁷ Bizim olgularımızdan birinde de (olgu 3) memede insitu duktal karsinomdan birkaç ay sonra servikte CIN-III saptanmıştır.

Anabilim Dalımızda tanı alan 6 meme karsinomu olgusunda meme karsinomu tanısından önce ya da sonra ikinci primer tümörler saptanmıştır. Bunlardan biri tamoksifen tedavisi almış ve sonrasında endometrium karsinomu gelişmiştir. Diğerleri ise meme karsinomu nedeniyle cerrahi sonrası RT almış ve bundan altı yıl sonra nazofarinks karsinomu gelişmiştir. Radyasyon, kimyasal ajanlar ve virusler gibi etkenlerin DNA hasarı yaparak bazı büyümeyi uyaran onkogenlerin aktivasyonu, tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ya da apoptozu düzenleyen genlerdeki değişiklikler yoluyla tümör gelişiminde rol oynadığı artık bilinmektedir. Tümör gelişimindeki bu moleküler temel hala çok günceldir ve bir çok araştırmaya konu olmak-

tadır.⁹ Olgularımızın diğer dördünde ise radyoterapi ya da kemoterapi öyküsü bulunmamaktadır. Bu nedenle, gelişen ikinci primer tümörlerin yalnızca tedavi sonrası etkilere bağlı olarak geliştiğini söylemek zordur. Tümör tedavisi ile ikinci tümör gelişiminin uyarılması yanısıra genetik nedenlerle bir tümöre yakalanan kişinin başka tümörlere de yakalanma riski artabilmektedir. Bazı malignansilerin kalıtsal olabileceği ve mendelian yolla geçebileceği kanıtlanmıştır. Örneğin Li Fraumeni Sendromu'nda multipl meme, kolon karsinomları ve sarkomlar görülebilmektedir ve bu sendrom otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır.⁹ Bizim olgularımızdan birinde meme ve kolon karsinomu birlikteliği, diğerinde ise kızında da meme karsinomu öyküsü bulunmaktadır.

Gerek primer tümörden sonra yapılan tedavilerin tümörojenik etkileri, gerek kalıtsal nedenler ve gerekse hastaların yaşam sürelerinin uzamasına bağlı olarak gelişebilen ikinci malignansiler oldukça enderdir. Bu ikinci tümöre yakalanma risklerinin normal popülasyona göre yüksek olup olmadığı henüz tam açık değildir. Ayrıca bir tümörün diğer bir tümörü potansiyalize edip etmediği de tam belirlenememektedir. Bu nedenle hastaların uzun süreli olarak izlenmeleri, geniş hasta serileri ve moleküler-genetik çalışmaların geliştirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Vassilopoulou-Sellin R, Palmer L, Taylor S, Cooksley CS. Incidence of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 696-705.
2. Gress RE, Piantadosi CA, Skubit KM, Hsu TH. Breast carcinoma, thyroid carcinoma, and T3 thyrotoxicosis in a male cretin. *Johns Hopkins Med J* 1977; 140: 317-24.
3. Ferrari C, Bohling T, Benassi MS, Ferraro A, Gamberi G, Bacci G. Secondary tumors in bone sarcoma after treatment with chemotherapy. *Cancer Detect Prev* 1999; 23: 368-74.
4. Todolí Parra JA, Campo Lopez C, Segura Huerta A, Alonso Estelles R, Saro Perez E, Torrego Gimenez A. Association of multiple myeloma and solid neoplasms: analysis of 13 cases. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 725-28.
5. Bhatia S, Estrada-Batres L, Maryon T, Bogue M, Chu D. Second primary tumors in patients with cutaneous malignant melanoma. *Cancer* 1999; 86 (10): 2014-2020.
6. Ishioka S, Sagae S, Kobayashi K, Sugimura M, Nishioka Y, Kudo R. A case simultaneous presence of primary endometrial carcinoma and metastasis of a breast carcinoma to the ovary after 5 years of tamoxifen therapy. *J Obstet Gynaecol Res* 1999; 25:113-7.
7. Hennig EM, Suo Z, Thoresen S, Holm R, Kvinnsland S, Nesland JM. Human papillomavirus 16 in breast cancer of women treated for high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN-III). *Breast Cancer Res Treat* 1999; 53:121-35.
8. Marchal C, Weber B, de Lafontan B, Resbeut M, Mignotte H, du Chatelard PP, Cutuli B, Reme-Saumon M, Broussier-Leroux A. Nine breast angiosarcomas after conservative treatment for breast carcinoma: a survey from French comprehensive Cancer Centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44:113-9.
9. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Pathologic Basis of Disease, sixth ed. Philadelphia: Saunders, 1999; 260-327.