

Multipl Primer Kanselerde Prognostik Faktörlerin İncelenmesi

Kayihan Engin*, Mustafa Ünsal**

ÖZET. 1980-84 yılları arasında Onkoloji ve Nükleer Tıp Merkezine kabul edilen 9.180 yeni kanser olgusunun izlemleri sırasında 76 multipl primer kanser olgusu saptandı. Larynx ve akciğer kanserinin birlikte görülmesi en sık karşılaşılan kombinasyondur (% 21). Daha sonra dudak-larynx (% 6.6), cilt-larynx ve cilt-akciğer (% 5.3), meme-over ve meme-endometrium (% 4) kombinasyonları geliyordu. Larynx kanseri tüm ve erkek olgularda en sık görülen multipl primer kanser komponenti idi (% 46 ve % 61.2). Larynx kanserini akciğer (% 39.5 ve % 55.1) kanseri izliyordu. Kadınlarda ise meme kanseri en sık karşılaşılan kanser komponenti idi (% 63). Onbir olguda iki kanser aynı zamanda gelişmişti. Kalan olgularda ise ara 1 ay ile 30 yıl arasında değişiyordu. Olguların % 62'sinde ara 3 yıldan kısaydı. Sigara içme oranı özellikle erkeklerde ve larynx ve akciğer kanseri olgularında yüksekti. İkinci primer gelişiminden sonra ortalama izlem 1.5 ± 0.2 yıldır. Onyediyedi olgu son izlemede hastaliksiz bulundular (% 22.4). Kadın multipl primer kanser olgularında prognoz daha iyi idi. Yaş ve iki kanser arası süre en önemli prognostik faktörler olarak ortaya çıktılar.

Anahtar Kelimeler .Multipl primer kanser .tedavi .radyoterapi .kemoterapi.

Analysis of Prognostic Factors in Multiple Primary Cancer

SUMMARY. Seventy-six patients with multiple primary cancers have been found among 9.180 cancer patients admitted to the Center of Oncology & Nuclear Medicine, Okmeydanı Hospital, İstanbul, Turkey between 1980 and 1984. The majority of the patients were male. Combination of larynx cancer and lung cancer was the most commonly seen one. It was followed by lip cancer-larynx cancer (6.6 %), skin cancer-larynx cancer and skin cancer-lung cancer (5.3 %), breast cancer-ovary cancer and breast cancer-endometrium cancer (4 %) combinations. Larynx cancer was the most commonly seen multiple primary cancer component in all patients (46 %) and in male patients (61.2 %). It was followed by lung cancer, i.e., 39.5 % in all patients and 55.1 % in male patients. In female patients, breast cancer was a component in 63 % of the cases. In eleven patients, two cancers were diagnosed concurrently. In other cases, the interval between two cancers varied between 1 month and 30 years. The mean interval was 4.1 ± 0.6 years. In 62 % of the cases, the interval between two cancers was shorter than 3 years. Smoking rate was especially high in male patients. Mean follow-up after second primary cancer was 1.5 ± 0.2 years. Seventeen patients were found to be disease free at their last follow-up (22.4 %). The prognosis for female patients with MPC appeared to be better. Age and time interval were the two most important prognostic factors.

Key Words. Multiple primary cancer. treatment. radiotherapy. chemotherapy.

Kanser tedavi yöntemlerindeki gelişmeler sonucu sağkalım süreleri uzamakta ve bir anlamda ikinci primer kanser gelişme riskini arttırmaktadır. İlk olarak Billroth yüzyıl kadar önce aynı olguda birbirinden bağımsız birden fazla kanser geliştiğini gözlemiştir¹. 1932 yılına kadar Warren ve Gates literatürde 1.259 olgu saptadıklarını bildirmişlerdir². Son birkaç onyılıda ise bu sayılar birbirlerini katlar biçimde artış göstermişlerdir. Warren ve arkadaşları aynı olguda gelişen kanser sayılarında da bir artış gözlemiştirler^{2,3}. Bugün Warren ve Gates tarafından 1932'de konulan multipl primer kanser kriterleri

genel olarak pratik ve gerçekçi olarak kabul edilir. Buna göre ikinci primer kanser, gerek yerleşim yeri, gerek histolojik olarak farklı olmalı ve bunun ilk kanserin bir metastazı olmadığından emin olunmalıdır. Moertel ve arkadaşları % 5.1 gibi bir multipl kanser insidansı bildirmişlerdir⁴. Bazı tümörlerdeki çok odaklı olma eğilimi tabloyu iyice karmaşık hale getirmektedir⁵. Bazı araştırmacılar aynı olguda 9 primer kansere kadar bulunabileceğini bildirmişlerdir⁶⁻¹². Son yıllarda yapılan çalışmalarda multipl kanser insidansı % 0.3 ile % 4.3 arasında değişmektedir². Bu yazının amacı 1980-84 yılları arasında saptanan 76 multipl primer kanser olgusunun retrospektif analiz sonuçlarını sunmaktır.

* Dr.; Okmeydanı Hast. Onkoloji ve Nükleer Tıp Mrk. İstanbul

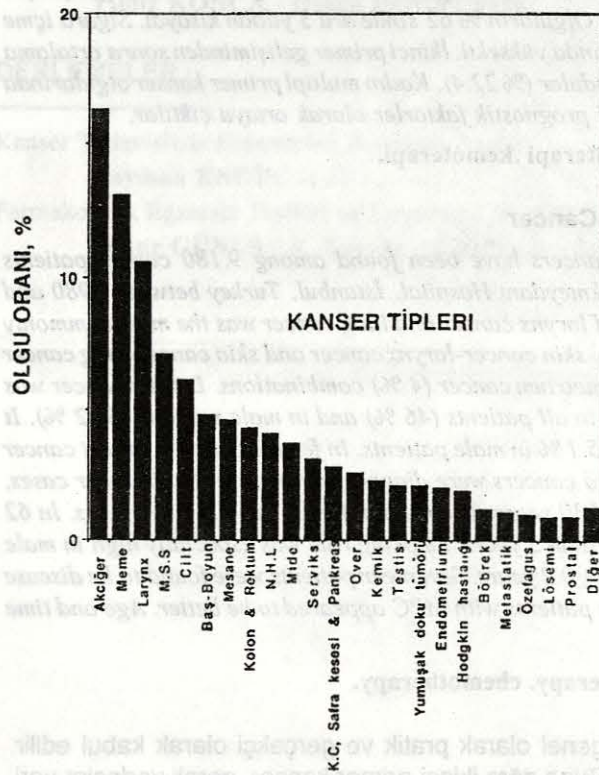
** Dr.; Okmeydanı Hast. Onkoloji ve Nükleer Tıp Mrk.

Geliş Tarihi: 11.1.1993

Kabul Tarihi: 23.4.1993

Gereç ve Yöntem

Okmeydanı Hastanesi Onkoloji ve Nükleer Tıp Merkezi ülkemizdeki önemli kanser merkezlerinden biridir. Ocak 1980 ve Aralık 1984 arasında merkezimize 9.180 yeni kanser olgusu kabul edilmiştir (5.793 erkek, 3.387 kadın). Bu olguların dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir. Bu olgular arasında histopatolojik olarak tanı konmuş 76 multipl kanser olgusu saptanmıştır. Bu olguların kayıtları yaş, cins, tanı zamanı, tümör yerleşimi, histopatoloji, sigara ve alkol alışkanlıkları açısından retrospektif olarak incelendi. Ayrıca izlem dışı kalan olguların son durumları ile ilgili bilgiler hasta aileleri ile temas kurularak elde edilmeye çalışıldı. Moertel tarafından önerilen multipl primer kanser sınıflandırılması⁵;



Şekil: 1

1980-84 yıllarında merkeze kabul edilen tüm olguların yerleşimlerine göre dağılımı

A. Multisentrik orijinli multipl primer malignan tümörler,
 B. Değişik doku ve organlardan kaynaklanan multipl primer malign tümörler,
 C. Multisentrik orijinli ve değişik doku ve organlardan kaynaklanan multipl primer lezyonlar, ve Waren ve Gates² tarafından önerilen kriterler kullanıldı;

A. Herbir tümör belirgin bir malignite tablosu göstermelidir,

B. Herbiri ayrı olmalıdır,
 C. İlk tümörden metastas olabilme olasılığı ortadan kaldırılmalıdır.

Serimizdeki tümörlerin tümü Moertel sınıflamasına göre değişik organlardan kaynaklanan tümörlerdi. Yaş, cinsiyet, iki kanser arasındaki süre gibi olası prognostik faktörler incelendi.

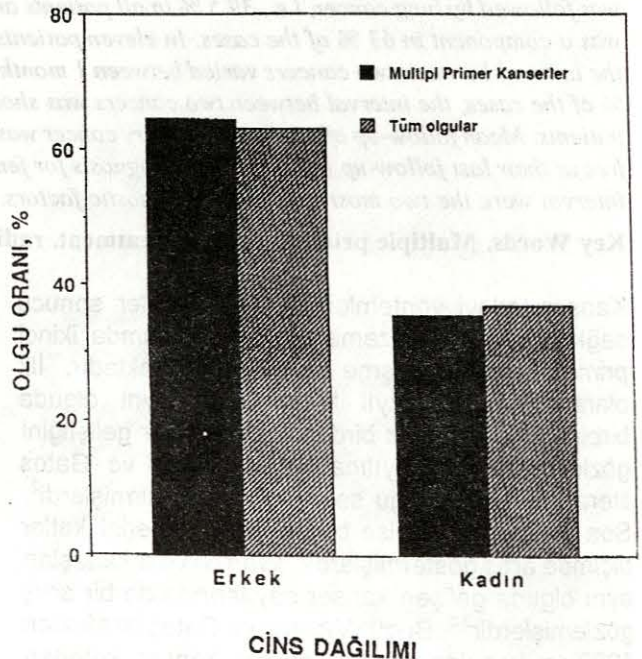
Analiz Yöntemi

Sağkalım süreleri tedavinin tamamlanmasında ölüm yada son izleme kadar geçen süre olarak hesaplandı.

Güvenlik intervalleri ortalamanın standard hatasını belirtir. Ortalamalar arasındaki fark anlamlılıkları t-testi ya da Pearson'un Chi-kare testi kullanılarak belirlenmiştir.

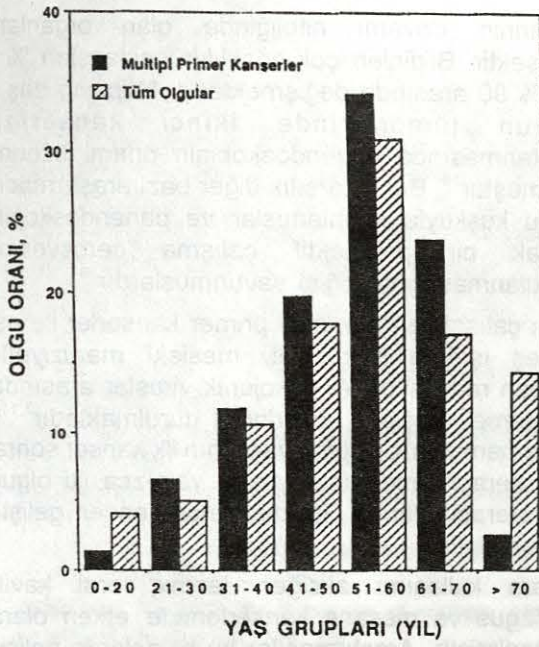
Sonuçlar

1980-84 yılları arasında merkeze kabul edilen 9.180 olgu arasında 76 multipl primer kanser olgusu saptanmıştır. Multipl primer kanser insidansı % 0.83'dür. İlk tanı sırasındaki ortalama yaş ve cinsiyet dağılımları tüm olgulardakine benzerdi. Olguların büyük çoğunluğu her iki grupta da erkek idi (64.5 % ve 63.1 %, bakınız Şekil 2). Yaş dağılımları da Şekil 3'de gösterilmiştir. Multipl primer kanser olgularında büyük çoğunluk 51-70 yaş grubunda idi (% 57.9).



Şekil: 2

Multipl primer kanser olgularının ve tüm olguların cinsiyet dağılımlarının karşılaştırılması



Şekil: 3

Multipl primer kanser olgularının ve tüm olguların yaş dağılımlarının karşılaştırılması

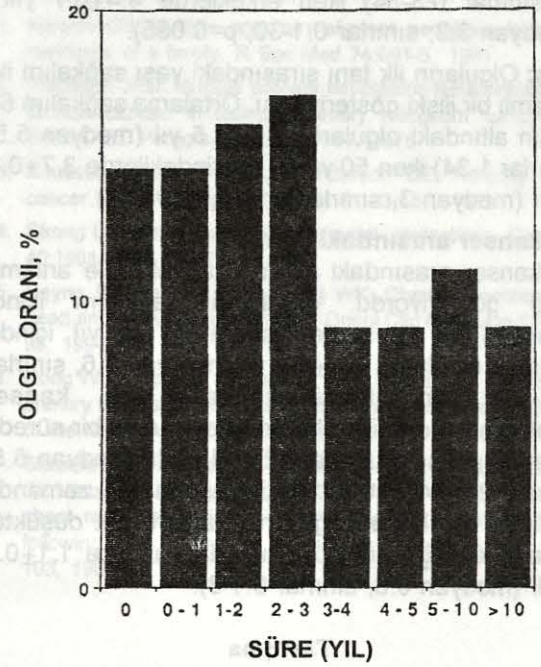
Larynx ve akciğer kanseri kombinasyonu en sık olarak karşımıza çıktı (21 %, Tablo I). Olguların % 31.6'inde solunum-sindirim sistemi tutulmuştu. Larynx-akciğer kanseri kombinasyonunu dudak-larynx kanseri (% 6.6), cilt-larynx kanseri ve cilt-akciğer kanseri (% 5.3), meme-over ve meme-endometrium (% 4) kanseri izliyordu. Jinekolojik kanserler ve meme kanseri tüm multipl primer kanser olgularının % 7.9'unu oluşturmuştu.

Tablo: I- Multipl primer kanser olgularında tümör bölgelerine göre dağılım

Multipl Primerlerde Orijin/Bölge	Olguların Sayısı	%
Larynx-Akciğer	16	21.0
Dudak-Larynx	5	6.6
Cilt-Akciğer	4	5.3
Cilt-Larynx	4	5.3
Meme-Over	3	4.0
Meme-Endometrium	3	4.0
Mesane-Prostat	2	2.6
Mesane-Larynx	2	2.6
Meme-Akciğer	2	2.6
Meme-Cilt	2	2.6
Akciğer-Mesane	2	2.6
Diğer	31	40.8
Larynx-Malign Melanoma	Larynx-Mesane	Larynx-Mide
Cilt-Endometrium	Dudak-Cilt	Larynx-Tonsil
Mide-Akciğer	Meme-Mide	Kemik-Yumuşak doku
Malign Melanoma-Beyin	Akciğer-Özefagus	sarkomu
Cilt-Yumuşak doku sarkomu	Larynx-Çekum	Serviks-Akciğer
Prostat-Malign Melanoma	Göz-Akciğer	Serviks-Lenfoma
Cilt-Böbrek	Meme-Beyin	Endometrium-Larynx
Medulla Spinalis-Over	Akciğer-Testis	Kolon-Endometrium
Meme-Nasofarenks	Dudak-Akciğer	Meme-Malign Melanoma
Lenfoma-Meme	Lenfoma-Over	Larynx-Kolon
Hodgkin hastalığı-Larynx		Rektum-Meme

Larynx kanseri tüm olgularda ve erkeklerde en sıklıkla görülen multipl primer kanser komponenti idi (% 46 ve % 61.2). Larynx kanserini akciğer kanseri izliyordu (% 39.5 ve % 55.1). Kadın olgularda meme kanseri en sık görülen komponent idi (% 63). Kadın olguların % 88.9'unda komponentlerden birisi meme ya da jinekolojik kanserlerdi.

Onbir olguda iki kanser aynı zamanda saptanmışlardı (% 14.5). Diğerlerinde ise interval 1 ay ile 30 yıl arasında değişiyordu (Şekil 4). Ortalama ara 4.1±0.6 yıldır (medyan 3.0 yıl). Olguların % 62'sinde interval 3 yıldan kısaydı.



Şekil: 4

76 multipl primer kanser olgusunda iki kanser arasındaki süreler

İlk primer kanser sonrasında 38 olgu radyoterapi ile tedavi edilmişti (% 50). Radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu 7 olguda (% 9.2) kullanılırken 4 olgu yalnızca kemoterapi (% 5.3) ve 2 olgu yalnızca hormonal tedavi almıştı. Olguların 25'inde ilk kanser sonrasında cerrahi dışında tedavi uygulanmamıştı (% 32.9).

Yaklaşık olarak olguların yarısının ilk kanser sonrasında radyoterapi almış olmalarına karşın radyoterapi alanları içinde gelişen ikinci kanser sayısı ikidir.

Çalışmaya alınan olguların 42'sinin (% 55.3) sigara içtiği saptandı. Sigara içme oranı erkeklerde % 75.5 iken kadınlarda % 18.5 idi. Larynx-akciğer kanseri olgularında oran % 81.2 iken dudak kanserleri de dahil edildiğinde % 83.3'e çıkıyordu. Alkol kullanımı düşüktü (% 5.3) ve bu olguların hepsi erkekti.

İkinci kanser sonrasında 31 olgu radyoterapi ile (% 40.8), 9 olgu kemoterapi ile (% 11.8) tedavi edilirken, 16 olgu radyoterapi cerrahi ile kombine edilmişti (% 21.1). Radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu ise % 9.2 olguda kullanılmıştı.

İkinci kanser sonrası ortalama izlem 1.5 ± 0.2 yıldır (medyan 9 ay, sınırlar 0.1-11 yıl). Onyediyi olgu son izlemede hastaliksız bulundu (% 22.4).

Prognostik Faktörler

Cinsiyet: Kadın olgularda prognoz daha iyi idi. Ortalama sağkalım kadınlarda 7.2 ± 1.4 yıl (medyan 5, sınırlar 0.3-34) iken erkeklerde 4.4 ± 0.7 yıldır (medyan 3.3, sınırlar 0.1-30, $p=0.055$).

Yaş: Olguların ilk tanı sırasındaki yaşı sağkalım ile anlamlı bir ilişki gösteriyordu. Ortalama sağkalım 50 yaşın altındaki olgularda 8.5 ± 1.5 yıl (medyan 5.5, sınırlar 1-34) iken 50 yaşın üzerindekielerde 3.7 ± 0.4 yıldır (medyan 3, sınırlar 0.1-14, $p=0.001$).

İki kanser arasındaki zaman

İki kanser arasındaki zaman sağkalım ile anlamlı ilişki gösteriyordu. Ortalama sağkalım ikinci kanserin ilk kanserden sonra ilk iki yıl içinde geliştiği olgularda 2.0 ± 0.3 yıl (medyan 1.6, sınırlar 0.1-8) iken ikinci kanserin ilk kanser saptanmasından iki yıl ya da daha uzun bir sürede ortaya çıktığı olgularda 8.2 ± 1.1 yıldır (medyan 5.5, sınırlar 2.5-34, $p<0.001$). İki kanserin aynı zamanda geliştiği olgularda sağkalım oranları çok düşüktü. Ortalama sağkalım bu olgularda yalnızca 1.1 ± 0.3 yıldır (medyan 0.8, sınırlar 0.1-3).

Tartışma

Çalışmamızda multipl primer kanser insidansı % 0.83 idi ve diğer raporlarla uygunluk içindeydi^{2,13}.

Multipl primer kanser olgularında yaş ve cins dağılımları genel popülasyona ve diğer bildirilenlere uygundu².

Wilson araştırmasında iki kanser gelişimi arasında geçen sürenin çok değişken olabileceğini vurgulamıştı¹⁴. Serimizde de 11 olguda iki kanser aynı zamanda saptanırken (% 14.5), diğerlerinde bu süre 1 ay ile 30 yıl arasında değişiyordu (Şekil 4). Olguların % 62'sinde bu aranın 2 yıldan az oluşu dikkat çekici idi.

Çalışmamıza alınan olguların hepsinde iki kanser saptanmış olmakla birlikte literatürde bu sayı oldukça değişkendir. Çeşitli çalışmalarda 3,4,5,6 hatta 9 primer kanserin aynı olguda saptandığı bildirilmiştir^{8,10,12,13}.

Epitelyal tümörlerdeki çok odaklı olma eğilimi üzerine oldukça fazla sayıda çalışmalar vardır^{4,5}. Bu eğilim dudaklar, oral kavite, farenks, larynx ve özefagus gibi benzer histolojik yapıya sahip,

birbirinin devamı niteliğinde olan organlarda yüksektir. Bildirilen çok odaklılık insidansları % 20 ile % 90 arasında değişmektedir. Leipzig baş ve boyun tümörlerinde ikinci kanserlerin saptanmasında panendoskopinin önemi üzerinde durmuştur¹⁵. Buna karşılık diğer bazı araştırmacılar bunu kuşkuyla karşılamışlar ve panendoskopinin ancak bir prospektif çalışma çerçevesinde uygulanması gerektiğini savunmuşlardır¹⁶.

Bazı çalışmalarda multipl primer kanserler ile aşırı güneş ışığına maruziyet, mesleki maruziyetler, ionizan radyasyon ve onkogenik viruslar arasındaki muhtemel bağlantı üzerinde durulmaktadır^{7,11,13}. Çalışmamızda, olguların yarısının ilk kanser sonrası radyoterapi almalarına karşın, yalnızca iki olguda radyoterapi alanları içinde ikinci kanser geliştiği gözlenmiştir.

Sigara kullanımı akciğer, larynx, oral kavite, özefagus ve mesane kanserlerinde etken olarak gösterilmiştir. Araştırmacılar bu bölgelerde gelişen multipl primer kanserlerin sıklığına dikkat çekmektedirler¹⁷⁻¹⁹. Wynder ve arkadaşları ilk kanser sonrası sigaraya devam edilmesinin ikinci kanser gelişme riskini arttırdığını göstermişlerdir. Aşırı alkol kullanımı da sigara ile birlikte kanser gelişim riskini arttırmaktadır²⁰.

Bazı raporlarda, multipl primer kanser olgularında ailede kanser anamnezinin önemi üzerinde durulmuştur^{5,10,12,21}. Ayrıca bazı kalıtsal kanser formlarının da multipl primer kanser gelişimi ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir²²⁻²⁴.

Son yıllarda özellikle "chemoprevention" yani önleyici amaçlı kemoterapi önem kazanmaktadır^{25,26}. Hong ve arkadaşları baş ve boyun kanserlerinden sonra gelişebilecek ikinci kanserlerin önlenmesi amacıyla isotretinoin kullanmışlar ve başarılı sonuçlar bildirmişlerdir²⁶.

Son olarak Stalpers ve arkadaşları oral kanserler sonrasında gelişebilecek akciğer kanserlerinin sık göğüs radyogramları alınmasıyla asemptomatik safhada yakalanabileceğini ve bunun sağkalımı arttırabileceğini göstermişlerdir²⁷.

Multipl primer kanserlerde epidemiyolojik ve klinikopatolojik çalışmalar önemli yer tutmaktadırlar. Bu tür çalışmalar yüksek riskli olguların daha iyi saptanmasına ve böylelikle ikinci kanser insidansının azaltılmasına yolaçabilecektir.

Dr. Kayıhan ENGİN

Thomas Jefferson University

Dept. of Radiation Oncology & Nuclear Medicine

Bodine Center for Cancer Treatment

Philadelphia, PA 19107-5097 U.S.A

Tel: 215-955-5953 Fax: 215-955-5331

Kaynaklar

1. Billroth T: Allgemeine chirurgie patologie UHD therapie. Reimer 908, 1989
2. Warren S, Gates O: Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. Am J Cancer 16:1358-414, 1932
3. Warren S, Ehrenreich T: Multiple primary malignant tumors and susceptibility to cancer. Cancer Res 4:554-570, 1944
4. Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH: Multiple primary malignant neoplasms. I. Introduction and presentation of data. Cancer 14:221-230, 1961
5. Moertel CG: Multiple primary malignant neoplasms. Cancer 40:1786-1792, 1977
6. Schoenberg BS: Multiple Primary Malignant Neoplasms. Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1977
7. Ostrowski MJ: Five separate malignancies in one patient all apparently successfully treated. Br Med J 4:736, 1975
8. Jones P: Five separate malignancies in one patient. Br Med J 1:1533, 1976
9. Taylor TV, Torrance B: Behaviour of multiple primary neoplasms. Br Med J 2:1125, 1977
10. Forrest J, Slaney G, Crocker J, Hallan J, Taylor AMR: Multiple malignancy with a familial tendency. Clinical Oncology 357-64, 1981
11. Hartveit F: Multiple malignancies. Br Med J 759-60, 1965
12. Shankar PS: Five cancers in one patient. Post Graduate Medicine 61:281-2, 1977
13. McKeown KC: Multiple primary malignant neoplasms. Eur J Surg Oncol 17:429-446, 1991
14. Wilson EB, Maher HC: Cancer and tuberculosis with some comments on cancer and other diseases. Am J Cancer 16:227-49, 1932
15. Leipzig B, Zellmer JE, Klug D: The role of endoscopy in evaluating patients with head and neck cancer. Arch Otolaryngol 111:589-594, 1985
16. Hordijk GJ, Bruggink T, Ravasz LA: Panendoscopy: A valuable procedure?. Otolaryngol 101:426-8, 1989
17. Castigliano SG: Influence of continued smoking on the incidence of second primary cancers involving mouth, pharynx and larynx. Am J Dent Assoc 77:580-85, 1968
18. Moore C: Cigarette smoking and cancer of the mouht, pharynx and larynx-A continuing study. JAMA 281:553-58, 1971
19. Schottenfeld D, Gantt RC, Wynder EL: The role of alcohol and tobacco in multiple primary cancers of the upper digestive system, larynx and lung-A prospective study. Prev Med 3:277-293, 1974
20. Wynder EL, Mushinski MH, Spivak JC: Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers. Cancer 40:1872-1878, 1977
21. Kenyon GS: Multiple primary malignant neoplasia in three members of a family. R Soc Med 74:601-3, 1981
22. Fraumeni JF Jr: Multiple primary neoplasms-Relationship to familial cancer. In Multiple primary malignant tumors, L Severi, Ed. Perugia, Italy, 177-184, 1975
23. Knudson AG Jr, Strong LC, Anderson DE: Heredity and cancer in man. Prog Med Genet 9:113-157, 1973
24. Strong LC: Genetic and environmental interactions. Cancer 40:1861-1866, 1977
25. Heyne KE, Lippman SM, Hong WK: Chemoprevention in head and neck cancer. Hematol Oncol Clin North Am 5:783-95, 1991
26. Hong WK, Lippman SM, Itri LM, et al: Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous cell carcinoma of the head and neck. New Eng J Med 323:795-801, 1990
27. Stalpers LJ, van Vierzen PB, Brouns JJ, Bruaset I, Manni JJ, Verbeek AL, Ruys JH, van Daal WA: The role of yearly chest radiography in the early detection of lung cancer following oral cancer. Int J Oral Maxillofacial Surg 18:99-103, 1989