



# Mesane Kanserinde Senkron ve Metakron Sekonder Tümörler

## Synchronous and Metachronous Secondary Tumors of Bladder Cancer Patients

Dr. Ayhan Dirim, Dr. Hakan Özkardaş, Dr. Eray Hasırcı

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Kanser tedavisindeki gelişmeler kanserli hastalarda sağ kalımı uzatmaktadır. Ancak bu sağ kalım yararına rağmen gerek kemoterapi/radyoterapi veya kombine tedaviler ve gerekse aynı kanserojen ajana maruziyetin devam etmesi gibi nedenler sekonder kanser gelişimine neden olabilmektedir. Multipl primer tümörler her biri ayrı, her biri malignite özelliği gösteren ve birinin diğerinin metastazı olma olasılığı ekarte edilmiş tümörlerin varlığı şeklinde tanımlanmıştır. Ortaya çıkış zamanına göre senkron ya da metakron tümörler şeklinde değerlendirilmektedir. Senkron tümörler sıklıkla maruz kalınan kanserojen nedeniyle ortaya çıkarken, metakron tümörler genellikle radyoterapi gibi tedaviler sonrasında gelişmektedir. Multipl primer tümörlerin nedeni ve gelişim mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte immün yetmezlik, genetik instabilite, artmış sistemik kemoterapi ve radyoterapi kullanımı, artmış sağ kalım, yaşlılık ve sigara gibi pek çok faktör suçlanmaktadır. Gelişiminde saha kanserleşmesi (field cancerization) ve klonalite (common clonal origin) hipotezleri üzerinde durulmaktadır. Multiple primer kanserler sıklıkla respiratuvar, gastrointestinal ve genitouriner sistemde görülmektedir. Mesanenin değişici epitel karsinomu da senkron ya da metakron multipl tümörler içinde görülebilmektedir. Multipl primer kanserlerinin nasıl tedavi edilmeleri gerektiğine dair halen geniş serili çalışmalar bulunmamaktadır. Primer malign tümörlü hastaların sekonder kanser gelişim riski açısından yakın takipleri çok önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl primer kanser, senkron ve metakron tümörler, sekonder tümör, mesane kanseri

### Summary

The improvements in cancer treatment prolonged survival in patients. Despite this survival benefit, chemotherapies, radiotherapies or combination therapies, and continuing exposure to the same carcinogenic agents may lead to secondary cancers. Multiple primary neoplasm is described as multiple tumors in a single patient posing distinct individual malignant characteristics with definite exclusion of one tumor is the metastasis of the other. According to the time of onset, these are considered to be synchronous or metachronous tumors. While synchronous tumors often occur due to carcinogen exposure, metachronous tumors often develop after treatments such as radiotherapy. Although the cause and developmental mechanisms of multiple primary tumors are not clear, several factors including immune deficiency, genetic instability, increased use of systemic chemotherapy and radiotherapy, increased survival, elderliness, and smoking have been implicated. The two developmental hypotheses in development of multiple primary tumors appear as field cancerization and common clonal origin. Multiple primary tumors often involve respiratory, gastrointestinal, and genitourinary systems. Transitional cell carcinoma of the urinary bladder may also rise as part of synchronous or metachronous multiple tumors. We still lack large scale studies relevant to the treatment of multiple primary cancers. Close follow-up in primary malignant tumor patients is of extreme importance for the risk of secondary cancers.

**Keywords:** Multiple primary tumor, synchronous and metachronous tumors, secondary tumor, bladder cancer

### Giriş

Multipl primer kanserler (MPK) ilk olarak 1889 yılında Billroth tarafından farklı histolojide, farklı organda ve farklı zaman aralığında ortaya çıkan tümörler olarak tanımlanmıştır (1). Bu tanımlama sistemi Warren ve Gates (2) tarafından 1932 yılında modifiye edilerek günümüzde kullanılan şekline almıştır. Güncel tanımlamaya göre multipl primer tümörlerde olması gereken üç özellik (a) her tümörün klinik ve histolojik özellikleriyle malign olduğunun ortaya konulması; (b) her birinin histolojik olarak farklı tümörler olması; (c) herhangi bir tümörün diğerinin nüksü ya da metastazı olmadığına gösterilmesi şeklinde belirlenmektedir.

İlk primer tümör genellikle indeks tümör olarak da adlandırılır. Çoklu primer tümörler senkron veya metakron tümörler olmak üzere iki grupta değerlendirilmektedir. Ancak senkron ve metakron tümör tanımı için bir uzlaşma sözü konusu değildir. SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) ölçütlerine göre ilk tümör tanısından itibaren iki ay içerisinde yeni tanı konmuş kanserler için senkron, iki aydan sonrası için metakron tanımının kullanılması önerilmektedir (3). İki aydan daha kısa sürede ortaya çıkan tümörler için bazı çalışmalarda simültane tümör terimi de kullanılmıştır (4). Moertel (5), yeni bir tanımlama getirerek ikincil tümör, indeks tümör tanısından itibaren altı ay içerisinde görülürse senkron, altı aydan sonra

görülürse metakron tümör olarak sınıflandırmanın daha doğru olabileceğini belirtmiştir. Ülkemizden yapılan iki ayrı çalışmada MPK için senkron tümör oranları %34 ve %53,2 olarak bildirilmiştir (6,7). Diğer çalışmalarla kıyaslandığında oranların bu denli yüksek olması senkron tümör tanımındaki farklılıklara, farklı toplum özelliklerine ve tanısız yöntemlerin artan başarısına bağlanmıştır. Multipl primer tümörlerin senkron ya da metakron olarak ayrılmasının esas nedeni farklı risk faktörlerinin sonucunda gelişmiş olmalarıdır. Metakron tümörler daha ziyade önceki kanser tedavilerinin bir sonucu olarak gelişirken, senkron tümörler sigara ve alkol gibi organ spesifik karsinojenlerle ilişkilidir. Bu nedenle senkron tümörler sıklıkla sigara ile ilişkili olarak aerodigestif (baş-boyun, akciğer ve üst özofagus) ve üriner sistemi tutma eğilimindedir (8). Sekonder tümör gelişme riskini artıran kemoterapötik tedavilerden özellikle alkalin ajanlar en sık yassı hücreli kansere neden olurken, radyoterapi her tip kanser sıklığını artırabilmektedir (9). Radyoterapi alan olgularda ortaya çıkan tümörler daha ziyade metakron tümörler şeklindedir. Radyoterapi ile tedavi, sağkalımı artırarak metakron tümör gelişimi için gerekli süreye katkıda bulunur ve bu durum sağkalan etkisi olarak adlandırılmaktadır (9).

MPK'nin güncel tanımlamasında gri bölge olarak adlandırılacak durumlar söz konusudur. Warren ve Gates (2) sınıflamasındaki ilk kriteri histopatolojik inceleme ile karşılamak mümkün iken, diğer iki kriter kafa karıştırıcı olmaya ve tartışılmaya devam etmektedir. Örneğin aynı organda ortaya çıkan kanserlerin lokal nüks mü yoksa sekonder tümör mü olduğunu belirlemek oldukça zordur ve bu konuda bir fikir birliği bulunmamaktadır. İndeks tümör ile yeni tümöral oluşum arasındaki mesafenin 1,5 cm ya da bazı çalışmalarda 2 cm olması durumunda sekonder primer tümörden bahsedilebileceği belirtilmektedir (10,11). Bazı araştırmacılar aynı organda ortaya çıkan tümörlere sekonder primer kanser tanısı koyabilmek için indeks tümör tanısından itibaren 1 yıldan daha fazla bir sürenin geçmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir (12). Yine farklı histolojide olmaları gereken tümörler, farklı organlarda ama aynı histolojide ise ya da çift organların her ikisinde de tümör varlığı durumunda nasıl bir sınıflandırma yapılmalıdır sorusuna yanıtlanmamıştır. Bu noktada Moertel ve ark. (13), Warren ve Gates (2) sınıflandırmasına giren tümörler yanında aşağıda listelenen durumların sınıflandırmaya MPK alt grupları olarak dahil edilmesinin uygun olabileceğini belirtmişlerdir:

- Aynı doku ya da organın iki veya daha fazla sayıdaki primer tümörü (mesane tümöründe olduğu gibi),
- Aynı tipte dokulara sahip komşu organların tümörleri [mesane ve üreterin transizyonel hücreli karsinomu (THK)],
- Çift organların multipl tümörleri (böbrek tümörü gibi).

Çağımızda yaşam süresinin uzaması, erken tanı, cerrahi ve onkolojik tedavi olanaklarının artması aynı hastada farklı organda ya da aynı organda ikinci bir primer malignite görülme insidansını artırmaktadır. Kanserli bir hasta ikinci bir kanser açısından genel popülasyona göre 1,29 kat daha fazla risk altındadır (14).

Multipl primer tümörlerin görülme sıklığı ile ilgili farklı oranlar bildirilmiştir. Genel olarak tüm karsinomların %0,7-11,7'si oranında bildirilmektedir (15,16,17). SEER analiz sonuçlarına göre (1973-1999; 2,7 milyon olgu) %10 sekonder tümör bildirilmiştir (18). SEER 25 yıllık (1975-2003) sonuçları değerlendirdiğinde bu oran %13,7 olarak verilmektedir (19).

Yine aynı grubun 2006 yılı sonuçlarına göre her altı olgunun birinde (%16) sekonder ya da daha çoklu yeni tümör tahmininde bulunulmuştur (20).

Meta-analiz sonuçlarına göre sekonder tümör sıklığı %3-5, üçüncül tümör için %0,5 ve dördüncül tümör için %0,3 olarak belirtilmektedir (18,21,22). Toplam 551 hastayı kapsayan bir çalışmada çift kanser insidansı %26,9 olarak belirlenmiştir. Bu oranlar üçüncül, dördüncül ve hatta beşincil olarak ortaya çıkan kanserler için sırasıyla %6,2; %1,1; ve %0,2 olarak bildirilmiştir (23). Literatürde glottis, renal pelvis, mesane, oral kavite, prostat ve özofagus şeklinde altı organı tutan üç farklı histolojik tipteki MPK olgusu dahi bulunmaktadır (24).

Multipl primer tümörler her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte ileri yaşlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Çoklu primer tümörlerin %75'ten fazlasının 50 yaş üzerinde ortaya çıktığı belirtilmiştir (6,15). Yine Dünya Sağlık Örgütü'nün yaş sınıflamasına göre multipl tümörler ileri yaş grubunda (>65 yaş) daha sık görülmektedir. Bu sonuç karsinogenezin süresi, yaşlı dokuların karsinojenlere dirençsizliği ve yaşlanmayla immünitenin zayıflaması gibi nedenlerle açıklanabilir (25). Çocuklardaki MPK oranı 1970 ile 1986 yılları arasında 21 yaş altındaki toplam 13,136 kanser olgusunu içeren bir çalışmada %0,54 olarak bildirilmiştir (26). Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise bu oran %0,28 olarak belirtilmiştir (27).

Cinsiyet açısından bakıldığında erkek hakimiyeti dikkati çekmektedir. Senkron veya metakron tümörlerin erkeklerde daha sık görülmesinin nedeni daha yüksek oranda alkol ve sigara tüketimine ya da okült prostat kanserlerinin mesane kanserli hastalarda tarama etkisi (screening effect) sonucunda saptanmasına bağlı olabilir (8,28,29). Literatürde 0,9:1 ile 3,5:1 arasında değişen bir oran belirtilmektedir (6,30,31,32). Ülkemizden Gursel ve ark.'nın (27) çalışmasında bu oran 1,7:1 olarak verilmiştir. Bu dağılımın bu kadar değişken olmasının olası nedeni otopsi serilerinde sıklıkla bildirilen klinik önemsiz prostat kanserlerinin gerçek MPK olarak dikkate alınıp alınmaması ile ilgili olabilir.

## Multipl Sekonder Tümör Gelişimi

Çoklu primer tümörlerin nedeni ve gelişim mekanizması halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Tanısız yöntemlerin ve takip politikalarının yoğun olarak uygulanması, ilk kanserin ortaya çıkmasına neden olan genetik ve davranışsal risk faktörlerinin devam etmesi ve kemoterapi/radyoterapi ile tedavi kanserli bir olguda sekonder primer kanser gelişiminin başlıca üç nedenini oluşturmaktadır (33). Karsinogeneze ilişkin teoriler başta olmak üzere iki primer malignitenin gelişmesi pek çok faktörün etkisi altındadır. İmmün yetmezlik, tümör süpresör genlerdeki kalıtsal defekt, persistan çevresel karsinojenik etki, genetik instabilite, saha kanserleşmesi, artmış sistemik kemoterapi ve radyoterapi kullanımı, hormonal manipülasyon, genetik/hedefe yönelik tedavi, doku transplantasyonu, artmış sağkalım, yaşlılık, sigara, diyet gibi birçok nedene bağlı gelişebilmektedir (4,34,35).

Kanser gelişiminde en hararetle tartışılan konu bu gelişimin klonal mı yoksa oligoklonal mı olduğu yönündedir ve bu nedenle sıklıkla bu iki hipotez üzerinde durulmaktadır. Önceki çalışmalar saha kanserleşmesi (field cancerization) ya da saha defekt hipotezi olarak da adlandırılan oligoklonal teori üzerinde yoğunlaşmış iken, son moleküler çalışmalar ortak klonal köken

(common clonal origin) alternatif teorisini destekler niteliktedir. Klonal teoride tümörün tek bir hücreden çoğaldığı düşüncesi kanserin en temel özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir.

### Saha Kanserileşmesi (Field Cancerization)

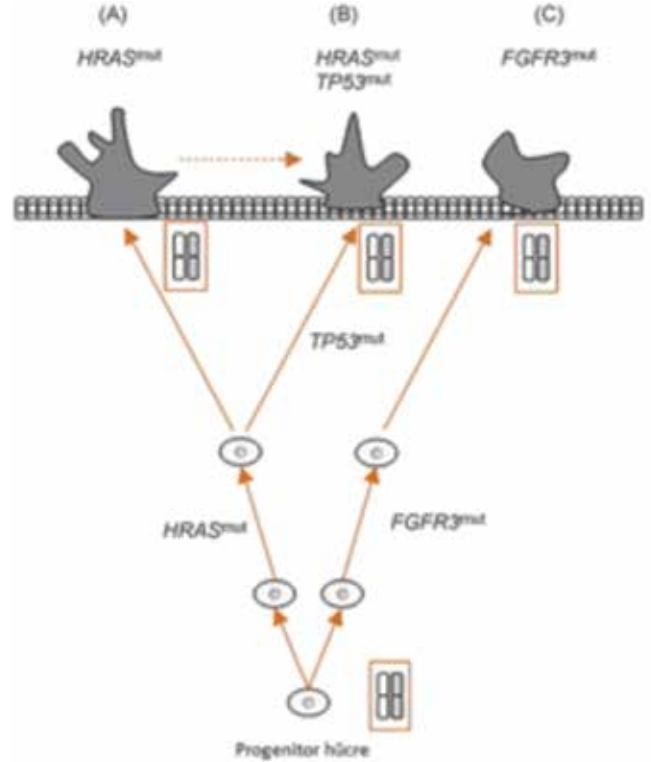
İlk olarak Slaughter ve ark. (36) tarafından 1953 yılında tanımlanmıştır. Aynı kanserojene farklı doku ya da organların maruz kalması alan kanserleşmesi olarak adlandırılan bir sürecin gelişimine neden olmaktadır. MPK'lerde indeks kanser gelişim bölgesinde veya yakınında sonradan diğer kanserlerin gelişim olasılığı yüksektir. Diğer bir ifade ile, işlevi ve anatomik özellikleri farklı olan organlarda MPK gelişimi bu kişilerde kansere yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir (16). Aynı organdaki tümör çiftleri sıklıkla senkron tümör tipinde ortaya çıkmaktadır. Buradan hareketle saha kanserleşmesi teorisi metakron tümörlerden ziyade senkron tümörlerin gelişimi için daha yüksek olasılıkta geçerli gibi görünmektedir (6,28). Yine aynı kanserojene maruz kalan bölgelerde sıklıkla aynı histolojik tipte kanserler görülmektedir. Örneğin; sigaraya bağlı olarak mesane ve akciğer epitelinde hiperplaziden, metaplazi, displazi, in situ ve invaziv kansere ilerleyen morfolojik değişiklikler sonucu benzer histolojik tiplerin görülme sıklığı artmaktadır (37). Bu hipotez MPK'de neden en sık bu üç bölgenin tutulduğunu da açıklık getirebilmektedir.

### Ortak Klonal Köken (Common Clonal Origin)

Senkron veya metakron tümörlerin klonal ilişkisi önemli sorulardan biridir ve hala pek çok çalışmanın araştırma konusunu oluşturmaktadır. Klonalite terimi her zaman aynı şekilde tanımlanmadığı ve kullanılan farklı moleküler belirleyicilerin klonaliteyi daima aynı ölçüde değerlendirememesi yayımlanmış sonuçların yorumlanmasında karmaşa yaratan en önemli faktörlerden biridir (38). Klonalite bir B tümörünün A tümöründeki hücrelerden kaynaklandığı anlamına gelebilir. Bununla birlikte A ve B tümörlerinin aynı hücresel orjinden oluştuğunu ama birinin diğerinden gelişmediğini de ileri sürebilir. İlk durumda A tümöründe bulunan genetik değişikliklerin B tümöründe de bulunması beklenir zira B tümörü A tümöründeki hücrelerin bir gelişimini yansıtmaktadır (38). Şekil 1'deki B tümörü A tümöründen köken almış olabilir çünkü B tümörü hem HRAS (Harvey rat sarcoma) hem de TP53 mutasyonuna sahiptir. Buna rağmen C tümörü farklı bir orjine sahip olabilir. Klonal ilişkinin en yaygın anlamı tümörlerin aynı progenitör hücreleri paylaşmasıdır. Progenitör hücre pek çok oğul hücreye neden olduğu ve bu oğul hücreler farklı mutasyonlarda izlenebildiği için ortak progenitör içeren tümörlerin ortak bir mutasyon profilini paylaşmaları gerekemeyebilir (38). Bu nedenle resimdeki A, B, C tümörlerinden C tümörü HRAS ve TP53 mutasyonlarını, A ve B tümörleri FGFR3 mutasyonlarını göstermese de klonal olabilir (Şekil 1). Basit olarak bu tümörler farklı gelişimsel sonlanımlar sergileyebilir. Üstelik bu sonuçların yorumlanması yüksek oranda klonaliteyi belirlemek için kullanılan belirteçlere bağlıdır. Uygulanan genetik belirteç TP53 gen mutasyonunda olduğu gibi tümör gelişimindeki geç olayları gösteriyorsa benzer mutasyon paternleri klonaliteyi gösterebilecek ama farklı paternler oligoklonaliteyi kanıtlayamayacaktır (38). Bu nedenle ortak progenitörün izini sürmek amaçlandığında tümör gelişiminin erken evresindeki bir genetik değişiklik daha

uygundur ve bu proses başlamadan önce kullanılan bir genetik belirteç daha bilgi verici olabilir (38).

Klonaliteyi değerlendirmek için kullanılan bir diğer belirteç de X kromozom inaktivasyon paternidir. Birçok tümörün tek hücreden türediği X kromozomu inaktivasyonu ile gösterilmiştir. Dişi hücrelerde iki X kromozomu bulunmaktadır ve bu hücrelerden sadece biri aktif haldedir. X kromozomunun biri embriyo gelişimi sırasında rastlantısal olarak heterokromatine dönüşerek inaktifleşir. X kromozom inaktivasyonu gelişimin erken döneminde ortaya çıkar ve rastgele bir olaydır. Bir kromozom inaktif olduğu zaman onun aşağı doğru tüm yolakları ve aynı X kromozomunun tüm oğul hücreleri de inaktivasyon gösterir. Bir birey X kromozomundaki genlerden biri için polimorfik (heterozigot) ise farklı hücrelerde farklı alleller anlatım yapar. Normal doku farklı inaktif X kromozomlarını taşıyan hücrelerin karışımından oluştuğu için heterozigot dişilerin normal dokusunda iki allelin de anlatımı görülür. Tümör dokusunda ise heterozigot X kromozomu genlerinden yalnızca bir tanesinin anlatım yaptığı görülür. Bu, X inaktivasyonunun tümör gelişmeden önce tamamlandığını ve söz konusu tümörü oluşturan hücrelerin hepsinin aynı hücreden tüvelendiğini gösterir. Dolayısıyla X kromozomunun hangi allelinin (gen varyantı) metilasyon gösterdiğini, aynı X kromozomunun iki hücresinin inaktivasyon gösterip göstermediğini belirlemek



Şekil 1. Klonal kökenli tümörlerin şematik görünümü. A, B ve C harfleriyle gösterilen üç ürotelyal karsinomda değişik gen mutasyonları belirtilmiştir. Oklar ortak progenitör hücreden olası gelişim yollarını göstermektedir. Noktalı ok B tümörünün A tümöründen olası gelişimini simgelemektedir. Kutucuklar biri metilasyon nedeniyle inaktif halde (gri renk tonunda) olmak üzere iki X kromozomu içermektedir (38)

mümkündür. Önemle vurgulamak gerekirse X kromozom inaktivasyon analizleri yalnızca klonalite olmadığını kanıtlar, klonalite olduğunu kanıtlamaz. Çünkü iki farklı hücre klonu şans eseri aynı X kromozomunda inaktive olabilir (38). Özetle Şekil 1'de de belirtildiği gibi A, B ve C tümörleri aynı X kromozomu inaktivasyonu gösteriyorlarsa ortak tüm geç genetik değişiklikleri paylaşmasalar bile klonal olmaları olasıdır. Klonalite amacıyla en sık kullanılan bir diğer belirleyici insan androjen reseptör (AR) genidir. Senkron veya metakron tümörler ortak progenitör hücreyi paylaşıyorlarsa aynı AR allelinin inaktivasyonu göstermesi beklenir (38).

## Mesanenin Senkron ve Metakron Tümörleri

Mesane ürotelyal kanserinin klonal orjinli olabileceği senkron tümörler için X kromozom inaktivasyon paterni ve mikrosatellit değişimleri ile, metakron tümörler için P53 tümör supresör gen mutasyonunun tanımlanmasıyla gösterilmiştir (39,40,41). Son çalışmalar heterozigosite kaybı değerlendirilmesiyle klonal genetik anomalilerin daha fenotipik değişikliklere ait aşkar bulgular oluşmadan morfolojik olarak normal epitelde dahi gösterilebileceğini ileri sürmüştür (42).

Multipl ve rekürren ürotelyal tümörlerin gelişimine ilişkin üç kuram dikkati çekmektedir.

(a) Saha kanserleşmesi modelinde ürotelyumda bir parça (patch) idrarda biriken atık maddeler nedeniyle mutasyonel strese, karsinojenik uyarıya maruz kalmaktadır. Bu parça içerisindeki her hücre tek tek genetik değişimler kazanır ve hücrelerdeki mutasyonların akümüasyonu ile onkojenik potansiyelleri güçlenerek kanser prosesinin başlamasına neden olmaktadır. Ürotelyum içerisinde farklı hücrelerden multifokal tümörler gelişir. Bu modelde tümörler bağımsız olaylar nedeniyle ortaya çıkar ve sonuç olarak farklı hücrel orjinler söz konusudur ve klonal olmak yerine non-klonal olabilmektedir (38).

(b) Intraluminal ekim (seeding) hipotezinin altında, primer tümörden dağılan parçalanmış kanserli hücrelerin normal mukozaya yeniden implante olması ve buradan yeni tümör büyümesini başlatarak rekürren ve multipl tümörlere yol açabileceği düşüncesi yatmaktadır. Bu senaryoda senkron veya metakron tümörler primer tümörden kaynaklandığı için klonal ilişkili olacaktır (38).

(c) Intraepitelyal migrasyon modelinde ise tümör hücrelerinin normal mukozaya migrate olduklarına inanılmaktadır. Yeni gelişen tümörler aynı primer tümörden köken aldığı için yine klonal olacaktır. Ayrıca intraepitelyal migrasyon ortaya çıkarsa tümör hücrelerinin normal ürotelyum ve tümör odağı arasında bulunması beklenebilir (38).

Sekonder primer tümörler en sık akciğer (%27,6), baş-boyun (%20,3) ve üriner sisteme (%10,4) yerleşir ve bunların hepsinin sigara ile ilişkili tümörler olması dikkat çekicidir (43). Bir başka çalışmada genitoüriner tümörlerde MPK insidansı %13,5 olarak belirtilmiştir (44). Kiliksiz ve ark.'nın (7) çalışmada ülkemizdeki genitoüriner sistem MPK oranı senkron ve metakron tümörler birlikte değerlendirildiğinde %30,9 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada mesane kanserindeki MPK oranı %8,9 olarak yer almıştır. Sonuç olarak senkron veya metakron tümörler ürogenital sistemde ender değildir.

Mesanenin THK'sı Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerde tüm kanserlerin %10'unu, kadınlarda ise %4'ünü oluşturan ve kanserler içerisinde 6. sırada görülen bir kanserdir (45). Oysa

üst üriner sistem THK'si tüm transizyonel kanserlerin ancak %5'ini oluşturmaktadır (46). Ürotelyal karsinomların biyolojik davranışının ayırt edici bir özelliği multipl odaklı olmalarıdır ve bu sayede senkron olarak ya da bir dizi halinde tüm üriner trakt boyunca görülmeleri olasıdır. Her ne kadar mesane ve üst üriner sistem ürotelyal karsinomu aynı ortak epitel örtüsünden gelişmiş olsa da mesane ve üst sistem arasında genetik, klinik ve moleküler açıdan farklılıklar söz konusudur (47). Bununla birlikte mesane ürotelyal karsinomu ile üst sistem THK'si arasında karmaşık bir ilişki mevcuttur ve mesanenin senkron ve metakron tümörleri şeklinde birliktelik gösterebilirler. Üst üriner sistem THK'sini izleyerek mesanede THK görülme olasılığı %50'lere varan oranda bildirilmektedir (48). Aksine mesane tümöründen sonra üst üriner sistemde THK %2-8 arasında bildirilmiştir (49,50,51). Mesane ve üst üriner sistem tümörlerinin senkron tümörler olarak ortaya çıkışları sınırlı birkaç çalışmada değerlendirilmiş ve mesanedeki tümörlerin çoğunlukla yüzeysel tümörler şeklinde olduğu belirtilmiştir (52,53,54). Üst ve alt üriner sistemdeki senkron ürotelyal tümörlerin değerlendirildiği bir çalışmada 14 olgunun 9'unun yüzeysel, 5'inin invaziv mesane tümörü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada daha düşük sağkalım oranlarının senkron tümör grubuyla ilişkili olduğu ve senkron tümörlerin yakın takip ve agresif adjuvan tedavilerden fayda görebileceği vurgulanmıştır (55). Senkron tümörlerin varlığı prognozu olumsuz yönde etkileyerek, metakron tümörlere kıyasla beklenen sağkalım oranlarının daha düşük olmasına neden olmaktadır. Yine de sağlıklı değerlendirmeler yapabilmek için daha uzun takip süresi ve daha çok hastanın dahil edildiği çok merkezli çalışmalara gereksinim olduğu açıktır. Invaziv mesane tümörüyle üst üriner sistemin senkron THK'lerinde radikal sistektomi ile eşzamanlı nefroüretrektomi kabul edilebilir bir tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir (55). Mesane tümörü varlığının üst üriner THK'sine olan prognostik etkisi tam olarak değerlendirilmemiştir. Ancak multifokal mesane tümörünün daha yüksek riskte üst üriner THK ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (56,57). Yine aynı şekilde multifokal üst üriner THK'sinin de mesane kanserinin ortaya çıkışında bağımsız bir risk faktörü olduğu iddia edilmiştir (57).

Bir çalışmada mesane kanserinin sekonder tümörleri istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere senkron tümörler lehine (%21,8 senkron, %10,8 metakron tümör) bildirilmiştir (8). Yine aynı çalışmada mesane ve üreter kanserleri birlikte değerlendirildiğinde en sık prostat (%7,3) ve akciğer kanseri (%2) birlikteliği bildirilmiştir (8).

Primer ve sekonder tümörler şeklinde prostat ile mesane ya da tam tersi mesane ile prostat kanserlerinin birlikte görülme sıklığı 18 kat daha fazla olarak bildirilmiştir (58). Son çalışmalar prostat ve mesane kanserinin aynı genetik kökene sahip olduğunu ve her iki kanserin gelişiminde benzer bazı tümör supresör genlerin kritik rol oynadığını göstermiştir. Ayrıca mesane kanserinde prostatik kök hücre ekspresyonu gösterilmiştir (59,60). Mesane kanserli hastalarda prostat kanserinin saptanması, tarama etkisi ve uzayan sağkalıma bağlı ikincil tümör tanı şansının artışıyla ilişkili tedavi etkisiyle açıklanmaktadır. Mesane kanseri nedeniyle yapılan sistoprostektomilerde mesane yanında prostat dokusu da çıkarıldığı için insidental prostat kanserlerinin görülme sıklığı artmaktadır. Literatürde radikal sistoprostektomi spesimenlerinde insidental prostat kanseri %17-70, klinik önemli prostat kanseri de yine %10-75 arasında bildirilmektedir



(58,61,62,63). Son yıllarda kabul edilebilir postoperatif kontinans oranları, ereksiyon durumu ve yaşam kalitesi nedeniyle kısaca prostatik apikal dokunun veya prostat kapsülünün korunarak yeni oluşturulan mesanenin bu bölgeye anastomozu şeklinde adlandırılan prostat koruyucu sistektomi eğiliminde bir artış dikkati çekmektedir. Bu yöntemde sistektomi sırasında nörovasküler demet ve eksternal üriner sfinkter yakınında minimal diseksiyon yapmak amacıyla prostat, seminal vezikül veya vaz deferensin parsiyel ya da komplet olarak korunması hedeflenmektedir (64,65). Ancak mesane kanserinin prostata yayılımı ve senkron prostat kanseri olasılığı işlem öncesinde bu patolojilerin ekartasyonunu zorunlu hale getirmektedir. Radikal sistoprostatektomi sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada klinik olarak önemli prostat adenokarsinomu ile prostat THK birlikteliği %27 olarak raporlanmıştır (66). Bir diğer önemli sorunda prostat koruyucu yaklaşımlar sonrası doku planlarının kaybolması, periprostatik enflamasyon ve fibrotik değişiklikler nedeniyle gelecekteki cerrahilerin daha zor olabileceğidir (66). Yaşı 60 yılın altında olan olgularda prostat kanser riski otopsi serilerindekine benzer iken, yaşı 60'ın üzerinde olan olgularda prostat kanseri insidansında keskin bir artış söz konusudur (67,68,69). Bu nedenle prostat koruyucu sistektominin özellikle 60 yaş altındaki iyi seçilmiş hasta grubunda bir seçenek olarak düşünülebileceği belirtilmektedir. Yine multifokal mesane ürotelyal kanseri ve karsinoma in situ varlığında prostatik tutulum riski nedeniyle prostat koruyucu sistektomiden kaçınılması önerilmektedir (70). Özetle mükemmel onkolojik sonuçların hedeflendiği bir durumda organ koruyucu yaklaşım konusunda endişeler halen devam etmektedir. Sistoprostatektomide prostat kanseri koinsidansı cerrahinin kendisini ve postoperatif periyodu olumsuz etkilememektedir (71). Postoperatif mortalite daha ziyade senkron prostat kanseri evresinden ziyade mesane kanseri evresiyle doğrudan ilişkili bulunmuştur (71).

## Multipl Primer Kanselerde Tedavi ve Prognoz

Senkron tümörlerin tedavisi konusunda bir görüş birliği bulunmamaktadır. Senkron tümörlerin tedavisi tümörün histolojik subtipine, yerleşimine ve progresyon durumu yanında hastada mevcut komorbiditelere bağlıdır (72). Her tümör ayrı evrelendirilerek tedavi seçeneği kararlaştırılmalıdır. Uygun evredeki olgular için uygulanan radikal cerrahiler sonrasında sıklıkla daha ileri tedaviler gerekmemektedir. Sekonder tümörler genellikle daha agresif, tedaviye rezistan ve erken metastaz yapma potansiyelinde olduğu için daha agresif tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır (4). Bir çalışmada ürologların tercihi sıklıkla lojistik ve topografik olarak uygun senkron tümörlerde eşzamanlı rezeksiyon yönünde olmuştur (73). İki tümörden hangisi daha agresifse öncelikle onun rezeke edilmesi önerilmektedir (73). Tedavi yanında davranışsal risk faktörlerinin modifikasyonu ile MPK önlenmesi esastır (74). Hastalardaki klinik bulgular ve tanısal yöntemler yanında moleküler genetik çalışmalar ile MPK'lerin erkenden tanınmaları ve tedavileri mümkün olabilmektedir.

Kemoterapi ile ilişkili tümörler temas (aerodigestif mukoza) ve absorpsiyon bölgeleri (gastrointestinal sistem) yanında metabolize olduğu (karaciğer) ve ekskrete edildiği (böbrek) yerlerde ortaya çıkmaktadır (75,76). Bu tümörler daha küçük

çapta, daha agresif ve daha yüksek oranda erken metastaz yapma eğilimindedir. Bu tümörler rezistan klonal ekspansiyon, kemo-radyorezistan gen aktivasyonu, immün zayıflık ve hasta fizyolojik durumunun kötü olması gibi nedenlerle terapötik manipülasyonlara dirençlidir (4).

MPK'li olgularda prognoz tek primer tümürlü olgularla karşılaştırıldığında daha kötüdür. Senkron tümörlerde sağkalım metastazlı olgulara kıyasla daha iyi olduğu için sağlıklı bir evrelendirmeden sonra uygun olgulara cerrahi rezeksiyon şansının verilmesi önerilmektedir (4). Bir çalışmada senkron tümörlerde sağkalım, metakron tümörlere oranla anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Buna neden olarak senkron tümör grubunda erken dönemde iki kanserle mücadele edilmesine karşılık metakron tümörlerde indeks tümörün erken dönemde tedavi edilmiş olması ve ikinci bir kanser gelişimine dek geçen sürenin daha uzun olması gösterilmiştir (8).

Bazı durumlarda latent periyot 15 yıl kadar uzun olabilmektedir. Bu nedenle kanser olgularının uzun dönem takipleri önerilmektedir (77,78).

## Sonuç

Malignite nedeniyle takip ve tedavileri yapılan olgularda birden fazla tümöral lezyon saptandığında metastaz ve nüks dışında olası sekonder primer tümörler de akılda tutulmalı ve şüpheli lezyonlarda mutlaka ileri tanısal değerlendirmeler yapılmalıdır. Bu nedenle primer malign tümürlü olguların ayrıntılı, düzenli ve yakın takipleri zorunludur. Bu noktada genetik konsültasyon, risk tahmini, kanser tarama ve kemoprevansiyon üzerinde durulmalıdır. Primer tümörün sekonder tümör üzerine ya da tam tersi sekonder tümörün indeks tümör üzerine olan etkileri hala tam olarak açıklığı kavuşturulamamıştır ve detaylı çalışmalara gereksinim vardır. Çoklu primer tümörlerde erken tanı, bu kanserler hakkında daha fazla bilgi sahibi olunması yanında multidisipliner yaklaşımlar bu olgularda sağkalımı uzatabilecektir.

## Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: Ayhan Dirim, Dizayn: Ayhan Dirim, Veri Toplama veya İşleme: Ayhan Dirim, Analiz veya Yorumlama: Ayhan Dirim, Hakan Özkardeş, Literatür Arama: Eray Hasırcı, Yazan: Ayhan Dirim.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Billroth T. Die Allgemeine chirurgische pathologie und therapie In: 51 Vorlesungen-Ein Handbuch für Studierende und Ärzte 14. Reimer G, editor. Berlin: Auflage; 1889:908.
2. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: A survey of the literature and a statistical study. Am J Cancer 1932;16:1358-1414.
3. The SEER Program Coding and Staging Manual, Volume Revision 1, 2004. [http://seer.cancer.gov/archive/manuals/2004Revision1/SPM\\_2004\\_maindoc.r1.pdf](http://seer.cancer.gov/archive/manuals/2004Revision1/SPM_2004_maindoc.r1.pdf).

4. Mehdi I, Shah AH, Moona MS, et al. Synchronous and metachronous malignant tumours expect the unexpected. *J Pak Med Assoc* 2010;60:905-909.
5. Moertel CG. Multiple primary malignant neoplasms: Historical perspectives. *Cancer* 1977;40:1786-1792.
6. Aydiner A, Karadeniz A, Uygun K, et al. Multiple primary neoplasms at a single institution: Differences between synchronous and metachronous neoplasms. *Am J Clin Oncol* 2000;23:364-370.
7. Kilciksiz S, Gokce T, Baloglu A, et al. Characteristics of synchronous and metachronous-type multiple primary neoplasms: A study of hospital-based cancer registry in Turkey. *Clin Genitourin Cancer* 2007;5:438-445.
8. Powell S, Tarchand G, Rector T, Klein M. Synchronous and metachronous malignancies: Analysis of the Minneapolis Veterans Affairs (VA) tumor registry. *Cancer Causes Control* 2013;24:1565-1573.
9. Teppo L, Salminen E, Pukkala E. Risk of a new primary cancer among patients with lung cancer of different histological types. *Eur J Cancer* 2001;37:613-619.
10. Scholes AG, Woolgar JA, Boyle MA, et al. Synchronous oral carcinomas: Independent or common clonal origin? *Cancer Res* 1998;58:2003-2006.
11. Hong WK, Lippman SM, Itri LM, et al. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1990;323:795-801.
12. Leong PP, Rezai B, Koch WM, et al. Distinguishing second primary tumors from lung metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:972-977.
13. Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH. Multiple primary malignant neoplasms. I. Introduction and presentation of data. *Cancer* 1961;14:221-230.
14. Shikhani AH, Matanoski GM, Jones MM, et al. Multiple primary malignancies in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;112:1172-1179.
15. 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.
16. Tachimori Y. Cancer screening in patients with cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:118-119.
17. Artac M, Bozcuk H, Ozdogan M, et al. Different clinical features of primary and secondary tumors in patients with multiple malignancies. *Tumori* 2005;91:317-320.
18. SEER Program Code Manual, Third Edition. Bethesda (MD): National Cancer Institute. January 1998.
19. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Clegg L, Eisner MP, Horner MJ, Howlander N, Hayat M, Hankey BF, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2003/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/), based on November 2005 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2006. Accessed 27 August 2012.
20. Travis LB. The epidemiology of second primary cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2020-2026.
21. Bittorf B, Kessler H, Merkel S, et al. Multiple primary malignancies: An epidemiological and pedigree analysis of 57 patients with at least three tumors. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:302-313.
22. Park SM, Lim MK, Jung KW, et al. Prediagnosis smoking, obesity, insulin resistance, and second primary cancer risk in male cancer survivors: National Health Insurance Corporation Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4835-4843.
23. Rabbani F, Grimaldi G, Russo P. Multiple primary malignancies in renal cell carcinoma. *J Urol* 1998;160:1255-1259.
24. Mukaiyama Y, Suzuki M, Morikawa T, et al. Multiple primary malignant neoplasms of the glottis, renal pelvis, urinary bladder, oral floor, prostate, and esophagus in a Japanese male patient: A case report. *World J Surg Oncol* 2014;12:294.
25. Balducci L, Beghe' C. Cancer and age in the USA. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001;37:137-145.
26. Bassal M, Mertens AC, Taylor L, et al. Risk of selected subsequent carcinomas in survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2006;20:476-483.
27. Gursel B, Meydan D, Özbek N, et al. Multiple primary malignant neoplasms from the black sea region of Turkey. *J Int Med Res* 2011;39:667-674.
28. Kaneko S, Yamaguchi N. Epidemiological analysis of site relationships of synchronous and metachronous multiple primary cancers in the National Cancer Center, Japan, 1962-1996. *Jpn J Clin Oncol* 1996;29:96-105.
29. Kagei K, Hosokawa M, Shirato H, et al. Efficacy of intense screening and treatment for synchronous second primary cancers in patients with esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:120-127.
30. Ueno M, Muto T, Oya M, et al. Multiple primary cancer: An experience at the Cancer Institute Hospital with special reference to colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2003;8:162-167.
31. Lee TK, Myers RT, Scharyj M, et al. Multiple primary malignant tumors (MPMT): study of 68 autopsy cases (1963-1980). *J Am Geriatr Soc* 1982;30:744-753.
32. Engin K. Cancers in multiple primary sites. *Int Surg* 1994;79:33-37.
33. Coyte A, Morrison DS, McLoone P. Second primary cancer risk-the impact of applying different definitions of multiple primaries: Results from a retrospective population-based cancer registry study. *BMC Cancer* 2014;14:272.
34. Sunder B, Patel S, Merrin C, et al. Multiple primary tumors in a 72-year-old woman. *J Urol* 1983;129:1209-1212.
35. Matzkin H, Braf Z. Malignant Primary malignant neoplasms in the genitourinary tract: Occurrence and etiology. *J Urol* 1989;142:1-112.
36. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium. *Cancer* 1953;6:963-968.
37. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, et al. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization; evidence and clinical implications. *Cancer Res* 2003;63:1727-1730.
38. Höglund M. On the origin of syn-and metachronous urothelial carcinomas. *Eur Urol* 2007;51:1185-93. Review.
39. Sidransky D, Frost P, Von Eschenbach A, et al. Clonal origin bladder cancer. *N Engl J Med* 1992;326:737-740.
40. Mao L, Lee DJ, Tockman MS, et al. Microsatellite alterations as clonal markers for the detection of human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:9871-9875.
41. Habuchi T, Takahashi R, Yamada H, et al. Metachronous multifocal development of urothelial cancers by intraluminal seeding. *Lancet* 1993;342:1087-1088.
42. Deng G, Lu Y, Zlotnikov G, et al. Loss of heterozygosity in normal tissue adjacent to breast carcinomas. *Science* 1996;274:2057-2059.
43. Duchateau CSJ, Stokkel MPM. Second primary tumors involving non-small cell lung cancer; prevalence and its influence on survival. *Chest* 2005;127:1152-1158.
44. Ray P, Sharifi R, Ortolano V, Guinan P. Involvement of the genitourinary system in multiple primary malignant neoplasms: A review. *J Clin Oncol* 1983;1:574-581.
45. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
46. Herr HW, Cookson MS, Soloway SM. Upper tract tumors in patients with primary bladder cancer followed for 15 years. *J Urol* 1996;156:1286-1287.
47. Kauffman EC, Raman JD. Bladder cancer following upper tract urothelial carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8:75-85.
48. Balaji KC, McGuire M, Grotas J, et al. Upper tract recurrences following radical cystectomy; an analysis of prognostic factors, recurrence pattern and stage at presentation. *J Urol* 1999;162:1603-1606.

49. Huguet-Perez J, Palou J, Millan-Rodriguez F, et al. Upper tract transitional cell carcinoma following cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol* 2001;40:318-323.
50. Tsuji Y, Nakamura H, Ariyoshi A. Upper urinary tract involvement after cystectomy and ileal conduit diversion for primary bladder carcinoma. *Eur Urol* 1996;29:216-220.
51. Kenworthy P, Tanguay S, Dinney CP. The risk of upper tract recurrence following cystectomy in patients with transitional cell carcinoma involving the distal ureter. *J Urol* 1996;155:501-503.
52. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Huguet J, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol* 2005;174:859-861.
53. Miyake H, Hara I, Arakawa S, et al. A clinicopathological study of bladder cancer associated with upper urinary tract cancer. *BJU Int* 2000;85:37-41.
54. Mullerad M, Russo P, Golijanin D, et al. Bladder cancer as a prognostic factor for upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 2004;172:2177-2181.
55. Perez-Utrilla Perez M, Aguilera Bazan A, Alonso Dorrego JM, et al. Simultaneous Cystectomy and Nephroureterectomy due to Synchronous Upper Urinary Tract Tumors and Invasive Bladder Cancer: Open and Laparoscopic Approaches. *Curr Urol* 2012;6:76-81.
56. Matsui Y, Utsunomiya N, Ichioka K, et al. Risk factors for subsequent development of bladder cancer after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* 2005;65:279-283.
57. Milojevic B, Djokic M, Sipetic-Grujicic S, et al. Bladder cancer after managing upper urinary tract transitional cell carcinoma; risk factors and survival. *Int Urol Nephrol* 2011;43:729-735.
58. Chun TY. Coincidence of bladder and prostate cancer. *J Urol* 1997;157:65-67.
59. Singh A, Jones RF, Friedman H, et al. Expression of p53 and pRb in bladder and prostate cancers of patients having both cancers. *Anticancer Res* 1999;19:5415-5417.
60. Barbisan F, Mazzucchelli R, Scarpelli M, et al. Urothelial and incidental prostate carcinoma in prostates from cystoprostatectomies for bladder cancer: Is there a relationship between urothelial and prostate cancer? *BJU Int* 2009;103:1058-63.
61. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer; long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-75.
62. Vallancien G, Abou El Fettouh H, et al. Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10 year experience. *J Urol* 2002;168:2413-7.
63. Revelo MP, Cookson MS, Chang SS, et al. Incidence and location of prostate and urothelial carcinoma in prostates from cystoprostatectomies: Implications for possible apical sparing surgery. *J Urol* 2008;179:527-32.
64. de Vries RR, Nieuwenhuijzen JA, van Tinteren H, et al. and Urological Working Group of the Amsterdam Comprehensive Cancer Center. Prostate-sparing cystectomy: Long-term oncological results. *BJU Int* 2009;104:1239-43.
65. Kefer JC, Campbell SC. Current status of prostate-sparing cystectomy. *Urol Oncol* 2008;26:486-493.
66. Sivalingam S, Drachenberg D. The incidence of prostate cancer and urothelial cancer in the prostate in cystoprostatectomy specimens in a tertiary care Canadian centre. *Can Urol Assoc J* 2013;7:35-38.
67. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, et al. Cancer surveillance series: Interpreting trends in prostate cancer part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1017-1024.
68. Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Detection of clinically significant prostate cancer by transrectal ultrasound-guided systematic biopsies. *J Urol* 1992;148:829-832.
69. Botto H, Sebe P, Molinie V, et al. Prostatic capsule and seminal sparing cystectomy for bladder carcinoma; initial results for selected patients. *BJU Int* 2004;94:1021-1025.
70. Özgür BC, Köseoğlu E, Arık AI, et al. Synchronous bladder and prostate cancers in the specimens of radical cystoprostatectomy: A multicenter retrospective analysis. *Kaohsiung J Med Sci* 2014;30:371-375.
71. Dembowski J, Hackemer P, Winkler A, et al. Prostate and Bladder Cancer Coexistence in Patients Undergoing Radical Cystoprostatectomy. *Adv Clin Exp Med* 2015;24:657-662.
72. Wallace D, Arul D, Chitale S. Synchronous tumours of the breast and bladder. *J Surg Case Rep* 2014;2014.
73. Mydlo JH, Gerstein M. Patients with urologic cancer and other nonurologic malignancies: Analysis of a sample and review of the literature. *Urology* 2001;58:864-869. Review.
74. López ML, Lana A, Díaz S, et al. Multiple primary cancer: An increasing health problem. Strategies for prevention in cancer survivors. *Eur J Cancer Care* 2009;18:598-605.
75. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: Findings from the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *J Clin Oncol* 2009;27:2356-2362.
76. Soliman PT, Broaddus RR, Schmeler KM, et al. Women with synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: Do they have lynch syndrome? *J Clin Oncol* 2005;23:9344-9350.
77. Smith TE, Lee D, Turner BC, et al. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: An analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;48:1281-1289.
78. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. Second cancers occurring in patients with early stage non-smallcell lung cancer treated with chest radiation therapy alone. *J Clin Oncol* 2001;19:1056-1063.