

37. *Gadner H, Heitger A, Ritter J i sur.* Langerhans cell histiocytosis in childhood – results of the DAL-HX 83 study. *Klin Pädiatr* 1987;199(3):173–82.
38. *Minkov M, Grois N, Heitger A i sur.* Treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis. Results of the DAL-HX 83 and DAL-HX 90 studies. DAL-HX Study Group. *Klin Pädiatr* 2000;212(4):139–44.
39. *Muller J.* Langerhans cell histiocytosis in childhood. *J Pediatr Sci* 2010;2(3):e28.
40. *Gadner H, Grois N, Arico M i sur.* A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001;138:728–34.
41. *Čulić S, Jakobson A, Čulić V i sur.* Etoposide as the basic and interferon-alpha as the maintenance therapy for Langerhans cell histiocytosis: a RTC. *Pediatr Hematol Oncol* 2001;18(4):291–4.
42. [www.histio.org](http://www.histio.org)
43. *Abla O, Egeler RM, Weitzman S.* Langerhans cell histiocytosis: Current concepts and treatments. *Cancer Treat Rev* 2010;36(4):354–9.
44. *Minkov M, Grois N, Broadbent V i sur.* Cyclosporine A therapy for multisystem langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1999;33(5):482–5.
45. *Bernard F, Thomas C, Bertrand Y i sur.* Multi-centre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in refractory Langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction. *Eur J Cancer* 2005;41(17):2682–9.
46. *McClain KL, Kozinetz CA.* A phase II trial using thalidomide for Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(1):44–9.
47. *Caselli D, Arico M; EBMT Paediatric Working Party.* The role of BMT in childhood histiocytoses. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:S8–S13.
48. *Ceci A, de Terlizzi M, Colella R i sur.* Langerhans cell histiocytosis in childhood: results from the Italian Cooperative AIEOP-CNR-H.X Z83 study. *Med Pediatr Oncol* 1993;21(4):259–64.
49. *Muller J, Koos R, Garami M i sur.* Experiences with Langerhans cell histiocytosis in children in Hungary. *Magy Oncol* 2004;48:289–95.
50. *Gadner H, Grois N, Pötschger U i sur.* Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood* 2008;111(5):2556–62.
51. *Morimoto A, Ikushima S, Kinugawa N i sur.* Improved outcome in the treatment of pediatric multifocal Langerhans cell histiocytosis: Results from the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-96 protocol study. *Cancer* 2006;107(3):613–9.
52. *Matasović T, Orlić D, Ivanovski A, Antičević D.* Histiocitoza X kao dijagnostički i terapijski problem. *Jug Pedijatr* 1980;23(2):139–44.
53. *Ando A, Hatori M, Hosaka M i sur.* Eosinophilic granuloma arising from the pelvis in children: A report of three cases. *Uppsala J Med Sci* 2008;113:209–16.
54. *Howard CB, Nyska M, Porat S i sur.* Solitary eosinophilic granuloma of the pelvis in children. A report of three cases. *Arch Orthop Trauma Surg* 1996;115:216–8.
55. *Shantaram Shetty M, Kumar A, Ireshanavar SS.* Eosinophilic granuloma of the ilium – A case report. *J Orthop* 2007;4(2):e25.
56. *De Camargo OP, De Oliveira NRB, Andrade JS i sur.* Eosinophilic granuloma of the ischium: Long-term evaluation of a patient treated with steroid. *J Bone Joint Surg (Am)* 1992;74:445–7.
57. *Durakbasa MO, Okan N, Kose O, Gorgec M.* Eosinophilic granuloma of the ischium in an infant. *J Ped Orthop B* 2008;17:125–7.

## MULTIPLI PRIMARNI TUMORI

### MULTIPLE PRIMARY MALIGNANCIES

VESNA BIŠOF, MARTINA BAŠIĆ-KORETIĆ, ANTONIO JURETIĆ, ANA MIŠIR KRPAN, KRISTINA RUŽA SAMARĐIĆ, ZORAN RAKUŠIĆ, FEDOR ŠANTEK, ZDENKO KRAJINA, PAULA PODOLSKI, NERA ŠARIĆ, TANJA BADOVINAC ČRNJEVIĆ\*

**Deskriptori:** Multipli primarni tumori – epidemiologija, patologija

**Sažetak.** Multipli primarni tumori koji se javljaju kod istog bolesnika, metakrono ili sinkrono, relativno su rijedak događaj s porastom učestalosti posljednjih desetljeća. Cilj je ovog istraživanja utvrditi njihovu učestalost kod bolesnika liječenih hospitalno u Zavodu za radioterapijsku onkologiju Klinike za onkologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb u periodu od 2003. do 2009. godine. Učestalost je multiplih malignih tumora u navedenom periodu bila 2,4%. Od ukupno 103 bolesnika 97 je imalo dva, a 6 tri primarna tumora. Metakronih je tumora bilo 88, a sinkronih 20. Učestalost im je bila veća kod žena nego kod muškaraca, a i pojavljivali su se ranije kod žena nego kod muškaraca. Najčešće su kombinacije prvog i drugoga metakronog tumora kod muškaraca bile: rak prostate-maligni tumor probavnog sustava (osobito rak rektuma i debelog crijeva) i obrnutim redosljedom te hematološke zloćudne bolesti-maligni tumor probavnog sustava; a kod žena: rak dojke-rak kontralateralne dojke i hematološke zloćudne bolesti (osobito ne-Hodgkinov limfom)-rak dojke. Valja očekivati da će učestalost bolesnika s višestrukim primarnim tumorima rasti, i zbog programa ranog otkrivanja tumora i zbog uspješnijeg liječenja i dužeg očekivanog trajanja života.

**Descriptors:** Neoplasms, multiple primary – epidemiology, pathology

**Summary.** Multiple primary malignancies, metachronous or synchronous, in a single patient are relatively rare event with the increase of incidence in recent decades. The aim of this research is to study their incidence in patients hospitalized at the Division of Radiotherapy, Department of Oncology, University of Zagreb, School of medicine, University Hospital Centre Zagreb from 2003 to 2009. The incidence of multiple primary malignancies was 2.4%. Among 103 patients, 97 had two, and 6 three primary tumors. Eighty-three cases were metachronous, while 20 cases were synchronous malignancies.

\* **Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (dr. sc. Vesna Bišof, dr. med.; Martina Bašić-Koretić, dr. med.; prof. dr. sc. Antonio Juretić, dr. med.; mr. sc. Ana Mišir Krpan, dr. med.; Kristina Ruža Samarđić, dr. med.; prim. mr. sc. Zoran Rakušić, dr. med.; doc. dr. sc. Fedor Šantek, dr. med.; prof. dr. sc. Zdenko Krajina, dr. med.; prim. mr. sc. Paula Podolski, dr. med.; Nera Šarić, dr. med.; dr. sc. Tanja Badovinac Črnjević, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. V. Bišof, Zavod za radioterapiju, Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: vesna.bisof@zg.t-com.hr

Primljeno 25. lipnja 2010., prihvaćeno 4. svibnja 2011.

The frequency was higher in females than males and their age at diagnosis of tumors was younger than in males. The most common tumor combinations in males were: prostate cancer-digestive system malignancy (especially colorectal cancer) and viceversa, and hematological malignant tumors-digestive system malignancy; while in women there were: breast cancer-cancer of contralateral breast and hematological malignant tumors (especially lymphoma non Hodgkin)-breast cancer. The incidence of multiple primary malignancies is expected to increase due to the better screening programs for early detection of malignancies as well as considerable improvement in their treatment and longer life expectancy.

Liječ Vjesn 2011;133:384–388

Postojanje multiplih primarnih tumora kod istog bolesnika prvi je opisao Billroth 1879. godine.<sup>1</sup> Učestalost im se u prosjeku kreće od 2 do 10%, iako postoje populacije s većom incidencijom kao npr. japanska populacija s učestalošću od 15 do 20%.<sup>2</sup> Osobito je rijetka pojava triju, četiriju ili čak pet malignih tumora kod istog bolesnika.<sup>3</sup> Prema rezultatima studije EUROCARE-4 koja obuhvaća 69 europskih registara za rak multipli tumori čine 6,3% svih malignih tumora u ukupnoj populaciji s rasponom od 0,4% (Napulj, Italija) do 12,9% (Island).<sup>4</sup> Valja očekivati da će se s produženjem očekivanog trajanja života, ranijim otkrivanjem malignih bolesti, boljim liječenjem te povećanjem broja preživjelih bolesnika liječenih od maligne bolesti povećati i broj bolesnika s višestrukim malignim bolestima.

Prema podacima hrvatskog Registra za rak za 2007. godinu stopa incidencije multiplih malignih tumora na 100 000 stanovnika bila je 0,1 za žene i 0,0 za muškarce.<sup>5</sup>

Cilj je ovog istraživanja utvrditi učestalost multiplih primarnih tumora u Zavodu za radioterapiju Klinike za onkologiju KBC-a Zagreb.

### Metode

Ispitivanjem je obuhvaćeno 4316 bolesnika hospitaliziranih u Zavodu za radioterapijsku onkologiju Klinike za onkologiju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb u periodu od 2003. do 2009. godine. Analizirane su povijesti bolesti hospitaliziranih bolesnika kako bi se utvrdila učestalost multiplih malignih tumora. Maligni primarni tumori dijagnosticirani u intervalu kraćem od 6 mjeseci definirani su kao sinkroni, dok su svi preostali kod kojih je interval između verifikacije tumora kod iste osobe duži od 6 mjeseci definirani kao metakroni.<sup>6</sup> Dijagnoza sinkronih tumora temeljena na kriterijima Warrena i Gatesa.<sup>7</sup>

1. patohistološki jasan dokaz malignosti,
2. tumori moraju biti odijeljeni slojem normalne, zdrave sluznice,
3. isključiti mogućnost da je jedan od tumora metastaza.

Ispitivanjem nisu obuhvaćeni ambulantno liječeni bolesnici.

### Rezultati

Tijekom 6 godina u Zavodu za radioterapijsku onkologiju hospitalno su liječena 103 bolesnika s multiplim malignim tumorima, što je 2,4% od ukupnog broja liječenih bolesnika. Dvadeset ih je imalo sinkrone tumore, dok su preostala 83 imala metakrone tumore. Šest je bolesnika imalo tri različita primarna tumora, a jedna bolesnica među njima tri sinkrona tumora, i to rak dojke, trupa maternice i rak gušterače. U devedeset sedam bolesnika registrirana su dva primarna maligna tumora.

Multipli maligni tumori češće su nađeni kod žena, i to u omjeru 1,2 prema 1 kod sinkronih tumora i 1,5 prema 1 kod metakronih tumora (tablica 1). Prosječna dob bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze prvoga primarnog tumora kod metakronih tumora bila je 10-ak godina niža od prosječne dobi bolesnika kod postavljanja dijagnoze sinkronih tumora. Žene su bile u prosjeku 7 godina mlađe od muškaraca u trenutku postavljanja dijagnoze prvoga metakronog tumora i sinkronih tumora i gotovo 5 godina mlađe od muškaraca kod postavljanja dijagnoze drugoga primarnog tumora (tablica 1). Prosječno vrijeme između dijagnoze drugog i trećega primarnog tumora bilo je kraće (4,6 god.) od vremena između dijagnoze prvog i drugoga primarnog tumora (8,1 god.).

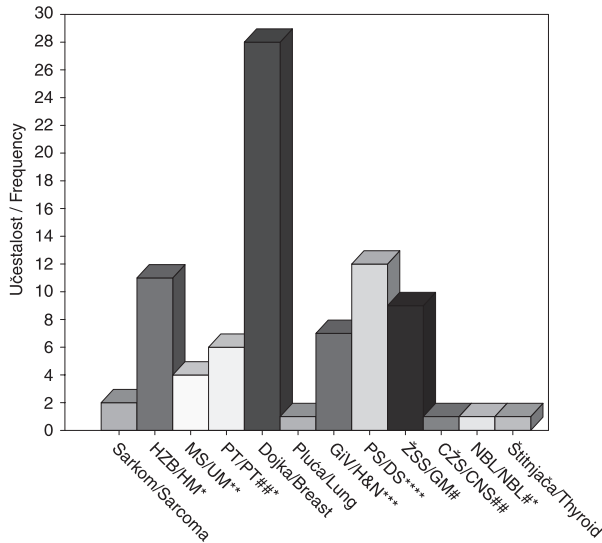
Najčešći prvi primarni maligni tumori bili su rak dojke (28 bolesnika, 33,7%), tumori probavnog sustava (12 bolesnika, 14,5%) i hematološke zloćudne bolesti (11 bolesnika, 13,3%) (slika 1). Najčešći drugi metakroni maligni tumori bili su tumori probavnog sustava (26 bolesnika, 31,3%), potom rak dojke (25 bolesnika, 30,1%) i rak prostate (6 bolesnika, 7,2%) (slika 2).

Maligni tumori probavnog sustava najčešće su se javljali kao sekundarni tumori nakon malignih tumora ženskoga spolnog sustava kod žena (5 bolesnica, 19,2%) te s jednakom zastupljenošću nakon raka dojke, glave i vrata, prostate i hematoloških zloćudnih bolesti (po 4 bolesnika, 15,4%). Rak rektuma najčešće je bio drugi maligni tumor nakon raka dojke i prostate. Nakon malignog tumora glave i vrata

Tablica – Table 1. Demografska obilježja bolesnika s multiplim malignim tumorima / Demography of patients with multiple primary malignancies

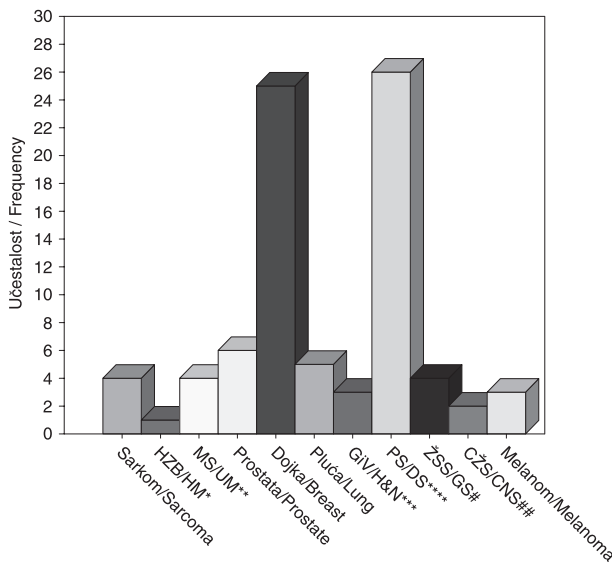
	Metakroni/Metachronous			Sinkroni/Synchronous		
	Ukupno/Total	Muško/Male	Žensko/Female	Ukupno/Total	Muško/Male	Žensko/Female
N	83	33	50	20	9	11
Dob u trenutku dijagnoze 1. tumora (godine)* Age at diagnosis of 1st tumor (years)*	53,90 (3–83)	58,24 (22–83)	51,10 (3–76)	65,20 (35–83)	69,44 (52–79)	61,73 (35–83)
Dob u trenutku dijagnoze 2. tumora (godine)* Age at diagnosis of 2nd tumor (years)*	62,00 (25–84)	64,82 (25–84)	60,16 (26–79)			
Dob u trenutku dijagnoze 3. tumora (godine)* Age at diagnosis of 3rd tumor (years)*	66,80 (57–81)	66,80 (57–81)				
Vremenski interval između dijagnoze 1. i 2. tumora (godine)* Time interval between diagnosis of 1 <sup>st</sup> and 2 <sup>nd</sup> tumor (years)*	8,07 (1–31)	6,58 (1–31)	9,06 (1–28)			
Vremenski interval između dijagnoze 2. i 3. tumora (godine)* Time interval between diagnosis of 2 <sup>nd</sup> and 3 <sup>rd</sup> tumor (years)*	4,60 (0–11)	4,60 (0–11)				

\* prosječna vrijednost, raspon / mean, range



- \* Hematološke zloćudne bolesti/Hematological malignancies
- \*\* Mokračni sustav/Urological malignancies
- \*\*\* Glava i vrat/Head and neck
- \*\*\*\* Probavni sustav/Digestive system
- # Ženski spolni sustav/Gynecological malignancies
- ## Centralni živčani sustav/Central nervous system
- #\* Neuroblastom/Neuroblastoma
- ###\* Prostata, testis/Prostate, testicle

Slika 1. Učestalost prvih primarnih zloćudnih tumora  
Figure 1. Frequency of first primary malignancies

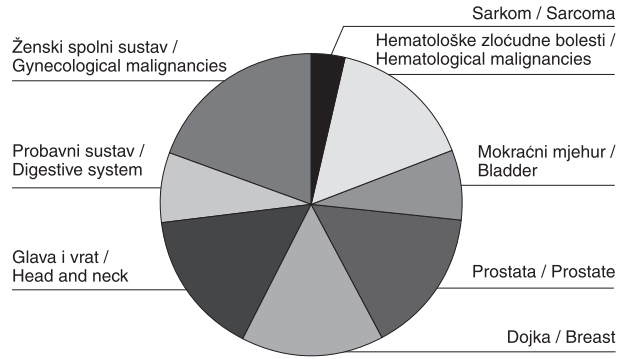


- \* Hematološke zloćudne bolesti/Hematological malignancies
- \*\* Mokračni sustav/Urological malignancies
- \*\*\* Glava i vrat/Head and neck
- \*\*\*\* Probavni sustav/Digestive system
- # Ženski spolni sustav/Gynecological malignancies
- ## Centralni živčani sustav/Central nervous system

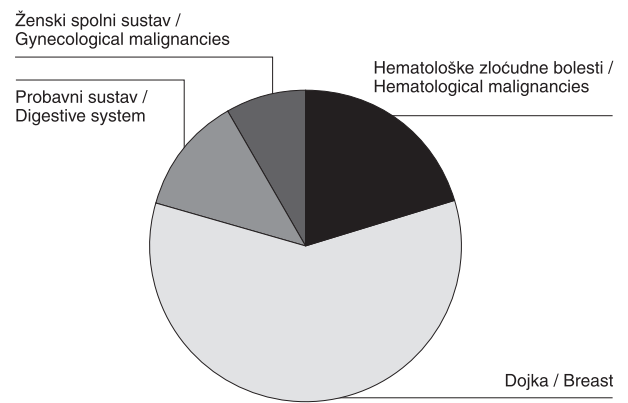
Slika 2. Učestalost drugih primarnih metakronih zloćudnih tumora  
Figure 2. Frequency of second primary malignancies

tri su bolesnika dobila rak jednjaka, a jedan rak gušterače (slika 3).

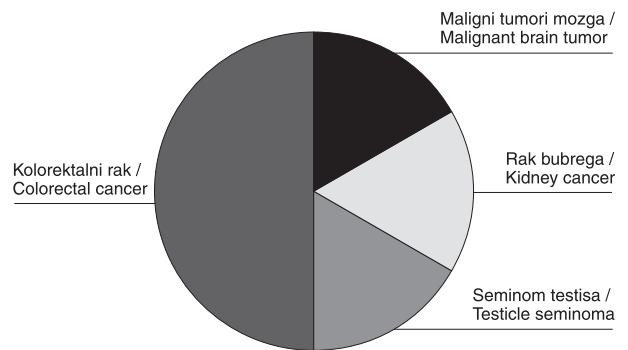
Rak dojke najčešće se javljao nakon prethodnog raka kontralateralne dojke (15 bolesnika, 60%) i hematoloških malignih bolesti (osobito ne-Hodgkinova limfoma, 4 bolesnika) (5 bolesnika, 20%) (slika 4).



Slika 3. Raspodjela drugih primarnih metakronih zloćudnih tumora probavnog sustava s obzirom na primarni tumor  
Figure 3. Distribution of second primary metachronous malignancies of the digestive system with respect to the first malignancy



Slika 4. Raspodjela drugih primarnih metakronih zloćudnih tumora dojke s obzirom na primarni tumor  
Figure 4. Distribution of second primary metachronous breast malignancies with respect to the first malignancy



Slika 5. Raspodjela drugih primarnih metakronih zloćudnih tumora prostate s obzirom na primarni tumor  
Figure 5. Distribution of second primary metachronous prostate malignancies with respect to the first malignancy

Rak prostate javio se u 50% slučajeva kao drugi primarni tumor nakon malignih tumora probavnog sustava, i to kolo-rektalnog karcinoma (slika 5).

Učestalost najčešćih prvih i drugih metakronih malignih tumora prema spolu prikazana je u tablici 2. Najčešće kombinacije prvog i drugoga metakronog malignog tumora kod

Tablica 2. Učestalost najčešćih prvih i sekundarnih metakronih primarnih tumora prema spolu  
 Table 2. Frequency of common first and second metachronous malignancies according to the gender

Najčešći prvi primarni tumori Common first malignancies		Najčešći drugi primarni tumori Common second malignancies	
Muško (n) Male (n)	Žensko (n) Female (n)	Muško (n) Male (n)	Žensko (n) Female (n)
Probavni sustav (7) Digestive system	Dojka (28) Breast	Probavni sustav (15) Digestive system	Dojka (25) Breast
Hematološki maligniteti (6) Hematological malignancies	Ženski spolni sustav (9) Gynecological cancers	Prostata (6) Prostate	Probavni sustav (11) Digestive system
Prostata/testis (6) Prostate/testicle	Probavni sustav (5) Digestive system	Mokraćni sustav (3) Urological cancers	Ženski spolni sustav (4) Gynecological cancers
Glava i vrat (6) Head and neck	Hematol. zl. bolesti (5) Hematological malignancies	Glava i vrat (3) Head and neck	

muškaraca bile su: rak prostate/testisa-maligni tumor probavnog sustava (osobito rak rektuma i debelog crijeva) (4 bolesnika, 12%) i obrnutim redoslijedom (3 bolesnika, 9%) te hematološke zloćudne bolesti – maligni tumor probavnog sustava (4 bolesnika, 12%). Oznaka rak prostate/rak testisa navedena je jer je jedan bolesnik imao kao prvi tumor seminom testisa, dok se u svima drugim slučajevima radilo o raku prostate. Kod žena su najčešće kombinacije prvog i drugoga metakronog malignog tumora bile: rak dojke-rak kontralateralne dojke (15 bolesnica, 30%) i hematološke zloćudne bolesti (osobito ne-Hodgkinov limfom)-rak dojke (5 bolesnica, 10%). Rak kontralateralne dojke javljao se u prosjeku nakon 9 godina (8,87 godina) s rasponom od 2 do 17 godina.

Pet je bolesnika imalo tri metakrona primarna tumora, i to navodeći kronološkim redom: sinovijalni sarkom-rak debelog crijeva-rak želuca; ne-Hodgkinov limfom-rak rektuma-melanom; rak bubrega-melanom-maligni timom; seminom testisa-rak prostate-rak želuca i rak grla-rak baze jezika-rak jednjaka.

Najčešći sinkroni zloćudni tumori bili su obostrani rak dojke kod žena (8 bolesnica) te rak prostate i debelog crijeva (2 bolesnika) i dva zloćudna tumora probavnog sustava (rak želuca i debelog crijeva te rak želuca i hepatocelularni rak; 2 bolesnika) kod muškaraca.

### Rasprava

Iako još uvijek relativno rijedak klinički entitet, multipli maligni tumori posljednjih godina privlače sve veću pažnju onkologa, epidemiologa i javnozdravstvenih radnika prije svega zbog porasta učestalosti, kao i njihova utjecaja na preživljenje.<sup>4,8</sup> Riziku od nastanka sekundarnih tumora pridonose genska predispozicija, izloženost različitim okolišnim čimbenicima, način života, izloženost karcinogenim antitumorskim terapijama (npr. kemoterapija, zračenje, hormonska terapija) i starenje.<sup>8-12</sup> Kako incidencija malignih bolesti raste s dobi tako i učestalost multiplih tumora raste s dobi. Očekivano trajanje života u porastu je, kao i udio starijih osoba u ukupnoj populaciji. Prema analizi Hayata i sur.<sup>8</sup> broj bolesnika oboljelih od malignih bolesti u SAD-u povećat će se s 1,36 milijuna koliko ih je bilo 2000. godine na 3 milijuna 2050. godine. Razvojem boljih dijagnostičkih metoda te provođenjem programa probira za rano otkrivanje

mnogih malignih bolesti omogućeno je češće otkrivanje malignih bolesti u ranijim i izlječivim stadijima bolesti. Osim toga, posljednjih desetljeća svjedoci smo ubrzanog otkrivanja i razvoja novih učinkovitijih citostatika i bioloških ciljanih lijekova što sve pridonosi povećanju broja izliječenih bolesnika. Računa se da je samo u SAD-u 8–10 milijuna izliječenih od različitih malignih bolesti.<sup>10</sup> Učestalost multiplih malignih tumora u ovoj populaciji raste ne samo kao posljedica dužeg preživljenja već i kao posljedica djelovanja terapijskih postupaka upotrijebljenih u liječenju prvoga malignog tumora poput radioterapije, primjene alkilirajućih citostatika, inhibitora topoizomerase II i sl.<sup>13</sup>

Kod nekih prvih primarnih malignih tumora sekundarni se tumori javljaju u istom području zbog izloženosti istim rizičnim čimbenicima, što je poznato pod nazivom »kancerizacija« ili zbog genske predispozicije.<sup>10</sup> Tako je npr. poznata pojava multiplih malignih tumora kod bolesnika s tumorima područja glave i vrata.<sup>14</sup> Uloga genske predispozicije najbolje je vidljiva iz rezultata Lynch a i sur.<sup>15</sup> koji su pokazali učestalost sekundarnih tumora od 21,5%, i to s rizikom od 3% na godinu za nastanak sekundarnog tumora nakon dijagnoze prvog tumora i s rizikom od 6,9% na godinu nakon dijagnoze drugoga primarnog tumora. Genska nestabilnost u smislu promjene duljine pojedinačnih ponavljanih sekvenca genoma i mikrosatelitska nestabilnost također povećavaju rizik od nastanka sekundarnih primarnih tumora.<sup>16</sup>

S povećanjem učestalosti drugih primarnih tumora nameće se i potreba za njihovim boljim definiranjem, kao i boljim razlikovanjem od recidiva primarne bolesti osobito kada se nalaze u istom području. Godine 2007. donesena su pravila za razlikovanje recidiva od novoga primarnog tumora.<sup>17</sup> Za rak dojke ta je granica 5 godina, a za rak debelog crijeva 1 godina, tj. tumor debelog crijeva nastao u istom području unutar godine dana smatra se recidivom, a nakon godine dana novim primarnim tumorom.

U ovom je ispitivanju učestalost multiplih malignih tumora bila slična učestalosti ovih tumora u studiji Chenga i sur.<sup>18</sup> (2,21%) i Okamota i sur.<sup>19</sup> (2,6%). Treba međutim spomenuti da bi njihova učestalost zasigurno bila veća da su u obzir uzeti i ambulantno liječeni bolesnici među kojima se nalazi većina bolesnika s malignim tumorima glave i vrata. Osim toga, broj bolesnika liječenih hospitalno u našem Zavodu zbog raka pluća vrlo je malen budući da se ovi bolesnici dominantno liječe u Kliničkoj bolnici Jordanovac. Također treba spomenuti da ovim istraživanjem nisu obuhvaćeni bolesnici s rakom kože koji se liječe u dermatološkim klinikama. Turčić i sur.<sup>20</sup> u svom su istraživanju našli 8,1% drugih primarnih malignih tumora kod oboljelih od raka bubrega. Nasuprot tomu u ovom istraživanju nije nađen niti jedan bolesnik s primarnim tumorom bubrega najvjerojatnije zbog njihova pretežno ambulantnog liječenja. Omjer muškaraca i žena u ovoj studiji odgovara studiji Chenga i sur.<sup>18</sup> Kao i u izvještaju studije EURO CARE u našem su ispitivanju u ukupnom broju multiplih malignih tumora najveći udio imali tumori s najvećom incidencijom i dužim preživljenjem poput raka dojke, debelog crijeva i raka prostate.<sup>4</sup> Najčešći drugi tumori bili su rak dojke i maligni tumori probavnog sustava, što odgovara literaturnim podacima.<sup>9</sup> Maligni tumori probavnog sustava i rak dojke bili su česti sekundarni tumori nakon hematoloških malignih bolesti nastali najvjerojatnije kao posljedica terapijskih postupaka kod osoba izliječenih od hematoloških zloćudnih bolesti. Poznato je da žene, s preživljenjem 20 godina ili više, liječene radioterapijom prije svoje 40. godine života

zbog Hodgkinova limfoma imaju 3 puta veći rizik od razvoja raka dojke.<sup>21</sup> U našoj se studiji samo u jedne bolesnice liječene zbog Hodgkinova limfoma kasnije razvio rak dojke, dok su čak četiri s ne-Hodgkinovim limfomom kasnije liječene zbog raka dojke. Najvjerojatnije je to posljedica trenda smanjenja veličine polja i ukupne doze zračenja kod oboljelih od Hodgkinova limfoma. Česta kombinacija malignog tumora probavnog sustava, osobito raka kolorektuma, i raka prostate, metakrono i sinkrono, možda je posljedica djelovanja liječenja primarnog tumora, ali i genskih i okolišnih čimbenika. Treba međutim napomenuti, kada bi se provodio aktivni probir raka prostate kod muškaraca starijih od 65 godina, učestalost bi sinkronog i metakronog raka prostate s drugim malignim tumorima bila veća. Kako za sada nema sigurnih dokaza da aktivni probir poboljšava preživljenje oboljelih od raka prostate, takav se postupak u Republici Hrvatskoj (RH) ne provodi. Ipak, kao rezultat studije proizlazi činjenica da kod bolesnika s primarnim rakom probavnog sustava, osobito s rakom kolorektuma, treba misliti na mogućnost razvoja drugoga primarnog tumora prostate i obratno. Osim toga, 19% naših bolesnica liječenih zbog malignih tumora ženskoga spolnog sustava, osobito raka maternice, kasnije je dobilo maligni tumor probavnog sustava, što odgovara literaturnim podacima.<sup>22</sup> Prema očekivanju, rak jednjaka kod naših se bolesnika javljao kao česti drugi maligni tumor nakon liječenja malignog tumora područja glave i vrata, i to, kako zbog prethodnog liječenja radioterapijom tako i zbog dijeljenja istih etioloških čimbenika poput pušenja cigareta i neumjerene konzumacije alkoholnih pića. Također, kod naših bolesnica s izliječenim rakom dojke najveći je udio u ukupnom broju drugih primarnih malignih tumora imao rak kontralateralne dojke (30%). U američkoj je populaciji udio drugog raka dojke nakon izlječenja od primarnog tumora druge dojke bio 40%, dok je ukupni rizik od nastanka drugog malignog tumora nakon izlječenja od prvog raka dojke bio povećan za 18%.<sup>23</sup>

Na kraju, potrebno se osvrnuti i na vrlo nisku incidenciju multiplih malignih tumora u RH prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i Registra za rak.<sup>5</sup> Očito je da podatak ne odgovara stvarnoj situaciji, što upućuje na važnost potrebe znatno redovitijeg i kvalitetnijeg popunjavanja onkoloških listića nego do sada. Naime, iako postoji sve veći broj prikaza slučajeva multiplih tumora u RH, tek podaci Registra za rak mogu odrediti stvarnu veličinu problema multiplih malignih tumora u populaciji.<sup>24-29</sup>

U zaključku treba reći da valja očekivati da će učestalost bolesnika s višestrukim primarnim tumorima rasti, kako zbog programa ranog otkrivanja tumora tako i uspješnijeg liječenja i dužeg očekivanog trajanja života,<sup>8-10</sup> što će kao posljedicu imati sve veći broj studija o ovoj problematici s ciljem smanjenja rizika od razvoja sekundarnih tumora i poboljšanjem kvalitete života preživjelih bolesnika.

#### LITERATURA

1. Billroth T. Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie. U: Reimer G, ur. 51 Vorlesungen-Ein Handbuch für Studierende und Ärzte, 14. Auflage. Berlin; 1889, str. 908.
2. Hu N-C, Hsieh S-C, Chen T-J, Chang J-Y. Multiple primary malignancies including colon, stomach, lung, breast and liver cancer: a case report and literature review. *Chinese Med J* 2009;122(24):3091-3.
3. Németh Z, Czigner J, Iván L, Ujpál M, Barabás J, Szabó G. Quadruple cancer, including triple cancers in the head and neck region. *Neoplasma* 2002;49:412-4.
4. Rosso S, De Angelis R, Ciccolallo L i sur. The EURO CARE working group. Multiple tumors in survival estimates. *Eur J Cancer* 2009;45:1080-94.
5. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2007. godinu. *Bilten* 2007;32:25.
6. Kapsinow R. Multiple primary cancer. A classification with report of cases. *J La State Med Soc* 1962;114:194-200.
7. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and statistical study. *Am J Cancer* 1932;16:1358-414.
8. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Oncologist* 2007;12:20-37.
9. Mariotto AB, Rowland JH, Ries LAG, Scoppa S, Feuer EJ. Multiple cancer prevalence: a growing challenge in long-term survivorship. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(3):566-71.
10. Fraumeni JF Jr, Curtis RE, Edwards BK, Tucker MA. Introduction. U: Curtis RE, Freedman DM, Ron E i sur. New malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000. Bethesda: National Cancer Institute; 2006, str 1-7.
11. Soldić Z, Salopek D, Jazvić M i sur. Parenchymal post-irradiation angiosarcoma: a case report. *Acta Clin Croat* 2009;48(4):433-7.
12. Belicza M, Leniček T, Glasnović M i sur. Promjene u pojavnosti raka dojke u bolničkom registru (1980-2000). *Liječ Vjesn* 2002;124:347-53.
13. Munker R, Hiller E, Melnyk A, Gutjahr P. Second malignancies: clinical relevance and basic research. *Int J Oncol* 1996;763-76.
14. Shikhan AH, Matanoski GM, Jones MM, Kashima HK, Johns ME. Multiple primary malignancies in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;112:1172-9.
15. Lynch HT, Harris RE, Lynch PM, Gurgis HA, Lynch JF, Bardawil WA. Role of heredity in multiple primary cancer. *Cancer* 1977;40(Suppl 4):1849-54.
16. Sardi I, Franchi A, Bocciolini C i sur. Microsatellite instability as biomarker for risk of multiple primary malignancies of the upper aerodigestive tract. *Oncol Rep* 2001;8:393-9.
17. Multiple primary and histology coding rules. National Cancer Institute, Division of cancer control and population sciences, surveillance research program. [http://seer.cancer.gov/tools/mphrules/mphrules\\_manual\\_01012007.pdf](http://seer.cancer.gov/tools/mphrules/mphrules_manual_01012007.pdf).
18. Cheng H-Y, Chu C-H, Chang W-H i sur. Clinical analysis of multiple primary malignancies in the digestive system: a hospital-based study. *World J Gastroenterol* 2005;11(27):4215-9.
19. Okamoto N, Morio S, Inoue R, Akiyama K. The risk of a second primary cancer occurring in five-year-survivors of an initial cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1987;17:677-85.
20. Turčić M, Znaor A, Novosel I, Reljić A, Belicza M, Krušlin B. Učestalost drugih primarnih tumora u bolesnika s primarnim karcinomom bubrežnih stanica. *Acta Med Croat* 2005;59:91-5.
21. Dores GM, Coté TR, Travis LB. New malignancies following Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, and myeloma. U: Curtis RE, Freedman DM, Ron E i sur. New malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000. Bethesda: National Cancer Institute; 2006, str. 397-435.
22. Freedman DM, Curtis RE, Travis LB, Fraumeni JF. New malignancies following cancer of the uterine corpus and ovary. U: Curtis RE, Freedman DM, Ron E i sur. New malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000. Bethesda: National Cancer Institute; 2006, str. 231-56.
23. Curtis RE, Ron E, Hankey BF, Hoover RN. New malignancies following breast cancer. U: Curtis RE, Freedman DM, Ron E i sur. New malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000. Bethesda: National Cancer Institute; 2006, str. 181-205.
24. Balicevic D, Tomic K, Bekavac-Beslin M i sur. Synchronous anorectal melanoma. *World J Gastroenterol* 2006;12(21):3453-5.
25. Spajić B, Grubisić I, Spajić M i sur. Synchronous rectal adenocarcinoma and bilateral clear cell renal carcinoma. *Acta Clin Croat* 2010;49(2):169-72.
26. Salopek D, Murgić J, Tomas D, Bolanča A, Kusić Z. Paget's disease in contralateral breast occurring 11 years after mastectomy for invasive ductal carcinoma. *Coll Anthropol* 2009;33(1):327-9.
27. Branica BV, Jezek SS, Juros Z, Meniga IN, Krizanic S. Synchronous bilateral breast carcinoma with two different morphology subtypes: a case report. *Coll Anthropol* 2010;34(2):701-4.
28. Ulapec M, Štimac G, Kraus O, Krušlin B. Obostrani karcinom bubrežnih stanica i istodobni urotelni karcinom nakapnice i mokraćovoda: prikaz bolesnika. *Liječ Vjesn* 2007;129:70-3.
29. Spajić B, Gall-Trošelj K, Novosel I i sur. The P53 loss of heterozygosity in multiple primary carcinomas of the kidney, bladder, prostate and colon. *Acta Clin Croat* 2005;44:379-83.