

Laporan Kasus

Kanker Primer Multipel Metakronus pada Berbagai Organ: Kasus Serial

Anandia Putriyuni¹, Daan Khambri²

Abstrak

Kanker primer multipel adalah tumor multipel yang terjadi secara sinkronus atau metakronus pada individu yang sama. Tumor metakronus didefinisikan sebagai tumor yang muncul lebih dari enam bulan setelah tumor yang pertama didiagnosis. Dilaporkan dua kasus serial kanker primer multipel metakronus. Salah satu kasus adalah metakronus triplel, suatu kombinasi yang belum pernah dilaporkan sebelumnya dalam kepustakaan. Kasus pertama: Seorang wanita usia 58 tahun dengan benjolan di payudara dan ketiak kanan. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan karsinoma mikropapiler invasif payudara dengan banyak metastasis ke KGB aksila. Dua tahun kemudian, pasien menjalani biopsi massa di rektum dengan diagnosis histopatologi adenokarsinoma. Satu bulan kemudian, pasien dengan nodul di kulit jari kaki kanan menunjukkan suatu karsinoma sel skuamosa dengan diferensiasi sedang hingga buruk, kemudian pembesaran KGB inguinal yang merupakan metastasisnya. Kasus kedua: seorang wanita 76 tahun memiliki benjolan pada kulit pipi kiri, didiagnosis sebagai karsinoma sel skuamosa berkeratin. Pasien mengeluhkan nodul pada payudara kiri 8 bulan kemudian dengan diagnosis karsinoma payudara invasif tidak spesifik. Kedua pasien meninggal dalam 1 tahun setelah diagnosa terakhir ditegakkan. Kami menemukan dua kasus kanker primer dengan histopatologi yang berbeda. Penyebab lesi ini belum diketahui secara pasti, tetapi mungkin terkait dengan berbagai faktor. Pasien kanker primer multipel harus di follow-up dengan ketat kemungkinan pertumbuhan kanker lainnya. Kolaborasi interdisipliner dapat menjamin diagnosis dan pengobatan terbaik bagi pasien.

Kata kunci: kanker primer, metakronus, multipel

Abstract

Multiple primary cancer (MPC) is multiple tumors with synchronous or metachronous occurrence in the same individual. Metachronous tumors are defined as those that occur more than six months after the first tumor is diagnosed. It has been reported two serial cases with metachronous multiple primary cancers. One of the cases was triple metachronous, a combination that has never been previously reported. First case: A 58-year-old woman presented with a lump in her right breast and axilla. Histopathology found an invasive micropapillary carcinoma with many lymph node metastases. Two years later, the patient got a rectal mass biopsy with an adenocarcinoma diagnosis. In one month, the patient got a nodule on the right toe, and the result revealed squamous cell carcinoma with moderate to poorly differentiated. Second case: A 76-year-old woman presented a lump on her left cheek with keratinizing squamous cell carcinoma. The patient had a left breast nodule eight months later, and the diagnosis was invasive carcinoma of no special type. Both patients died within 1 year of the last diagnosis. We revealed two cases of primary cancers with different locations and histopathology. The causes of MPCs are unclear, but they may be related to various factors. Multiple primary cancer patients should be closely followed up for possible growth of other cancers. Interdisciplinary collaboration can guarantee the best possible diagnosis and treatment for the patient.

Keywords: metachronous, multiple, primary cancer

Afiliasi penulis: ¹Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Baiturrahmah, Indonesia. ²Divisi Onkologi, Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia

Korespondensi: Anandia Putriyuni, Email: anandiaputriyuni@fk.unbrah.ac.id

PENDAHULUAN

Kanker primer multiple atau *multiple primary cancer* (MPC) merupakan tumor yang lebih dari satu dengan kejadian sinkronus atau metakronus pada individu yang sama.^{1,2,3} Tumor metakronus dapat didefinisikan sebagai tumor yang terjadi lebih dari enam bulan setelah diagnosis pertama berdasarkan *International Agency for Research for Cancer* (IARC), tetapi *Surveillance Epidemiology and End Result* (SEER) merekomendasikan periode dua bulan untuk membedakan antara sinkronus atau metakronus.^{2,3} Suatu tumor dipertimbangkan MPC jika tumbuh pada lokasi yang berbeda dan/atau histologi atau kelompok morfologi yang berbeda.^{1,2,3} Kriteria diagnostik MPC adalah (1) setiap tumor harus memiliki gambaran histopatologi tumor ganas yang jelas; (2) setiap tumor memiliki tipe patologi tertentu; (3) kemungkinan kanker kedua adalah tumor yang menginvasi atau metastasis atau rekuren harus disingkirkan.^{4,5,6} Kasus MPC pertama kali dilaporkan pada tahun 1921.⁷ Insiden MPC bervariasi antara 2,4%-17% dalam 20 tahun observasi dari populasi kanker di berbagai negara. Persentase pasien metakronus dengan kanker payudara dilaporkan meningkat sebesar 4,1-16,4%. Laporan MPC dengan 2 kanker primer sering ditemukan, tetapi triple primer pada payudara, rektum dan kulit sangat jarang.⁸

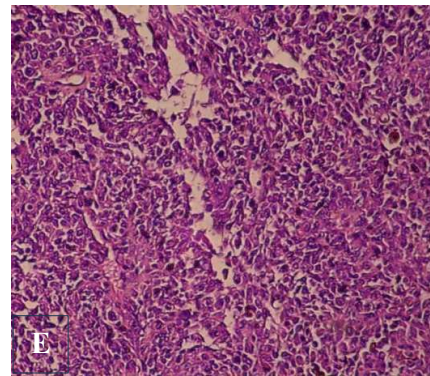
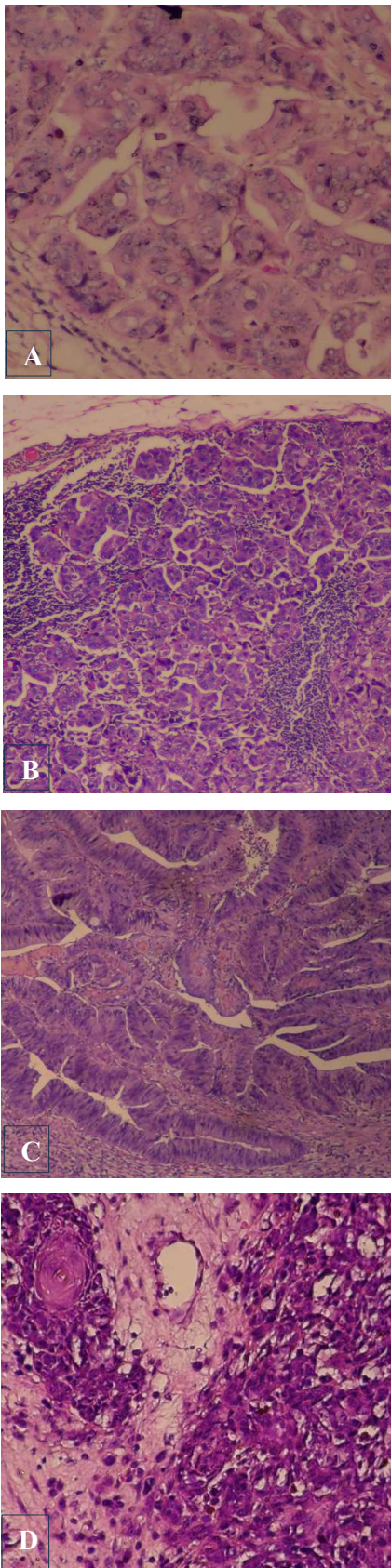
Kami melaporkan suatu kasus serial: kasus pertama metakronus primer pada payudara, rektum dan kulit; dan kasus kedua pada kulit dan payudara. Salah satu kasus metakronus triple pada payudara, rektum, dan kulit, merupakan suatu kombinasi yang belum pernah dilaporkan sebelumnya dalam kepustakaan.

KASUS

Kasus pertama dari seorang wanita 58 tahun dengan benjolan pada payudara kanan sejak tiga bulan dan benjolan multipel di aksila kanan sejak satu bulan sebelum masuk rumah sakit. Hasil pemeriksaan

Ultrasonography (USG) mencurigai suatu keganasan. Histopatologi menunjukkan proliferasi sel tumor kuboid sampai kolumnar yang membentuk rongga atau kelompokan seperti morula tanpa tangkai fibrovaskular. Kelompokan sel tumor dikelilingi rongga kosong stromal. Sel tumor memiliki sitoplasma eosinofilik bergranul halus dan padat, pleomorfik inti sedang, dan mitosis sedikit (Gambar 1A). Diagnosisnya adalah karsinoma mikropapiler invasif payudara dengan metastasis ke 15 buah kelenjar getah bening (KGB) aksila, pT2N2Mx (Gambar 1B). Panel imunohistokimia (IHK) payudara menunjukkan ekspresi positif untuk *estrogen receptor* (ER), HER2, dan Ki67 proliferasi tinggi dengan kesimpulan *Luminal B-like (HER2 positive)*. Pasien menjalani kemoterapi 6 siklus dalam 3 minggu dan Herceptin sebanyak 8 kali. Pasien lalu dirujuk untuk mendapatkan radioterapi.

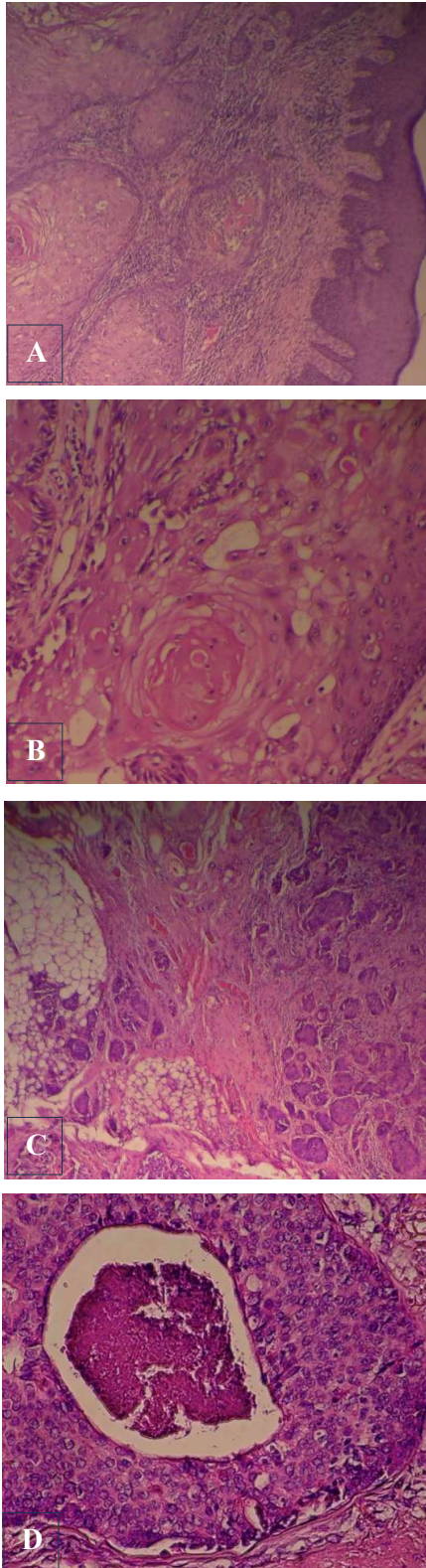
Satu tahun setelah terapi terakhir, pasien mengalami gangguan defekasi, menjalani biopsi massa tumor di rektum, dan hemikolektomi sinistra. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan proliferasi struktur kelenjar yang irregular dengan inti pleomorfik ringan-sedang, vesikular, dan mitosis nyata (Gambar 1C). Sel tumor menginfiltrasi lapisan muskularis propria rektum, tetapi tidak ditemukan metastasis ke KGB. Diagnosis pasien adalah adenokarsinoma kolorektal derajat rendah, pT2N0Mx. Satu bulan kemudian pasien menjalani biopsi nodul di kulit kaki kanan. Proliferasi sel tumor dengan inti atipik nyata yang tersusun membentuk lembaran dengan keratinisasi fokal ditemukan dalam pemeriksaan histopatologi. Hasilnya dilaporkan sebagai karsinoma sel skuamosa dengan diferensiasi sedang-buruk (Gambar 1D). Kemudian, pasien datang Kembali dengan keluhan benjolan di inguinal kanan dalam satu tahun. Gambaran mikroskopik histopatologi menunjukkan sel tumor epitel yang tersusun dalam lembaran dengan diferensiasi sedang-buruk yang bermetastasis ke dua KGB inguinal (Gambar 1E). Pasien meninggal satu tahun kemudian.



Gambar 1. Histopatologi Kasus 1 (A) Karsinoma mikropapiler invasif payudara; (B) Metastasis kanker payudara ke KGB aksila; (C) Adenokarsinoma kolorektal; (D) Karsinoma sel skuamosa dengan diferensiasi sedang-buruk; (E) Metastasis kanker kulit ke KGB inguinal (HE 4x, 10x).

Kasus kedua berasal dari seorang wanita 76 tahun dengan nodul pada kulit pipi dekat cuping hidung kiri sejak satu bulan sebelum masuk rumah sakit. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan proliferasi sel tumor epitel skuamosa yang menginfiltrasi lapisan dermis membentuk pulau-pulau atau lembaran dengan pleomorfik inti yang minimal, masih ditemukan jembatan interselular, dan banyak keratinisasi (*horn pearl*) (Gambar 2A-B). Diagnosis adalah karsinoma sel skuamosa berdiferensiasi baik. Pasien datang Kembali dengan benjolan di dinding dada kiri dalam 8 bulan setelah biopsi nodul di pipi. Benjolan tersebut diduga suatu tumor jaringan lunak. Pasien menjalani biopsi eksisi dan dilakukan pemeriksaan histopatologi yang menunjukkan gambaran sel tumor dari payudara. Tumor terdiri atas proliferasi sel epitel yang membentuk lembaran dengan inti pleomorfik berat, vesikular, kromatin kasar, dan mitosis atipik dapat ditemukan. Sebagian sel tumor mengalami nekrosis serta adanya invasi limfovaskular (Gambar 2C-D). Diagnosis adalah karsinoma invasif tidak khas payudara derajat 3 yang invasif ke pembuluh limfovaskular, pT2N0Mx. Panel IHC payudara menunjukkan ekspresi positif untuk ER, PR, dan Ki67 proliferasi rendah dengan kesimpulan *Luminal A-like*. Pasien dirujuk untuk mendapatkan

terapi hormonal. Setelah tiga bulan, pasien datang dengan pembesaran KGB supraklavikula kiri yang diduga suatu metastasis. Pasien menolak untuk dilakukan pemeriksaan lebih lanjut dan meninggal 3 bulan kemudian.



Gambar 2. Histopatologi Kasus 2 (A) Karsinoma sel skuamosa; (B) Pulau sel tumor dengan massa keratin (*horn-pearl*); (C) Karsinoma payudara invasif ke jaringan ikat dan lemak; (D) Sel tumor sebagian nekrosis dengan inti pleomorfik, vesikular, kromatin kasar (HE 4x, 10x).

PEMBAHASAN

Pada saat ini telah terjadi peningkatan jumlah kasus MPC yang menjadi tantangan di seluruh dunia. Pemeriksaan histopatologi menjadi sangat penting sebagai alat diagnostik dan diagnosis banding setiap nodul yang ditemukan pada pasien.^{4,6,9} Penelitian Yang *et al.* (2022) mendapatkan MPC dengan kasus metakronus lebih banyak ditemukan dibandingkan sinkronus, jenis kelamin wanita, dan payudara sebagai organ kanker primer pertama.⁴

Penelitian Tanjak *et al.* (2021) pada 109.054 pasien kanker dalam rentang 25 tahun (1991-2015) dilakukan di *Faculty of Medicine Siriraj Hospital Mahidol University*, Bangkok Thailand. Penelitian tersebut menemukan kasus metakronus sebanyak 1.265 (70,87%) kasus dan sinkronus 520 (29,13%) kasus dari 1.785 kasus MPC. Lebih dari setengah kasus metakronus dengan jenis kelamin wanita (52,9%) dan usia saat diagnosis kanker pertama rata-rata 60,2 tahun. Penelitian tersebut menemukan 10 jenis kasus MPC terbanyak adalah kanker payudara, hati, kepala dan leher, kolorektal, prostat, kulit, uterus, tiroid, paru, genitalia wanita non-uterus dengan tipe metakronus.¹⁰ Penelitian Lv *et al.* (2017) pada salah satu RS di *Shaanxi China* mendapatkan 83 (51,5%) kasus metakronus dari 161 kasus MPC. Kasus metakronus terbanyak ditemukan pada laki-laki (53%) dengan usia saat diagnosis kanker pertama >50 tahun (71,1%).¹¹ Kami melaporkan dua kasus MPC metakronus pada wanita usia >50 tahun dengan area lokasi lesi dan histopatologi yang berbeda untuk masing-masing kasus, salah satu organ yang terlibat adalah payudara.

Li *et al.* (2020) melaporkan bahwa 62,5% kasus MPC yang diteliti adalah metakronus dan sering pada usia tua dengan rata-rata 64 tahun (41-81 tahun).⁸ Usia merupakan salah satu faktor risiko untuk berkembangnya MPC. Mengingat usia yang panjang semakin meningkat pada populasi secara umum,

insiden MPC diperkirakan akan lebih tinggi, terutama pada pasien yang memiliki riwayat keganasan sebelumnya.¹² Mekanisme yang menjelaskan hubungan antara kanker dan penuaan meliputi waktu karsinogenesis, perubahan molekuler terkait usia, dan perubahan lingkungan yang mungkin mendukung perkembangan kanker.^{13,14} Peningkatan jumlah penduduk usia tua dengan peningkatan kesadaran untuk deteksi dini, diagnosis awal dengan metoda pengobatan terbaik, sehingga kesintasan pasien kanker payudara sangat baik pada saat ini. Hal ini menimbulkan kemungkinan perkembangan dan deteksi kanker primer kedua juga meningkat.^{5,6,9}

Almasan *et al.* (2023) melakukan penelitian kasus MPC dengan triple tumor primer di *Romanian Cancer Center* selama 25 tahun. Penelitian tersebut menunjukkan mayoritas pasien (73%) dengan usia >50 tahun pada saat diagnosis tumor yang pertama. Kasus terbanyak berupa tumor genitalia-kulit-payudara, kulit-kulit-kulit, digestif-genitalia-payudara, dan genitalia-payudara-paru.¹⁵ Salah satu pasien yang kami laporkan adalah tumor payudara-digestif-kulit.

Penyebab MPC sampai saat ini masih belum jelas, tetapi mungkin terkait dengan berbagai faktor. Empat faktor utama yaitu faktor intrinsik, ekstrinsik, genetik, dan terapeutik. Faktor intrinsik adalah kerentanan, status kekebalan tubuh, serta perkembangan endokrin dan embrionik. Faktor ekstrinsik diwakili oleh faktor lingkungan dan gaya hidup pribadi, termasuk penyakit akibat kerja, paparan sinar ultraviolet dalam waktu lama, dan polusi industri. Merokok, alkohol, dan aktivitas fisik yang rendah merupakan tambahan faktor karsinogenik yang penting. Faktor reproduksi/hormonal serta obesitas diakui sebagai faktor risiko umum untuk MPC. Faktor genetik seperti mutasi gen BRCA memiliki peningkatan risiko kanker payudara dan ovarium stadium awal. Faktor terapeutik termasuk radioterapi dan kemoterapi dapat secara signifikan meningkatkan risiko perkembangan MPC.^{11,12,14,16} Kedua kasus MPC yang dilaporkan ini tidak dilakukan pemeriksaan gen BRCA1 dan BRCA2, serta riwayat keluarga tidak ada. Kedua pasien memiliki gaya hidup yang normal dan tidak terpapar dengan lingkungan karsinogenik.

Penyebab utama perkembangan tumor adalah penekanan imun yang didapat pada kasus metakronus. Beberapa agen immunosupresif dan/atau sitotoksik merupakan karsinogen potensial dan mungkin memiliki efek onkogenik langsung atau berperan sebagai kofaktor dalam onkogenesis. Peningkatan kelangsungan hidup penderita kanker juga menyebabkan pasien memiliki lebih banyak kesempatan untuk pertumbuhan kanker lainnya.^{12,14,17}

Beberapa kepustakaan melaporkan bahwa terapi sebelumnya mungkin berhubungan dengan kejadian kanker tumor kedua. Terapi hormonal pada kanker payudara primer meningkatkan risiko kanker endometrium, lambung, usus besar, dan ovarium. Efek toksik lambat dari radioterapi dan kemoterapi pada kanker payudara berkontribusi meningkatkan risiko untuk kanker primer kedua, seperti kanker tiroid, kanker payudara kedua, kanker tulang, jaringan lunak dan paru.^{2,3,14} Pasien pertama mendapatkan kemoterapi untuk kanker payudara dan diagnosis kanker kolorektal setelah satu tahun kemudian. Diduga kemoterapi berkontribusi terhadap kanker primer kedua pada pasien tersebut.

Pasien kasus metakronus kanker payudara bilateral dengan morfologi yang berbeda dilaporkan oleh He *et al.* (2024). Pasien mendapatkan kemoterapi untuk kanker payudara pertama. Setelah dua tahun kemudian ditemukan kanker payudara kontralateral dengan morfologi yang berbeda. Diduga kemoterapi menjadi salah satu faktor risiko kasus MPC pada pasien tersebut.¹⁸

Kasus MPC yang ditemukan De Luca *et al.* (2019) menunjukkan adanya ko-eksistensi antara kanker payudara dan kulit, tetapi patogenesisnya belum jelas. Hubungan antara kanker payudara dan digestif, khususnya kanker kolorektal telah menekankan adanya ko-eksistensi faktor ekstrinsik dan genetik yang sama. Tumor primer kanker payudara dan kolorektal memiliki insiden yang lebih tinggi daripada kanker payudara bermetastasis ke kolorektal dengan pengecualian pada kanker payudara tipe lobular.¹²

Perbedaan antara tumor primer dan sekunder (kekambuhan, metastasis, atau penyebaran lokal)

pada individu yang sama dan perbedaan histopatologi tumor merupakan kriteria yang sangat penting.³ Kami menemukan kasus serial MPC yang merupakan kanker primer dengan lokasi dan histopatologi yang berbeda. Kasus pertama ditemukan kanker primer pada payudara, rektum, dan kulit dengan histopatologi yang berbeda, sedangkan kasus kedua adalah kanker primer dari kulit dan payudara dengan histopatologi juga berbeda. Hal ini menunjukkan bahwa lesi kanker yang tumbuh kemudian tersebut bukan suatu lesi metastasis.

Saat ini tidak ada panduan untuk diagnosis dan terapi MPC, sehingga menimbulkan kesulitan dalam penatalaksanaannya. Setiap tumor primer harus dievaluasi secara individual dan rencana terapi harus disesuaikan dengan karakteristik spesifik masing-masing kanker. Hal ini penting untuk mempertimbangkan apakah terapi dapat memberikan manfaat *two in one* dalam mengelola MPC. Prioritas terapi juga harus mempertimbangkan biologi kanker, termasuk penyebaran dan potensi metastasis. Stadium kanker, keterlibatan KGB, dan agresivitas kanker juga harus dipertimbangkan. Kasus MPC mungkin tidak kuratif, tetapi lebih bersifat paliatif dengan tujuan untuk menghentikan perkembangan penyakit dan mempertahankan kualitas hidup terbaik tanpa efek berbahaya dari kanker.^{14,19} Kolaborasi interdisipliner dapat menjamin pengobatan terbaik untuk pasien. Penelitian lebih lanjut diperlukan, terutama yang berkaitan dengan bidang pengobatan pasien dengan MPC sinkronus atau metakronus.^{2,12}

Pasien dengan keganasan yang lebih dari satu dalam waktu bersamaan, tantangannya adalah memilih strategi terapi anti kanker yang dapat mencakup kedua kanker tersebut tanpa peningkatan toksisitas atau interaksi farmakologi yang relevan dan tanpa dampak negatif terhadap hasil keseluruhan.² Peningkatan teknik diagnostik dan modal terapi, deteksi awal dan manajemen yang tepat membantu memperpanjang kelangsungan hidup pasien kanker.¹⁷

Megaro *et al.* (2020) melaporkan kasus MPC kanker payudara bilateral sinkronus dan metakronus yang telah mengalami metastasis. Pasien wanita usia muda dengan morfologi dan molekular yang berbeda. Pengobatan dengan kombinasi kemoterapi, anti-Her2

dan terapi endokrin menunjukkan perbaikan yang signifikan.²⁰

Prognosis pasien MPC dapat ditentukan secara independent dengan stadium masing-masing kanker. Salah satu faktor yang penting saat memutuskan terapi yang terbaik untuk pasien MPC adalah stadium kanker. Kanker primer memiliki angka kesintasan yang lebih baik dibandingkan kasus metastasis.^{8,9} Pasien pertama dalam kasus ini memiliki prognosis buruk yang dihubungkan dengan stadium lanjut kanker payudara dan kulit dengan metastasis ke KGB regional. Kasus kedua menunjukkan dugaan metastasis kanker ke KGB setelah 1 tahun 3 bulan diagnosis kanker pertama ditegakkan.

SIMPULAN

MPC bukanlah suatu kasus yang langka. Terapi kanker yang lebih baik dan kesintasan yang meningkat telah menyebabkan peningkatan jumlah pasien yang berkembang menjadi beberapa jenis kanker. Oleh karena itu, semua pasien MPC harus di *follow-up* untuk pertumbuhan kanker lainnya. Serial kasus dalam laporan ini sangat berkontribusi pada kemajuan pengetahuan medis, menghasilkan hipotesis baru, dan bertindak sebagai stimulus bagi komunitas ilmiah untuk memverifikasinya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zhao Z, Sun K, Yan T, Wei R, Guo W. Multiple primary tumors: A case report and review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020; 21 (1):1–8.
2. Vogt A, Schmid S, Heinimann K, Frick H, Herrmann C, Cerny T, *et al.* Multiple primary tumours: Challenges and approaches, a review. *ESMO Open.* 2017;2(2):1–11.
3. Bai J, Xie Z, Sun L. Case report: Metachronous quadruple cancers including breast cancer and triple genital cancer. *Int J Gen Med.* 2020; 13: 1575–80.
4. Yang X-B, Zhang L-H, Xue J-N, Wang Y-C, Yang X, Zhang N, *et al.* High incidence combination of multiple primary malignant tumors of the digestive system. *World J Gastroenterol.* 2022; 28 (41):5982–92.

5. Manthri RG, Jeepalem SM, Mohan KM, D B, Hulikal N, Kalawat T. Metachronous second primary malignancies in known breast cancer patients on 18f-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography– computerized tomography in a tertiary care center. *Indian J Nucl Med.* 2019; 34(4):284–9.
6. Hwang KT, Kim MJ, Chu AJ, Park JH, Kim J, Lee JY, *et al.* Metachronous sporadic sextuple primary malignancies including bilateral breast cancers. *J Breast Cancer.* 2020;23(4):438–46.
7. Ma XY, Tian K, Sun PF. Multiple primary malignant neoplasm: Case report and comprehensive literature review. *Front Oncol.* 2023;12(January):1–8.
8. Li G, Yao J, Wu T, Chen Y, Wang Z, Wang Y, *et al.* Triple metachronous primary cancer of uterus, colon, and breast cancer: A case report and review of the literature. *Med (United States).* 2020;99(34):1–6.
9. Aynaci Ö, Kemal Okatan B, Zengin AY, Serdar L. Simultaneous occult breast cancer and rectum cancer: A case report and review of the literature. *Turk Onkol Derg.* 2019;34(2):119–23.
10. Tanjak P, Suktitipat B, Vorasan N, Juengwiwattanakit P, Thiengtrong B, Songjang C, *et al.* Risks and cancer associations of metachronous and synchronous multiple primary cancers: a 25-year retrospective study. *BMC Cancer.* 2021;21(1):1–10.
11. Lv M, Zhang X, Shen Y, Wang F, Yang J, Wang B, *et al.* Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors. *Med (United States).* 2017; 96 (17).
12. De Luca A, Frusone F, Vergine M, Cocchiara R, Torre G La, Ballesio L, *et al.* Breast cancer and multiple primary malignant tumors: Case report and review of the literature. *In Vivo (Brooklyn).* 2019;33(4):1313–24.
13. Akasbi Y, Arifi S, Najib R, Hammas N, Amarti A, Mellas N. An unusual case of multiple primary carcinomas: breast cancer and rectal adenocarcinoma in a single patient: report of a case and review of the literature. *Arch Surg Oncol.* 2015;01(01):3–5.
14. Ge S, Wang B, Wang Z, He J, Ma X. Common multiple primary cancers associated with breast and gynecologic cancers and their risk factors, pathogenesis, treatment and prognosis: A review. *Front Oncol.* 2022;12(June):1–12.
15. Almasan I, Piciu D. Triple primary malignancies: tumor associations, survival, and clinicopathological analysis: a 25-year single-institution experience. *Healthc.* 2023;11(5).
16. Pan S, Huang C, Chen W. Synchronous / metachronous multiple primary malignancies : review of associated risk factors. *Diagnostics.* 2022;1–10.
17. Nguyen DT, Nguyen LM, Phan T Le, Bui QV. One patient with 4 different primary cancers: a case report. *Clin Med Insights Case Reports.* 2023;16:1–6.
18. He W, Dong X, Hu R, Liu Q, Yang Z. Metachronous bilateral invasive breast carcinoma with low-grade adenosquamous carcinoma on one side: A case report and literature review. *Curr Probl Cancer Case Reports.* 2024; 15 (July):100314.
19. Chitwood, DNP, APRN, FNP, AGACNP H, Carey, MSN, APRN, FNP T. Managing the patient with multiple primary tumors. *J Adv Pract Oncol.* 2023;14(3):218–21.
20. Megaro G, Rossi L, Ceddia S, Sinjari M, Mannino A, Gozzi E, *et al.* Synchronous and metachronous metastatic breast cancer, with different histology and opposite immunophenotype, treated with combination of chemotherapy, anti-her2, and endocrine therapy: A case report. *Case Rep Oncol.* 2020;13(2): 544–9.