

Dual synchronous primary cancers in healthy women: a case study and review article

Abdolali Shahrashbi, Fatemeh Norouzi Farsangi

Oncology Ward, Bouali Hospital, Tehran medical sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract

Background: The prevalence of multiple synchronous primary cancers has increased in recent decades. The development of simultaneous multiple primary cancers in a patient may depend on hereditary, environmental, iatrogenic factors, or unknown factors. The detailed clinical history of these patients, reviewing the primary pathology reports, and the impact of immunohistochemical diagnostic methods on the planning and treatment process for these patients are the main objectives of our report.

Case presentation: in this article, we present two cases of dual primary cancers. The first case is a 46-year-old healthy woman with no significant past medical or family history of cancer and no history of using immunosuppressive drugs, who presented with advanced metastatic breast and lung cancers with sudden-onset neurological deficits. The second case is a 52-year-old healthy woman with no history of intervening factors and simultaneous locally advanced breast cancer and early-stage thyroid cancer, presenting with a large mass in her right breast and axilla.

Conclusion: Sampling from simultaneous masses in different tissues in a patient with a cancer diagnosis can play an important role in identifying multiple primary cancers. Moreover, newer techniques such as IHC have definitively proven the diagnosis of multiple primary cancers in individuals and serve as a reliable method for selecting the best and most optimal therapeutic approach for these patients.

Keywords: *Synchronous multiple primary cancers, Immunohistochemistry, IHC, Treatment, Case report.*

Cited as: Shahrashbi A, Norouzi Farsangi F. Dual synchronous primary cancers in healthy women: a case study and review article. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2025; 35(1): **112-118**.

Correspondence to: Abdolali Shahrashbi

Tel: +98 9127610590

E-mail: alishahrashbi63@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-2629-1179

Received: 31 Dec 2024; **Accepted:** 20 Jan 2025

Case
Presentation

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی

دوره ۳۵، شماره ۱، بهار ۱۴۰۴، صفحات ۱۱۲ تا ۱۱۸

گزارش دو بیمار خانم مبتلا به دو سرطان اولیه همزمان

عبدالعلی شهراسبی، فاطمه نوروزی فرسنگی

دپارتمان خون و سرطان شناسی، بیمارستان بوعلی، دانشکده پزشکی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: شیوع سرطان‌های اولیه هم زمان در دهه‌های اخیر افزایش یافته است. بروز هم‌زمان چندین سرطان اولیه در یک بیمار ممکن است تحت تأثیر عوامل ارثی، محیطی، یا تروژنیک یا عوامل ناشناخته باشد. بررسی دقیق سابقه بالینی این بیماران، مرور گزارش‌های پاتولوژی اولیه و ارزیابی نقش روش‌های تشخیصی ایمنو هیستوشیمی (IHC) در برنامه‌ریزی درمانی از اهداف اصلی این گزارش هستند.

گزارش مورد: در این مقاله، دو مورد از سرطان‌های اولیه دوگانه را معرفی می‌کنیم. مورد اول مربوط به یک خانم ۴۶ ساله است که سابقه پزشکی یا خانوادگی قابل توجهی از سرطان و سابقه استفاده از داروهای سرکوب کننده ایمنی ندارد. این بیمار با تشخیص سرطان پستان و سرطان ریه متاستاتیک پیشرفته همراه با علائم عصبی ناگهانی مراجعه کرد. مورد دوم مربوط به یک خانم ۵۲ ساله سابقاً سالم است که فاقد عوامل خطر شناخته‌شده بوده و هم‌زمان مبتلا به سرطان پستان موضعی پیشرفته و سرطان تیروئید در مراحل اولیه شده است. وی با توده بزرگی در پستان راست و ناحیه آگزیلاری مراجعه کرد.

نتیجه‌گیری: نمونه‌برداری و ارزیابی بافت‌شناسی از توده‌های هم‌زمان در بافت‌های مختلف بیماران مبتلا به سرطان می‌تواند نقش مهمی در شناسایی سرطان‌های اولیه متعدد داشته باشد. علاوه بر این، تکنیک‌های پیشرفته‌ای مانند IHC در تأیید تشخیص سرطان‌های اولیه در بیماران بسیار مؤثر بوده و به عنوان یک روش قابل اعتماد برای انتخاب بهترین و مناسب‌ترین رویکرد درمانی محسوب می‌شوند.

واژگان کلیدی: سرطان‌های اولیه چندگانه، ایمنو هیستوشیمی، درمان، گزارش موردی.

مقدمه

شیوع سرطان‌های اولیه هم زمان در دهه‌های اخیر افزایش یافته است. بروز هم‌زمان چندین سرطان اولیه در یک بیمار ممکن است تحت تأثیر عوامل ارثی، محیطی، یا تروژنیک یا عوامل ناشناخته باشد (۱، ۲). سرطان‌های اولیه چندگانه به شرایطی اطلاق می‌گردد که یک فرد به بیش از یک سرطان که متاستاز یک سرطان اولیه دیگر نبوده و بافت شناسی و ساختارشناسی متفاوت داشته باشند، مبتلا باشد (۳). علت دقیق این وضعیت هنوز مشخص نیست.

اگر دو یا چند سرطان در یک مقطع زمانی تشخیص داده شوند "synchronous" و اگر در بازه‌های زمانی متفاوت بروز پیدا کنند "metachronous" نامیده می‌شوند (۴). موضوع مورد بحث ما در این مقاله سرطان‌های اولیه چندگانه هم‌زمان است. از جمله عوامل افزایش دهنده احتمال ابتلا به این وضعیت می‌توان به استعداد ژنتیکی، سندروم‌های سرطان‌های خانوادگی، عوامل خطر محیطی (سیگار، الکل و ...)، عوامل هورمونی، اختلال در سیستم ایمنی و عفونت‌ها، عوامل ایاتروژنیک و تعامل بین همه این فاکتورهای خطر اشاره کرد (۵-۸).

با این وجود حضور سرطان‌های اولیه چندگانه به طور هم‌زمان در یک فرد ظاهراً سالم و بدون سابقه قبلی سرطان، شیمی درمانی، پرتو درمانی و یا تظاهرات اختلال سیستم ایمنی مثل عفونت‌های متعدد و یا مصرف داروهای سرکوب کننده

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران، بیمارستان بوعلی، دکتر

عبدالعلی شهراسبی (email: alishahrabi63@gmail.com)

ORCID ID: 0000-0003-2629-1179

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۱۰/۱۱

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۱۱/۱

SURGICAL PATHOLOGY REPORT

Clinical Data:

Spiculated mass

Specimen:

Lung

Macroscopic:

The specimen is received in formalin labeled as "Lung" consists of multiple core-shape fragments of tissue measuring 1x0.2 cm and 0.1 in diameter.

Microscopic:

IHC study results:

-CK7: Positive in tumoral cells

-CK20: Few scattered positive in tumoral cells

-Napsin A: Positive in tumoral cells

-TTF1: Positive in tumoral cells

-PAX8: Inconclusive

-CD10: Negative (highlighted lung parenchyma)

-GATA3: Negative in tumoral cells

-Thyroglobulin: Negative in tumoral cells

Diagnosis:

Lung, core needle biopsy:

Adenocarcinoma with papillary pattern, (according to IHC findings)

شکل ۲. گزارش پاتولوژی توده ریه بیمار اول به نفع Primary Adenocarcinoma of Lung with papillary pattern

از طرفی به دلیل مشاهده ضایعه مشکوک در پستان چپ برای بیمار درخواست ماموگرافی دوطرفه و نیز سونوگرافی پستان‌ها می‌شود. در سونوگرافی پستان توده هایپودنس به ابعاد ۱۵*۲۲ میلیمتر با حاشیه نامنظم در پستان چپ دیده شد که تصمیم به بیوپسی توده مشکوک فوق در پستان تحت گاید می‌شود و گزارش پاتولوژی به نفع بدخیمی اولیه پستان (Infiltrative invasive ductal carcinoma of left breast) گزارش شد.

هر دو گزارش پاتولوژی که توسط دو پاتولوژیست مسلط به توده‌های ریه و توده‌های پستان بررسی شد و دوباره بازبینی شد و در هر دو مورد IHC نیز انجام شد. با نظر هر دو پاتولوژیست و نظر موافق متخصص انکولوژی و موافقت بیمار (توضیح کامل و بیان دقیق مساله) دوباره بیمار تحت بیوپسی زیر گاید ضایعه لوب فوقانی ریه چپ قرار می‌گیرد. بعد از بررسی اولیه و انجام پانل کامل IHC دوباره بیماری بدخیم اولیه ریه تایید شد (شکل ۳).

"IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDIES REPORT"

CLINICAL INFORMATION: Two months history of neurological deficit, multiple lung lesions and left breast mass, recently diagnosed as invasive ductal carcinoma. PET scan showed multiple active lesions of bone and cervical lymph node.

SPECIMEN: Mass of left lung; one paraffin block with the copy of corresponding pathology report reference No: S-02-7755 from Mehr Hospital pathology lab-Tehran, sent for second opinion.

IHC MARKERS:

Immunohistochemical staining was done using antibodies against the following markers:

Markers:	Description of reaction:
1 - CK7:	Positive in tumor cells
2 - CK20:	Negative in tumor cells
3 - TTF1:	Positive in tumor cells
4 - Napsin:	Positive in tumor cells
5 - GATA3:	Negative in tumor cells

INTERPRETATION:

Histology and results of immunophenotyping are that of "Primary Adenocarcinoma of Lung"

شکل ۳. پانل IHC توده ریه بیمار اول

سیستم ایمنی، مارا بر آن داشت که این مقاله را به اشتراک بگذاریم.

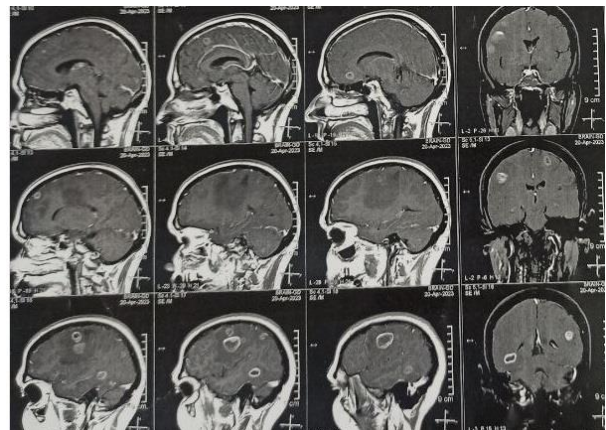
در این گزارش، ما دو بیمار خانم مبتلا به دو سرطان اولیه همزمان را معرفی می‌کنیم که هرگز سابقه بیماری قابل توجه و یا سابقه خانوادگی سرطان را نداشته و در معرض عوامل مستعد کننده سرطان‌ها نیز نبوده‌اند.

شرح حال بالینی دقیق این بیماران و تاثیر روش تشخیصی ایمونوهیستوشیمی بر برنامه ریزی و روند درمانی این بیمار هدف اصلی ما در این گزارش بود.

گزارش مورد

معرفی بیمار اول

خانم ۴۶ ساله متاهل دارای ۲ فرزند سالم و جراحی هیستریکتومی به دنبال سزارین در ۵ سال قبل، بدون سابقه بیماری خاص و بدون سابقه خانوادگی بدخیمی، با شکایت شروع ناگهانی ضعف پیشرونده در اندام‌های فوقانی و تحتانی سمت راست، سردرد، تهوع و استفراغ به اورژانس مراجعه می‌کند. پس از معاینه بالینی و بررسی‌های اولیه و انجام Brain MRI توده‌های متعدد در نواحی سوپرا و اینفرانتورال که ابعاد بزرگ‌ترین توده ۲۵ میلی‌متر بود گزارش شد که به نفع احتمال متاستاز مغزی بود (شکل ۱).



شکل ۱. ضایعات متاستاتیک در Brain MRI بیمار اول

بیمار تحت مشاوره جراحی اعصاب و سایر اقدامات درمانی حمایتی قرار داده شد. برای وی بررسی CT Scan شکم و لگن و ریه با و بدون تزریق انجام شد. در حین بررسی به دلیل وجود یک ضایعه مشکوک در لوب فوقانی ریه چپ، به ابعاد ۱۶*۱۹ میلیمتر بیوپسی تحت گاید انجام شد. نتیجه پاتولوژی این توده به نفع یک بدخیمی اولیه ریه گزارش شد (شکل ۲).

معرفی بیمار دوم

Microscopic Diagnosis:

Image-guided core needle biopsy of right breast , point of 8-9 o'clock:

- **Infiltrating ductal carcinoma grade II, nuclear grade II with dense stromal lymphocyte infiltration.**
- No lymphovascular invasion or insitu component seen.
- Estrogen receptors are moderately positive in 5% of cells.
- Progesteron receptors are moderately positive in 5% of cells .
- **HER-2 is strongly (3+) positive**
- Proliferative activity (Ki67) is 20-25%.

شکل ۶. یانال IHC توده یستان بیمار دوم

بررسی تست IHC در رابطه با توده بدخیم پستان چپ نشان دهنده یک تومور ER+(Estrogen Receptor Positive), Her 2 –(Human PR+(Progesterone Receptor Positive) و Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive بود (شکل ۴).

CLINICAL INFORMATION: Left breast mass with multiple lung lesion

SPECIMEN: Paraffin block number AP-02-1912

INC MARKERS:

THE MARKERS: Immunohistochemical staining was done using antibodies against the following markers:

Markers:	Description of reaction:
1 - CK7:	Diffusely positive in tumor cells
2 - CK20:	Negative in tumor cells
3 - TTF1:	Negative in tumor cells
4 - Napsin:	Negative in tumor cells
5 - PAX8:	Negative in tumor cells
6 - GATA3:	Diffusely positive in tumor cells
7 - ER:	Strong nuclear staining in almost all tumor cells
8 - PR:	Strong nuclear staining in almost all tumor cells
9 - Ki-67:	Positive in 2-3% of tumor cells on average
10 - Her2/neu:	Negative: (Score= 0) No staining is observed

شکل ۴. پانل IHC توده یستان بیمار اول

به این دلیل درمان پیشنهادی به بیمار درمان هورمونی LHRH agonist plus aromatase Inhibitor بود. از طرفی با توجه به مثبت شدت نتیجه آزمایش EGFR Mutation IHC (شکل ۵) داروی Osimertinib که داروی Target TKI برای ضایعه بدخیم ریه است تجویز شد (۹).

Clinical data

Specimen

Requested for EGFR mutation.

FFPE Tissue block including 30% tumor (ID: 281) from Pargen Lab.

DNA was extracted by OMEGA-biotek FFPE DNA kit and the tests have been done with Real-time PCR commercialized Kit.

29 mutations:

Exon18 [G719A>A156G>C, G719S>A155G>A, G719C>A155G>T-2307, 2308insA9]

Exon19 [deletions 2236, 2250del15, 2238, 2255del18, 2238, 2248>G (complex), 2238, 2252>GCA (complex), 2239, 2247del9, 2239, 2252del15, 2239, 2255del18, 2239, 2248T14AGAGAGAG-C (complex), 2239, 2258>A-C (complex), 2240, 2251del12, 2240, 2257del18, 2240, 2254del15, 2239, 2251>C (complex)]

Exon20 [T790M-C, 2267>T, 2740L>2303G>T, Inversions- 2307, 2308insA9-2319, 2320insAC, 2310, 2311insTCGT, 2235, 2249del15- 2235, 2252>AAT (complex)-2236, 2253del18/2237, 2251del15-2237, 2254del18- 2237, 2255>T (complex)]

Exon21 [L858R-22573T>G, L861Q- 2502T>A]

Test Result

Point mutation 6719X within the exon 18 of EGFR gene has been identified.

شکل ۵. EGFR Mutation IHC ، پانچ ، سما ، اول

نگرانی ما مصرف همزمان این داروها با هم وتداخل اثر آنها با هم بود و همین طور مصرف هر ماه داروی zoledronic acid به جهت

شود. پس از آن با مشورت اندوکرینولوژیست و جراح، هر دو عمل جراحی پستان و تیروئید انجام شد.

DIAGNOSIS:

Thyroid, total thyroidectomy:

-Right lobe: -Tumor type: Papillary thyroid micro carcinoma, classic and follicular, subtype.
-Tumor size: -Greatest dimension: 0.5cm.
-Additional dimension: 0.4x0.3cm.
-Tumor necrosis: Absent
-Tumor mitosis: Nil.
-Nuclear atypia: Present, mild.
-Tumor dedifferentiation: Absent.
-Encapsulation: Absent
-Closest distance to resected margin: 0.1cm.
-Lymphatic invasion: Absent.
-Blood vessel invasion: Absent.
-Perineural invasion: Absent
-Extrathyroid extension: Absent
-Surgical margins: Free of tumor
-Tumor multicentricity: Not identified.
-Parathyroid gland: -Are identified.
-Number: Two
-Free of tumor.
-Regional lymph nodes: Total: 2 Involved: Zero.
-Attached skeletal muscle: Free of tumor.
-Additional pathologic findings: -Nodular colloid goiter.
-Lymphocytic thyroiditis.
-AJCC staging: T1a, N0, MX at least stage I (<5 Y/O)

شکل ۷. گزارش پاتولوژی توده بدخیم اولیه تیروئید بیمار دوم

بحث

در این گزارش دو بیمار بدون سابقه بیماری قبلی با تشخیص سرطان اولیه پستان و سرطان اولیه ریه به طور همزمان با متاستاز مغزی و متاستاز استخوانی در بیمار اول، سرطان اولیه پستان و سرطان اولیه تیروئید در بیمار دوم مطرح شد. اگر توده بدخیم ریوی نیز به عنوان متاستاز سرطان پستان و یا بالعکس به اشتباه در نظر گرفته می شد روش درمانی تغییر می کرد و چه بسا بر طول عمر بیمار تاثیر منفی و غیرقابل بازگشتی می گذاشت (۱۳). علی رغم شیوع بالای متاستاز ریوی در سرطان پستان، نمونه برداری از ضایعات مختلف و بررسی پاتولوژی توده های همزمان در بافت های دیگر می تواند نتایج مهم و تغییرات اساسی در روش درمان ایجاد کند. بنابراین توصیه می شود در صورت امکان در جهت جلوگیری از این خطر احتمالی نمونه برداری از ضایعات مختلف و بررسی پاتولوژی صورت بگیرد (۱۴).

با وجود اینکه سرطان های اولیه چندگانه همزمان شایع نیستند، اما مطالعات انجام شده بر این باورند که شیوع آن رو به افزایش است (۱۵). ما توانستیم به کمک بررسی چندباره نمونه های پاتولوژی و انجام IHC در نهایت به تشخیص قطعی وجود دو سرطان مختلف همزمان در بیمار برسیم و به کمک IHC پروتکل درمانی وی را انتخاب کنیم (۱۶).

اگرچه علت اصلی بروز سرطان های اولیه چندگانه همزمان مشخص نیست، اما عوامل مختلفی احتمال بروز این وضعیت را افزایش می دهند که می توان به استعداد ژنتیکی، سندروم های بدخیمی فامیلیال، عوامل محیطی (سیگار، الکل و غیره)، فاکتورهای هورمونی، نقص های سیستم ایمنی و عفونت ها

اشاره کرد. با این وجود علی رغم بررسی شرح حال دقیق، هیچ کدام از عوامل شایع احتمالی فوق در بروز این وضعیت در بیمار معرفی شده پیدا نشد.

ما مصمم بودیم که با بررسی توالی یابی ژنتیکی پیشرفته NGS و یا بررسی مکانیسم فاکتوری در پاراکلینیک، برای بروز سرطان های اولیه چندگانه همزمان در این بیمار مکانیسمی پیشنهاد دهیم که متأسفانه به دلیل محدودیت های مالی و امکانات ناکافی، موفق به انجام این بررسی ها نشدیم.

مقالات منتشر شده قبلی درباره سرطان های اولیه چندگانه همزمان غالباً مطرح کننده سرطان های همزمان پستان و ریه و یا سیستم گوارشی و ادراری تناسلی بوده اند (۱۹-۱۷).

هنگام بررسی متون، یک کیس ریپورت شامل ۳ زن مبتلا به سرطان پستان که به طور تصادفی بدخیمی های اولیه همزمان در آنها تشخیص داده شده بود، مشاهده شد. شایان ذکر است، هر سه بیمار در این گزارش خاص تحت PET-CT Scan قرار گرفته بودند که علاوه بر سرطان پستان، مبتلا به آدنوکارسینوم رکتوم، تومور استرومایی گوارشی روده کوچک (GIST) و سرطان ریه سلول غیرکوچک (NSCLC) بودند. نویسندگان گزارش کردند که تشخیص بدخیمی اولیه دوم در اکثر موارد منجر به تغییر در برنامه درمانی می شود (۲۰).

مشاهدات بالینی ارتباط معنی داری بین سرطان پستان و سرطان تیروئید را عنوان کرده اند (۲۱). اگرچه متاستاز سرطان پستان به غده تیروئید نادر است اما می تواند رخ دهد (۲۲). متاستاز به تیروئید معمولاً نشان دهنده پیش آگهی بدتر بیماری است (۲۳). در حالی که اگر متاستاز نباشد و تشخیص سرطان اولیه همزمان مطرح گردد پیش آگهی بهتر خواهد بود. به همین دلیل بررسی های پاتولوژی جهت افتراق متاستاز از سرطان اولیه همزمان حیاتی است.

در بررسی سایر مطالعات در مورد تاثیر توالی یابی ژنتیکی پیشرفته (NGS) بر تشخیص و سیر درمان بیماران مبتلا به دو یا چند سرطان اولیه همزمان، ذکر شد که در حال حاضر توالی یابی ژنتیکی پیشرفته (NGS) نمی تواند به عنوان یک روش استاندارد برای تشخیص و یا تعیین رویکرد درمانی سرطان های اولیه همزمان استفاده شود (۲۴).

هزینه آزمایش های ژنتیکی و عدم وجود امکانات کافی در دسترس ما را از ارزیابی بیشتر این بیمار باز داشت. ما معتقدیم که آزمایش های ژنتیکی روی این بیماران می تواند به پزشکان در برنامه ریزی یک استراتژی پیشگیری و درمانی کمک کند که می تواند نتیجه این بیماران را بهبود بخشد.

امکان می‌تواند نقش مهمی در تشخیص سرطان‌های اولیه چندگانه هم‌زمان ایفا کند. علاوه بر این دسترسی به تکنیک‌ها و ابزارهای روش تشخیصی تکمیلی نظیر ایمونوهیستوشیمی (IHC) در کنار پاتولوژی اولیه می‌تواند در انتخاب روش درمانی صحیح در این بیماران کمک به سزایی کند. در انتها، تشخیص دقیق سرطان‌های اولیه چندگانه در یک فرد می‌تواند در انتخاب استراتژی صحیح درمانی و در نتیجه بهبود طول عمر این بیماران تاثیر به سزایی داشته باشد.

مطالعات نشان می‌دهند شیوع سرطان‌های اولیه چندگانه در جهان رو به افزایش است. بنابراین، در این مطالعه (که با شناسه اخلاق IR.IAU.TMU.REC.1403.395 مصوب شد) به این نتیجه رسیدیم که احتمالاً عوامل ناشناخته‌تری در ایجاد سرطان‌های متعدد در یک بیمار نقش دارند و ما باید از ابزارهای پیچیده‌تری برای شناسایی و توضیح این وضعیت در بیماران خود استفاده کنیم. نمونه برداری از توده‌های هم‌زمان در بافت‌های متفاوت در بیمار با تشخیص سرطان در صورت

REFERENCES

1. Jena A, Patnayak R, Lakshmi AY, Manilal B, Reddy MK. Multiple primary cancers: An enigma. *South Asian J Cancer* 2016;5:29-32.
2. Borja NA, Silva-Smith R, Calfa C, Sussman DA, Tekin M. Triple Primary Cancers: An Analysis of Genetic and Environmental Factors. *Cancer Prev Res (Phila)* 2024;17:209-215.
3. Du Y, Duan Y, Zhang L, Gu Z, Zheng X, Li Z, Wang C. A Female With Synchronous Multiple Primary Malignant Tumors in the Esophagogastric Junction, Duodenum and Pancreas: Case Report and Review of the Literature. *Front Oncol* 2022;12:890587.
4. Pan SY, Huang CP, Chen WC. Synchronous/Metachronous Multiple Primary Malignancies: Review of Associated Risk Factors. *Diagnostics (Basel)* 2022;12:1940.
5. 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.
6. 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:e000172.
7. Buiatti E, Crocetti E, Acciai S, Gafà L, Falcini F, Milandri C, et al. Incidence of second primary cancers in three Italian population-based cancer registries. *Eur J Cancer* 1997;33:1829–1834.
8. Rosso S, De Angelis R, Ciccolallo L, Carrani E, Soerjomataram I, Grande E, et al. Multiple tumours in survival estimates. *Eur J Cancer* 2009;45:1080–1094.
9. Lv C, Fang W, Wu N, Jiao W, Xu S, Ma H, et al. Osimertinib as neoadjuvant therapy in patients with EGFR-mutant resectable stage II-IIIb lung adenocarcinoma (NEOS): A multicenter, single-arm, open-label phase 2b trial. *Lung Cancer* 2023;178:151- 156.
10. Lorange JP, Ramirez Garcia Luna J, Grou-Boileau F, Rosenzweig D, Weber MH, Akoury E. Management of bone metastasis with zoledronic acid: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *J Bone Oncol* 2023;39:100470.
11. Bernabé R, Liu SV, Sánchez-Gastaldo A, Alonso García M. Long-Term Survival and Stable Disease in a Patient with Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer after Treatment with Carboplatin, Etoposide and Atezolizumab. *Oncol Ther* 2024;12:175-182.
12. Baselga J, Albanell J. Mechanism of action of anti-HER2 monoclonal antibodies. *Ann Oncol* 2001;12:S35-41.
13. Jamil A, Kasi A. Lung Metastasis. [Updated 2023 Jan 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553111/>
14. Liskow AS, Neugut AI, Benson M, Olsson CA, Birkhoff J, Chang CH. Multiple primary neoplasms in association with prostate cancer in black and white patients. *Cancer* 1987;59:380–384.
15. Qiao B, Hsieh MC, Wu XC, Kruchko C, Sineshaw H, Wu M, et al. Multiple Primary Cancers in the United States. *J Registry Manag* 2020;47:60-66.
16. Moriya T, Kozuka Y, Kanomata N, Tse GM, Tan PH. The role of immunohistochemistry in the differential diagnosis of breast lesions. *Pathology* 2009;41:68-76.
17. Lee NY, Hum M, Zihara S, Wang L, Myint MK, Lim DW, et al. Landscape of germline pathogenic variants in patients with dual primary breast and lung cancer. *Hum Genomics* 2023;17:66.

18. Savkova A, Gulyaeva L, Gerasimov A, Krasil'nikov S. Genetic Analysis of Multiple Primary Malignant Tumors in Women with Breast and Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci* 2023;24:6705.
19. Makuuchi H, Tanaka H, Shimada H, Chino O, Nishi T, Machimura T, et al. Esophageal cancer and multiple primary cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1997;24:1-7. [In Japanese]
20. Paran M, Shulman K, Kessel B, Dagan J. Synchronous Malignancies Identified by PET-CT Scan in Breast Cancer Patients. *Rambam Maimonides Med J* 2022;13:e0015.
21. Jin J, Li J, Liu Y, Shi Q, Zhang B, Ji Y, et al. Thyroid Hormone Changes Correlate to Combined Breast Cancer with Primary Thyroid Cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2024;16:15-22.
22. Patrizio A, Ferrari SM, Stoppini G, Palmisano E, Elia G, Ragusa F, et al. Thyroid Metastasis from Primary Breast Cancer. *J Clin Med* 2023;12:2709.
23. Kim TY, Kim WB, Gong G, Hong SJ, Shong YK. Metastasis to the thyroid diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:236-41.
24. Lu M, Zhang X, Chu Q, Chen Y, Zhang P. Susceptibility Genes Associated with Multiple Primary Cancers. *Cancers (Basel)* 2023;15:5788.