

KARCINOM PRSU A FEOCHROMOCYTOM – KAZUISTICKÉ SDĚLENÍ O VZÁCNÉ SYNCHRONNÍ NÁDOROVÉ DUPLICITĚ

BREAST CANCER AND PHEOCHROMOCYTOMA – A CASE REPORT ABOUT RARE SYNCHRONOUS TUMOR OCCURRENCE

kazuistika

Lucia Veverková¹
Filip Čtvrtlík¹
Eva Buriánková²
Zdeněk Fryšák³
Igor Hartmann⁴
Jozef Škarda⁵
Michaela Zezulová⁶
Olga Klementová⁷
Paulina Szasz¹
Zbyněk Tüdös¹

¹Radiologická klinika LF UP a FN, Olomouc

²Klinika nukleární medicíny FN, Olomouc

³III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN, Olomouc

⁴Urologická klinika LF UP a FN, Olomouc

⁵Ústav klinické a molekulární patologie LF a FN, Olomouc

⁶Onkologická klinika LF UP a FN, Olomouc

⁷Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF UP a FN, Olomouc

Přijato: 15. 2. 2018.

Korespondenční adresa:

MUDr. Zbyněk Tüdös, Ph.D.
Radiologická klinika FN
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc
e-mail: zbynek.tudos@seznam.cz

Konflikt zájmů: žádný.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 17-31847A.

Hlavní stanovisko práce

Cílem článku je na kazuistickém sdělení poukázat na možnost výskytu ložiskové léze nadledviny při stážování karcinomu prsu a doporučit postup vhodný v takové situaci.

SOUHRN

Veverková L, Čtvrtlík F, Buriánková E, Fryšák Z, Hartmann I, Škarda J, Zezulová M, Klementová O, Szasz P, Tüdös Z. Karcinom prsu a feochromocytom – kazuistické sdělení o vzácné synchronní nádorové duplicitě

Karcinom prsu je nejčastější malignitou v ženské populaci. Diagnostický algoritmus se opírá o několik kroků, spočívajících v určení jeho velikosti, histologické klasifikaci, lokálním stagingu, v posouzení spádových lymfatických uzlin, pátrání po postižení kontralaterálního prsu a konečně i vyloučení vzdálených metastáz. Karcinom prsu metastazuje vzdáleně nejčastěji do kostí, jater a plic. Šíření karcinomu prsu do nadledvin je naopak velmi vzácné. Kromě metastatického rozsevu je při interpretaci stážovacích zobrazovacích metod nutné pomýšlet také na možnost duplicitního výskytu nádorů benigního nebo maligního charakteru. Kromě benigních adenomů, které tvoří suverénně nejpočetnější skupinu adrenálních nádorů, se lze setkat i s feochromocytomy. Tyto nádory mohou být na základě užití některých zobrazovacích metod snadno zaměněny za metastázy. Mohou totiž být poměrně velké s heterogenní strukturou, mívají centrální nekrózu, při CT zobrazení se výrazně postkontrastně sytí a při zobrazení PET pra-

Major statement

Aim of this case report is to point out possibility of adrenal mass revealed during a staging of breast carcinoma and to offer appropriate management of such a finding.

SUMMARY

Veverková L, Čtvrtlík F, Buriánková E, Fryšák Z, Hartmann I, Škarda J, Zezulová M, Klementová O, Szasz P, Tüdös Z. Breast cancer and pheochromocytoma – a case report about rare synchronous tumor occurrence

Breast cancer is the most common malignancy in the female population. The diagnostic process of breast cancer includes evaluation of the histological type, measuring its size, determination of local staging, exclusion of contralateral breast involvement, assessment of the lymph nodes and ruling out distant metastases. Breast cancer often spreads to bones, the liver and lungs. Metastatic spread of breast carcinoma to adrenal glands is very rare. Besides metastatic involvement, the possibility of multiple primary benign or malignant tumors should be considered when interpreting staging imaging. In addition to benign adenomas, which constitute the most numerous group of adrenal tumors, pheochromocytomas can also be encountered. These tumors can be easily mistaken for adrenal metastases, as they are relatively large, heterogeneous, usually contain central necrosis and do display significant contrast enhancement on CT scans; they also accumulate fluorodeoxyglucose on PET scans. Unlike metastases, however, most pheoch-

videlně vykazují přítomnost viabilní tkáně s typickou akumulací fluorodeoxyglukózy. Na rozdíl od metastáz mívají feochromocytomy pravidelný tvar a jsou hladce ohraničeny. V článku prezentujeme případ pacientky s karcinomem prsu a současným výskytem feochromocytomu nadledviny. Cílem naší snahy je poukázat na typické morfologické, radiologické znaky, které pomohou feochromocytom identifikovat. Kazuistika si rovněž klade za cíl poukázat na specifické požadavky, které je nutné v předoperační přípravě před adrenalectomií pro feochromocytom dodržet. Článek zdůrazňuje obecnou nutnost správného stagingu, který pak zásadním způsobem ovlivňuje léčbu.

Klíčová slova: adrenalectomie, feochromocytom, karcinom prsu, staging.

romocytomas have a regular shape and a smooth margin. The aim of our paper is to describe the case of a patient with breast carcinoma and the synchronous occurrence of adrenal pheochromocytoma, to point out the morphological features that can identify the pheochromocytoma and also to stress the specific management prior to adrenalectomy. Furthermore, the article illustrates the general necessity of proper staging, which has a crucial influence on the treatment.

Key words: adrenalectomy, breast carcinoma, pheochromocytoma, staging.

ÚVOD

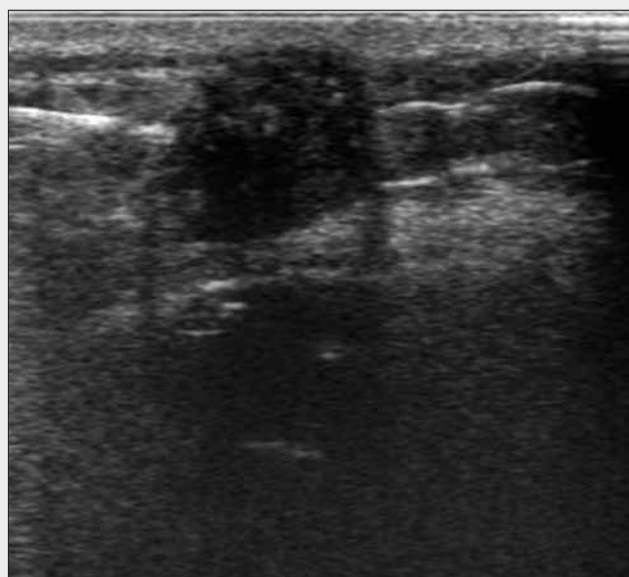
Karcinom prsu je nejčastější malignitou v ženské populaci (1). Diagnóza karcinomu prsu spočívá v určení histologického typu léze, jeho velikosti, ve stanovení lokálního stagingu, ve vyloučení postižení kontralaterálního prsu, v posouzení spádových lymfatických uzlin, eventuálně i vyloučení vzdálených metastáz. Při hodnocení stážovacích vyšetření je nutné mít na zřeteli i diferencially diagnostické možnosti náhodného nálezu ložiskových lézí jiných orgánů, které s karcinomem prsu nesouvisí, případná desinterpretace takového nálezu může zásadně ovlivnit léčebnou strategii.

KAZUISTIKA

Ke konzultaci nálezu hmatné rezistence pod pravým prsem k nám byla z jiného pracoviště odeslána 66letá pacientka, která podstoupila na příslušném pracovišti mamografii a ultrazvuk (UZ) odhalující ložisko pod pravým prsem o velikosti 20 × 19 mm bez přítomnosti patologických uzlin v pravé axile. Doplněná core-cut biopsie z ložiska prokázala přítomnost buněk invazivního duktálního karcinomu (grading 2, estrogen s 90% pozitivitou, progesteron negativní, Her2Neu negativní, faktor proliferace Ki67 25 %). Dále byl doplněn UZ a následně i výpočetní tomografie (CT) břicha prokazující jednak v 10. segmentu (S10) pravé plíce útvar o velikosti 10 × 15 mm a současně i expanzi pravé nadledviny o velikosti 40 mm. V závěru CT bylo vyjádřeno podezření na metastatický rozsev karcinomu prsu do plic a pravé nadledviny.

Pacientka byla odeslána do fakultní nemocnice k doplnění PET/CT vyšetření, kde byla popsána zvýšená akumulace fluorodeoxyglukózy (FDG) v ložisku pod pravým prsem a mírně zvýšená akumulace v tumoru pravé nadledviny. Mimo to byla nalezena drobná nespecifická nodulace ve 3. segmentu (S3)

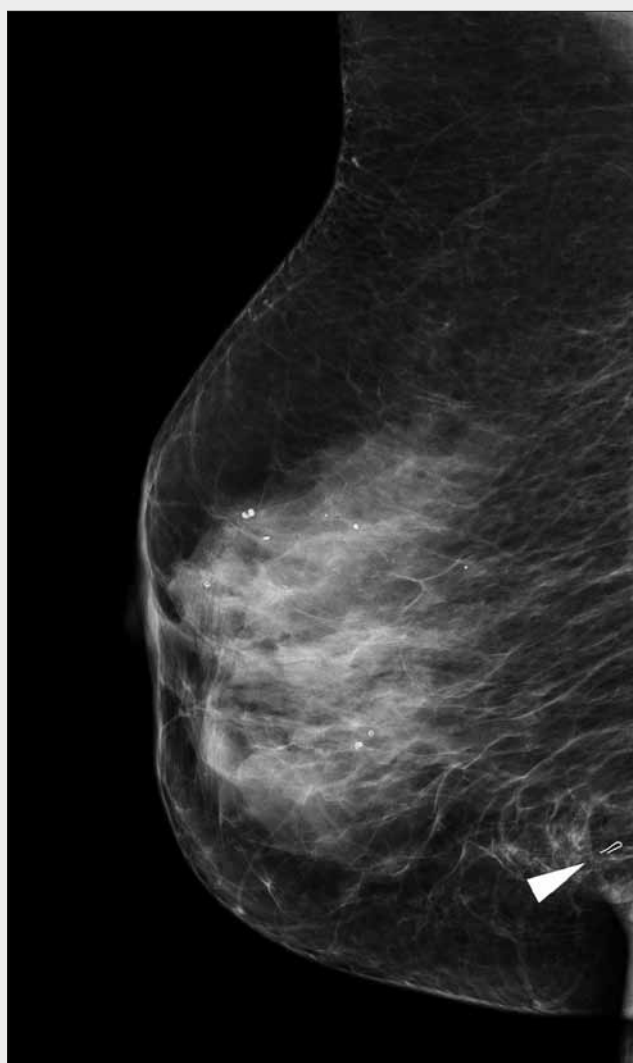
pravé plíce, přičemž původně popisované ložisko v S10 pravé plíce nebylo na PET/CT potvrzeno.



▲ Obr. 1

Obr. 1. Ultrazvukové vyšetření s nálezem hypoechogenního neostře ohraničeného ložiska maligního vzhledu o velikosti 21 × 19 mm v inframamární rýze vpravo s těsným naléháním ke kůži a prorůstáním do pectorálního svalu

Fig. 1. Ultrasound image displaying hypoechoic ill-defined lesion with malignant appearance measuring 21 × 19 mm in right inframammary fold, lesion is close to a skin surface and invades into the pectoral muscle



▲ Obr. 2

Obr. 2. Mamografie pravého prsu se zavedeným klipem do oblasti ložiska před neoadjuvantní hormonální terapií. Klip je patrný v periferii rozhraní dolních kvadrantů prsu (hlava šipky).

Fig. 2. Mammogram of the right breast with a tissue marker clip placed into the original tumor site prior to neoadjuvant hormonal therapy. The clip is visible in the intersection of lower quadrants of the breast (arrowhead).

S výsledky těchto vyšetření byla nemocná odeslána k posouzení multidisciplinární mamární komisí na našem pracovišti.

Mamární komise jednání uzavřela konstatováním, že se jedná o pacientku s tumorem pod pravým prsem, uloženým v inframamární rýze, který na vstupní mamografii odeslané z jiného pracoviště nebyl optimálně zachycen. Doplněné UZ vyšetření prsu potvrdilo prorůstání tumoru do pektorálního svalu. Léze měla celkově velikost 21 × 20 × 19 mm a byla fixovaná vůči spodině (obr. 1). Axilární uzliny nebyly postižené. Mamografie a UZ kontralaterálního prsu byla bez patologického nálezu. Protože PET/CT vyloučilo podezření na plicní metastázy a vzhledem k negativnímu nálezu uzlin v oblasti pravé axily převládá názor, že riziko výskytu solitární metastázy v pravé nadledvině je velmi nízké. Dle histologie z core-cut

biopsie se jednalo o hormonálně dependentní invazivní karcinom prsu. Komise tedy doporučila neoadjuvantní hormonální terapii a přehodnocení nálezu expanze v pravé nadledvině. Bylo usuzováno, že výhledově bude možný parciální chirurgický výkon na pravém prsu při jednoznačném vyloučení generalizace. Proto byl do ložiska v prsu vložen lokalizační klip (obr. 2). Na onkologii byla zahájena léčba pacientky neoadjuvantní hormonální terapií letrozolem.

PET/CT a CT nálezy na pravé nadledvině byly znovu revidovány se závěrem, že léze má pravidelný ovoidní tvar s hladkým okrajem, s centrální hypodenzní nekrotickou částí a s tenkým periferním lem. Viabilní tkáň v arteriální fázi se výrazně sytí až na 128 Hounsfieldových jednotek (HU). Ve FDG-PET obraze byla ve viabilní slupce patrná akumulace radiofarmaka (obr. 3), avšak ve srovnání s ložiskem v pravém prsu méně výrazná (obr. 4). Celkově se jednalo o morfologické známky typické pro adrenální feochromocytom. Proto byla doporučena pravostranná adrenalectomie. K potvrzení diagnózy bylo provedeno vyšetření volných metanefrinů, resp. normetanefrinů plazmy s nálezem 374 ng/l a 275 ng/l. Krevní tlak při klinickém vyšetření byl 100/60 mm Hg. Endokrinolog nález metanefrinů a normetanefrinů vyhodnotil jako pouze „lehce nadhraniční“. V kontextu s chybějícím údajem o hypertenzi nebyl důvod k preoperační přípravě nemocné alfa-blokádou. Pravostranná adrenalectomie proběhla bez komplikací. Definitivní histologická diagnóza potvrdila radiologické podezření na feochromocytom pravé nadledviny (obr. 5).

Tím byla definitivně vyloučena generalizace karcinomu a nebylo tedy nutné nasadit chemoterapii. Po ukončení neoadjuvantní hormonální léčby a po zhodnocení aktuálního nálezu podstoupila pacientka parciální resekci na pravém prsu a biopsii sentinelové uzliny. Z definitivní histologie bylo v resekátu patrné ložisko o velikosti 18 × 15 × 10 mm, histologicky převažovala fibrózní tkáň s ojedinělými reziduálními buňkami invazivního duktálního karcinomu s nízkou mitotickou aktivitou (obr. 6), resekční okraje byly bez nádorových struktur a sentinelová uzlina bez detekce metastázy. Pacientka je nadále kontrolována na onkologické klinice, toho času s odstupem 23 měsíců po operaci prsu bez známek recidivy či generalizace.

DISKUSE

Karcinom prsu je nejčastější malignitou v ženské populaci (1). V České republice přispívá k jeho časnému záchytu Národní program screeningu karcinomu prsu (2). V rámci tohoto programu jsou vyšetřovány asymptomatické pacientky. Do akreditovaných center chodí ale i ženy symptomatické, tedy s příznaky onemocnění prsu nebo ženy s již diagnostikovaným karcinomem prsu ke konzultaci nálezu z jiného centra. Prvním lékařem, který ženě diagnózu sděluje a o kterého se diagnostický algoritmus opírá, je ve větších centrech obvykle radiolog. V případě diagnózy karcinomu prsu je nutné diagnostikovat možný metastatický rozsev co nejdříve (3) a zároveň odlišit případnou duplicitu od metastatického postižení. Karcinom prsu metastazuje vzdáleně nejčastěji do kostí, gastrointestinálního traktu, jater a plic, přičemž záleží i na histologickém typu prsního nádoru (4). Metastáza do nadledvin je velmi vzácným nálezem a v odborné literatuře



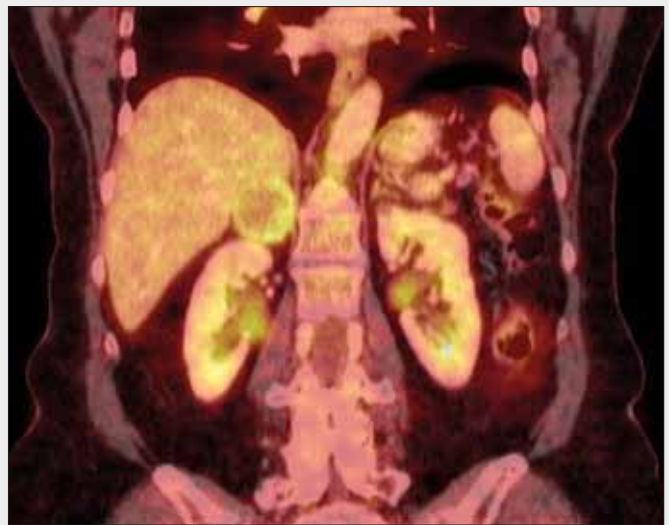
▲ Obr. 3A



▲ Obr. 3B



▲ Obr. 3C



▲ Obr. 3D

Obr. 3. **Zobrazení feochromocytomu pravé nadledviny.** A – v CT obraze v transverzální rovině; B – v hybridním FDG-PET/CT obraze v transverzální rovině; C – v CT obraze v koronální rovině; D – v hybridním FDG-PET/CT obraze v koronální rovině. Nádor má pravidelný tvar a hladkou konturu, na snímcích je zřetelně patrná oblast centrální nekrózy a periferní lem nádorové tkáně, který se sytí po podání jódové kontrastní látky a akumuluje radiofarmakum.

Fig. 3. **Right-sided adrenal pheochromocytoma shown.** A – on CT image in axial plane; B – on hybrid FDG-PET/CT image fusion in axial plane; C – on CT image in coronal plane; D – on hybrid FDG-PET/CT image fusion in coronal plane. The tumor has regular shape and smooth margin, central necrosis and peripheral rim of tumor tissue is seen, peripheral rim displays iodine contrast enhancement and radioactive tracer uptake.



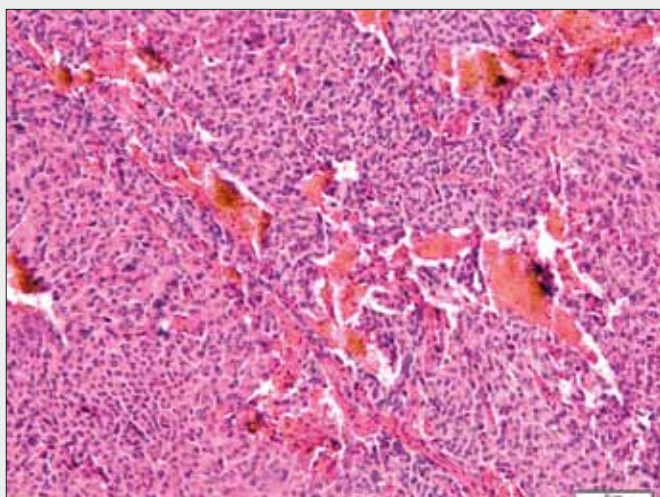
▲ Obr. 4A



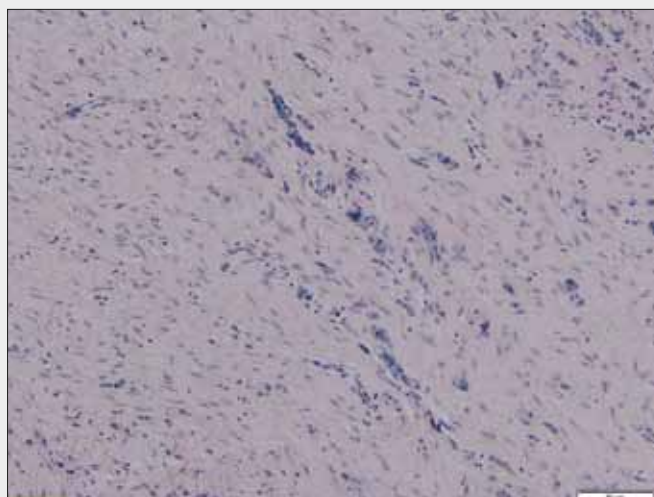
▲ Obr. 4B

Obr. 4. **Zobrazení karcinomu prsu v pravé inframamární rýze.** A – v CT obraze; B – v hybridním FDG-PET/CT obraze. Je patrná výrazná akumulace radiofarmaka v nádoru.

Fig. 4. **Breast carcinoma in right inframammary fold shown.** A – on a CT image; B – on a hybrid FDG-PET/CT image fusion. Pronounced tracer uptake is seen in the tumor.



▲ Obr. 5



▲ Obr. 6

Obr. 5. Mikrofotografie histopatologického nálezu tkáně pravé nadledviny (hematoxylin+eosin 100×) s obrazem prokrváceného a angiomatózně utvářeného tumoru, nález odpovídá feochromocytomu

Fig. 5. Microphotograph (100×) of hematoxylin+eosin-stained adrenal tumor tissue revealing tumor with blood-filled spaces and angiomatous features; finding corresponds to a pheochromocytoma

Obr. 6. Mikrofotografie histopatologického nálezu tkáně z pravého prsu (hematoxylin+eosin 100×), nádorové buňky vytvářejí převážně pruhovité struktury i s obsahem drobných protáhých solidních čepů a abortivních tubulárních struktur invazivního duktálního karcinomu (no special type) s převahou fibrózního stromatu. Histologický obraz je modifikován předchozí neadjuvantní hormonální terapií.

Fig. 6. Microphotograph (100×) of hematoxylin+eosin-stained breast tumor tissue, tumor cells create mostly band-forming structures also with tiny elongated solid bundles and abortive tubular structures of an invasive ductal carcinoma (no special type); fibrous stroma is predominant. Histological finding is modified by previous neoadjuvant hormonal therapy.

je popsáno pouze několik případů (5). Nejčastějším nádorem nadledviny je benigní adenom nepřesahující obvykle velikost 3 cm, asi 70 % adenomů obsahuje intracelulární lipidovou složku, která se v nativním CT obraze projeví patognomicky nízkou denzitou (méně než 10 HU) (6). Dalším primárním nádorem nadledviny je feochromocytom, což je relativně vzácný neuroendokrinní tumor z chromafinních buněk sympatoadrenálního systému, který nejčastěji vzniká v dřeni nadledvin (7). Klinických příznaků se v literatuře uvádí více než 80, mezi ty absolutně nejčastější patří hypertenze, bolest hlavy, palpitace a pocení, tedy symptomy podmíněné permanentním nebo paroxyzmálním vyplavováním katecholaminů z dřene nadledvin. Jako náhodný nález (incidentalom) jej lze také objevit při vyšetřování pomocí zobrazovacích metod. Feochromocytom má obvykle kulovitý až ovoidní pravidelný tvar s hladkou konturou. Jeho velikost se v době odhalení pohybuje obvykle mezi 4–6 cm (7). U většiny feochromocytomů je přítomná hypodenzní centrální nekróza, zatímco vitální nádorová tkáň tvoří pouze více či méně výrazný lem na okraji (8), tato tkáň se v CT obraze výrazně sytí po podání jódové kontrastní látky (v arteriální fázi běžně i přes 110 HU) (9) a akumuluje FDG v průběhu vyšetření PET (10). Typický CT i PET obraz, který umožnil správně nasměrovat další postup, byl přítomný i u naší nemocné. V poslední době pozorujeme dramatický vývoj v diagnostických možnostech včetně stážování feochromocytomu a paragangliomu (extraadrenálních neuroendokrinních nádorů původem ze sympatické či parasympatické tkáně) pomocí metod hybridního a molekulárního zobrazování (7, 11). V případě podezření

na přítomnost feochromocytomu či paragangliomu podpoříme klinické podezření vyšetřením volných plazmatických metanefrinů a normetanefrinů, důležité je odběr provádět za standardizovaných podmínek a interpretovat v celkovém kontextu. Za dodržení odběrových kautel poskytují tyto metody, v případě positivity, téměř 100% diagnostickou jistotu.

Současně je známo, že u 5 % pacientů s feochromocytomy/paragangliomy není vyjádřena arteriální hypertenze i přes pozitivní laboratorní nález. Léčba feochromocytomu je operační, současným standardem je laparoskopická adrenalektomie. V předoperační přípravě je potřeba mít na paměti, že provedení core-cut biopsie z nadledviny při podezření na feochromocytom je v rozporu s nejnovějším doporučením European Society of Endocrinology (12), protože provedení biopsie přináší významné riziko závažných komplikací po bioptickém výkonu nebo v průběhu následné operace (13). Také je známo, že manipulace s nádorem v průběhu operace často vede k masivnímu vyplavení katecholaminů s dramatickým zvýšením krevního tlaku. Před adrenalektomií, v předstihu nejméně 2 týdny, je tedy nezbytná příprava alfablokátorem. Rozhodnutí endokrinologa nepodat naší nemocné alfablokátor bylo tedy učiněno ad-hoc po pečlivém zvážení laboratorního a klinického nálezu. Naší zkušeností však je, že i u pacientů se standardně nasazenou alfa-blokádou, dochází v průběhu operace ke skokovému zvýšení a kolísání krevního tlaku, proto by měl anesteziolog vždy vést zkušený anesteziolog s možností intraarteriální monitorace krevního tlaku. U naší pacientky k výkyvům krevního tlaku v průběhu operace nedocházelo.

V rámci výskytu geneticky podmíněných syndromů může být feochromocytom/paragangliom sdružen s jinými typy nádorů u mnohočetné endokrinní neoplazie (MEN) typu 2A nebo 2B, neurofibromatózy I. typu a von Hippelova-Lindauova syndromu typu 2 (7). Poměrně vzácná je duplicita karcinomu prsu s jinými typy nádorů. Pokud se ale vyskytne, obvykle se jedná o metachronní duplicitu, nejčastěji v tračnicku, endometriu a vaječnicích (14).

Z pohledu našeho článku lze poukázat na neurofibromatózu I. typu, u které je popisován jak zvýšený výskyt karcinomu prsu (15), tak feochromocytomu (7). Přesto se nám podařilo dohledat jediný publikovaný případ současného výskytu karcinomu prsu a feochromocytomu u pacientky s neurofibromatózou I. typu (16). O současném výskytu karcinomu prsu a feochromocytomu bez vazby na geneticky podmíněný syndrom existuje rovněž pouze jedna kazuistika (17). V našem případě také nebylo vysloveno podezření na některý z výše zmíněných syndromů a jedná se tedy o druhý doložený případ. Lze tedy konstatovat, že možnost narazit na feochromocytom při stážování karcinomu prsu se jeví jako extrémně vzácná, přesto je třeba při stážování uvažovat o širší diferen-

ciální diagnostice nálezů na nadledvině, neboť přesný staging karcinomu prsu ovlivňuje následný léčebný postup. Je úkolem radiologa rozpoznat při hodnocení CT s náhodně nalezenou lézí nadledviny typický obraz adenomu a typický obraz feochromocytomu, neboť oba tyto obrazy jsou vysoce specifické. V našem případě byl feochromocytom správně identifikován a pacientka byla ušetřena chemoterapie.

ZÁVĚR

V případě přítomnosti vzdáleného ložiska při primární diagnóze karcinomu prsu je nutné v diferenciální diagnostice zvažovat jak postižení metastatickým procesem, tak možný výskyt synchronní duplicity. V případě naší pacientky sehrálo zásadní roli v rozhodování o léčebném postupu přehodnocení CT nálezu na nadledvině a následný cílený laboratorní průkaz feochromocytomu. Tento fakt ovlivnil terapeutický postup, neboť pacientka nepodstoupila chemoterapii, ale neoadjuvatní hormonální léčbu a poté parciální resekci postiženého prsu.

LITERATURA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7–30.
2. Skovajsová M, Májek O, Daneš J, Bartoňková H, Ngo O, Dušek L. Výsledky Národního programu screeningu karcinomu prsu v České republice. *Klin Onkol Cas České Slov Onkol Společnosti* 2014; 27: 69–78.
3. Scully OJ, Bay B-H, Yip G, Yu Y. Breast cancer metastasis. *Cancer genomics. Proteomics* 2012; 9: 311–320.
4. Mathew A, Rajagopal PS, Villgran V, et al. Distinct pattern of metastases in patients with invasive lobular carcinoma of the breast. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2017; 77: 660–666.
5. He T, Liu J, Li Y, et al. Left adrenal gland metastasis of breast invasive ductal carcinoma: A case report. *Mol Clin Oncol* 2016; 4: 859–862.
6. Čtvrtlík F, Heřman M, Študent V, Tichá V, Minařík J. Differential diagnosis of incidentally detected adrenal masses revealed on routine abdominal CT. *Eur J Radiol* 2009; 69: 243–252.
7. Čtvrtlík F, Koranda P, Schovánek J, Škarda J, Hartmann I, Tüdös Z. Current diagnostic imaging of pheochromocytomas and implications for therapeutic strategy. *Exp Ther Med* 2018; 15(4): 3151–3160.
8. Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR, Gill IS, Hamrahian AH. Comparison of CT Findings in Symptomatic and Incidentally Discovered Pheochromocytomas. *Am J Roentgenol* 2005; 185: 684–688.
9. Northcutt BG, Raman SP, Long C, et al. MDCT of adrenal masses: Can dual-phase enhancement patterns be used to differentiate adenoma and pheochromocytoma? *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201: 834–839.
10. Čtvrtlík F, Koranda P, Tichý T. Adrenal disease: A clinical update and overview of imaging. A review. *Biomed Pap* 2014; 158: 23–34.
11. Taïeb D, Timmers HJ, Hindíe E, et al. EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 1977–1995.
12. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: G1–G34.
13. Vanderveen KA, Thompson SM, Callstrom MR, et al. Biopsy of pheochromocytomas and paragangliomas: potential for disaster. *Surgery* 2009; 146: 1158–1166.
14. Gokyer A, Kostek O, Hacıoglu MB, et al. Clinical features of the patient with multiple primary tumors: Single center experience. *North Clin Istanbul* 2017; 4: 43–51.
15. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, et al. Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016; 34: 1978–1986.
16. Demirpence M, Bahceci M, Dolek D, Salgur F, Gorgel A, Tutuncuoglu P. A very rare association; coexistence of breast cancer, pheochromocytoma and neurofibromatosis type 1 in a female patient. *Int J Case Rep Med* 2013: 1–6.
17. Joseph K-A, El-Tamer M, Ditzkoff BA, et al. Synchronous presentation of breast cancer and pheochromocytoma in a 57-year-old woman. *Breast J* 2004; 10: 63–64.