

İkincil Kanserler

Emre CECEN¹, Zahit BOLAMAN²

¹ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı,

² Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın, TURKEY

ÖZET

Kanser tedavisi almış veya kanser öyküsü olan bir hastada, histopatolojik olarak birincil tümörden farklı, yeni bir malign hastalık ortaya çıkmasına ikincil kanser denir. Son yıllarda erişkin ve çocukluk çağı kanserlerinin tanı ve tedavisindeki iyileşmeler nedeniyle toplumda kanserden sağ kalanların sıklığı artmaktadır. Yaşam süresi uzayan hasta sayısının artması ile, kanser tedavisine bağlı geç etkilerin belirlenmesi ve bunların tedavileri oldukça önemli hale gelmiştir. Sağ kalan hastalarda görülen en ciddi yan etkilerden birisi yeni-ikincil kanser gelişimidir. Hastanın genetik, immunolojik, hormonal özellikleri, birincil kanser nedeniyle uygulanan tedaviler, çevresel faktörler ve hastanın yaşam biçimi, ikincil kanser gelişme riskini etkileyen faktörlerdir. Tedavi ile ilişkili ikincil kanser gelişiminin daha iyi anlaşılabilmesi tedavi rejimlerinde sitotoksik ilaçların kullanımına rehberlik edebilir. İkincil primer kanser riskleri için etkin tarama yöntemleri ve koruyucu önlemler geliştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: İkincil kanser, İkinci primer kanser, Multipl birincil kanser, Geç etkiler

ABSTRACT

Secondary Cancers

Secondary cancer refers to a new primary cancer that is caused by previous cancer treatment, or a new primary cancer in a person with a history of cancer. Because of the improvement of diagnosis and treatment for childhood and adult cancers have improved over several decades, the proportion of cancer survivors within the general population increases every years. The prolongation of survival in increasing numbers of patients, identification and quantification of the late effects of cancer and its therapy have become critical. One of the most serious events experienced by cancer survivors is the diagnosis of a new cancer. Childhood and adult cancer survivors have an increased risk of developing second and subsequent cancers that varies by host factors (genetics, immune function, hormonal status); primary cancer therapy; environmental exposures; and lifestyle factors. An improved understanding of therapy-related second malignancies can guide alterations in regimens to minimize cytotoxic treatment exposure. Besides effective screening methods and preventive strategies should be developed to risk for second primary cancers.

Keywords: Secondary cancer, Second primary cancers, Multipl primary cancer, Late effects

GİRİŞ

Bir hastada aynı anda (sinkron) veya farklı zamanlarda (metokron), değişik histolojik tipte birden fazla maliyn hastalık bulunabilir. Bu durum "multipl birincil kanserler" olarak adlandırılır. Kanser tanısı konulan bir hastada tedavi sırasında veya tedavi tamamlandıktan aylar/yıllar sonra, histopatolojik olarak birincil tümörden farklı ve genellikle tedaviye bağlı geliştiği kabul edilen malign tümörler, ikincil kanserler olarak adlandırılır. İkincil kanserler, multipl birincil kanserler kapsamı içinde değerlendirilebilir. Etiyolojik faktörlere göre tedavi ile ilişkili, sendromik, birkaç faktörün birlikteliğiyle oluşan olmak üzere 3 büyük gruba ayrılabilir.¹ Bu derlemede tedavi ile ilişkili ikincil kanserler üzerinde durulacaktır.

Erken tanı, korunma ve etkili tedaviler ile kanser hastaların yaşam süresi artmıştır ve beş yıllık genel sağ kalım çocuklarda %80-85, erişkinlerde %60-65, oranlarına ulaşmıştır. Yakın gelecekte her 450 kişiden birinin, çocukluk çağı kanserinden tedavi görmüş biri olacağı düşünülmektedir. Sağ kalanların sayısı çoğaldıkça ve yaşam süresi uzadıkça kanser tedavisine bağlı geç etkilerin önemi artmaktadır. İkincil kanserler tedavi ile ilişkili ölümlerin en sık nedenini oluşturur ve tüm geç mortalite nedenleri içinde nükslerden sonra ikinci sırayı alması ile kanser tedavisinin en ciddi geç yan etkisidir.²

Otuz yıl önce, ikincil kanserler, tüm kanserlerin %6'sını oluştururken, günümüzde, bu oran %16'dır. Bu sıklığın artışında, sağ kalan hastaların yakın izlenmesinin de etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Önceleri ikincil kanserlerin birçoğu, daha küratif tümörler olan çocukluk çağı kanserleri sonrası gözlenmekteyken günümüzde birincil tümörü erişkin dönemde saptanan hastalarda da ikincil kanserler görülmektedir.³

Sağ kalan kanserli çocuklarda artmış ikincil kanser riskine ilk olarak 1975 yılında Li ve ark. tarafından dikkat çekilmiştir.⁴ Sağ kalan kanserli çocukların uzun süreli izleminde ikincil kanser görülme riskinin genel popülasyona göre yaklaşık 6 kat artmış olduğu ve bu riskin hastanın yaşı ve izlem süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Risk artışı herhangi bir birincil kanser sonrası gelişen tüm ikincil kanserler için geçerlidir ve bazı kanser tipleri için çok daha yüksek risk söz konusudur. Çocukluk çağı kanseri öyküsü olan kişilerin yaşamları boyunca ikincil

malignite geliştirme riski yaşatları ile karşılaştırıldığında 10-20 kat fazla olduğu, birincil kanser tanısından sonra ilk 20 yıl içinde ikincil kanser insidansının %3-12 arasında değiştiği ve yıllık insidans artışının %0.5 olduğu rapor edilmiştir.^{5,6} En sık görülen ikincil kanserler, lösemi, meme, kemik, santral sinir sistemi tümörleri, tiroid kanserleri olup, ikincil kanserin tipi ve insidansı; hastaya ait faktörler (yaş, immün fonksiyon, genetik ve hormonal durum), hastalığa ait faktörler (primer tanı, uygulanan tedavi), çevresel faktörler ve yaşam biçimine göre değişmektedir (Şekil 1).⁷

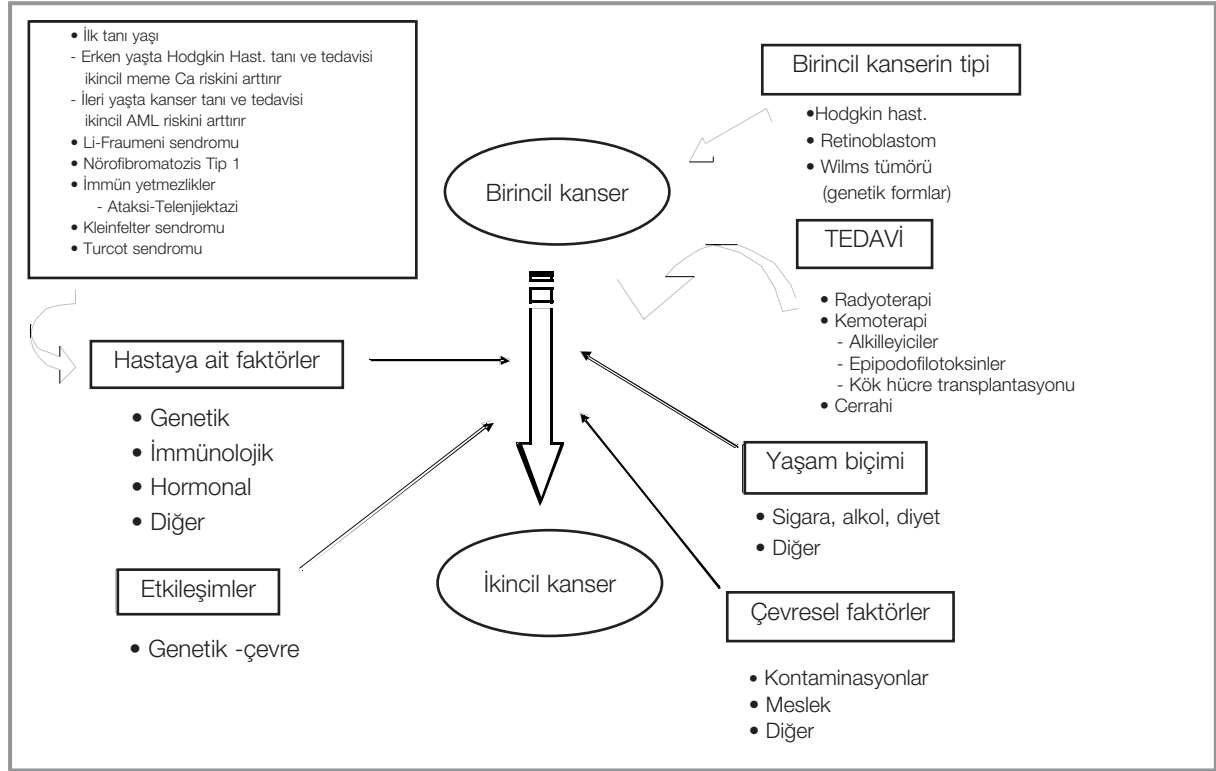
İkincil kanser gelişiminin multifaktöriyel etiyolojili olduğu ve gen-çevre ve gen-gen etkileşimi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. İkincil kanserlerin histolojik tipleri benign ve düşük dereceli tümörler veya yüksek dereceli malign tümörlerden herhangi biri olabilir.^{7,8}

Bu derlemede, benign tümörler ayrıca bazal hücreli karsinomlar ve meningiomlar gibi non invaziv ikincil kanserler üzerinde durulmamıştır.

Birincil kanserin küçük yaşta etkin tedavisi genel olarak artmış ikincil kanser sıklığı ile ilişkilidir.⁵ Bunun nedeni küçük yaşlarda hücre proliferasyonu ve kemoterapinin mutajenik etkilerinin fazla olmasıdır. Ayrıca küçük yaşta tanı alan hastaların izlem süreleri uzun olması ikincil kanser görülme olasılığını arttıran bir faktör olabilir. Ancak daha ileri yaşlarda kemoterapi alanlarda ikincil myelodisplastik sendrom (MDS) ve akut myeloblastik lösemi (AML) gelişme sıklığının artması bu duruma istisna oluşturur.⁹ Kız cinsiyet, özellikle ikincil meme kanseri ve bir miktar da ikincil tiroid kanseri için artmış risk oluşturur. Kadınlardaki radyoterapi duyarlılığı, sitokrom p450 aktivitesi ve östrojen fazlalığı ile ilişkilendirilmiştir.⁵

Otozomal dominant (Li-Fraumeni sendromu and Cowden hastalığı) ve otozomal resesif (Fankoni anemisi, Bloom sendromu, ve Xeroderma pigmentozum) geçişli kanser sendromlarında multipl kanser-ikincil kanser riski çok yüksektir.¹ Ancak bunlar sendrom ilişkili ikincil kanserler olarak değerlendirildiği için bu yazının kapsamına alınmamıştır.

Pediyatrik ve erişkin kanserlerinden sonra görülen ikincil kanser gelişiminde radyoterapi ve anti-kanser kemoterapinin etkisinin önemi iyi bilinmektedir.¹⁰ İyonize radyasyon, organların duyarlılıklarına göre değişmekle birlikte birçok kansere neden ola-



bilir. Radyasyona genç yaşta maruz kalınması, en yüksek riski oluşturur. Radyasyon dozu ve maruziyet sonrası geçen süreyle orantılı olarak ikincil kanser riski artar.^{5,11-16} Meme ve akciğer kanseri (Hodgkin hastalığı sonrası), tiroid kanseri (Hodgkin hastalığı veya akut lenfoblastik lösemi sonrası) beyin tümörleri (akut lenfoblastik lösemi ve beyin tümörü sonrası), osteosarkom (retinoblastom sonrası) radyasyon ile ilişkili kanserlerin başlıcalarıdır.⁸

Anti-kanser kemoterapi ilaçlarından alkali ajanlar ve epipodofilotoksinlerin kullanımı ile ikincil lösemi geliştiği iyi bilinmektedir. Diğer bazı anti-kanser kemoterapi ilaçları ile ve yüksek doz kemoterapi ile tedavi sonrası artmış ikincil kanser riski olduğu gösterilmiştir

Travis ve ark., erişkin Hodgkin dışı lenfoma (NHL) hastalarında siklofosamid 50 g'ın üzerinde verildiğinde mesane kanseri riskini 15 kat arttığını göstermiştir.¹⁷ Ancak çocuk hastalarda siklofosamide bağlı mesane kanseri riski erişkinler gibi yüksek değildir. Children Cancer Group (CCG) raporunda 9720 akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastasının hiçbirinde mesane kanseri gelişmemiştir.¹⁸

Erişkin over ve testis kanserlerinde yapılan bazı çalışmalar platin içeren tedavilerin ikincil lösemi ris-

kini arttırdığını düşündürmüştür.^{19,20} Radyoterapi dozları uyarlandıktan sonra yapılan değerlendirmede, ikincil kemik sarkomları görülme riskinin alkali ajanların kümülatif dozuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{14,21} Ancak kemik sarkomlarındaki artmış riskin nedeni olarak radyoterapinin kemoterapiye oranla daha fazla sorumlu olabilir.²²

Yakın zamanda Inskip ve ark. tarafından yayınlanan ve SEER (Surveillance, Epidemiology and End Result) kayıtlarının kullanıldığı çalışmada, Amerika Birleşik Devletlerinde 1993-2002 tarihleri arasında kanser tanısı almış 23819 çocukta ikincil kanserler araştırılmış, 327 hastada 352 ikincil kanser saptanmış, gözlenen ve genel popülasyonda beklenen değerler karşılaştırıldığında 6 kat artmış risk rapor edilmiştir. Bu çalışmada radyoterapi ve kemoterapinin birlikte verilmesinin ikincil solid tümörler için en yüksek riski oluşturmasına karşın, ikincil MDS/AML gelişmesi için, tek başına kemoterapi uygulanmasının daha riskli olduğu saptanmıştır.²³

Cerrahi tedavilerin ikincil kanser gelişiminde rolü oldukça sınırlıdır. Wilms tümörü ve yumuşak doku sarkomlarında, günümüzde preoperatif kemoterapinin yerini aldığı, cerrahi küçültme tedavisi ("debulking") uygulanan ve uzun süreli üretero-sigmoidos-

tomisi olan hastaların kolon malignitesi açısından yüksek riskli olduğu bildirilmiştir.²⁴ Bu kanserlerin gelişimi için ortalama latent süre 26 yıldır. Hodgkin hastalığı tedavisi için kullanılan MOPP (Mekloretoamin, Onkovin, Prokarbazin, Prednizolon) kemoterapisi alan hastalarda ikincil AML gelişmesinde splenektomi ile ilişki ortaya konulamamıştır.²⁴⁻²⁶

Moleküler genetik ve farmakogenomik alanında ilerlemeler sayesinde, glutasyon S-transferaz, sitokrom P450 ve tiyopürin metil transferaz gibi ilaç metabolize eden enzimlerle ilgili genlerdeki polimorfizm ile tedaviye bağlı ikincil kanser gelişimi arasında ilişki kurulmaktadır. Tiyopürin metil transferaz aktivitesinde defekt olan hastalarda epipodofilotoksin kullanımına bağlı AML veya radyoterapiye bağlı beyin tümörü riskinin arttığı saptanması bu duruma bir örnek oluşturur.²⁷ Birçok çalışmada NAD(P)H, kinon oksidoredüktaz (NQO1), glutasyon S-transferaz (GST)-M1 ve T1, CYP3A4 gibi, anti-kanser ilaçların metabolik aktivasyon veya detoksifikasyonunda görevli enzimlerinin genetik polimorfizmlerinin tedavi ilişkili lösemi ve MDS gelişimindeki rolleri araştırılmıştır. NQO1 polimorfizminin tedavi ilişkili lösemi ve MDS gelişiminde önemli bir genetik risk faktörü olduğu ayrıca CYP3A4-W genotipinin artmış bir risk taşıyabileceği gösterilmiştir.²⁸⁻³²

Genetik predispozisyon ilk olarak ikincil sarkomların sık görüldüğü, genetik formlu retinoblastomlarda bildirilmiştir. Herediter retinoblastomlarda, RB-1 geninde germline mutasyon saptanmış olup bu hastalarda melanom, osteosarkom ve yumuşak doku sarkomları, beyin, nazal kavite, göz ve orbita kanserleri gelişme riski sağlıklı popülasyona göre artmıştır. Bu risk artışının radyoterapi ve radyoterapi dozu ile ilişkili olarak arttığı bilinmektedir. RB geni ve diğerleri (TP53 ve ATM) DNA hasarına hücre sel yanıtta önemlidir ve bu genlerdeki mutasyonlar radyasyon hasarına duyarlılığı arttırmaktadır. Li Fraumeni sendromunda olduğu gibi TP53 germline mutasyonu ve bu duyarlılık, radyoterapi ilişkili ikincil kanserlerin sık görülmesine neden olmaktadır.³³⁻³⁸ Sigara içme, alkol, diet, hormonal faktörler gibi çevresel etkenler ve yaşam biçimi özelliklerinin ikincil kanser gelişiminde etkileri üzerinde durulmaktadır. Alkol tüketimi ikincil oral, özefajial ve karaciğer kanserleri için risk oluşturur.³⁹ Nutrisyonel ve hormonal faktörler kolon, meme, over, uterus ve prostat gibi birçok organda kanser gelişiminin

de rol alır. Bununla birlikte geniş tabanlı çalışmalarda, kanser tedavisi görmüş çocukların yaşları henüz bu kanserler için riskli yaşlara ulaşmadığı için, erişkin başlangıçlı ikincil kanserlerle çevresel faktörler ve yaşam biçimi özellikleri arasındaki ilişki ortaya koyulamamıştır.⁸

İkincil kanserler hematolojik maligniteler ve solid tümörler olarak iki ana gruba ayrılabilir.

İKİNCİL LÖSEMİLER

Myelodisplastik sendrom (MDS) ile birlikte akut myeloblastik lösemi (AML) en sık görülen ikincil hematolojik malignitelerdir. Büyük merkezlerde izlenen MDS/AML hastalarının %80-90'ı de novo, geri kalan %10-20'si ikincil-tedavi ilişkili-MDS/AML (t-MDS/AML)'dir. De novo ve t-MDS/AML'de saptanan kromozomal aberasyonlar ve gen mutasyonları benzerdir ancak bunların görülme oranları birbirinden farklıdır. De novo MDS/AML'de %40-60 oranında normal karyotip saptanırken, t-MDS/AML olgularının ancak %5-15 'i normal karyotipe sahiptir. Kromozom 5 ve/veya 7'de delesyon veya kompleks karyotip gibi olumsuz sitogenetik özellikler t-AML'de daha sıktır. Tedavi ile ilişkili lösemilerin klasik formu, alkali ajanlar ve/veya radyoterapi sonrası görülür. Kan ve kemik iliği bulguları birincil MDS'ye benzer şekilde, belirgin displastik değişiklikler ile seyreder. Klonal kromozomal anormallikler sıklıkla komplekstir ve kromozom 5 ve/veya 7'nin bir parçasının veya tümünün kaybı karakteristik bulgudur ve bazı çalışmalarda hastaların %90'ında saptanır. En sık görülen tek anormallik sırasıyla monozomi 7 ve 5'tir. Benzer anormallikler yaşlı ve meslek nedeniyle benzer temasına bağlı de novo MDS/AML gelişen olgularda gözlenir. Topoizomeraz II inhibitörleri ve alkali ajanlara bağlı klasik t-AML'nin farklı özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir. İkincil lösemiler en sık Hodgkin hastalığı sonrası bildirilmekle beraber, erişkinlerde meme kanseri tedavisi sonrası görülme sıklığı artmaktadır. Çocuklarda lösemi ve santral sinir sistemi tümörleri sonrası ikincil lösemiler görülebilmektedir.^{40,41} Çocukluk çağı Hodgkin hastalığından sağ kalan olgular 4-175 kat fazla t-AML/MDS riski taşırlar.⁴² Erişkinlerde Hodgkin hastalığı sonrası t-AML/MDS gelişimi riski, çocukluk çağı Hodgkin hastalığı sonrası t-AML/MDS riskine göre belirgin olarak düşüktür.^{43,44}

Tablo 1. Tedaviye bağlı ikincil lösemilerin karakteristik özellikleri

	Alkali ajanlar	Epipodofilotoksinler
Latent dönem (yıl)	4-6 yıl (1-20 yıl)	1-3 yıl (0.5-4.5 yıl)
Prezentasyon	*MDS şeklinde prodrom dönemi	Prodrom dönemi yok
Genotip	Kromozom kayıpları, delesyonlar (-5,-7)	Translokasyonlar (11q23), t(8;21), t(15;17)
Fenotip	M6, M7 myelofibrozis ile birlikte	Monositik M4, M5

* MDS: Myelodisplastik sendrom

Çocuk ve adolesan Hodgkin hastalığında sıklıkla kullanılan multiajan kemoterapi rejimi içindeki (MOPP, Mekloreタミン, Onkovin, Prokarbazin, Prednizolon; COPP, Siklofosfamid, Onkovin, Prokarbazin, Prednizolon) iki alkilleyici ajan mekloretamin ve siklofosfamid ile ikincil lösemi arasında ilişki kurulmuştur. Küçük çocuklara göre adolesan kızlarda risk daha yüksektir. ABVD (Adriablastin, Bleomisin, Vinkristin, Dakarbazin) rejimi sonrası AML nadirdir. Solid tümörler ve lösemi sonrası ikincil AML, epipodofilotoksin grubundan bir topoizomeraz II inhibitörü olan etoposid ile de ilişkilendirilmiştir. İlk kez Pui tarafından T hücreli ALL hastalarında tedaviden sonra ilk 6 yıl içinde %3.8 insidans ile ikincil lösemi rapor edilmiştir.⁴⁵ Doz yoğunluğu ve uygulama şemasına bağlı olarak kümülatif insidansın %0.5-18.4 arasında değiştiği bildirilmiştir. İlaç verilmiş çizelgesi, beraberinde diğer lökomojenlerin (G-CSF, Granulocytic Colony-Stimulating Factor ve asparajinaz gibi) verilmesi gibi tedavi rejimi ile ilgili faktörler rölatif riski belirlemede önemlidir. Ancak kümülatif dozun etkisi tartışmalıdır.⁴⁶⁻⁴⁹ Topoizomeraz ilişkili lösemi T hücreli ALL sonrası daha sık görüldüğü, Langerhans hücreli histiyositoz hastalarında, tedaviden bağımsız olarak ikincil AML riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir.^{45,50} İlaçların devamlı verilmesi yerine aralıklı verilmesi riski arttırmaktadır.

Antrasiklin grubundan bir topoizomeraz II inhibitörü olan doksorubisinin, tıpkı etoposid gibi lökomojenik etkisi olduğunu düşündüren bazı büyük çalışmalar bildirilmiştir.^{51,52} Ancak bu çalışmalarda ikincil AML gelişen hastaların hiçbirisi tek başına doksorubisin almadığı için, antrasiklinlerle ikincil AML gelişimi arasındaki ilişki ortaya konulamamıştır. Bununla birlikte CTEP 1994 ten itibaren Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute)'nün

sponsor olduğu protokollerde, bilgilendirilmiş onam formlarına antrasiklinlerin olası lökomojenik etkilerinin belirtilmesini ve tüm ikincil kanserlerin bildirilmesini kararlaştırmıştır. Siklofosfamid olmaksızın doksorubisin ve sisplatin tedavisi sonrası ALL olgularının rapor edilmesi CTEP kararını desteklemiştir.⁵³

Radyoterapi ilişkili lösemi radyoterapi dozu ve radyoterapiye maruz kalan kemik iliği miktarı ile ilişkilidir. Yüksek dozlarda radyoterapi hücre ölümüne yol açar ve ikincil lösemi gelişimi daha düşük doz radyoterapi yüksek dozlara göre risklidir.

İKİNCİL SOLİD TÜMÖRLER

İkincil lösemilerin tersine solid tümörler çoğunlukla radyoterapi ile ilişkilidir ve 2/3'ü radyoterapi alanı içinde gelişir. İkincil solid tümörler, ikincil lösemilere göre çok daha uzun bir süre sonra gelişir ve sıklığı izlemin 10 yılı içinde plato yapan ikincil lösemilerin tersine, non-hematolojik ikincil kanser riski izlem süresince artar. Bununla birlikte, son yıllarda bu risk artış hızının 20-30 yıl izlemden sonra yavaşladığı gösterilmiştir.

• İkincil Meme Kanseri

Kanserden sağ kalan çocuklarda en sık görülen ikincil invaziv solid tümör meme kanseridir ve radyoterapiden 20 yıl sonra insidans %10 ile %20 arasında değişir. Pediatrik malignite nedeniyle göğüs bölgesine radyoterapi almış kızlarda meme kanseri riski belirgin olarak yüksektir. Bir çalışmada Hodgkin lenfomalı 885 kadından 25'inde invaziv meme karsinomu, %13 hastada multifokal karsinoma insitu saptanmış ve 30 yaşından önce "mantle tipi" radyoterapi uygulanmasının meme kanseri için risk

faktörü olduğu bildirilmiştir.⁵⁴ Rölatif risk, genel kadın popülasyonuna göre 14 kat fazladır. Ayrıca benzer tedavi uygulanan, birincil kanser tipi başka olan hastalara göre risk daha yüksek bulunmuştur. Bu risk özellikle 10-15 yaşları arasında radyoterapi uygulanmış hastalarda belirgindir. Başka bir çalışmada Hodgkin hastalığı nedeniyle 30 yaşından önce torasik radyoterapi almış hastalarda radyoterapi dozuna ve yaşa bağlı olarak, ikincil kanser riskinin 4-54 kat fazla olduğu ve en yüksek riskin 10-20 yaşlarda tedavi alan hastalarda görüldüğü gösterilmiştir.

Meme kanseri gelişme riski radyoterapiden 8 yıl sonra artış gösterir ve ortalama 15 yıl sonra ortaya çıkar. Otuz yaşından sonra tanı alan Hodgkin hastalarında meme kanseri riski belirgin olarak azalmaktadır ve 30-40 yaş arası tanı alanlarda ise hemen hiç risk artışı bulunmamıştır.^{54,55} Diğer memede de meme kanseri gelişme riski artmıştır. Ancak bu risk artışında radyoterapinin etkisi tartışmalıdır. Göğüs bölgesine radyoterapi almış erkeklerde, artmış meme kanseri riski gösterilmemiştir. Sağ kalan pediatrik Hodgkin hastalarından oluşan LESG'un çalışmasında, 26 Gy'den düşük dozlarda radyoterapi alan hastaların erişkin dönemlerinde meme kanseri riskinde artış olmadığı bildirilmiştir (44). Yakın zaman önce yayınlanan The British Childhood Cancer Survivor Study (BCCSS) raporunda⁵⁶ çocuk kanserlerinden sağ kalan kadın hastalarda, ikincil meme kanserleri riskinin yüksek olduğu, ancak özellikle 50 yaşından ileri yaşlara kadar izlenebilen hastalar için riskin düşmekte olduğu (standartized incidence ratio SIR= 0.9) ve bu hastalarda genel popülasyona göre topluma göre meme kanseri sıklığında artış bulunmadığı bildirilmiştir. Baş boyun bölgesinden saçılan 16 mGy gibi düşük doz radyasyon sonucu memenin adenokarsinomu görülebilmektedir. Radyoterapi sonrası sporadik memenin anjiosarkomu olguları bildirilmiştir.⁵⁷

• İkincil Tiroid Kanserleri

Kraniyospinal radyoterapi uygulanan ALL hastalarında, Hodgkin hastalığı veya beyin tümörü nedeniyle radyoterapi alanlarda ve kök hücre nakli sonrası tüm vücut ışınlanması yapılanlarda tiroid kanseri riskinde artış rapor edilmektedir.^{18,58} Radyoterapi, özellikle erken yaşlarda uygulandığı zaman tiroid kanseri riski artmaktadır. CCSS raporuna⁵⁹ göre beş

yıl yaşayan 1791 Hodgkin hastasında tiroid kanseri riski genel popülasyon ile karşılaştırıldığında 18 kat fazla bulunmuştur ve düşük doz radyoterapi sonrası da görülebilmektedir. Tiroid kanseri, baş-boyun ve torasik radyoterapi sonrası gelişebilir. Herhangi bir birincil tümör nedeniyle baş-boyun bölgesine veya torasik radyoterapi almış 14054 hastada radyoterapi dozu ile ilişkili olarak 69 hastada tiroid kanseri rapor edilmiştir. Bu 69 hastanın %42'sinin birincil kanseri Hodgkin hastalığı, %20'sinin lösemi olduğu bildirilmiştir.⁶⁰ Radyoterapiye bağlı gelişen ikincil tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğu papiller tiptir ve metastatik olsa bile düşük mortaliteye sahiptir. Radyoterapi dozu 2-29 Gy arasında ise artmış, 30 Gy'in üstündeki dozlarda ise azalmış insidans söz konusu olduğu saptanmıştır. Birincil kanser tanısının 10 yaşından erken konması da ikincil tiroid kanseri riskini artırır.^{61,62}

• İkincil Kemik ve Bağ Dokusu Sarkomları

Kemik ve yumuşak doku sarkomları radyoterapi sonrası görülebilir ve bu risk radyoterapi dozu ve birlikte kullanılan alkilleyici ajanlarla orantılıdır. İkincil kemik tümörleri gelişme riski 2 yıl yaşayan 9170 kanserli çocukta genel popülasyona göre 133 kat fazla ve 20 yıllık kümülatif insidansın %2.8 olduğu bulunmuştur.^{7,21} BCCSS raporunda¹⁴ 1940 ve 1983 yılları arasında tedavi almış 13175 çocukluk çağı kanseri hastasında 20 yıl içinde ikincil kemik kanseri kümülatif olasılığının %0.9 olduğu ancak retinoblastom, Ewing sarkomu ve diğer kemik tümörlerinden sonra bu oranın sırasıyla %7.2, %5.4, %2.4 saptandığı bildirilmiştir. Hodgkin hastalığı sonrası en sık kemik ve bağ dokusu sarkomları olmak üzere sarkomların rölatif riski 1.3-37.1 olarak rapor edilmiştir.⁴² Yirmi bir yaş altında tedavi olan Hodgkin hastalarında yaklaşık 2.5 kat mutlak risk saptanmış ve daha ileri yaşlarda tedavi alanlarda riskin azaldığı belirtilmiştir.⁴³

• İkincil Karsinomlar

Childhood Cancer Survivor Study grubu⁶³, 21 yaşından önce kanser tanısı alan 13136 hastada meme, tiroid, deri karsinomu dışında 71 ikincil karsinom tariflemiştir ve santral sinir sistemi tümörleri hariç tüm birincil kanserler sonrası ikincil erişkin tip karsinomlar için 4 kat fazla risk saptanmıştır (SIR= 4). İkincil sarkom gelişen hastalar genellikle daha yaş-

lı, birincil kanseri Hodgkin hastalığı, yumuşak doku sarkomu veya nöroblastom olan, alkol kullanma ve birinci derece akrabalarında kanser öyküsü olan hastalardır. Birincil tümörü nöroblastom olan hastalar 329 kat fazla renal hücreli karsinom, Hodgkin hastalığı olanlar ise 4.5 kat fazla gastrointestinal sistem karsinomu gelişme riski taşımaktadır. Yirmi yılda genel kümülatif ikincil karsinom insidansının %0.45 olduğu, birincil tümörü nöroblastom, yumuşak doku sarkomu ve Wilms' tümörü olan çocukların, sırasıyla 24.2, 6.2, 4.8 SIR değerleriyle ikincil karsinom açısından en yüksek riski taşıdığı bildirilmiştir. Üreme organları dışında tüm ikincil karsinomlar radyoterapi ile ilişkilidir. Akciğer kanserlerinin tümü, baş-boyun kanserlerinin %85'i, gastrointestinal karsinomların %71'i radyoterapi alanı içinde gelişmiştir. İkincil karsinomların %33'ü radyoterapi alanı dışında gelişmiş ve bunların yarısı daha önce hiç radyoterapi almamıştır. Platin tedavisi ile artmış kolorektal ve böbrek karsinom riski söz konusudur. Bu çalışmada ikincil karsinom ortalama 27 yaşında (10-44 yaş) ve birincil kanserden ortalama 15 yıl sonra (6-28 yıl) geliştiği görülmüştür.⁶³ Genel popülasyonda karsinomların büyük bir çoğunluğunun insidansı 41-50 yaşlarında artmakta ve 50-70 yaşlarında pik yapmaktadır.⁶⁴

• İkincil Akciğer Kanseri

Radyoterapi dozu ile ilişkili olarak Hodgkin hastalığı tanısı aldıktan sonra sigara içenlerde sigara kullanmayanlara göre daha yüksek akciğer kanseri riski mevcuttur.⁶⁵ Topoizomeraz II inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda, topoizomeraz inhibitörü almayan hastalara göre akciğer kanseri riski artmıştır. Radyoterapiden 20-25 yıl sonra asbestoz teması olmaksızın radyoterapi ilişkili plevral mezotelyoma görüldüğü bildirilmiştir.⁶⁶

• İkincil Deri Kanseri

Deri kanserleri, radyoterapi ve kemoterapiye bağlı olarak azalmış immün gözetim ve güneşe maruziyeti sonucu görülebilir. Malign melanom ve non melanotik deri kanserleri ikincil kanserlerin %10-20'sini oluşturur. Ayrıca kemoterapi almış çocukların avuç içi ve ayak tabanı gibi deri kanserlerinin nadir görüldüğü bölgelerde malign melanom için risk faktörü olan melanositik nevus sıklığında artış söz konusudur.⁶⁷ Bir çalışmada 13132 hastanın

213'ünde (%1.6) non melanositik deri kanseri saptanmıştır ve %41 oranıyla en sık görülen ikincil kanser olduğu belirtilmiştir. Bu hastaların %90'ı radyoterapi almıştır ve %90'ı radyoterapi alanı içinde gelişmiştir. Radyoterapi deri kanseri riskini 6.3 kat arttırmaktadır ve ikincil deri kanserlerinin ortalama görülme yaşı 31 (7-46)'dir.⁶⁸

• Kök Hücre- Kemik İliği Transplantasyonu Sonrası İkincil Kanseler

Kemik iliği transplantasyonu sonrası, ikincil kanserler için (genellikle ilk yıl içinde ortaya çıkan post-transplant lenfoproliferatif hastalıklar dışında) 5.4 kat, özellikle t-MDS/AML için 300 kat artmış risk bulunmuştur.⁶⁹ Kemik iliği transplantasyonu ve tüm vücut irradyasyonu uygulanan ALL hastalarında çoğunluğunu tiroid karsinomları ve beyin tümörlerinin oluşturduğu ikincil kanserler bildirilmiştir.⁷⁰

• İkincil Beyin Tümörleri

İkincil beyin tümörleri erken yaşta tedavi alanlarda daha sık olmak üzere, büyük olasılıkla kraniyal radyoterapi ile ilişkili olarak, 9-10 yıllık latent süre sonrası gelişir.⁷¹ CCSS raporuna göre 5 yıl sağ kalan 14361 kanserli çocukta 116 ikincil beyin tümörü görülmüştür⁷² ve gliomların (n= 40) birincil tanıdan ortalama 9 yıl sonra, meningiomların (n= 66) ise ortalama 17 yıl sonra geliştiği bildirilmiştir. Primitif nöroektodermal tümörler (PNET) ve santral sinir sistemi lenfomaları daha nadir görülen diğer ikincil tümörlerdir. Radyoterapi dozu uyarlandıktan sonra yapılan analizde, birincil kanserin tipi ve kemoterapinin ikincil kanser gelişimi için bir risk oluşturmadığı bulunmuştur. Beyin tümörü nedeniyle 1973-1998 yılları arasında tedavi edilen 2056 çocukta 39 ikincil beyin tümörü gelişmiştir. Buna göre, 1979 yılından önce tedavi olan hastalar ile karşılaştırıldığında, 1979-1984 arasında tedavi alanlarda 4.7 kat, 1985'ten sonra tedavi alanlarda ise 6.7 kat fazla ikincil beyin tümörü riski olduğu anlaşılmıştır. Bu farklılık standart radyoterapiye ek olarak kemoterapi kullanımının sıklanması ve tedavi yoğunluklarının artmasına bağlanmaktadır.⁷³ Beyin tümörünü tedavi etmek amacıyla kullanılan tedavi yöntemlerine bağlı olarak, hastada yeni, farklı bir beyin tümörünün ortaya çıkması, ilk fırlatıldığı yere geri dönen, eski bir avcılık silahı olan "Boomerang" hareketine benzetilmiştir.⁷⁴

İZLEM

İkincil kanserler çocukluk çağında kanser tedavisi görmüş kişilerin sağlığı için önemli bir risk oluşturduğu için uyanık olmak ve akılcı tarama yöntemleri uygulamak gereklidir. İkincil AML gelişmesi, epipodofilotoksinler ve antrasiklinler gibi topoizomera-raz II inhibitörleri alınımından sonra 10 yıl, alkali ajan alınımından sonra 15 yıl içinde ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalar tedavi sonrası 10-15 yıl süreyle yılda 1 kez tam kan sayımı ve periferik yayma ile izlenmelidir. Diğer ikincil kanserlerin çoğu radyoterapi ile ilişkilidir. Radyasyon alanı içinde kalan cilt ve yumuşak dokuların dikkatli yıllık fizik incelemesi ve gerekli görülen radyolojik yöntemlerin veya diğer testlerin yapılması önerilir. Meme bölgesine radyasyon alan hastalara (30 Gy veya daha fazla akciğer, mediastinal, Mantle tipi, spinal radyoterapi veya tüm vücut ışınlanması), puberteden itibaren, 25 yaşına gelene kadar, her ay kendi kendine meme muayenesi, yıllık klinik meme muayenesi, 25 yaşından sonra veya radyoterapiden 8 yıl sonra, 6 ay arayla klinik meme muayenesi ile birlikte yıllık mamografi yapılması önerilir.^{8,75} BRCA gen mutasyonu olan ve artmış ikincil meme kanseri riski taşıyan hastalarda meme MRG'si, ultrason ve mamografiye göre daha sensitif bir yöntemdir. Meme MRG'sinin mortaliteyi azaltan ve diğer incelemelerden üstün bir yöntem olduğu açık olmamasına karşın, özellikle yüksek ve dağılımın düzgün sağlanmadığı dozlarda radyasyon alan hastaların izleminde tercih edilmelidir.⁶⁴

Tiroid kanserleri için riskli hastaların yıllık fizik inceleme, tirotropin ve serbest tiroksin düzeyi bakılması, yıllık ultrason (önceki ultrasonlarda değişiklik olmaması durumunda 3-4 yılda bir kez) yapılması önerilir. Tiroid ultrasonu taramasının rolü tartışmalıdır.^{76,77} Ultrason tüm ele gelen nodüllere yapılmalıdır. Eğer nodülde büyüme varsa veya nodülün büyüklüğü 10 mm'den büyükse veya ultrason ile hipoekoik görülüyorsa ince iğne aspirasyonu uygulanmalıdır. Abdomen, pelvis ve spinal bölgeye 25 Gy veya daha yüksek doz radyoterapi alanlarda erken başlangıçlı kolorektel kanser riski için 35 yaşından itibaren veya radyoterapiden 15 yıl sonra her 10 yılda bir defa kolonoskopi, her 5 yılda bir defa çift kontrast baryumlu grafi veya her 5 yılda bir fleksibl sigmoidoskopi ile kombine her yıl gaitada gizli kan testi ile izlem önerilir. İkincil kemik ve bağ dokusu sarkomları için hastalar yıllık fizik inceleme ile iz-

lenmelidir İkincil deri kanserleri için hastaları fizik inceleme ile değerlendirmek ve güneşten kaçınma, şapka takma, derinin örtülmesi ve dermatolog tarafından yıllık muayene gereklidir. İkincil beyin tümörleri için riskli hastaların ayrıntılı nörolojik muayeneyi içeren yıllık fizik inceleme ile izlenmeleri yararlıdır. Kronik hepatit hastaları ise ikincil hepatosellüler kanser ve siroz için yüksek risk taşıdıkları için yılda bir defa serum alfa-fetoprotein düzeyi ölçümü ve karaciğer ultrasonografi ile izlenmelidir.^{8,75}

SONUÇ

Günümüzde destek tedavi olanaklarının genişlemesi sayesinde daha yoğun anti-kanser tedavilerin verilebilmesi, yüksek sağ kalım oranlarını sağladığı gibi ikincil kanserler gibi ciddi istenmeyen yan etkilerin görülme sıklığını arttırmaktadır. Kanserden sağ kalan hastaların ölüm nedenleri arasında rekürrenslerden sonra ikinci sırada olması, ikincil kanserleri daha da önemli bir noktaya taşır. Özellikle çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalan hastalarda moleküler ve genetik çalışmaların dahil edildiği, riske yönelik uzun süreli izlemlerinin yapıldığı, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Birincil kanserin tedavisinde risk grubunu ve tedavi protokolünü belirlemek için yardımcı olabilecek moleküler ve genetik testler yapılması, prognozu iyi olabilecek, düşük riskli hastalarda intensif tedavilerden kaçınılması, ikincil kanserler yönünden riskli hastaların belirlenmesi ve bu hastaların uygun yöntem-aralıklarla izlenmesi, ikincil kanser sıklığını ve buna bağlı mortaliteyi azaltmada yararlı olabilecek uygulamalardır.

KAYNAKLAR

1. Travis LB, Rabkin CS, Brown LM, et al. Cancer survivorship-genetic susceptibility and second primary cancers: Research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst* 98: 15-25, 2006.
2. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 19: 3163-3172, 2001.
3. http://seer.cancer.gov/publications/mpmono/MPMonograph_complete.pdf (Access date: 10/06/2009).

4. Li FP, Cassady JR, Jaffe N. Risk of second tumors in survivors of childhood cancer. *Cancer* 35: 1230-1235, 1975.
5. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: Childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 93: 618-629, 2001.
6. Olsen JH, Garwicz S, Hertz H, et al. Second malignant neoplasms after cancer in childhood or adolescence. Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology Association of the Nordic Cancer Registries. *BMJ* 307: 1030-1036, 1993.
7. Travis LB. Therapy-associated solid tumors. *Acta Oncol* 41: 323-333, 2002.
8. Bhatia S, Blatt J, Meadows A. Late effects of childhood cancer and its treatment. In *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 5 ed. Pizzo P PD, Ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, p. 1490-1514.
9. Darrington DL, Vose JM, Anderson JR, et al. Incidence and characterization of secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia following high-dose chemoradiotherapy and autologous stem-cell transplantation for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 12: 2527-2534, 1994.
10. van Leeuwen FE TL. Second cancers. In *Cancer: principles and practice of oncology*. 7th ed. DeVita VT HSRS, Ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 2572-2602.
11. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 334: 745-751, 1996.
12. Wong FL, Boice JD, Jr., Abramson DH, et al. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *JAMA* 278: 1262-1267, 1997.
13. Zang EA, Barrett NO, Cohen LA. Differences in nutritional risk factors for breast cancer among New York City white, Hispanic, and black college students. *Ethn Dis* 4: 28-40, 1994.
14. Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS, et al. Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 88: 270-278, 1996.
15. Breslow NE, Takashima JR, Whitton JA, et al. Second malignant neoplasms following treatment for Wilm's tumor: A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 13: 1851-1859, 1995.
16. Travis LB, Curtis RE, Bennett WP, et al. Lung cancer after Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 87: 1324-1327, 1995.
17. Garwicz S, Anderson H, Olsen JH, et al. Second malignant neoplasms after cancer in childhood and adolescence: A population-based case-control study in the 5 Nordic countries. The Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology. The Association of the Nordic Cancer Registries. *Int J Cancer* 88: 672-678, 2000.
18. Neglia JP, Meadows AT, Robison LL, et al. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 325: 1330-1336, 1991.
19. Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, et al. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* 340: 351-357, 1999.
20. Travis LB, Andersson M, Gospodarowicz M, et al. Treatment-associated leukemia following testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 92: 1165-1171, 2000.
21. Tucker MA, D'Angio GJ, Boice JD, Jr., et al. Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. *N Engl J Med* 317: 588-593, 1987.
22. Newton WA, Jr., Meadows AT, Shimada H, et al. Bone sarcomas as second malignant neoplasms following childhood cancer. *Cancer* 67: 193-201, 1991.
23. Inskip PD, Curtis RE. New malignancies following childhood cancer in the United States, 1973-2002. *Int J Cancer* 121: 2233-2240, 2007.
24. van Leeuwen FE, Somers R, Hart AA. Splenectomy in Hodgkin's disease and second leukaemias. *Lancet* 2: 210-211, 1987.
25. Green DM, Hyland A, Barcos MP, et al. Second malignant neoplasms after treatment for Hodgkin's disease in childhood or adolescence. *J Clin Oncol* 18: 1492-1499, 2000.
26. Meadows AT, Obringer AC, Marrero O, et al. Second malignant neoplasms following childhood Hodgkin's disease: treatment and splenectomy as risk factors. *Med Pediatr Oncol* 17: 477-484, 1989.
27. Relling MV, Boyett JM, Blanco JG, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and the risk of secondary myeloid malignancy after etoposide treatment. *Blood* 101: 3862-3867, 2003.
28. Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: An extended follow-up. *J Clin Oncol* 23: 2272-2279, 2005.
29. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 250: 1233-1238, 1990.
30. Lavin MF, Shiloh Y. The genetic defect in ataxia-telangiectasia. *Annu Rev Immunol* 15:177-202, 1997.
31. Morgan SE, Kastan M. p53 and ATM: cell cycle, cell death, and cancer. *Adv Cancer Res* 71: 1-25, 1997.
32. Li FP, Fraumeni JF, Jr., Mulvihill JJ, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 48: 5358-5362, 1988.
33. Naoe T, Takeyama K, Yokozawa T, et al. Analysis of genetic polymorphism in NQO1, GST-M1, GST-T1, and CYP3A4 in 469 Japanese patients with therapy-related leukemia/ myelodysplastic syndrome and de novo acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 6: 4091-4095, 2000.
34. Felix CA, Walker AH, Lange BJ, et al. Association of CYP3A4 genotype with treatment-related leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 13176-13181, 1998.

35. Hayes JD, Pulford DJ. The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 30: 445-600, 1995.
36. Smith G, Stanley LA, Sim E, et al. Metabolic polymorphisms and cancer susceptibility. *Cancer Surv* 25: 27-65, 1995.
37. Raunio H, Husgafvel-Pursiainen K, Anttila S, et al. Diagnosis of polymorphisms in carcinogen-activating and inactivating enzymes and cancer susceptibility--a review. *Gene* 159: 113-121, 1995.
38. Wrighton SA, Stevens JC. The human hepatic cytochromes P450 involved in drug metabolism. *Crit Rev Toxicol* 22: 1-21, 1992.
39. Rothman K, Keller A. The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. *J Chronic Dis* 25: 711-716, 1972.
40. Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, et al. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 325: 1682-1687, 1991.
41. Barnard DR, Lange B, Alonzo TA, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children treated for cancer: Comparison with primary presentation. *Blood* 100: 427-434, 2002.
42. Lin HM, Teitell MA. Second malignancy after treatment of pediatric Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 27: 28-36, 2005.
43. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: A population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 20: 3484-3494, 2002.
44. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: Report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 21: 4386-4394, 2003.
45. Pui CH, Behm FG, Raimondi SC, et al. Secondary acute myeloid leukemia in children treated for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 321: 136-142, 1989.
46. Josting A, Wiedenmann S, Franklin J, et al. Secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients treated for Hodgkin's disease: A report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 21: 3440-3446, 2003.
47. Schonfeld SJ, Gilbert ES, Dores GM, et al. Acute myeloid leukemia following Hodgkin lymphoma: a population-based study of 35,511 patients. *J Natl Cancer Inst* 98: 215-218, 2006.
48. Armitage JO, Carbone PP, Connors JM, et al. Treatment-related myelodysplasia and acute leukemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. *J Clin Oncol* 21: 897-906, 2003.
49. Mudie NY, Swerdlow AJ, Higgins CD, et al. Risk of second malignancy after non-Hodgkin's lymphoma: A British Cohort Study. *J Clin Oncol* 24: 1568-1574, 2006.
50. Egeler RM, Neglia JP, Puccetti DM, et al. Association of Langerhans cell histiocytosis with malignant neoplasms. *Cancer* 71: 865-873, 1993.
51. Heyn R, Haeberlen V, Newton WA, et al. Second malignant neoplasms in children treated for rhabdomyosarcoma. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Committee. *J Clin Oncol* 11: 262-270, 1993.
52. Pedersen-Bjergaard J, Sigsgaard TC, Nielsen D, et al. Acute monocytic or myelomonocytic leukemia with balanced chromosome translocations to band 11q23 after therapy with 4-epi-doxorubicin and cisplatin or cyclophosphamide for breast cancer. *J Clin Oncol* 10: 1444-1451, 1992.
53. Miniero R, Barisone E, Vivenza C, et al. Acute lymphoblastic leukemia in a girl treated for osteosarcoma. *Pediatr Hematol Oncol* 12: 185-188, 1995.
54. Haselow RE, Nesbit M, Dehner LP, et al. Second neoplasms following megavoltage radiation in a pediatric population. *Cancer* 42: 1185-1191, 1978.
55. Guibout C, Adjadj E, Rubino C, et al. Malignant breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood. *J Clin Oncol* 23: 197-204, 2005.
56. Reulen RC, Taylor AJ, Winter DL, et al. Long-term population-based risks of breast cancer after childhood cancer. *Int J Cancer* 123: 2156-2163, 2008.
57. Williams EV, Banerjee D, Dallimore N, Monypenny IJ. Angiosarcoma of the breast following radiation therapy. *Eur J Surg Oncol* 25: 221-222, 1999.
58. Bhatia S, Sather HN, Pabustan OB, et al. Low incidence of second neoplasms among children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia after 1983. *Blood* 99: 4257-4264, 2002.
59. Sklar C, Whitton J, Mertens A, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: Data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3227-3232, 2000.
60. Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, et al. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): A nested case-control study. *Lancet* 365: 2014-2023, 2005.
61. Acharya S, Sarafoglou K, LaQuaglia M, et al. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. *Cancer* 97: 2397-2403, 2003.
62. Collini P, Massimino M, Leite SF, et al. Papillary thyroid carcinoma of childhood and adolescence: A 30-year experience at the Istituto Nazionale Tumori in Milan. *Pediatr Blood Cancer* 46: 300-306, 2006.
63. Bassal M, Mertens AC, Taylor L, et al. Risk of selected subsequent carcinomas in survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 24: 476-483, 2006.
64. Dickerman JD. The late effects of childhood cancer therapy. *Pediatrics* 119: 554-568, 2007.

65. van Leeuwen FE, Klokmann WJ, Stovall M, et al. Roles of radiotherapy and smoking in lung cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 87: 1530-1537, 1995.
66. Kramer G, Gans S, Rijnders A, Leer J. Long term survival of a patient with malignant pleural mesothelioma as a late complication of radiotherapy for Hodgkin's disease treated with 90yttrium-silicate. *Lung Cancer* 27: 205-208, 2000.
67. Benton E, Tidman M. Cutaneous complications. In *Late Effects of Childhood Cancer*. Wallace WH, Green DM, Ed. London, United Kingdom, Arnold, 2004, p. 321-331.
68. Perkins JL, Liu Y, Mitby PA, et al. Nonmelanoma skin cancer in survivors of childhood and adolescent cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 23: 3733-3741, 2005.
69. Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, et al. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: Incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 21: 1352-1358, 2003.
70. Socie G, Curtis RE, Deeg HJ, et al. New malignant diseases after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia. *J Clin Oncol* 18: 348-357, 2000.
71. Bhatia S, Sklar C. Second cancers in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Cancer* 2: 124-132, 2002.
72. Neglia JP, Robison LL, Stovall M, et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 98: 1528-1537, 2006.
73. Peterson KM, Shao C, McCarter R, et al. An analysis of SEER data of increasing risk of secondary malignant neoplasms among long-term survivors of childhood brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 47: 83-88, 2006.
74. Perilongo G. The expected "boomerang effect"? *Pediatr Blood Cancer* 47: 1, 2006.
75. <http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/LTFURsourceGuide.pdf>. (Access date: 10/03/2009).
76. Crom DB, Kaste SC, Tubergen DG, et al. Ultrasonography for thyroid screening after head and neck irradiation in childhood cancer survivors. *Med Pediatr Oncol* 28: 15-21, 1997.
77. Metzger ML, Howard SC, Hudson MM, et al. Natural history of thyroid nodules in survivors of pediatric Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 46: 314-319, 2006.

Yazışma Adresi

Yrd. Doç. Dr. Emre ÇEÇEN
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı
Aydın / TURKEY

Tel: (+90.256) 444 12 56 / 544

Faks: (+90.256) 214 64 95

E-mail: rececen@adu.edu.tr