

KEMOTERAPİ SONRASI GÖRÜLEN İKİNCİL KANSELER

DR SALİM B TEKİN
AÜTF MEDİKAL ONKOLOJİ
DİYARBAKIR
HAZİRAN 2008

GİRİŞ

- Sekonder maligniteler diyince
 - ◆ Kemoterapiye bağlı
 - ◆ Radyoterapi sonrası
 - ◆ Primer malignitenin tedavisinden sonra görülen ikincil primer tümörler
 - ◆ Immünsüpreyon
 - ◆ Tedavide kullanılan diğer ajanlara bağlı tümörleri anlıyoruz

GİRİŞ

- Bir onkolog için en zor problemlerden birisi, kanserin başarıyla tedavi edildiği bir hastada ikinci neoplasmların ortaya çıkmasıdır.
- Karsinojen ajanların etkisi yanında konakçı hassasiyeti, ağız, sindirim yolu, kolon veya mesane gibi bir çok organda multipl senkronize tümörlerin ortaya çıkmasına sebep olur.

GİRİŞ

- Metakron multipl primer neoplasmlar çok iyi bilinmemektedir.
- Primer malignitesi olan bir hastada, ikinci bir tümörün ortaya çıkma ihtimali daha yüksektir.
- Heredite, tütün ve alkol gibi karsinojenlere maruziyet ve endokrin stimülasyon, ikincil neoplasmların oluşumunda rol oynayabilir.

GİRİŞ

- Hodgkin ve NHL hastalar, yoğun kemoterapi ve/veya RT ile tedavi edilmişlerse beklenen sayının üzerinde ikincil neoplasmlar oluşumu 2-3 kat kadar artar.

GİRİŞ

- Radyasyonun sebep olduğu kanserler yaklaşık 100 yıldır biliniyor.
- Meme, serviks uteri kanseri, seminom ve lenfomada; çocukluk çağı tümörlerinden RB, rabdomiyosarkom, NB ve wilm's tümöründe sekonder olarak radyasyonun sebep olduğu osteojenik sarkomlar ve yumuşak doku sarkomları çok iyi bilinir.
- Bir çok benign hadisede de uygulanan RT aynı neticeyi verir.

GİRİŞ

- 60-70 yıl öncesinde kemoterapötik ajanların karsinojenik olduklarından şüpheleniliyordu.
- Bu ilaçların mutajenik ve karsinojenik etkileri bir çok laboratuvar testi ile ortaya konmuştur (Ames testi, sister chromatid changes vs.).

OLUŞUM MEKANİZMASI

- Antineoplastik ilaçlar, etkilerini ortaya çıkarabilen bir kaç mekanizma üzerinden etkili olurlar.
- DNA'ya bağlanan alkile edici ajanlar, belkide bunlar içerisinde en önemli olanıdır.
- Radyasyona benzer şekilde kromozom aberasyonları oluştururlar
- İlacın kullanıldığı zamandan başlamak üzere ortalama 4 yılda ikincil kanserler ortaya çıkar.

OLUŞUM MEKANİZMASI

- Uzun süreli immün süpresyon bir başka neoplasm nedenidir.(gerek kanser nedeniyle gerekse benign hadiseler nedeniyle oluşturulan).
- Ayrıca, antineoplastik ajanlar, zayıf karsinojenik etkiye sahip olabilirler, ancak bir başka kimyasal karsinojenin varlığında, henüz anlaşılmayan nedenlerle, aktive olan mikrozomal enzimler sayesinde kokarsinojen haline gelebilirler (örn.:aktinomisin-D).

OLUŞUM MEKANİZMASI

- Lösemik hastalarda KT ve RT sonrası kromozom 5 ve 7 deki sitogenetik anormallikler olağan bulgulardır.
- Kromozom 5q23 ve 5q32 hematopoetik büyüme faktörleri ve diferansiyasyon ajanlarını kodlayan bölgedir.
- Lökomojenik etkide rolü büyüktür.

AKUT LÖSEMİ

- Kemoterapi ile ilgili olan ve en sık görülen lösemi tipi AML'dir.
- ALL
- KML
- MDS görülebilir.
- Tedavi sonrası oluşan AML, tedaviye çok dirençlidir.
- Kür şansı sadece %10-20'dir.

AKUT LÖSEMİ

- Lökomogenezis'ten Topo II inhibitörleri ve alkile edici ajanlar sorumludur.
 - ◆ Siklofosfamid
 - ◆ Ifosfamid
 - ◆ Cisplatin
 - ◆ Carboplatin
 - ◆ Chlorambucil
 - ◆ Busulfan
 - ◆ Melphalan, nitrojen mustard
 - ◆ Prokarbazin vs.

AKUT LÖSEMİ

- Latent peryod (MDS, AML): 4-7 yıl
 - ♦ 5. ve 7. Kromozomda delesyon
- Topoizomerez II inhibitörleri(Etoposid, teniposid) ve antrasiklinler (adriamisin, epirubisin): 1-3 yılda lösemiye yol açarlar.
- MLL(11q23) geninde translokasyon vardır.

AKUT LÖSEMİ

- Hodgkin lenfoma, Ewing sarkom ve Rabdomiyosarkom'da alkile ediciler doz-cevap ilişkisi gösterirler.
- Bu yüzden lösemi riski yüksektir (5 kat).
- Yüksek doz alanlarda bu risk 24 kata çıkar.
- Doksorubisin ve alkile edicilerin birlikte kullanılması bu riski çok daha artırır.

AKUT LÖSEMİ

- Etoposid ve filotoksinleri de vermek riski aynı şekilde artırır.
- Germ hücreli tümörlerde etoposid'i 2 gr/m²'nin altında alanlarda:
 - ♦ t-AML %3 den az
 - ♦ 2 gr/m²'nin üzerinde alanlarda bu risk %11'dir.

AKUT LÖSEMİ

- Etoposid toksinleri almayanlarla karşılaştırıldığında, çeşitli maligniteler nedeniyle tedavi edilen çocuklarda, kullanılan etoposid dozu artırıldığında, sekonder lösemi riski de artmaktadır.
 - ◆ 3.7 kat-2-3 g/m²
 - ◆ 5.7 kat- 3-6 g/m²
 - ◆ 93 kat- 6g/m²'nin üzeri□

AKUT LÖSEMİ

- Topo II inhibitörü(doksorubicin, etoposid, dactinomisin) alan hastalarda ortaya çıkan t-AML de tipik kromozom anomalisinin 11q23 olduğu belirtilmişti.
- Bu ilaçları kullananlarda, akut promiyelositik lösemide belirlendi ve t(15;17) kromozom anomaliside ortaya kondu.

AKUT LÖSEMİ

- ALL tedavisi gören çocuklarda, G-CSF ile birlikte St Jude protokolü(X-TR ve etoposid, siklofosfamid ve antrasiklin) uygulanan çocuklarda, t-AML riski artmaktadır.

AKUT LÖSEMİ

- Alkile edici ajanlarla tedavi edilen over kanserlilerde AML ortaya çıkmaktadır.
- Alkile edici almayanlara göre AML riski alanlarda 170 kat daha fazla bulunmuştur.
- Bir başka çalışmada risk 110 kat daha fazla bulunmuştur. Aynı çalışmada, her 1000 kadından 5.8'inde yıllık ANLL riski belirlenmiştir.

AKUT LÖSEMİ

- Son verilere göre (Kanser Tedavi Değerlendirme Programı, CTEP), epipodofilotoksinlerin ve antrasiklinlerin kullanılmasının AML ve solid tümör oluşum riskini artırmadıklarını ortaya koydu.

SARKOMLAR

- Alkile ediciler + RTH, sekonder kemik kanserlerinin riskini artırmaktadır
- Mesela, sekonder kemik sarkomlarına sebep olur.
- RTH, tek başına kemik kanseri riskin 2.7 kat
- RTH+alkile ediciler: 4.7 kat artırır.

Tucker MA at all, NEJM, 1987.

OVER KANSERİ-AKUT LÖSEMİ

- Over kanseri nedeniyle siklofosfamid, chlorambusil, melfelan, tiotepa veya busulfandan birini tek ajan olarak alan over ca'lılarda lösemi riskinin arttığını belirlemişlerdir.
- Doz arttıkça lösemi riskinin de arttığı dikkati çekmiştir.
- Doksorubisin ve cisplatin alanlarda da lösemi riski artmaktadır.

OVER KANSERİ

- Bir başka çalışmada, over kanserli hastalarda 20 yıllık kümülatif sekonder malignite riski %18.2 olarak bulunmuştur ki bu değer beklenen rakamların üzerindedir.

MEME KANSERİ-AL

- NSABP'nin meme kanseri ile ilgili çalışma verilerini kullanan SEER, çalışmasında, kemoterapi ve RTH ile tedavi edilen meme kanserli olgularda sekonder AML nin rölatif riski 24.0 kat daha yüksek olduğunu rapor etti.
- 50 yaşın altında olanlarda risk 39.3, 50 yaş ve üzerinde olanlarda 19.9 olarak bulundu.
- Sadece cerrahi yapılanlarda 2.6, CT+RTH yapılanlarda 10.3 kat bulundu.

Solid Tümörler

- Antikanser ilaç alan hastalarda solid tümörler pek görülmemektedir.
- Dört meme kanserli kadında, solid tümör görülmüştür. Bu kadınların cisplatinle daha önce tedavi edildikleri görülmüştür. Ancak bir sebep-sonuç ilişkisi gösterilemedi.
- Alkile edicilerle tedavi gören çocuklarla sekonder kemik sarkomları arasında doz-etki ilişkisi ortaya konmuştur.
- Ayrıca, siklofosfamid alan hastalarda, ürotelyal kanserler ve başka tümörler de rapor edildi.

Solid Tümörler

- Alkile edicilerin mesane kanseri yaptıklarına dair bazı otörlerin görüşü olsa da, NHL nedeniyle siklofosamid alan hastalarda, mesane kanserinin rölatif riski 4.5 kat daha yüksek bulunmuştur.
- Doz arttıkça risk te artmaktadır.
 - ◆ 20-49 gr- 6.3 kat
 - ◆ 50 g ve üzeri 14.5 kat

Solid Tümörler

- Mycosis fungoides nedeniyle topikal olarak uygulanan nitrojen mustardın sonradan cilt kanserlerine yol açtığı ortaya konmuştur.

- Lee LA et al. J Am Acad Dermatol,1982.

Hodgkin Hastalığı

- MSKCC yapılan, hodkin lenfomalı hastalarda ikincil malignitelerin araştırıldığı çalışmada, 30 yıllık sürede, 3 zaman peryodu karşılaştırıldı.
- İkincil neoplasmlarda en belirgin artış son peryodda görüldü. Özellikle lösemilerde belirgin artış olduğu dikkati çekiyordu.

• Brody RS et al. Semin Oncol, 1980

Hodgkin Hastalığı

- NCI, Hodgkin'li olgularda yoğun kemoterapi ve RTH'nin lökomojenik etkilerini araştırdı.
- Hodgkin hastalığının tedavisinden sonra en sık görülen ikinci malignitelerin akut lösemiler, meme, akciğer ve over kanseri olduğu belirlendi.

• Arseneau JC et al. NEJM, 1972.

Hodgkin Hastalığı

- Hodgkin lenfomalı olgularda, bilhassa alkile edici ajanlarla yapılan yoğun kemoterapi ve birlikte uygulanan RTH, normal insanlara göre AML riskini 1000 kat kadar artırıyor.
- Özellikle nitrojen mustard ve klorambucil, AML riskini en fazla artıran ilaçlardır.
- Nitrosoürealar daha az sıklıkta lösemiye sebep olurlar.
- ABVD alan hastalarda ikincil neoplasmlar sık oluşmamaktaydı.

Hodgkin Hastalığı

- Bu konuda yapılmış en kapsamlı çalışmalardan birisinde, 32 591 olgu analiz edildi.
- Bunlardan 1111'ini 25 yıldır yaşadıkları ortaya kondu.
- Bunlarda akciğer, GIS ve meme kanserinin sıklıkla gözlenen solid tümörler oldukları belirlendi.
- 25 yıl yaşayanlarda SMN riski %20 bulundu. 25 yıldan sonra riskin azaldığı gözlemlendi.

Dores GM et al.: JCO, 2002.

Hodgkin Hastalığı

- HD ile ilgili bir başka çalışmada 1659 olgu incelenmiştir.
- Yaş, splenektomi, kombine tedaviler ve kümülatif ilaç dozları (özellikle alkile ediciler ki buna nitrosoürealar da dahildir) yönüyle incelenmiştir.
- 15 yıl için lösemi risk %4.2 bulunmuştur.
- Tedaviye başaldıktan sonra üçüncü ve sekizinci yıllarda SMN riskinin pik yaptığı belirlendi. 12 yıldan sonra eğri düzleşiyordu.
- Risk: sadece RT için: %0.3, sadece KT İçin %2.8, RT+KT İçin %5.4 olarak bulundu.
- Yaygın RT alanlarla, lomustin veya mekloreتامini alanlarda risk daha yüksekti.
- ABVD alanlarda lösemi gözlenmedi.

Hodgkin Hastalığı

- HD'nin tedavisinden sonraki ilk beş yılda, sekonder NHL insidensi artar.
- NHL, herhangi bir özel tedavi ya da tedavi kombinasyonları ile ilişki göstermez.
- İmmünpresyonun rolü üzerinde duruluyor.

Swerdlow AJ. Et al. Br J Med, 1997.

Diğer Tümörlerin Tedavisinden Sonra Görülen İkincil Primer Kanserler

- Bazı bölgelerde oluşan tümörlerin tedavisinden sonra, ikincil kanserlerin ortaya çıkma ihtimali çok yüksektir(on kattan daha fazla).
- Mesela burun, cildin squamöz hücreli kanseri, kemik ve konnektiv doku tümörleri gibi.
- Aynı şey, lösemilerde de geçerlidir.

Dong C et al. Int J cancer, 2001.

- Bir başka çalışmada, baş-boyun kanserlilerde SMN' ın yıllık insidensi %3.5 ve rölatif riski 2.4 olarak bulundu.

Boysen M et al. Acta Oncol, 1993.

Diğer Tümörlerin Tedavisinden Sonra Görülen İkincil Primer Kanserler

- SMN'ların oluşmasında bazı genetik faktörlerin rolü üzerinde durulmaktadır.
- Kromozom 9 üzerindeki CDKN2A (p16)'ın, baş-boyun bölgesinde ortaya çıkan SMN'ların oluşmasında önemli rol oynadığı düşünülüyor.
- Çünkü, bu tür primer tümöre sahip hastaların kromozomlarının bu bölgesinde sıklıkla heterozigozite kaybı söz konusudur.
- Ancak, mutasyon belirlenememiştir. Bu nedenle p16 kaybının bir faktör olamayabileceği belirtilmektedir.

Hormonlar

- Hormon ve hormonal manüpülasyonlar onkogenezisten sorumlu olabilir.
- Östrojen alan prostat kanserli olgularda çeşitli kanserler bildirilmektedir.
- Bu tümörler arasında meme kanseri, hepatomalar ve desmoid tümörler bulunur.
- Antiöstrojenlerden tamoksifenin zayıf östrojenik etkiyle endometrium kanserine yol açabildiği bilinen durumlardandır.

Dore B et al. J Urol, 1982.,
Brooks JJ et al. J Urol, 1982.,

Svanvik J et al. Acta Chir Scand, 1982.

PKHN ve KİT Sonrası Oluşan Sekonder Maligniteler

- PKHN ve KİT sonrası da sekonder maligniteler gelişebilmektedir.
- Sekonder tümörlerin oluşabilmesi için KİT sonrası ortalama 4-6 yılın geçmesi gerekir (range: 1-21 yıl)

PKHN ve KİT Sonrası Oluşan Sekonder Maligniteler

- Malign tümörler (KİT sonrası oluşan)
 - ◆ Baş-boyun, cilt
 - ◆ GIS, beyin tümörleri
 - ◆ YDS, kemik sarkomları
 - ◆ Meme
 - ◆ Uterus
 - ◆ Karaciğer tümörleri

Curtis RE et al, NEJM 1997,
Socie G et al, JCO, 2000,
Bhatia S et al JCO, 2001

PKHN ve KİT Sonrası Oluşan Sekonder Maligniteler

- Sekonder tümörlerin kümülatif insidensi zamanla daha da artar:
 - ♦ KİT sonrası 10 yıl için: %2-6,
 - ♦ KİT sonrası 15 yıl için: %7-15.

Curtis RE et al, NEJM 1997,
Socie G et al, JCO, 2000;
Bhatia S et al JCO, 2001

Transplantasyon Sonrası Oluşan SMN'da Risk Faktörleri

- 1.Yaş: 10 yaşın altındaki çocuklarda risk 36-60 kat daha fazladır.

Curtis RE et al, NEJM 1997,
Socie G et al, JCO, 2000;
Baker KS et al JCO, 2003

- Erişkinlerde sekonder malignite riski yaşla ters orantılıdır.

Baker KS et al JCO, 2003.

Transplantasyon Sonrası Oluşan SMN

- GVHD: Orta veya ağır GVHD gelişenlerde sekonder malignite riski azalır.
- Buna karşılık, cilt ve ağız boşluğu kanserlerinin riski artar.
- GVHD ile birlikte oluşan kronik inflamasyonun SMN riskini artırdığı düşünülüyor.

Transplantasyon Sonrası Oluşan SMN

- Akut veya kronik lösemi nedeniyle tedavi edilenlerde, KİT sonrası sekonder MDS gelişebilir.

Transplantasyon Sonrası Oluşan SMN

- 2.Total vücut ışınlaması:
 - ♦ 10-15 Gy dozda RTH alanlarda baş-boyun ve cilt kanserleri görülür.
- Önceki tedaviler, uygulanan rejim, immünoterapi ve virüslerin rolü bilinmiyor.

Transplantasyon Sonrası Oluşan SMN

- Otolog KİT'de t-MDS riski artar.
- KİT sonrası ortalama iki yılda görülür.
- t-MDS/AML gelişir (0.6-9 yıl)
- KİT sonrası ilk 5 yılda t-AML %3-20 sıklıkta görülür.
- PSC'ı uyarmak için ve transplantasyon öncesi verilen yüksek doz alkile edici ajanların KİT sonrası, t-MDS/AML gelişimi açısından bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir.

Transplantasyon Sonrası Oluşan SMN□

- KİT sonrası tanı konulan SMN'in hemen çoğusu, transplantasyon sonrası oluşan lenfoproliferatif hastalıktır.
- Olguların çoğusu 6-12 ay önce transplantasyon yapılan hastalardır.
- Latent peryod 5 yıla kadar uzayabilir.

Baker KS et al JCO, 2003, Curtis RE et al, Blood 1999.

SONUÇ

- İkincil malign neoplasmlarda erken tanı tedavinin başarısını artırır.
- Multipl neoplasmların oluşma riski yüksek olan hastaların belirlenmesi, riski azaltmak ve sekonder neoplasmları izlemek konusunda yardımcı olacaktır.
- Yüksek riskli bir çok hasta bilinmektedir. İkincil kanserlerin insidensini azaltan bazı yaklaşımlar araştırılmaktadır.

SONUÇ

- İkincil malignitelere yol açtığı bilinen bazı ilaç ve rejimler, bilhassa pediatrik onkologlarca modifiye edilmelidir.
- Mesela, retinablastomun herediter formu olan bir çocukta radyasyon alanlarında sarkom gelişme riski yüksektir. Bu durumda neoadjuvan KT sonrası, RTH'den ziyade, diğer lokal tedavilerin uygulanması düşünülmelidir.