



İkincil Kanserler

SUNA EMİR

**Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Hematoloji Onkoloji EAH**

Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği

Sunum akışı

- ✓ İkincil kanser tanımı
- ✓ Neden önemli bir konu?
- ✓ İkincil kanser oluşumunda etkili faktörler
- ✓ Oluşum mekanizması
- ✓ İkincil lösemiler
- ✓ İkincil solid tümörler
- ✓ İkincil kanserlerle ilgili veriler
- ✓ «Children Cancer survivor study» çalışmaları ile ilgili sonuçlar

İkincil kanser nedir?

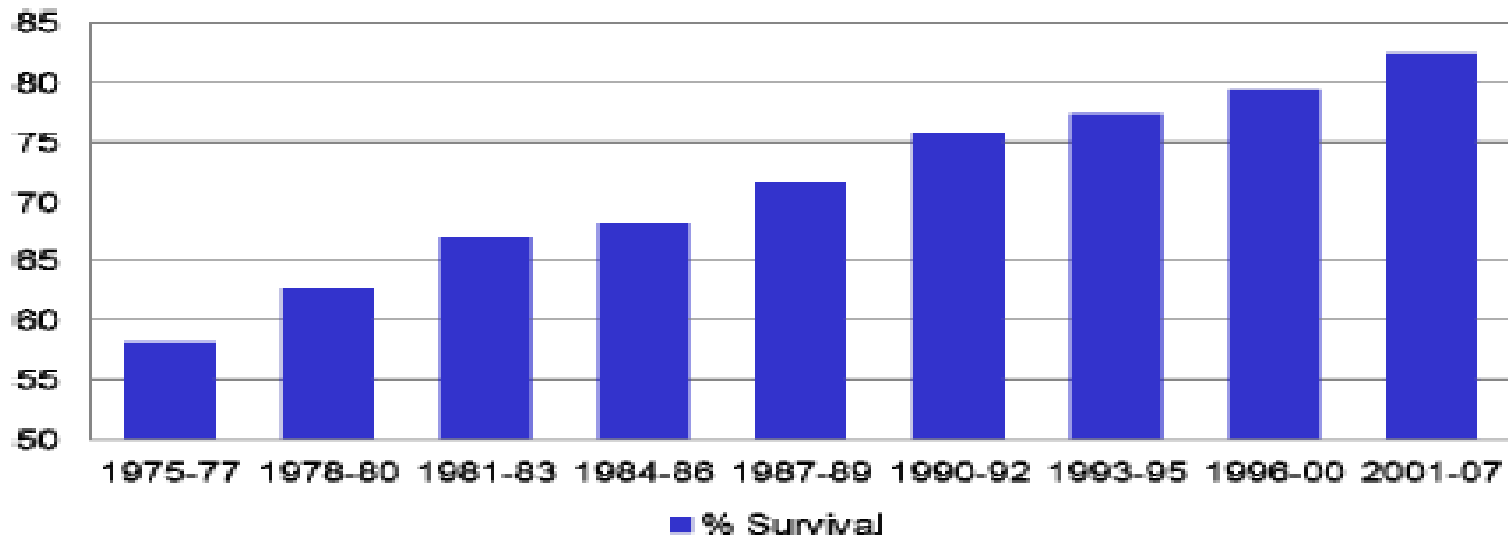
Kanser tedavisi almış veya kanser hikayesi olan bir hastada; histolojik olarak ilk tümörden farklı yeni bir maliyn hastalık ortaya çıkmasına ikincil kanser denir

Tedavi sırasında veya tedavi bitiminden aylar/yıllar sonra

Çocukluk çağı kanserlerinde sağkalım

- Günümüzde çocukluk çağı kanserleri tanı ve tedavisindeki iyileşmeler ile sağkalım oranları dramatik artmıştır

Five Year Survival 1975-2007 All Cancers, Ages 0-15



Source: SEER CSR 75-08, 2011

Geç yan etkiler

- Tedaviye bağlı geç yan etkiler önemli
- Tedaviye bağlı ikincil kanserler
- Çocukluk ağı kanseri sağ kalanlarında tüm analizde genel populas-yona göre ikincil kanserler 6.4 kat fazladır

Çocukluk çağı kanserleri istatistikleri (ABD)

- Yılda 13 500 yeni pediatrik kanser
- 2010 yılında 379.100 çocukluk çağı kanser yaşıyanı
- 2013 sonunda bu sayının 420 bini geçeceği
- 2020 de ise 500.000'e ulaşacağı öngörölmekte
- Günümüzde 750 kişiden biri çocukluk çağı kanser sağ kalanı

Robison L., Cancer survivorship Research conference, 2014 Atlanta

İkincil kanserler neden önemli?

- İkincil kanserler tedaviyle ilişkili ölümlerin en sık nedeni
- Geç mortalite nedenleri içinde rekürenslerden sonra ikinci sırayı alır
- İkincil kanserler tüm kanserlerin %16'sını oluşturur.

İkincil kanser gelişiminde rol oynayan faktörler

- Hastaya ait faktörler
(genetik, immunolojik, yaş, cinsiyet...)
- Primer kanserin tipi
(Hodgkin lenfoma, retinoblastom gibi)
- Yaşam biçimi
- Çevresel faktörler
- Uygulanmış olan tedavi (RT ve KT)

Tedaviye bağlı ikincil kanserler

- Radyoterapi ve kemoterapinin etkisi
- Uzun yıllardır kemoterapotik ajanların karsinojen etkisi bilinmekte
- İonize radyasyona özellikle küçük yaşta maruziyet riski artırır

İkincil kanser oluşum mekanizması

- KT ajanları birkaç farklı mekanizmayla etkili olur
- DNA'ya bağlanan alkilleyici ajanlar en önemlileri
- Radyasyona benzer şekilde kromozom aberasyonları oluştururlar

İkincil kanser oluşum mekanizması

- Çok uzun süreli immunsupresyon bir diğer ikincil kanser nedeni
- KT ajanları zayıf karsinojenik etkiye sahip olsa da başka bir kimyasal karsinojen varlığında aktive olan mikrozomal enzimlerle kokarsinojen haline gelebilir

(Aktinomisin D gibi)

İkincil kanser oluşum mekanizması

- Lösemili çocuklarda tedavi sonrası 5 ve 7. kromozomlarda sitogenetik anormallikler görülür
- 5q23 ve 5q32 hematopoetik büyüme faktörleri ve farklılaşmayı kodlayan bölgedir
- Lökomojenik etkide önemli

İkincil kanser oluşum mekanizması

- Tiyopürin metil transferaz aktivitesinde eksiklik varsa epipidofilotoksin kullanımına bağlı AML veya RT'e bağlı beyin tümörü riski artar
- TPMT 6 merkaptopürin metabolizmasında etkili
- Kinon oksidoredüktaz polimorfizmi tedaviye bağlı MDS ve lösemi ile ilişkili

İkincil Kanserler

- İkincil lösemiler
- Solid tümörler

İkincil Lösemiler

- Kemoterapiyle ilgili olan ve en çok görülen lösemi tipi AML
- Tüm MDS/ AML vakalarının %10-20'si tedaviye ikincildir (t-MN)
- RT ve alkilleyici ajanlara bağlı lösemiler yaşla artar
- Topoizomerez II inhibitörlerine bağlı olanlar tüm yaşlarda aynı

İkincil Lösemiler

| Alkilleyici ajanlar | Topo II inhibitörleri | Antitubul ajanlar |
|---------------------|-----------------------|-------------------|
| siklofosfamid | etoposide | Vinkristin |
| İfosfamid | Teniposid | Vinblastin |
| Cisplatin, | Doksorubisin | Paklitaksel |
| Busulfan | Daunorubisin | dozetaksel |
| Melfelan | Epirubisin | |
| prokarbazin | aktinomisin | |
| Carboplatin | | |

AML riski etoposid < 2 gr ise %3 & > 2 gr /m2 ise %11

İkincil lösemiler

- Hodgkin lenfoma, Ewing sarkom ve RMS de kullanılan alkilleyici ajanlarda doz-cevap ilişkisi var
- Doza bağımlı olarak lösemi riski 5-24 kat artar
- Antrasiklin ve alkile edicilerin birlikte kullanımı bu riski artırmakta

İkincil lösemi ne sürede gelişir?

- KT ile ikincil lösemi gelişimi arasında süre 1-10 yıl
- Alkilleyici ajan ve RT sonrası lösemiler
Genellikle 5-7 yıl sonra
5.ve 7 kromozomda delesyon
MDS ile başlar, kötü prognoz
- Topo II inh. sonrası lösemiler ise
1-3 yılda gelişir
t(9,11), t(8,21), t(3,21) anomalileri
MDS ile başlamaz

İkincil lösemi

- Çocuklarda kullanılan etoposid dozu arttığında ikincil lösemi riski artar

Etoposid

2-3 gr/m² alanlarda 3,7 kat

3-6 gr/m² alanlarda 5,7 kat

6 gr/m² üzeri 93 kat

Hodgkin lenfoma ve ikincil lösemi

- MOPP rejiminde en yüksek risk sözkonusu
- MOPP tedavisi sonrası 15 yılda lösemi riski %3,5-%9,5 arası
- ABVD rejimi sonrası ise %0,5-1,3 arası

KİT sonrası ikincil kanser

- KİT sonrası ikincil kanser insidansı %5-12 arasında
- KİT sırasında 5 yaş altında olan çocuklarda risk 50 kat fazla
- Lenfomalar(EBV-PTLPD)
- Deri kanserleri
- lösemiler (DNA hasarı ve immunsupresyon)

KİT sonrası ikincil lösemi

- Otolog KİT sonrası MDS riski artar
- Ortalama 2 yılda gelişir
- İlk 5 yılda AML %3-20
- Hazırlayıcı rejimlerde yüksek alkilleyici ajanlar MDS ve AML oluşumunda risk faktörü

İkincil solid tümörler

- Sıklıkla radyoterapiye bağlı
- Daha uzun zaman sonra (>10 yıl)
- Çoğunlukla RT alanında gelişirler
- RT'e bağlı yumuşak doku ve kemik sarkomları sık
- Deri, tiroid, meme, beyin, mesane ve akciğer kanserleri

Radyoterapi-doz İlişkisi

- Sarkomlar genellikle 30 Gy üzerindeki dozlarda gelişir
- >60 Gy dozlarında sarkom oluşma riski 40 kat artar
- Alkilleyici ajanlar RT'nin sarkom oluşturma riskini artırır

İkincil meme kanserleri

- RT önemli bir risk faktörü
- 10-20 yaş arası RT alanlar en yüksek riske sahip
- RT dozuna ve uygulandığı yaşa göre değişmekle beraber meme kanseri riski 4-50 kat fazla

İkincil meme kanserleri

- Meme kanseri RT'den 8 yıl sonra artma gösterir
- 30 yaşından sonra uygulanan RT riski artırmaz
- RT meme ve göğüs duvarında angiosarkom, osteosarkom riskini de artırır

İkincil kemik ve yumuşak doku sarkomları

- RT dozu ve alkilleyici ajan kullanımıyla sarkom gelişme riski orantılı
- Çocuklarda 133 kat fazla risk
- 20 yılda kümülatif insidans %2,8
- >21 yaş üzeri RT alanlarda risk fazla artmamakta

İkincil deri kanserleri

- İkincil kanserlerin %10-20'sini oluşturur
- % 90 oranında RT almış hastalarda RT alanı içinde saptanır
- RT deri kanseri riski 6 kat artırmakta

İkincil beyin tümörü

- RT ile ilişkili 9-10 yıldan sonra
- Glial tümörler, menengiomlar, PNET, SSS lenfomaları ikincil beyin tümörleri arasındadır

Yıllar içinde ikincil beyin tümörleri gelişme riski artmakta

Tedavi yoğunluklarındaki artış etkili olabilir

İkincil kanserlerde kullanılan istatistik terimleri

- Standart insidans oranı
(**standard incidence ratio, SIR**)

Araştırılan gruptaki gözlemlenen olguların sayısının genel toplumdaki beklenen olguların sayısına oranı

- **İnsidans:** 1 yıl içinde yeni hastaların nüfusa oranı
- **Kümülatif insidans:** belirli bir zaman diliminde insidansın zaman dilimi başlangıcındaki nüfusa oranı

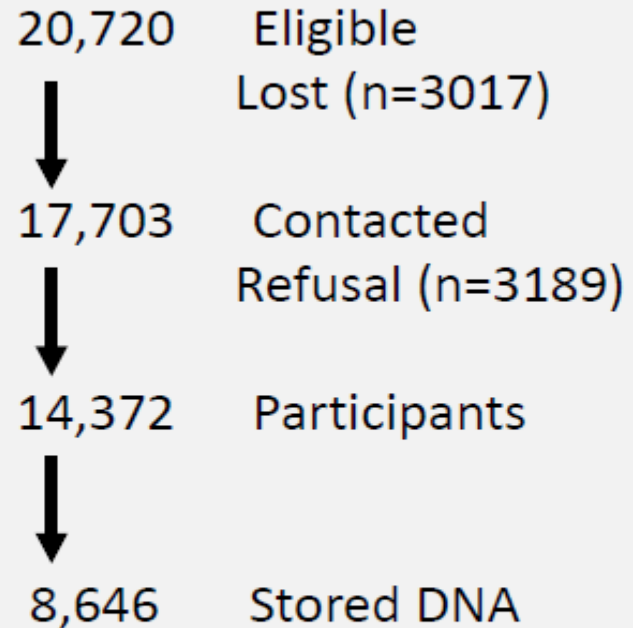
Tedaviye bağlı ikincil kanserler

- İlk kez 1975 yılında Li ve ark. kanserli çocuklarda tedavi sonrası artmış ikincil kanser riski
- 414 vakada 19 ikincil kanser
- 7 sarkom, 3 tiroid, 2 lösemi, 2 meme ca
- Hepsi RT almış
- 21 kat fazla

Li , Cassady, jaffe . Cancer 1975;
35:1235

Childhood Cancer Survivor Study (U24 CA55727)

- Funded in 1994
- Retrospective Cohort, diagnosed 1970-1986
- 26 Contributing Centers
- 5-Year Survival
- Leukemia, Lymphoma, CNS, Bone, Wilms, NBL, Soft-tissue sarcoma
- Detailed Treatment Data, Wide Range of Outcomes
- 230+ Publications since 2001



Cohort Expansion:
1987-1999
N = 15,794

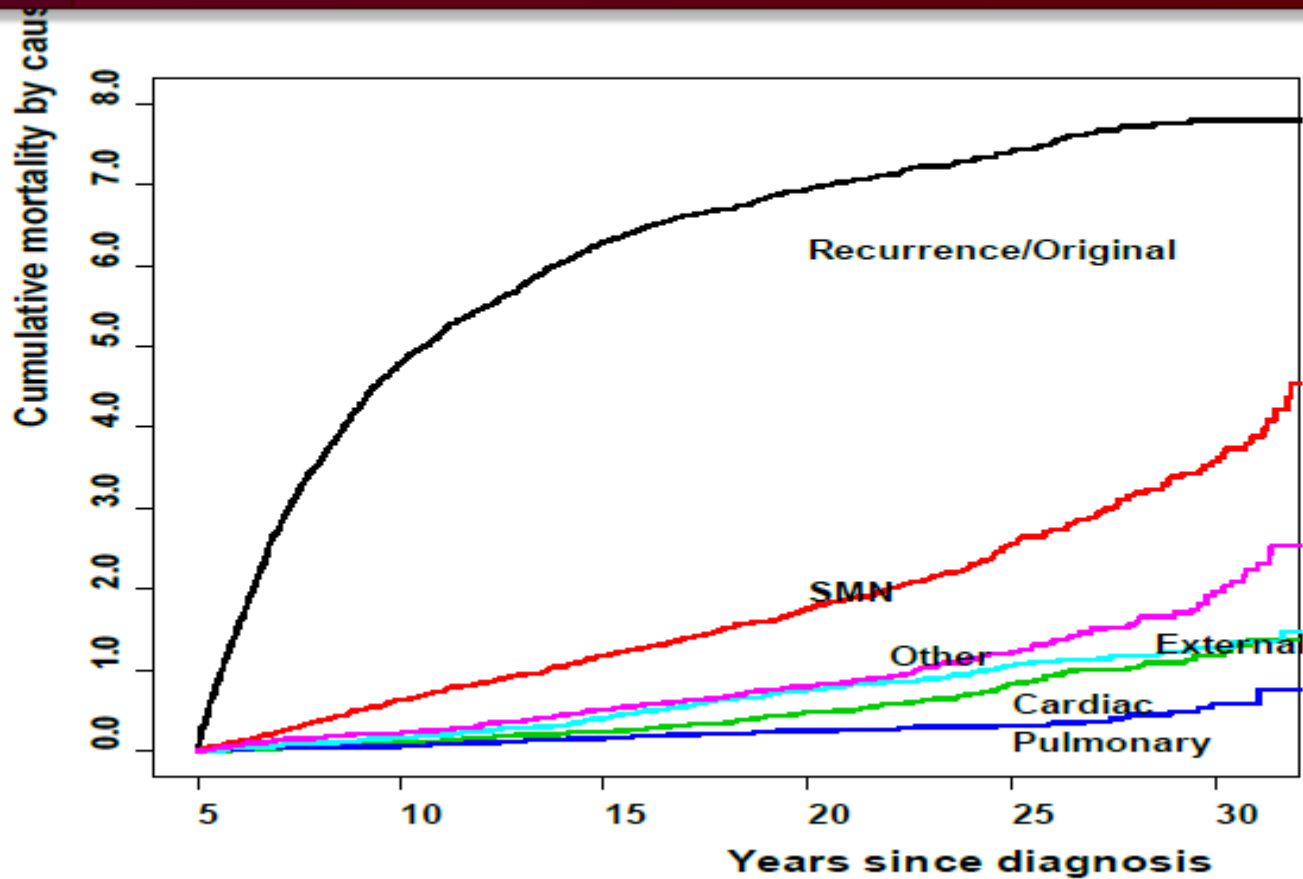
Kanser yaşıyanlarında ölüm nedenleri

Cause of Death Among 5-year Survivors

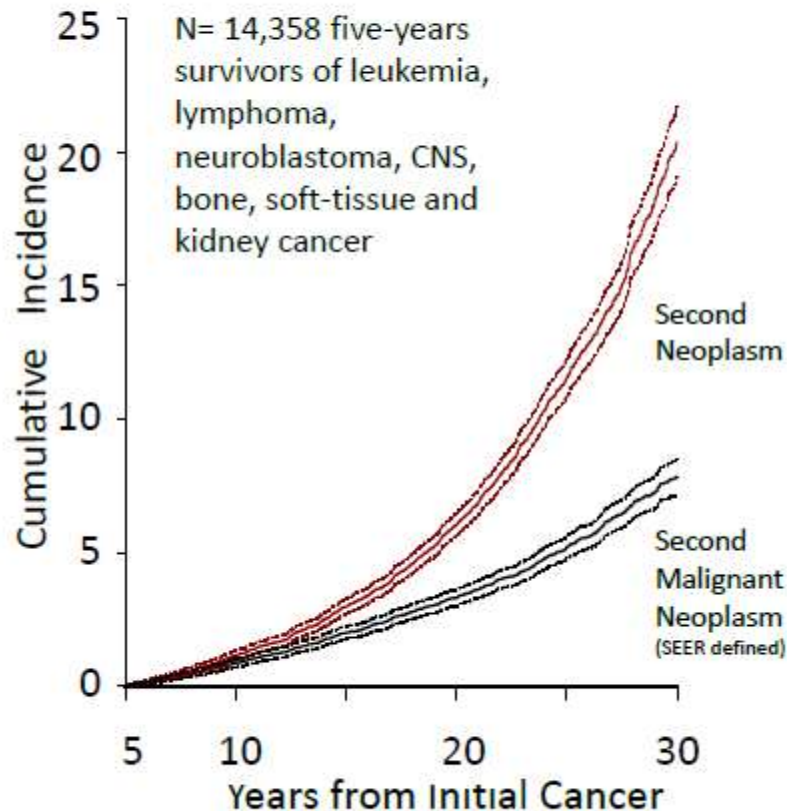
- Leading cause of death was recurrence of original cancer – 58% of all deaths after 5 years
- Standardized Mortality Ratios for other causes of death:

| | |
|------------------------|-------------------|
| – New Cancer | 15.2 (13.9-16.6) |
| – Cardiac | 7.0 (5.9-8.2) |
| – Pulmonary | 8.8 (6.8-11.2) |
| – Other Medical Causes | 3.1 (2.7-3.5) |

Cause-specific Mortality Late Mortality Among 5+ Year Survivors

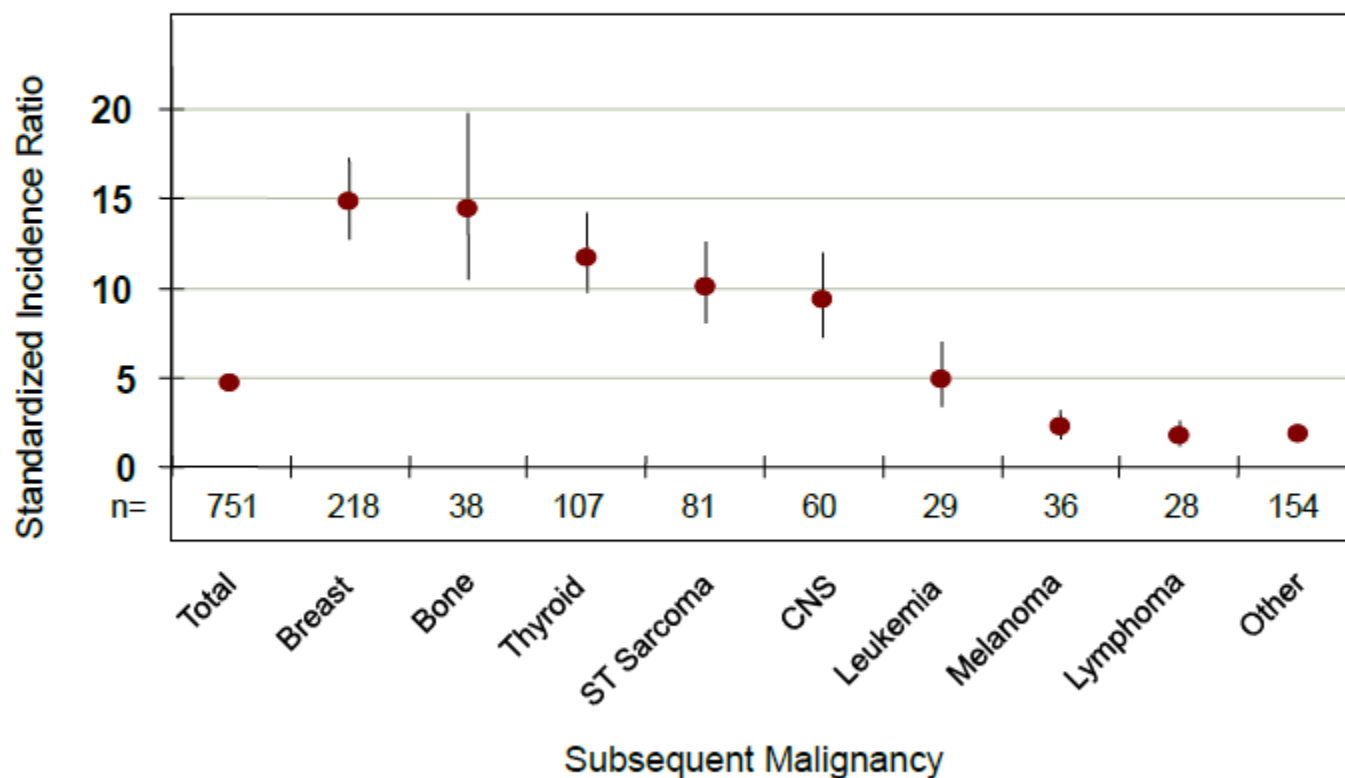


Second Neoplasms Among 5+ Year Survivors of Childhood Cancer



- 21% cumulative incidence of second neoplasm at 30 years
- 8% cumulative incidence of second malignancy at 30 years
- Highest risks associated with female sex, treatment with radiation therapy, older age at initial cancer diagnosis, earlier treatment era, diagnosis of Hodgkin lymphoma.

Second Neoplasms Among 5+ Year Survivors of Childhood Cancer



Second Malignant Neoplasms in Five-Year Survivors of Childhood Cancer: Childhood Cancer Survivor Study

Joseph P. Neglia, Debra L. Friedman, Yutaka Yasui, Ann C. Mertens, Sue Hammond, Marilyn Stovall, Sarah S. Donaldson, Anna T. Meadows, Leslie L. Robison

Background: Because survival rates among childhood cancer patients are increasing, assessing the risk of second and subsequent malignant neoplasms (SMNs) is ever more important. Using the Childhood Cancer Survivor Study cohort, we identified the risk of SMNs. **Methods:** A retrospective cohort of 13581 children diagnosed with common cancers before age 21 years and surviving at least 5 years was constructed with the use of data from patients treated at 25 U.S. and Canadian institutions. SMNs were ascertained through self-administered questionnaires and verified by pathology reports. Information on therapeutic exposures was abstracted from medical records. The risk of SMN was evaluated by standardized incidence ratios (SIRs) and excess absolute risk. Poisson multiple regression models were used to assess the impact of host and therapy factors on the risk of developing SMNs. All statistical tests were two-sided. **Results:** In 298 individuals, 314 SMNs were identified (SIR = 6.38; 95% confidence interval [CI] = 5.69 to 7.13). The largest observed excess SMNs were bone and breast cancers (SIR = 19.14 [95% CI = 12.72 to 27.67] and SIR = 16.18 [95% CI = 12.35 to 20.83], respectively). A statistically significant excess of SMNs followed all childhood cancers. In multivariate regression models adjusted for therapeutic radiation exposure, SMNs of any type were independently associated with female sex ($P < .001$), childhood cancer at a younger age (P for trend $< .001$), childhood Hodgkin's disease or soft-tissue sarcoma ($P < .001$ and $P = .01$, respectively), and exposure to alkylating agents (P for trend = .02). Twenty years after the childhood cancer diagnosis, the cumulative estimated SMN incidence was 3.2%. However, only 1.88 excess malignancies occurred per 1000 years of patient follow-up. **Conclusions:** Success in treating children with cancer should not be overshadowed by the incidence of SMNs. However, patients and health-care providers must be aware of risk factors for SMNs so that surveillance is focused and early prevention strategies are implemented. [J Natl Cancer Inst 2001;93:618–29]

- 0-21 yaş arası tanı almış, en az 5 yıl yaşayan 13581 vaka
- 298 kişide 314 ikincil kanser
- En çok meme ca ve kemik tümörleri
- Kızlarda, hodgkin lenfoma veya YDS, küçük yaş
- 20 yılda %3,2

**Neglia JP. SMN in five year survivors :
Childhood cancer survivor study J NCI 2001;
93:618**

- Hodgkin lenfoma tüm kohortun %13'ü
Ama tüm SMN lerin % 37 si bu grupta
(SIR: 9,7)
- Lösemiler ise % 33,6 iken SMN % 21
SIR: 7
- Beyin tümörleri ALL için kranial RT
alanlarda fazla (5 yaş öncesi)

Second Neoplasms in Survivors of Childhood Cancer: Findings From the Childhood Cancer Survivor Study Cohort

*Anna T. Meadows, Debra L. Friedman, Joseph P. Neglia, Ann C. Mertens, Sarah S. Donaldson,
Marilyn Stovall, Sue Hammond, Yutaka Yasui, and Peter D. Inskip*

- 14 358 kanser sağ kalanı
- 730 kişide 802 ikincil kanser (SMN)
- 2002 deki analize göre SMN 2.3 kat artmış
- 30 yıllık küm. İnsidans %9,3 (2002 de %3,2)
- Kohortun yaşlanmasına bağlı SIR değerlerinin azalması beklenirken halen yüksek kaldığı görüldü
- RT, tanıda yaş, cinsiyet, primer tanı ikincil kanser gelişmesinde etkili
- Bu veriler SMN lerin zaman arttıkça arttığını gösteriyor

Table 2. Primary and Second Malignant Neoplasms in the CCSS Cohort

| Primary Diagnosis | No. of Patients | Second Malignant Neoplasms That Occurred in CCSS Survivors (n) | | | | | | | | | | |
|---------------------|-----------------|--|----------------|------------|---------|------|----------|----------|----------|---------------|-------|------|
| | | Breast | Thyroid Cancer | CNS Tumors | Sarcoma | Bone | Leukemia | Melanoma | Lymphoma | GI Carcinomas | Other | NMSC |
| HL | 247 | <u>94</u> | <u>36</u> | 7 | 19 | 6 | 14 | 11 | 14 | 14 | 32 | 163 |
| Leukemia | 152 | 16 | 23 | ★ 45 | 4 | 4 | 9 | 11 | 10 | 2 | 28 | 138 |
| Soft tissue sarcoma | 80 | 10 | 7 | 3 | 18 | 12 | 3 | 6 | 2 | 2 | 17 | 23 |
| Bone cancer | 74 | 21 | 9 | 3 | 5 | 9 | 6 | 5 | 1 | 7 | 8 | 20 |
| CNS tumor | 68 | 3 | 12 | ★ 18 | 6 | 5 | 3 | 4 | 4 | 2 | 11 | 40 |
| NHL | 43 | 6 | 7 | 4 | 2 | 5 | 2 | 2 | 4 | 2 | 9 | 27 |
| Neuroblastoma | 33 | 2 | 8 | 1 | 4 | 0 | 4 | 0 | 1 | 0 | 13 | 6 |
| Wilms tumor | 33 | 5 | 2 | 0 | 7 | 5 | 2 | 3 | 0 | 4 | 5 | 13 |
| Total | 1,160 | 157 | 104 | 81 | 65 | 46 | 43 | 42 | 36 | 33 | 123 | 430 |

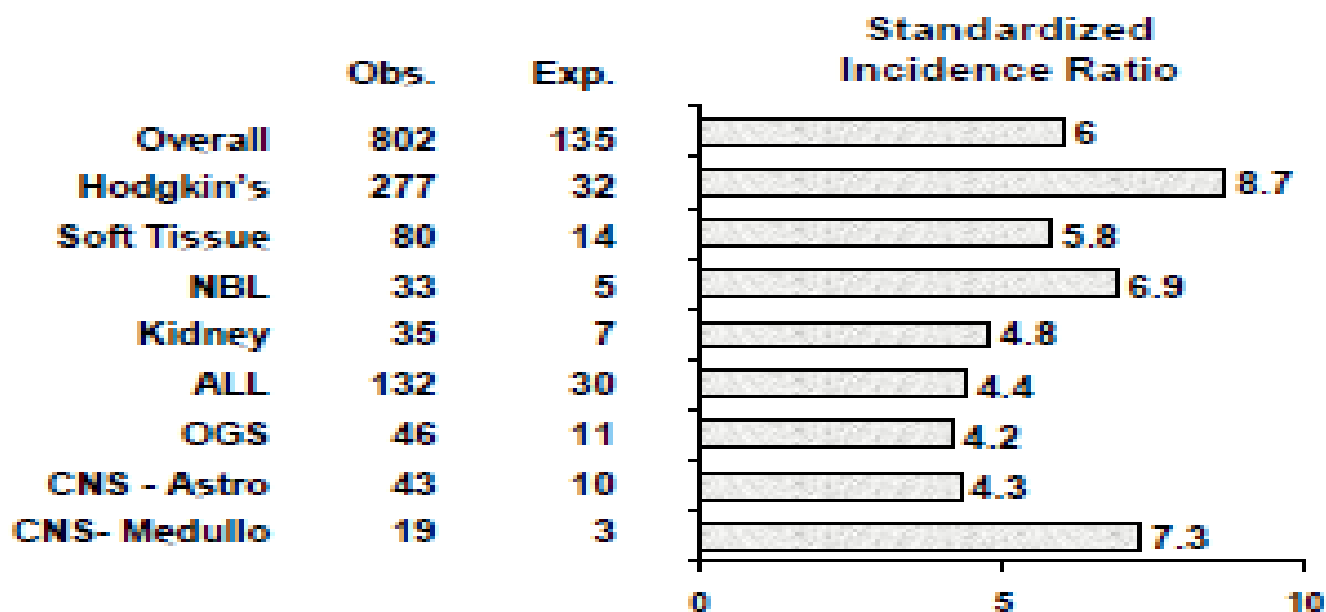
Abbreviations: CCSS, Childhood Cancer Survivor Study; NMSC, nonmelanoma skin cancer; HL, Hodgkin's lymphoma; NHL, non-Hodgkin's lymphoma.

HL sonrası en sık meme Ca ve tiroid Ca
Sekonder tiroid Ca en sık lösemi ve HL sonrası
Sekonder beyin tümörleri ise en çok lösemi ve beyin tümörleri sonrası

Meadow AT, J Clin Oncol 2009

Taniya göre ikincil kanser riski

Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) Risk of SMN by Diagnosis



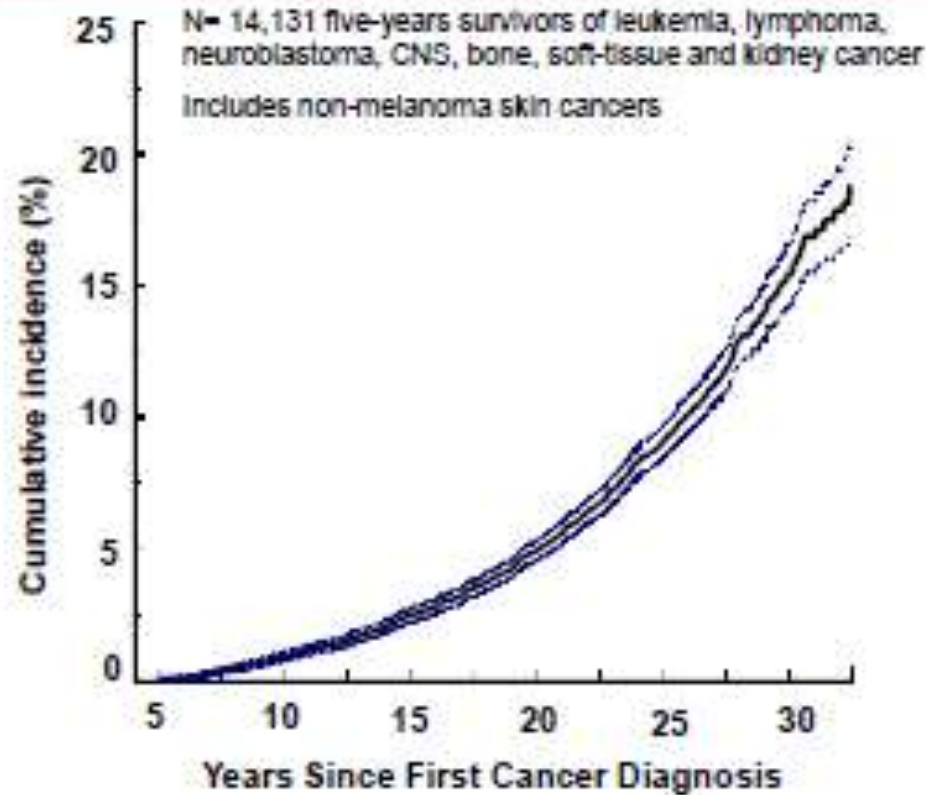
Friedman, JNCI 2010

UNIVERSITY OF MINNESOTA - Cancer Center

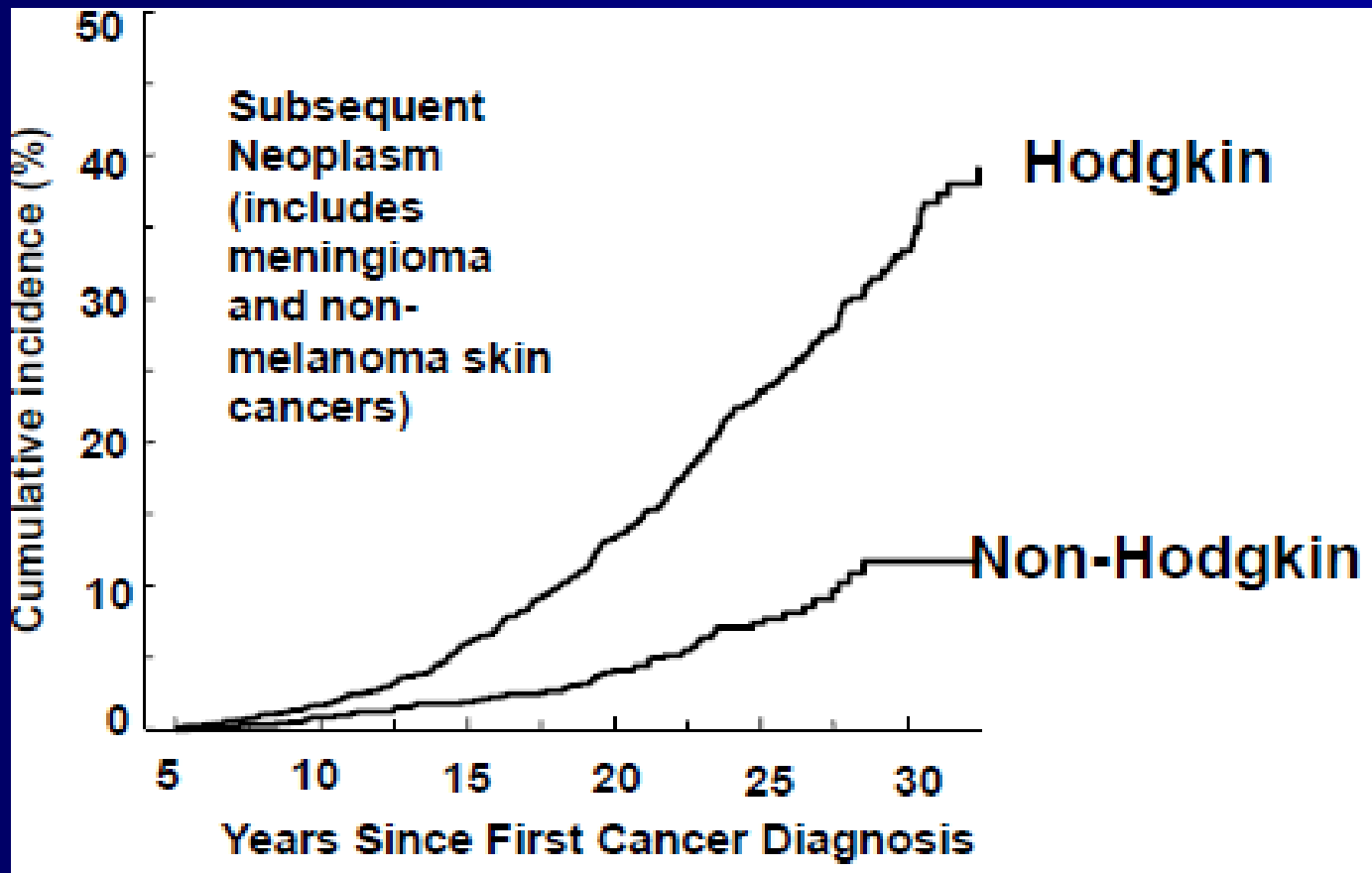
İkincil kanser kümülatif insidansları

CCSS

Childhood Cancer Survivor Study (U24 CA 55727)
SECOND NEOPLASMS



Lenfoma sonrası İkincil kanser



Risk of Second Malignant Neoplasms After Childhood Leukemia and Lymphoma: An International Study

Milena Maule, Ghislaine Scélo, Guido Pastore, Paul Brennan, Kari Hemminki, Elizabeth Tracey, Risto Sankila, Elisabete Weiderpass, Jorgen H. Olsen, Mary L. McBride, David H. Brewster, Vera Pompe-Kirn, Erich V. Kliewer, Kee Seng Chia, Jon M. Tonita, Carmen Martos, Jon G. Jonasson, Franco Merletti, Paolo Boffetta

- Background** Survivors of childhood leukemia and lymphoma experience high risks of second malignant neoplasms. We quantified such risk using a large dataset from 13 population-based cancer registries.
- Methods** The registries provided individual data on cases of leukemia, Hodgkin lymphoma, and non-Hodgkin lymphoma occurring in children aged 0–14 years and on subsequent second malignant neoplasms for different time periods from 1943 to 2000. Risks of second malignant neoplasms were assessed through standardized incidence ratios (SIRs) and corresponding 95% confidence intervals (CIs), using the incidence rates in the general populations covered by the registries as a reference. Cumulative absolute risks were also calculated.
- Results** A total of 133 second malignant neoplasms were observed in 16540 patients (12731 leukemias, 1246 Hodgkin lymphomas, and 2563 non-Hodgkin lymphomas) after an average follow-up of 6.5 years. The most frequent second malignancies after leukemia were brain cancer (19 cases, SIR = 8.52, 95% CI = 5.13 to 13.3), non-Hodgkin lymphoma (nine cases, SIR = 9.41, 95% CI = 4.30 to 17.9), and thyroid cancer (nine cases, SIR = 18.8, 95% CI = 8.60 to 35.7); the most frequent after Hodgkin lymphoma were thyroid cancer (nine cases, SIR = 52.5, 95% CI = 24.0 to 99.6), breast cancer (six cases, SIR = 20.9, 95% CI = 7.66 to 45.4), and neoplasms of skin (non-melanoma) (six cases, SIR = 34.0, 95% CI = 12.5 to 74.0); and the most frequent after non-Hodgkin lymphoma were thyroid cancer (six cases, SIR = 40.4, 95% CI = 14.8 to 88.0) and brain cancer (four cases, SIR = 6.97, 95% CI = 1.90 to 17.9). Cumulative incidence of any second malignant neoplasm was 2.43% (95% CI = 1.09 to 3.78), 12.7% (95% CI = 8.29 to 17.2), and 2.50% (95% CI = 1.04 to 3.96) within 30 years from diagnosis of leukemia, Hodgkin lymphoma, and non-Hodgkin lymphoma, respectively.
- Conclusions** This population-based study provides, to our knowledge, the most precise and up-to-date estimates for relative and absolute risks of second malignant neoplasms after childhood leukemia and lymphoma.

J Natl Cancer Inst 2007;99:790–800

Risk of Second Malignant Neoplasms After Childhood Leukemia and Lymphoma: An International Study

1943-2000 arasında

13 merkezden (5 kıta) 0-15 yaş arası lösemi ve lenfoma tedavisi sonrası ikincil kanserler

- 16.540 vaka (12731 lösemi, 1246 HL, 2563 NHL) **133 ikincil kanser gelişmiş**
- Ortalama izlem 6,5 yıl
- En sık beyin tümörü 19 (SIR: 8.2)
- NHL : 9 (SIR:9.4)
- Tiroid Ca: (9) (SIR: 18.8))

Risk of Second Malignant Neoplasms After Childhood Leukemia and Lymphoma: An International Study

- Hodgkin lenfoma sonrası en sık tiroid ve meme Ca (SIR: 52 ve 20)
- 1980 öncesi sekonder AML de yüksek
- Hodgkin'de kümülatif insidans %12.7
- Kümülatif insidans lösemi için 30 yılda %2.43
- Lösemi sonrası en çok beyin tümörü
- NHL de %2.5 ve en sık tiroid kanseri ve beyin tümörü

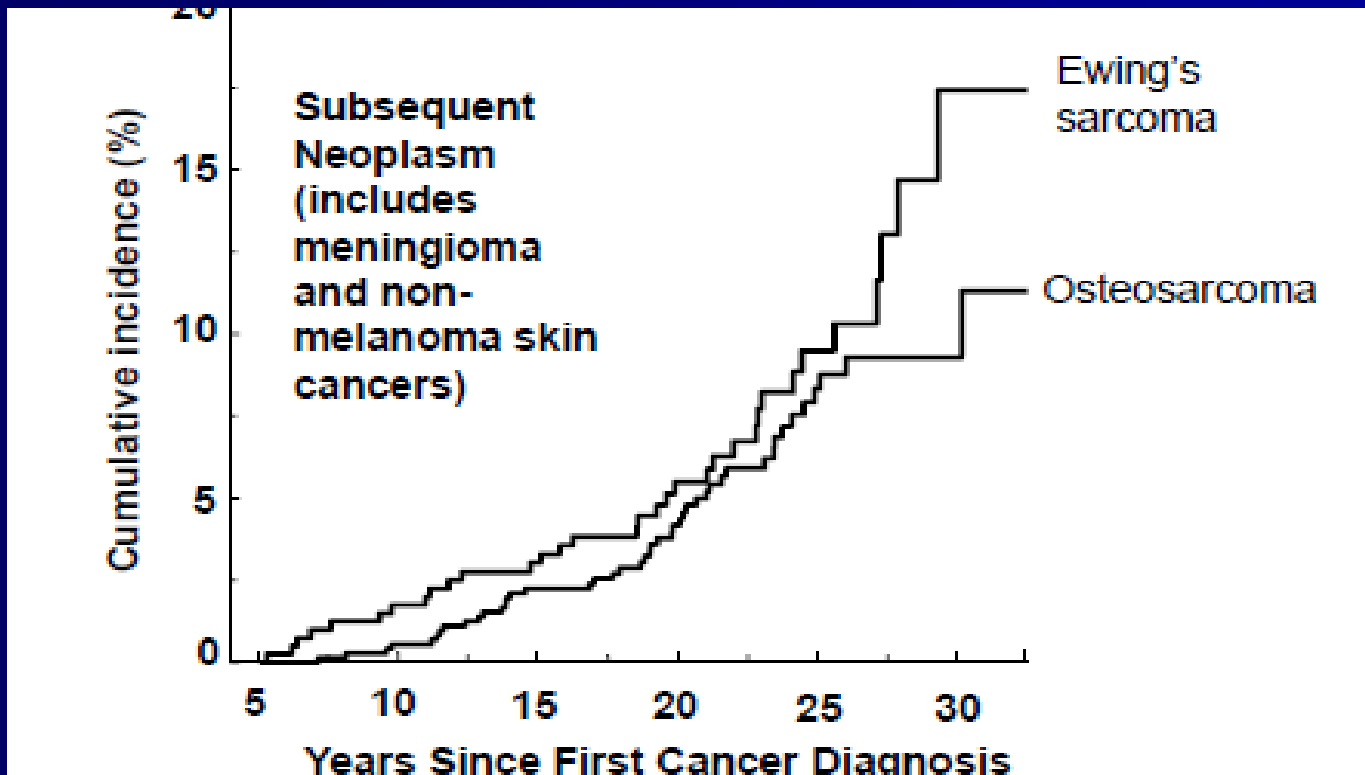
Second Malignant Neoplasms After Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

Kjeld Schmiegelow, Mette Frandsen Levinsen, Andishe Attarbaschi, Andre Baruchel, Meenakshi Devidas, Gabriele Escherich, Brenda Gibson, Christiane Heydrich, Keizo Horibe, Yasushi Ishida, Der-Cherng Liang, Franco Locatelli, Gérard Michel, Rob Pieters, Caroline Piette, Ching-Hon Pui, Susana Raimondi, Lewis Silverman, Martin Stanulla, Batia Stark, Naomi Winick, and Maria Grazia Valsecchi

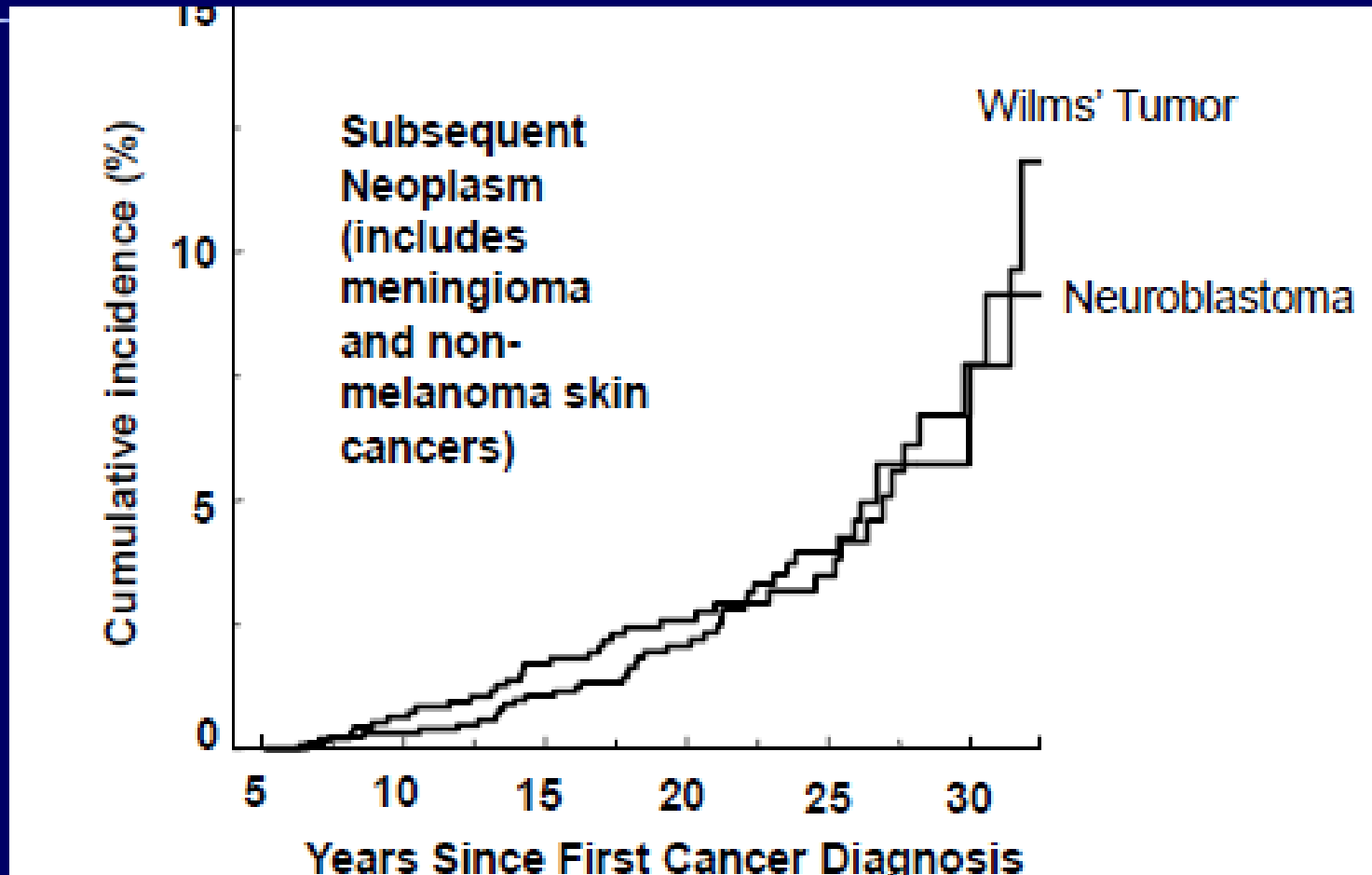
- ALL sonrası ikincil kanserleri inceleyen en büyük çalışma
- 1980-2007 arası 18 merkezde tedavi alan ALL hastaları (54.000)
- Toplam **642 ikincil kanser**

| SMN | sayı | 5 yıllık survival |
|--------------|------------------|-------------------|
| AML | 186 | %18 |
| MDS | 69 | %31 |
| Beyin tümörü | 116 | %18 |
| AML ve MDS | Topo II ilişkili | |
| Beyin tümörü | RT ilişkili | |

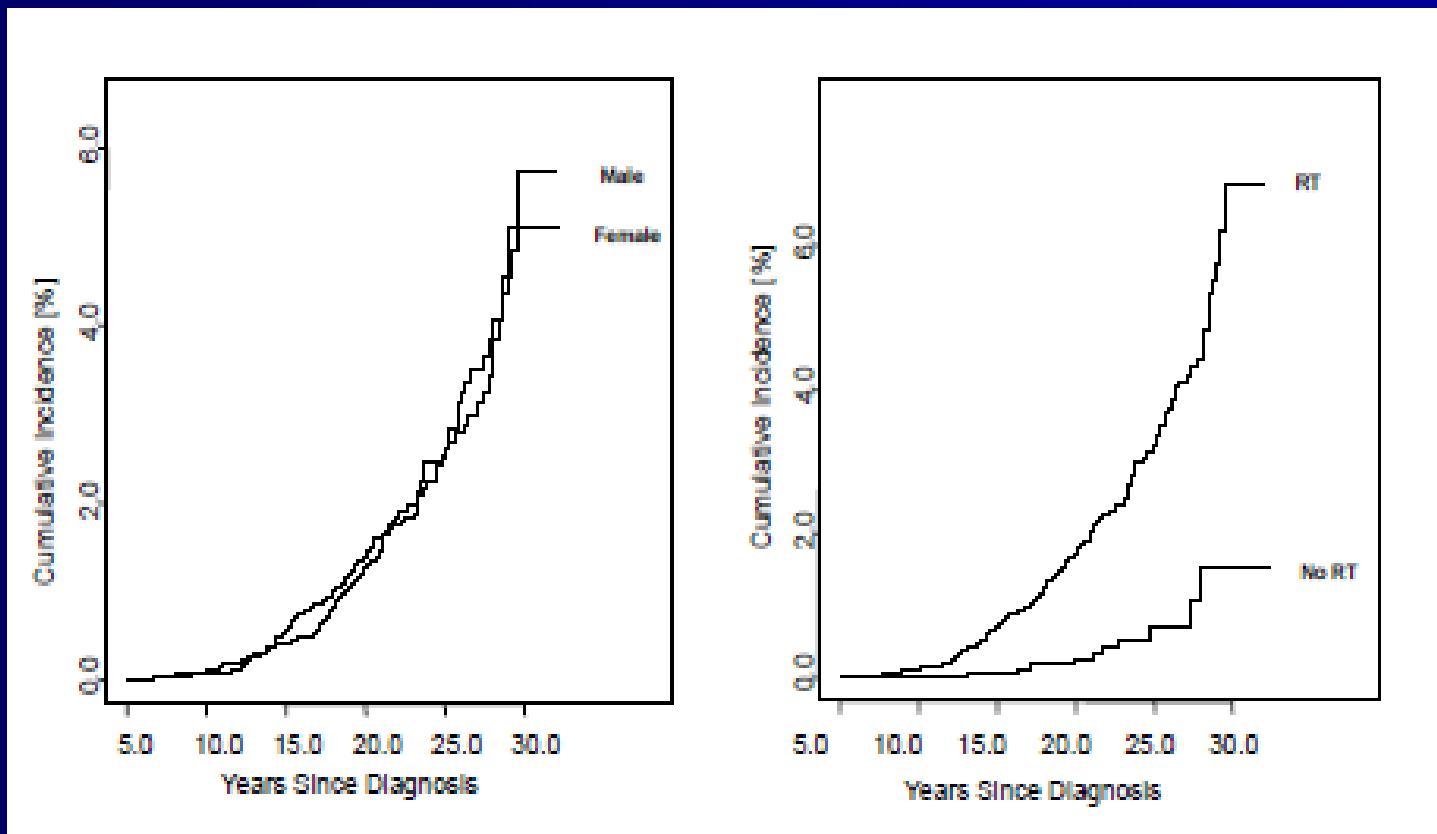
Kemik tümörleri sonrası ikincil kanser



Wilms ve NBL de ikincil kanser



İkincil deri kanserleri



Geç ikincil kanserler

CCSS – Late Cancer Investigation

- **Restricted analysis to survivors over 20 years from original dx**
 - No prior history of second neoplasm
 - Benign or malignant
- **Cases ascertained through CCSS interviews**
 - SNs validated through medical record review
 - **Three major subsets**
 - Second Malignancy
 - Non-melanoma skin cancer
 - Meningioma

Geç ikincil kanserler

CCSS – Late Cancer Investigation

- 8010 Survivors identified from among 14,363 eligible participants
- 42,063 person years of follow up 20 or more years from original cancer diagnosis
- After 20+ years:
 - Second Malignancy
 - 203 one SMN; 24 >1 SMN
 - Non-melanoma skin cancer: 286 (1+)
 - Meningioma: 53 (1+)

Geç ikincil kanser riski

Risk of Very Late Second Malignancies

| All Second Malignancies 5+ years from Diagnosis | | | SMNs 20+ years from Dx |
|---|----------------------|----------------------------|------------------------|
| Second Neoplasm | O/E Ratio (95% C.I.) | Median time of onset (yrs) | O/E Ratio (95% C.I.) |
| All SMNs | 4.64 (4.29, 5.01) | 17.7 | 5.71 (5.06, 6.45) |
| Leukemia | 4.85 (3.37, 6.98) | 9.5 | 1.47 (0.37, 5.87) |
| Lymphoma | 1.75 (1.18, 2.60) | 18.2 | 2.66 (1.51, 4.67) |
| CNS Tumors | 9.33 (7.25, 12.02) | 12.1 | 5.43 (2.72, 10.90) |
| Breast cancer | 14.82 (12.74, 17.24) | 21.7 | 13.50 (11.20, 16.30) |
| Bone cancer | 14.43 (10.50, 19.84) | 9.8 | 8.25 (2.66, 25.60) |
| Sarcoma | 10.03 (8.00, 12.58) | 15.8 | 9.91 (6.53, 15.0) |
| Thyroid Cancer | 11.73 (9.71, 14.18) | 18.6 | 10.90 (7.95, 15.0) |
| Melanoma | 2.38 (1.68, 3.39) | 18.3 | 2.30 (1.34, 3.94) |
| All Other CA | 1.87 (1.60, 2.20) | 17.0 | 3.10 (2.44, 3.95) |

CCSS – 2007 (unpublished data)

UNIVERSITY OF MINNESOTA - *Cancer Center*

Geç ikincil kanserler

- Tanıdan 20 yıl sonra bile ikincil kanser riski azalmıyor
- Meme, tiroid Ca ve sarkomlarda risk stabil devam ederken
- Lösemi, SSS tümörleri ve kemik tümörlerinde geç dönemde risk bir miktar azalıyor

İkincil beyin tümörleri

Described Risk Factors

- **Radiotherapy**
 - shown for both malignant and non-malignant
 - limited data on dose response
- **Age at exposure**
 - young age suggested by CCG / St. Jude
- **Chemotherapy**
 - Increased risk with TPMT polymorphisms?
- **Primary Disease**
 - is ALL somehow unique?
- **Genetic Susceptibility**
- **Other Factors?**

İkincil beyin tümörleri

- RT uygulanması en önemli tek risk faktörü

doz-cevap ilişkisi meningiom için en fazla

KT veya primer tanının ikincil beyin tümörü oluşmasında etkisi yok

5 yaş altı çocuklar gliom gelişmesinde en yüksek riske sahip

İkincil karsinomlar

- Overall 4-fold excess risk of subsequent carcinoma
 - substantially less than breast, thyroid risk
 - clearly occurring at earlier age than expected
- Radiation: SIR 18 vs 2.3 in cases with no radiation
- Increased risk with alkylating agents
- Neuroblastoma Survivors (SIR 24.2)
 - most common carcinoma was Renal Cell Ca (329x risk)
 - also increased risk of H&N, female GU
- Hodgkin Survivors (SIR 3.4)
 - increased H&N, GI, Lung.
- Wilms Survivors (SIR 4.8)
 - increased colo-rectal (SIR 25.4) and other GI (SIR 18.0)

İkincil karsinom gelişmesi 4 kat fazla

RT alanlarda 18 kat artarken almayanlarda 2,3 kat

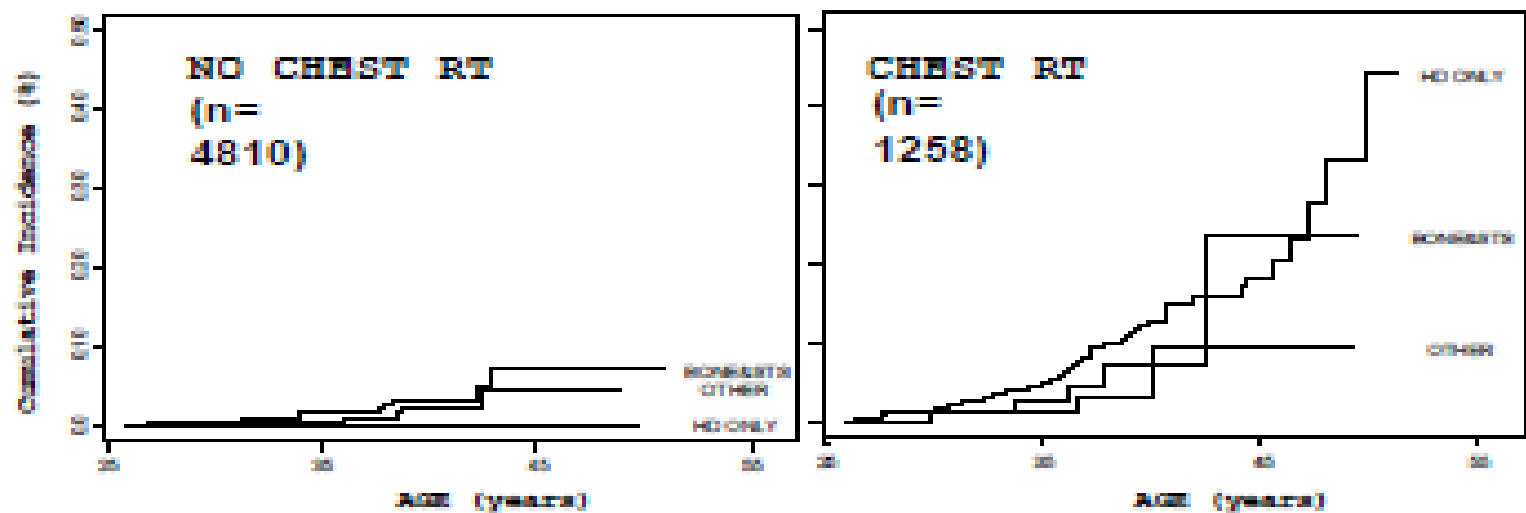
Nöroblastom sağ kalanlarında renal cell ca

Wilms de ise kolorektal Ca ve diğer GIS tm

Hodgkinde GIS, AC Ca

İkincil meme kanseri & RT

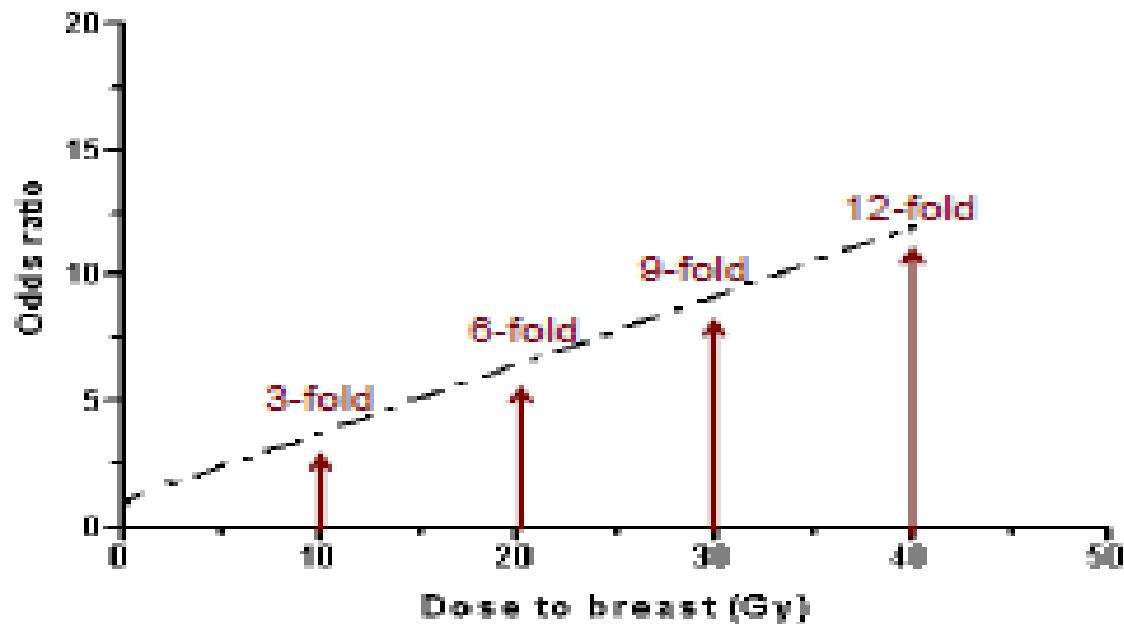
Breast Cancer in Adult Female Survivors of Childhood Cancer Cumulative Incidence



Inskip P., J Clin Oncol 2009

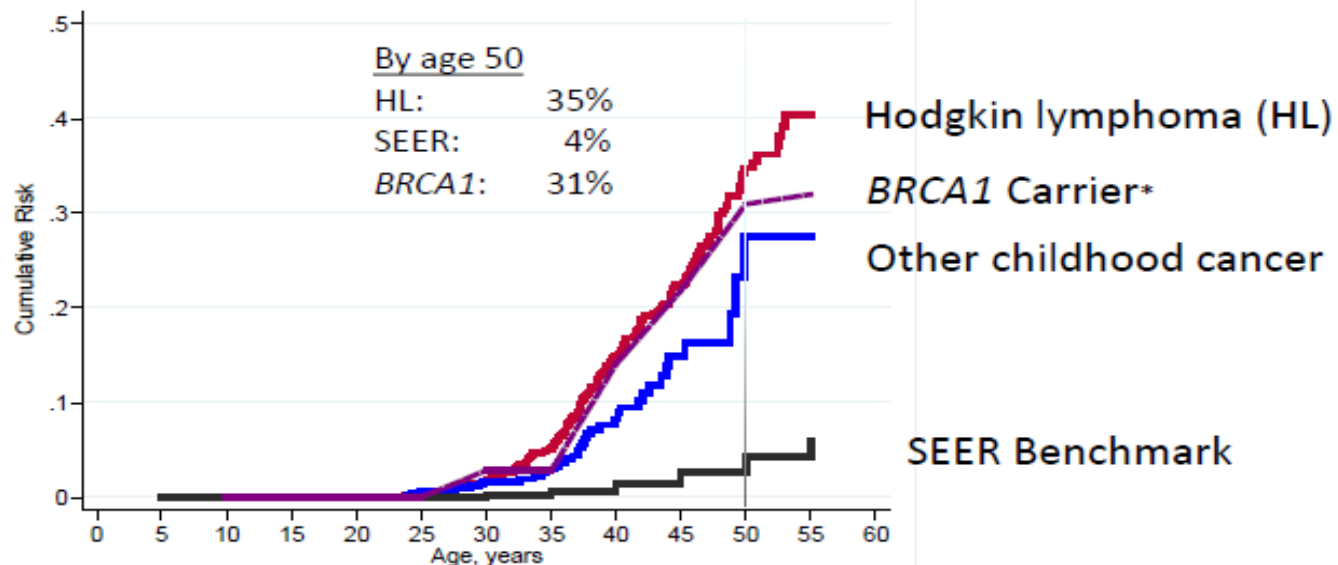
İkincil meme kanseri & RT

Breast Cancer Risk by Breast Radiation Dose



İkincil meme kanseri & RT

Breast Cancer Risk After Chest Radiation



Moskowitz CS, Chou JF, Wolden SL, Bernstein JL, Malhotra J, Novetsky, Friedman D, Mubdi NZ, Leisenring WM, Stovall M, Hammond S, Smith SA, Henderson TO, Boice JD, Hudson MM, Diller LR, Bhatia S, Kenney LB, Neglia JP, Begg CB, Robison LL, Oeffinger KC. Breast Cancer After Chest Radiation Therapy for Childhood Cancer. *J Clin Oncol*, 2014; 32(21): 2217-23.

İkincil kanser

- **Hacettepe**: 1971-2000 arası tedavi almış ve 3 yıl ve üzeri sağ kalan 1511 çocuğun 26'sında ikincil kanser saptanmış (%1,7)
- Hodgkin lenfoma (4), RB (3), RMS (3)
- İkincil kanserler osteosarkom 4 vakada
2 ALL ve 2AML

Çağlar K, Varan A, Akyüz C, et al. Second neoplasms in pediatric patients treated for cancer J Pediatr Hem Oncol 2006; 28:374

SECOND MALIGNANT TUMORS IN CHILDHOOD CANCER SURVIVORS

Rejin Kehudi¹, Inci Ayan², Omer Gönğün¹, Fulya Yaman Agaoglu³,
Emin Darendeliler³, Bulent Zulfikar¹, Yavuz Dizdar³, Haldun Emiroglu¹

¹Istanbul University, Oncology Institute, Division of Pediatric Hematology-Oncology, Istanbul, Turkey

²Istanbul University, Oncology Institute, Division of Pediatric Hematology-Oncology, Istanbul, Turkey

³Istanbul University, Oncology Institute, Div. of Radiation Oncology, Istanbul, Turkey

Background. The risk of second malignancies is 3–6 times more in childhood cancer survivors. The 20 year cumulative risk of secondary malignancies in 14193 childhood cancer survivors followed for > 5 years was 3.2%. (CCSS-Robison et al. Cancer 2005)

Material and Methods. 1300 childhood cancer survivors treated between 1989–2002 in the Istanbul University, Oncology Institute were evaluated for second malignancies.

Results. 11 second malignancies were identified in 10 (0.7%) childhood cancer survivors in a median time of 66 months. The 11 second malignancies were: 4 acute myeloblastic leukemias (AML), 2 malignant nerve sheath tumors (MNST), 3 sarcomas, 2 breast cancers. AML was diagnosed in 4 children in a median of 31 months (13–60 mo): The primary diagnosis were Ewing's sarcoma, osteosarcoma, non-Hodgkin lymphoma and neuroblastoma. Two of these children had recieved multiple therapies for recurrences. Two children with a primary diagnosis of medulloblastoma and neuroblastoma developed MNST in the radiation field after 9 years. A Ewing sarcoma patient developed sarcoma after 6 years, an osteosarcoma

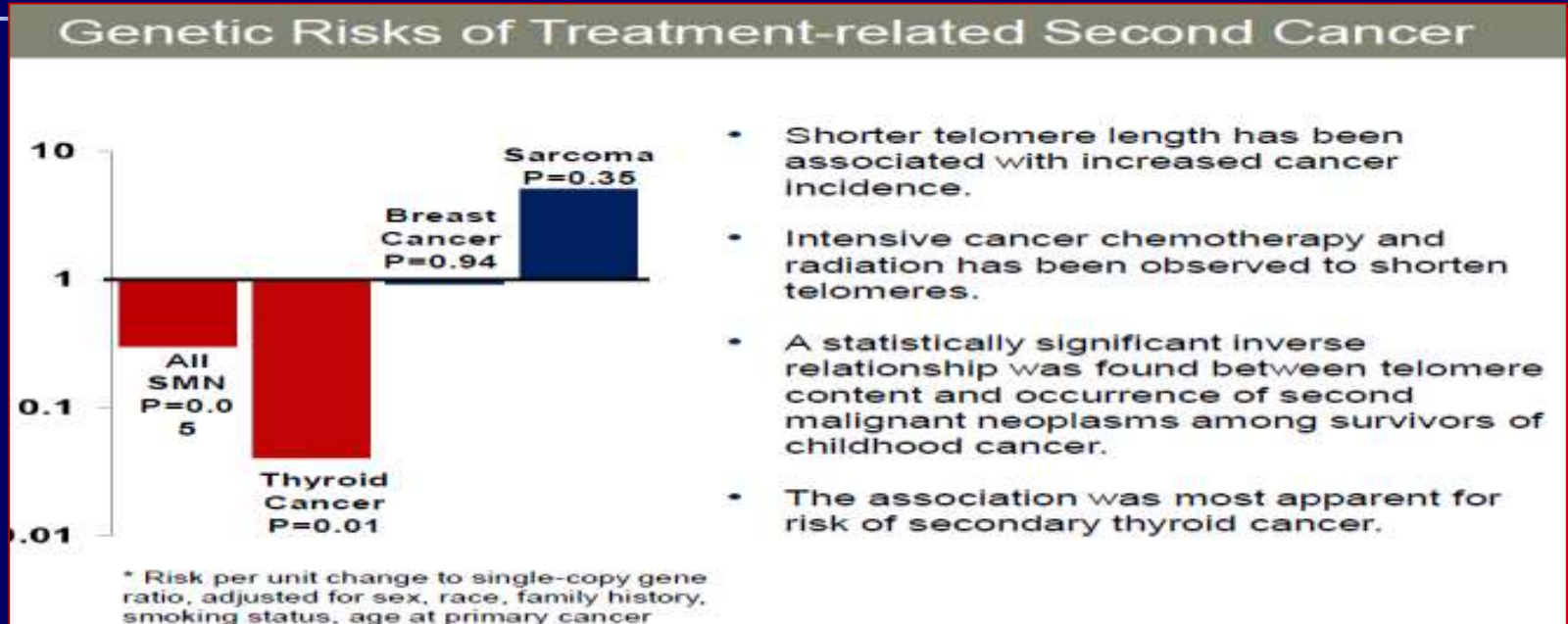
- İstanbul Üniv. 1989-2002 arası tedavi gören ve en az 3 yıl yaşayan 1300 çocuk vaka
- 11 ikincil kanser (%0.7)
- 4 AML, 2 PNKT, 3 sarkom, 2 meme Ca
- Primer tanılar ise Ewing, OST, NHL ve NBL

39. Annual conference of SIOOP
SIOOP 2007; Mumbai, INDIA

- 1990-2010 arası, en az 5 yıl yaşayan 1500 vaka
- 38 ikincil kanser (%2.4)
- 12 sarkom, 8 AML, 4 Tiroid ca, 2 meme ca, 3 pnst, 2 GBM

Kebudi R, TPOG 2016, Çeşme.

İkincil kanserlerde genetik riskler



Telomer uzunluğunda azalma artmış kanser ile ilişkili

KT ve RT telomerlerde kısaltmaya neden olur

Telomer içeriği ile SMN oluşması arasında anlamlı bir ilişki var

Bu ilişki özellikle sekonder tiroid kanserlerinde belirgindir

Sonuç

- Günümüzde erişkin çağda kanser tanısı alanların ort %19'unda çocukken kanser geçirme öyküsü
- İkincil kanserler gerçekten primer kanser tedavisinin en önemli komplikasyonu
- rekürrensten sonra en önemli ölüm nedeni
- Çocukluk çağı kanserlerindeki başarılı tedavi sonuçları ikincil kanser insidansının artmasıyla gölgelenmemeli
- İncil kanser etiyojijisinde pediatrik kanser sonrası özellikle genetik yatkınlık ve primer tedavi ana rol oynar
- Ağırlıklı olarak RT, daha az olarak KT ikincil kanser oluşumunda etkili

Sonuç

- Çocukluk çağı kanserleri sonrası en sık ikincil kanserler meme, tiroid ca, beyin tümörü ve melanom dışı deri kanserleridir
- Uzun sağkalım beklenen kişilerde ikincil kanser riskini belirlemek amacıyla genetik ve moleküler çalışmalar gerekli
- Primer kanser tedavisine karar verilirken bu çalışmalar gözönüne alınmalı
- genomik gelişmeler ikinci kanser gelişimine genetik yatkınlığı olabilir bireylerin belirlenmesi için ümit vaat etmektedir.
- Tüm kanser yaşayanlarında ikincil kanser tarama testleri izlemin bir parçası olmalı



Teşekkür ederim