

# Radyoterapiye Bağlı Sekonder Maligniteler

## Secondary Malignant Diseases Related to Radiotherapy: Scientific Letter

Dr. Ahmet DİRİER,<sup>a</sup>  
Dr. Fundagül ANDIÇ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Radyasyon Onkolojisi AD,  
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Gaziantep

Geliş Tarihi/Received: 16.04.2009  
Kabul Tarihi/Accepted: 24.12.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Ahmet DİRİER  
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Radyasyon Onkolojisi AD, Gaziantep,  
TÜRKİYE/TURKEY  
ahmetdirier@yahoo.com

**ÖZET** Erken teşhis ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler ve sonrasındaki destek bakımlarla hayatta kalan kanserli hasta oranı gittikçe artmaktadır. Bu durum, söz konusu kanserli hastalarda uygulanan tedavilere bağlı olarak, geç dönem yan etkilerin daha çok görülmesine de neden olabilmektedir. Radyoterapi (RT), kanserli hastaların hem primer, hem adjuvan hem de palyatif tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Radyoterapinin geç dönem en ciddi yan etkilerinden biri radyasyona bağlı ikincil kanserlerdir. Radyasyona bağlı bir kanser, radyasyona maruz kaldıktan yaklaşık 10 yıl sonra ortaya çıkar. Bu sebeple, radyasyona bağlı kanserleri araştıran çalışmalar çoğunlukla tedaviler sonrasında tam iyileşmenin görüldüğü ve uzun sağ kalımın olduğu Hodgkin Lenfoma, seminoma ve serviks kanserlerinin dahil edildiği çok geniş serilerde yapılmıştır. Radyoterapi alan hastalarda almayan hastalara göre daha yüksek ikincil kanser insidansı rapor edilmiştir. Ayrıca, geçmişte tinea kapitis, tonsil büyümesi ve timus büyümesi gibi kanser dışı sebeplerden dolayı radyasyona maruz kalanlarda da ikincil kanserler rapor edilmiştir. Bu derlemede radyasyona bağlı sekonder maligniteler üzerinde duruldu.

**Anahtar Kelimeler:** Radyoterapi; tümörler, ikinci primer

**ABSTRACT** Early diagnosis, novel developments in therapeutic options and supportive measures increase the rates of cancer survivors. Widespread use of cancer treatments also increase the incidence of early or late side effects of these treatments. Radiotherapy (RT) is being widely utilized for curative and palliative treatment of cancer patients in primary and adjuvant forms. Secondary malignant diseases are one of the most serious long term side effects of radiation. Cancers secondary to radiation are usually seen 10 years after exposition. Therefore, studies evaluating cancers secondary to RT were usually conducted in large series in which cure was achieved as well as long term survival, such as cases with Hodgkin lymphoma, seminoma and cervical cancer. An increased incidence of secondary cancer has been reported in patients who had RT compared to ones who did not. Secondary malignant diseases were also reported in patients who exposed to radiation in the past for treatment of non neoplastic diseases such as tinea capitis, tonsillary enlargement and thymic hyperplasia. Current review evaluates the malignant diseases secondary to radiation.

**Key Words:** Radiotherapy; neoplasms, second primary

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2010;30(2):746-9

Erken teşhis, tedavi ve destek bakımlarla hayatta kalan kanserli sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bunun sonucu olarak da tedaviye bağlı geç yan etkiler daha çok önem kazanmıştır. Hayatta kalan kanserli hastalarda ikinci bir kanser görülmesi önemli bir sorundur. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, tedavi görmüş yaşayan kanserli hastalarda

ikincil kanser riski daha çoktur. İkincil kanserlerle ilgili en önemli bilgiler, Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsünün (SEER) kayıtlarıdır. 1973'te ikincil kanser oranı %6 iken, 1998'de bu oran %15'e çıkmıştır. İkincil kanserin sebebi tedaviler olabileceği gibi, kişiye ve çevresel faktörler de bağlı olabilir.<sup>1</sup> Tedaviye bağlı kanserler ise kemoterapi ya da radyoterapi (RT)'ye bağlı olabilir. RT'ye bağlı kanserler tipik olarak genellikle RT'den 10 yıl sonra ortaya çıkar.<sup>2</sup>

## RADYASYONA BAĞLI KANSERİN MEKANİZMASI

- Supresör genlerdeki değişiklikler, oncogenlerin ekspresyonuna yol açabilir.
- Sublethal hasar ile normal genler oncogenlere dönüşebilir.
- İmmun sistemin baskılanması kanser oluşumuna katkıda bulunabilir.<sup>1</sup>

Radyasyona bağlı kanser, RT sahasının büyüklüğüne, verilen radyasyon dozuna, RT verilme yaşına, radyasyona maruz kalan dokunun duyarlılığına ve ayrıca genetik yatkınlığa bağlıdır. Tiroid, kadın memesi ve kemik iliği diğer dokulara göre radyasyona çok daha duyarlıdır.<sup>1</sup>

Radyasyona bağlı kanserler lösemi, lenfoma ve solid kanserler olmak üzere iki grupta incelenebilir.

## RADYASYONA BAĞLI LÖSEMİ

Geniş hacimlerde kemik iliği ışınlanması sonucunda RT'den genellikle 5-9 yıl sonra gelişir. Kemoterapiye (KT) bağlı lösemiden iki kat daha az görülür.<sup>3</sup> Non-hodking lenfomada (NHL)'da düşük doz, tüm vücut ışınlanması sonucunda da görülebilir. 1900'lü yılların başlarında radyoloji çalışanlarında lösemi insidansının oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Bu dönemde, çalışanların radyasyondan korunmadıkları için, tahmini olarak ortalama 100 rad/yıl kadar doz aldıkları hesaplanmıştır.

Boivin ve ark. yaptıkları çalışmalarında RT alan hastalarda ilk kanserden bir yıl ya da daha uzun sürede ortaya çıkan lösemi insidansını araştırmışlardır.<sup>4</sup> Hastaları primer kanser, yaş, cinsiyet, primer kanserden sonraki sağ kalım olarak

ayırdıktan sonra yaptıkları değerlendirmede; ikincil malignite olarak 166 kronik lenfositik lösemi (KLL), 232 diğer lösemi ortaya çıktığını görmüşler. KLL için RR= 0.7, diğer lösemiler için ise RR 1.6 olarak hesaplanmıştır. Primer tümöre göre RR en yüksek uterus, ekstremiteler ve meme olarak hesaplanmış olup sırasıyla 10.3, 2.4 ve 2.2'dir.

Çok merkezli diğer bir çalışmada ise 31.129 serviks kanserli hasta incelenmiştir. On yıllık takip sonucunda 28.940 RT alan serviks kanserli hastanın 13 tanesinde lösemi görülmüşken RT almayan grupta iki hastada lösemi ortaya çıkmıştır.<sup>5</sup>

## RADYOTERAPİYE BAĞLI SOLİD KANSERLER

RT'ye bağlı solid kanserler genellikle geniş Hodgkin lenfoma (HL) serilerinden analiz edilmiştir ve daha çok radyasyona hassas olan tiroid ve meme için rapor edilmiştir. Bunun dışında diğer organlar için de bildirilmiştir. Latent periyod 10 yıldan daha uzundur. Bununla ilgili en geniş seri 1935 ile 1994 yılları arasındaki HL hastalarının incelendiği çok merkezli çalışmadır.<sup>6</sup> Bu çalışmada ikincil olarak her iki cinsiyette mide, kadınlarda ise serviks ve meme kanseri riskinde artmış tespit edilmiştir.

## RT'YE BAĞLI MEME KANSERİ

Radyoterapiye bağlı meme kanserleri hayatta kalan (HL) hastalarda rapor edilmiştir. Bu hasta grubunda da en çok 30 yaşından önce RT alanlarda ikincil meme kanseri rapor edilmiştir.<sup>7</sup> Otuz yaşından önce RT almış olan bu hastalarda meme kanseri riski 6-7 kat artmış olarak bildirilmiştir.<sup>8,9</sup> On altı yaşından önce RT alan HL hastalarında ise 60-70 kat daha fazla meme kanseri görülebilir. Bu grupta ise meme kanserinin görülme yaşı ortalama 31.5 tur.<sup>10</sup> Travis ve ark. 1965 ile 1994 yılları arasında 30 yaşından önce RT almış 3817 HL hastasının sonuçlarını 2003'te yayınladılar.<sup>11</sup> 2005'te ise bu bilgileri güncellediler. Eğer meme dokusu 4 Gy ve daha fazla doz almışsa riskin 3.2 kat daha fazla görüldüğünün altını çizmişlerdir. Memenin 40 Gy almış olduğu hastalarda ise riskin sekiz katına çıktığını rapor etmişlerdir. Bu çalışmalarda ikincil kanser görülme riski ile RT verilme yaşı ve reproduktivite arasında ilişki bulunmamıştır.<sup>7,11</sup>

## RT'YE BAĞLI DİĞER SOLİD KANSERLER

RT'ye bağlı akciğer kanseri de hayatta kalan HL hastalarında rapor edilmiştir. 1965 ile 1994 yılları arasındaki HL hastalarının irdelendiği çalışmada akciğerlerin 5 Gy ve daha fazla radyasyona maruz kalması sonucu akciğer kanseri riskinin altı kat arttığı görülmüştür. Risk, 40 Gy ve daha yüksek dozlarda daha da artmıştır.<sup>12</sup>

RT'ye bağlı mide kanseri yine hayatta kalan HL hastalarında rapor edilmiştir. Midenin aldığı doz, RT'nin uygulanma şekline göre değişiklik göstermektedir. RT dozunun 35 Gy olduğu tedavide alan mantle ise mide dozu ortalama 4.2 Gy iken, ters Y de mide dozu yaklaşık 13 Gy olarak hesap edilmiştir.<sup>6</sup> Bu çalışmada RT verilen HL hastalarında mide kanseri ilk yıldan sonra herhangi bir zamanda ortaya çıkmış olup tahmin edilenin 1.9 katı kadar hesap edilmiştir. İkincil olarak mide kanseri riski erkeklerde daha yüksek bulunmuş. KT ve RT alan hastalarda mide kanseri riski tek başına KT ya da RT alan hastalardan daha yüksektir.<sup>13</sup>

Kleinerman ve ark., çoğu RT almış 7127 serviks kanserli hastayı ortalama 8.9 yıl takip etmişlerdir. Bu sayıdaki hastada 313 ikincil kanser ortaya çıkması beklenirken 449'unda ikincil kanser gözlemişlerdir. RT almayan grupta ikincil kanser insidansında artış olmamıştır. RT ile sekonder olarak mesane, böbrek, rektum, uterus, over ve Non-Hodgkin Lenfoma gözlenmiştir. Bu çalışmada lösemi, HL, kolon ve meme kanseri ile RT arasında ilişki bulunmamıştır.<sup>14</sup> Çok merkezli kapsamlı bir çalışmaya 182.040 serviks kanserli hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların yarıya yakını RT almış hasta olup RT alan grupta almayan gruba göre daha fazla ikincil kanser görülmüştür. Bununla birlikte RT ikincil kanser riskini dramatik olarak artırmamıştır. RT'nin ikincil kansere katkısı %5 olarak hesap edilmiştir. Bu çalışmada RT verilme yaşı 30< ve >50 ise anlamlı bulunmuştur.<sup>15</sup>

Radyoterapiye bağlı diğer bir malignite ise sarkomdur. Sarkom riski 5 Gy'in üzerindeki dozlarda artmaktadır.<sup>16</sup> Bu araştırma için herhangi bir kanser tanısı almış 14.372 çocuk hasta alınmış ve bu hastalarda normalin dokuz katı sarkom geliştiği gözlenmiştir. Sarkomun ortalama görülme zamanı-

nın 11 yıl olduğu belirlenmiştir.<sup>17</sup> Elli yıl sonra kümülatif risk %13.1 olmaktadır.<sup>18</sup>

RT'ye bağlı bir diğer kanser tiroid kanseridir. Geçmişte tinea kapitis, tonsil veya timus büyümesi gibi kanser dışı sebeplerden dolayı radyasyona maruz kalan 58.000 çocuk incelenmiş ve bunlarda ortalama beş yıl sonra 700 tiroid kanseri görülmüştür. Her bir gray başına rölatif risk artışı 7.7 olarak hesap edilmiştir. Kız çocuklarında risk daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Ancak kız çocuklarındaki bu yüksek risk istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.07). Yirmi yaşından sonra RT alanlarda tiroid kanseri riski daha düşüktür.<sup>19</sup>

## YENİ RT MODALİTELERİ VE SEKONDER KANSER

Yeni RT modalitesi olarak bilinen üç boyutlu RT ve IMRT ile literatürde bir çalışma vardır.<sup>20</sup> Bu çalışmada 121 IMRT ile tedavi edilmiş meme kanserli hasta ve 124 konvansiyonel RT ile tedavi edilmiş hasta karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada RT'nin median dozu 50 Gy'dir. Her iki grupta da sekonder kanser açısından fark olmadığı rapor edilmiştir. Ancak bu çalışma, takip süresinin kısa olması yönüyle eleştiriye açıktır.

## GELECEK

■ RT ile radyoduyarlayıcı ajanların ve diğer KT ajanlarının kombine kullanımı ve bunlara bağlı solid kanserler ve

■ Yeni RT yöntemleri (3D, IMRT) sonucu ortaya çıkacak sekonder kanserler araştırma konuları olacaktır.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Sekonder kanserler her zaman tedaviye bağlı değildir. Tütün ve alkol, beslenme, immunité, hormonal durum, çevresel faktörler ve genetik yatkınlığa bağlıdır.<sup>1</sup>

Kanser indüksiyonu stokastik bir etkidir. Bu nedenle, absolut indüksiyon birey için önceden belirlenemez; sadece ışınlanmış popülasyonda artmış kanser sayısı olarak belirtilebilir. Bireysel seviyede sadece artan doz ile artmış risk söz konusudur. Diğer sebeplere bağlı olarak oluşan kanserler, toplum-

da yüksek insidansdadır. Radyojenik kanserlerin ise insidansı düşüktür. Bu nedenle, ölçülebilir bir artışı gösterebilmek için ışınlanmış bireylerin geniş popülasyonuna gerek vardır. Radyasyon etkisinde oluşan kanserlerin diğer sebeplere bağlı oluşan kanserlerden ayırt ettirici bir özelliği olmadığından, herhangi bir bireyde oluşmuş kanserin kesin neden-etki ilişkisini göstermek mümkün değildir.

RT verilmiş testis tümörlü ve lenfomalı hastalarda yapılan çalışmalar eskidir ve bu çalışmalarda verilen RT dozları günümüzde verilen RT dozlarına göre yüksektir. Bu sebeple, bu grup hastalarda RT'ye bağlı ikincil kanser insidansını daha düşük beklemek yanlış olmaz.

Göreceli olarak diğer karsinojenler ile karşılaştırıldığında radyasyon zayıf karsinojendir.

## KAYNAKLAR

1. Travis LB. Controversies: therapy-associated solid tumors. *Acta Oncol* 2002;41(4):323-33.
2. Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo S, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987. *Radiat Res* 1994;137(2 Suppl):S17-67.
3. Van Leeuwen FE, Travis LB. Second cancers. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p.2575-602.
4. Boivin JF, Hutchison GB, Evans FB, Abou-Daoud KT, Junod B. Leukemia after radiotherapy for first primary cancers of various anatomic sites. *Am J Epidemiol*. 1986;123(6):993-1003.
5. Boice JD, Hutchison GB. Leukemia in women following radiotherapy for cervical cancer: ten-year follow-up of an international study. *J Natl Cancer Inst* 1980;65(1):115-29.
6. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 2002;20(16):3484-94.
7. Travis LB, Hill D, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(19):1428-37.
8. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(1):25-31.
9. Travis LB, Curtis RE, Boice JD Jr. Late effects of treatment for childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996;335(5):352-3.
10. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996;334(12):745-51.
11. Travis LB, Hill DA, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA* 2003;290(4):465-75.
12. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, Clarke EA, Andersson M, Glimelius B, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(3):182-92.
13. Swerdlow AJ, Barber JA, Hudson GV, Cunningham D, Gupta RK, Hancock BW, et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J Clin Oncol* 2000;18(3):498-509.
14. Kleinerman RA, Curtis RE, Boice JD Jr, Flannery JT, Fraumeni JF Jr. Second cancers following radiotherapy for cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1982;69(5):1027-33.
15. Boice JD Jr, Day NE, Andersen A, Brinton LA, Brown R, Choi NW, et al. Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. *J Natl Cancer Inst* 1985;74(5):955-75.
16. Wong FL, Boice JD Jr, Abramson DH, Tarone RE, Kleinerman RA, Stovall M, et al. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *JAMA* 1997;278(15):1262-7.
17. Henderson TO, Whitton J, Stovall M, Mertens AC, Mitby P, Friedman D, et al. Secondary sarcomas in childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(4):300-8.
18. Kleinerman RA, Tucker MA, Abramson DH, Seddon JM, Tarone RE, Fraumeni JF Jr. Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(1):24-31.
19. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995;141(3):259-77.
20. McDonald MW, Godette KD, Butker EK, Davis LW, Johnstone PA. Long-term outcomes of IMRT for breast cancer: a single-institution cohort analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(4):1031-40.