

Bölüm 14

KLL SEYRİNDE İKİNCİ PRİMER KANSER GELİŞİMİ

Aysun ŞENTÜRK YIKILMAZ¹

GİRİŞ

Kronik lenfositik lösemi (KLL) kanda, kemik iliğinde ve lenfoid dokularda monoklonal lenfositöz ile karakterize bir hematolojik malignitedir. KLL batı toplumlarında sık görülen hematolojik malignitelerdendir ve bu hastaların büyük kısmında mevcut tedavi protokolleri ile kür elde edilmesi beklenmemektedir. Yeni nesil ajanlara ve prognostik sınıflamalara göre tedavi uygulanmasına rağmen, KLL seyrinde enfeksiyonlar, ikincil primer kanserler, otoimmün hastalıklar daha sık olmakla birlikte; amiloid birikimi, patolojik fraktürler, tromboembolik olaylar, santral sinir sistemi ve böbrek tutulumunu içeren komplikasyonlar yaşam kalitesini ve sağ kalımı etkilemektedir. Bu komplikasyonlar hastalığın patogenezinde yer alan; hipogamaglobulinemi, T hücre yetmezliği, ve bozulmuş immün fonksiyon ile ilişkili olabilmektedir. KLL hastalarında ikincil kanser gelişiminde; 2-5 kat yaşa göre uyarlanmış risk artışı vardır. İkincil kanser gelişimi olan hastaların toplam sağkalım sürelerinin olmayan hastalara göre daha kısa olması önemlidir. KLL hastalarının göreceli olarak uzun yaşam beklentisi olması, ileri yaşta hasta grubunun yoğunlukta olduğu ve ikincil kanser gelişimine yol açabilecek sitotoksik ajanların tedavi için kullanıldığı dikkate alınmalıdır. Özellikle pürin analogları ve alkile edici ajanların uzun yıllar birinci basamak tedavi ajanı olarak tercih edildiği bu hasta grubunda; bu ajanların ikincil kanser gelişimi üzerindeki etkisi unutulmamalıdır. Fludarabin bazlı protokollerle tedavi edilmiş olan KLL olgularında %3,5 ve %5 sıklığında myelodisplastik sendrom ve akut myeloid lösemi gelişim sıklığı olduğu bildirilmiştir (1, 2). Bir çok çalışmada KLL olgularında akciğer, meme, kolon, baş-boyun, böbrek, mesane, prostat, tiroid, melanom-nonmelanom cilt kanserlerinin gelişiminde artış olduğu bildirilmiştir. Cildin skuamöz ve bazal

¹ Dr. Aysun Şentürk Yıkılmaz, Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, K.Maraş/ Türkiye

leri, KLL seyrinde en sık görülen kanserdir. Bazal hücreli kanser, skuamöz hücreli karsinom, kutanöz melanom, ve Merkel hücreli karsinom en sık karşılaşılan cilt kanserleridir. Özellikle 60 yaş üzeri KLL olgularında ikincil primer malignite eğilimi artmıştır ve bazı tümörlerin daha agresif seyredebileceği unutulmamalıdır. 2013 yılında SEER programından elde edilen verilerin kullanıldığı popülasyon bazlı çalışmada, KLL olan olgularda ve olmayan olgularda yaş, cinsiyet ve hastalı evresine göre düzenlenme yapıldığında, meme, kolorektal, prostat, ve akciğer kanserinin toplam sağkalımlarının daha kısa, malignite nedenli ölümlerin daha sık olduğu tespit edilmiştir (18). Bundan dolayı KLL tanılı olgularda malignite taraması ve sonrasında teşhis edilen malignitenin daha agresif seyredebileceği akılda tutulmalıdır. Henüz KLL olgularının izleminde rutinde ikinci primer malignite taraması ile ilgili standart yaklaşımlar yoktur. Tüm bu veriler doğrultusunda; KLL olgularında; kadınlarda yıllık meme kanseri için mammografi, serviks kanseri taraması için pap smear testi, erkeklerde de prostat kanseri taraması ve her 5 yılda bir kolonoskopi ile tarama önerilebilir.

Referans

1. Chavez JC, Dalia S, Sandoval-Sus J, Kharfan-Dabaja MA, Al- Ali N, Komrokji R, et al. Second myeloid malignancies in a large cohort of patients with chronic lymphocytic leukemia: a single institution experience. *Clin Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2015;15(Suppl):S14e8
2. Benjamini O, Jain P, Trinh L, Qiao W, Strom SS, Lerner S, et al. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia who received frontline fludarabine, cyclophosphamide and rituximab therapy: distribution and clinical outcomes. *Leukemia Lymphoma* 2015;56:1643e50.
3. Girschik J, Fritsch L, Threlfall T, et al: Deaths from non-melanoma skin cancer in Western Australia. *Cancer Causes Control* 19:879-885, 2008
4. Hartley BE, Searle AE, Breach NM, et al: Aggressive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *J Laryngol Otol* 110:694-695, 1996
5. Brewer JD, Shanafelt TD, Otle CC, et al: Chronic lymphocytic leukemia decreases survival of patients with malignant melanoma and merkel cell carcinoma in a SEER population-based study. *J Clin Oncol* 30:843-849, 2012
6. Eichhorst BF, Bahlo J, Maurer C, et al. Favorable toxicity profile and long term outcome of elderly, but physically fit CLL patients (pts) receiving first line bendamustine and rituximab (BR) frontline chemoimmunotherapy in comparison to fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) in advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): update analysis of an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study). *Blood* 2016; 128, abstract 4382
7. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016; 127:303-9
8. Tambaro FP, Garcia-Manero G, O'Brien SM, Faderl SH, Ferrajoli A, Burger JA, Pierce S, Wang X, Do KA, Kantarjian HM, Keating MJ, Wierda WG. Outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia and acute leukemia or myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2016 Feb;30(2):325-30. doi: 10.1038/leu.2015.227
9. Travis LB, Curtis RE, Hankey BF, Fraumeni JF Jr. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Natl Cancer Inst*. 1992 Sep 16;84(18):1422-7.

10. Hisada M, Biggar RJ, Greene MH, Fraumeni JF Jr, Travis LB. Solid tumors after chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2001 Sep 15; 98(6):1979-81
11. McKenna DB, Stockton D, Brewster DH, Doherty VR. Evidence for an association between cutaneous malignant melanoma and lymphoid malignancy: a population-based retrospective cohort study in Scotland. *Br J Cancer*. 2003 Jan 13; 88(1):74-8
12. Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms among 53 159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958-1996: a search for common mechanisms. *Br J Cancer*. 2001 Sep 28; 85(7):997-1005
13. Mayne ST, Morse DE, Winn DM. Cancers of the oral cavity and pharynx *Cancer Epidemiology and Prevention* Schottenfeld D, Fraumeni Jr JF (eds), 2006; 674-696. Oxford University Press: New York
14. Richardson DB, Terschüren C, Pohlabeln H, Jöckel KH, Hoffmann W. Temporal patterns of association between cigarette smoking and leukemia risk. *Cancer Causes Control*. 2008 Feb; 19(1):43-50.
15. Schöllkopf C, Rosendahl D, Rostgaard K, Pipper C, Hjalgrim H. Risk of second cancer after chronic lymphocytic leukemia. *Int J Cancer*. 2007 Jul 1; 121(1):151-6
16. Molica S. Second neoplasms in chronic lymphocytic leukemia: incidence and pathogenesis with emphasis on the role of different therapies. *Leuk Lymphoma*. 2005 Jan; 46(1):49-54
17. Weir EG, Epstein JI. Incidental small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia in pelvic lymph nodes excised at radical prostatectomy. *Arch Pathol Lab Med*. 2003 May; 127(5):567-72.
18. Solomon BM, Rabe KG, Slager SL, Brewer JD, Cerhan JR, Shanafelt TD. Overall and cancer-specific survival of patients with breast, colon, kidney, and lung cancers with and without chronic lymphocytic leukemia: a SEER population-based study. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 1; 31(7):930-7. doi: 10.1200/JCO.2012.43.4449. Epub 2013 Jan 22.