

Çocukluk çağı kanser sağ kalanlarında ikincil kanserler

Second malignant tumors in childhood cancer survivors

Rejin Kebudi, Gül Nihal Özdemir*

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Özet

Çocukluk çağı kanserleri sağkalım oranlarının artması ile dikkatler, tedaviye bağlı geç yan etkiler üzerinde yoğunlaşmaya başlamıştır. Kanser tedavisinin en önemli komplikasyonlarından biri de ikincil kanserlerdir. Çocukluk çağına kanser geçiren olgularda ikincil malignitelerin riski 2-3 kat daha fazladır ve 20. yılda %3,2 olarak bildirilmiştir. Bu yazıda kanserden kurtulmuş çocuk hastalarda ikincil kanser oluşumundaki risk etmenleri, kanser tipine ve tedavi şekline göre farklılıkları ile hastaların takibindeki özellikler irdelenmiştir. (*Türk Ped Arş 2011; 46: 270-4*)

Anahtar sözcükler: Çocuk kanserleri, geç yan etki, ikincil kanserler

Summary

The growing incidence of individuals surviving childhood cancer has increased the awareness of adverse long-term sequelae. One of the most unpleasant complications after cancer therapy is development of second malignant neoplasms. The risk of second malignancies is 2-3 times higher childhood cancer survivors and 20 year cumulative risk of secondary malignancies was reported as 3.2%. In this paper, the risk factors, differences according to cancer and therapy type and management strategies for secondary neoplasms in childhood cancer survivors were reviewed. (*Turk Arch Ped 2011; 46: 270-4*)

Key words: Childhood cancers, late effects, secondary malignancy

Giriş

Kanser tedavisindeki gelişmeler ile çok disiplinli tedavi yaklaşımları son 30 yılda önemli aşamalar kaydetmiştir. Çocukluk çağı kanserlerinde sağkalım oranları, günümüzde %70-80 düzeylerine kadar ulaşmıştır (1). Bazı kanser türlerinde ve özellikle erken evre tümörlerde ise kanserden sağkalım oranı çok daha artarak %90 düzeyine yükselmiştir. Ancak sağkalım oranının artması ile dikkatler tedaviye bağlı erken ve/veya özellikle geç yan etkiler üzerinde yoğunlaşmaya başlamıştır (1,2). İkincil kanserler, kanser tedavisinin nadir ancak önemli bir geç yan etkisidir. Kanserden sağkalanlarda en önemli ölüm nedeni ikincil kanserlerdir (3,4). Kanserden sağkalan çocukların ikincil kanser riski, sağlıklı çocuklarda kanser gelişmesi riskine göre 2-3 kat fazladır (5).

İkincil kanserin sıklığı ve tipi, ilk tanı ile uygulanan tedavi ve genetik etmenlere bağlı olarak değişebilmektedir. Bu nedenle kanser tedavisinden sağkalan çocukların takibinde, hastaların

birincil tümörlerini, aldıkları kemoterapötik ilaçların özelliklerini ve birikim (kümülatif) dozlarını, radyasyon tedavisinin doz ve etki bölgesini bilmek önemlidir. Özellikle alkilleyiciler ve topoizomeraz enzim engelleyicileri ile kemoterapi sonrasında gelişen hematolojik ikincil kanserler genellikle tedaviden sonraki ilk 2-5 yıl içinde görülürken, solid tümörler daha geç dönemde ortaya çıkmaktadır.

Bu yazıda kanserden sağkalan çocuk hastaların ikincil kanser gelişimindeki risk etmenleri, kanser tipine ve tedavi şekline göre farklılıkları ile hastaların takibindeki özellikleri dikkate alınarak irdelenmiştir.

Etiyoloji

İkincil kanser sıklığı ve tipi; birincil kanserin tanısı, uygulanan tedavi ve tedavi sonrası geçen süre ile genetik etmenlerden etkilenmektedir.

Robison ve ark. (6) yaptığı, 1970-1986 yılları arasında tedavi gören ve en az beş yıldan uzun süredir sağkalmış

14193 çocuğu kapsayan çocukluk çağı kanser sağkalm çalışmasında, 20 yıllık ikincil kanser riski %3,2 olarak bildirilmiştir. Kanser sağkalanlarında ikincil kanser riski normal topluma göre altı kat fazla bulunmuştur. İlk tanıya göre yirminci yılda ikincil kanser gelişmesi riski ise farklılıklar göstermektedir (6) (Tablo 1).

İkincil kanser riskleri yönünden incelendiğinde, normal topluma göre; kemik kanseri riski 19 kat, meme kanseri riski 16 kat, merkezi sinir sistemi kanserleri 10 kat, tiroid kanseri riski ise 10 kat yüksektir. Ayrıca hastanın cinsiyetinin kız olması, küçük yaşta tedavi görmesi, kemoterapisinde "alkile edici" ilaçların kullanılması, ilk tanının Hodgkin lenfoma veya yumuşak doku kanserlerinden biri olması ikincil kanserler riskini artıran etmenler arasında sayılmıştır (6). Belli kanser tiplerinde bazı ikincil kanserlerin daha sık görüldüğü bilinmektedir (7) (Tablo 2). Bunun birincil hastalığın özelliğinden çok uygulanan tedavilerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tablo 1. Hastaların birincil tanılarına göre ikincil kanser riski

İlk tanı	İkincil kanser gelişmesi riski (%)
Hodgkin hastalığı	7,6
Yumuşak doku sarkomları	4,0
Kemik sarkomları	3,3
Merkezi sinir sistemi tümörleri	2,1
Nöroblastom	1,9
Non-Hodgkin lenfoma	1,9
Lösemiler	2,1
Böbrek tümörleri	1,6

Tablo 2. Hastaların birincil tanılarına göre ikincil kanser tipleri

İlk tanı	İkincil kanser
Lösemi	MDS*, lösemi, cilt kanseri, meninjiyom, beyin tümörü
Beyin tümörü	Beyin tümörü, meninjiyom, cilt kanseri, MDS, lösemi
Hodgkin lenfoma	Tiroid kanseri, meme kanseri, akciğer kanseri, üst sindirim sistemi kanseri, sarkom, cilt kanseri, kolon kanseri, genitoüriner kanser, MDS, lösemi
Nöroblastom	Cilt kanseri, sarkom, meme kanseri, tiroid kanseri, MDS, lösemi
Wilm's tümörü	Kolon kanseri, cilt kanseri, sarkom, meme, tiroid, akciğer kanseri
Sarkom	MDS, lösemi, cilt, kemik kanseri

MDS*: Miyelodisplastik sendrom

İkincil kanserler açısından radyoterapinin (RT) tedaviye eklenmesi riski arttırmaktadır. Radyasyonun uygulandığı yaş, radyasyon dozu ve RT sonrası geçen süre önemlidir. Çocukluk çağında RT gören Hodgkin lenfomalı hastalarda meme kanseri ve akciğer kanseri, kraniyal koruma veya tedavi alan lösemili hastalarda beyin tümörleri, retinoblastomlu hastalarda osteosarkom görülme riskinin arttığı birçok çalışmada bildirilmiştir (7-9).

Yurdumuzda da kanser tedavisi sonrası sağkalan çocuklardaki ikincil kanser sıklığına yönelik Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ve İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü tarafından olmak üzere benzer yönde iki farklı çalışma yapılmıştır. Çağlar ve ark. (10) çalışmasında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından 1971-2000 yılları arasında kanser nedeni ile tedavi uygulanan üç yıl ve üzeri sağkalan 1511 çocuğun 26'sında (%1,7) ikincil kanser geliştiği görülmüştür. Tarafımızca yapılan çalışmada ise, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Çocuk Hematoloji-Onkoloji BD'nda 1989-2005 yılları arasında tedavi gören ve tedavi sonrası üç yıl yaşayan 1300 çocuk hastadan sekizinde (%0,6) ikincil kanser saptanmıştır (11), 2011 yılında yapılan değerlendirmede ise 19 hastada 18 ikincil kanser tespit edilmiştir (Kebudi R ile kişisel görüş). Takip süresi uzadıkça bu oranlarda artış görülebilir.

Kolaylaştırıcı etmenler

Birçok çalışmada ikincil kanser riskinin Li-Fraumeni sendromu, kalıtsal retinoblastom, genetik nedenli Wilms tümörü, nörofibromatoz (NF-1) (Von Recklinghausen), kseroderma pigmentozum, Klinefelter hastalığı, immün yetersizlik sendromlarında arttığı bildirilmektedir (12-15). Özellikle bu hastalarda kemoterapötik ve radyasyonun geç etkileri daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Nörofibromatoz tip 1 ve optik gliyomlu 58 hasta değerlendirildiğinde, radyoterapi alan 18 hastanın dokuzunda 12 ikincil malin neoplazm (İMN), RT almayan 40 hastanın ise sekizinde dokuz İMN saptanmıştır. Radyoterapi alanlarda İMN göreceli riski 3,04 bulunmuş ve RT çok gerekmedikçe kullanılmamalı sonucuna varılmıştır (15).

Genetik yatkınlık sonucu gelişen ikincil kanserler:

- Kalıtsal retinoblastoma
- Li Fraumeni sendromu
- Antikanser ilaçların metabolik aktivasyon/detoksifikasyonundan sorumlu enzimlerde görülen bazı genetik poliforfizm türleri
 - NADPH: Kinon-oksidoredüktaz- NQO1 poliforfizmi sonucu t-MDS ve akut miyeloid lösemi (AML) gelişmesi riski çoğalmaktadır.
 - CYP3A4-W genotipinde DNA hasarını artıran maddeler artmaktadır.
 - Glütatyon-S transferaz (GST) M1 T1 üzerinde çalışmalar devam etmektedir (16-18).

Çocukluk kanseri sağkalanlarında, sigara özellikle Hodgkin hastalığı ve akciğer kanseri için riski arttıran bir dış etkidir (19). Alkol ise ağız, özofagus ve karaciğer kanseri gelişiminde rol almaktadır (20). Yanlış beslenme alışkanlıkları ve hormonal etmenlerin de kolon, meme, over, uterus ve prostat kanseri ile ilişkisi ortaya konmuştur. O nedenle çocuk ve ergenlerin tedavi sonrası ve sonrasında beslenme alışkanlıklarına önem verilmelidir.

En sık görülen ikincil kanserler

Kanser tedavisi görmüş çocuk hastalarda en sık saptanan ikincil kanserler, meme kanseri, kemik sarkomları, tiroid kanseri, tedaviye bağlı MDS ve AML olarak sıralanabilir (21-23).

Meme kanseri

Kanserden sağ kalan çocuklarda en sık ikincil solid tümör meme kanseridir. Radyoterapi sonrası meme kanserinin sıklığı çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Çocukluk çağına Hodgkin lenfoma tanısı ile radyoterapi gören kızlarda yapılan bir çalışmada meme kanseri sıklığı 30 yılda %17 (24), başka bir çalışmada ise 40 yaşta %14 ve 45 yaşta %20 olarak bildirilmiştir (25). Radyasyon tedavisi görülen yaş 21 yaştan önce ise, riskin arttığını bildiren çalışmalar olduğu gibi, radyoterapinin ergenlik öncesi döneminde veya ergenlik döneminde uygulanması arasında risk yönünden fark saptanmadığını belirten çalışmalar da vardır. Genelde radyoterapiden sekiz yıl sonra riskin arttığı ve bu hastaların çoğunun 40 yaştan önce tanı aldığı, erken tanının sağkalan üzerinde anlamlı etkisi olduğu vurgulanmaktadır (25-28). Göğüs bölgesine RT almış erkeklerde ise artmış meme kanseri riski gösterilmemiştir.

Akciğer kanseri

Çocukluk çağına akciğere RT alan hastalarda akciğer kanseri riski normal toplumdaki fazladır. Radyoterapi dozu ile risk artmaktadır (29). Sigara içmenin bu riski artırdığı bildirilmektedir (19). Çocukluk çağı Hodgkin hastalığı nedeniyle RT gören hastalarda akciğer kanseri ikincil kanserler içinde sıklık bakımından meme kanserinden hemen sonra gelmektedir. Radyoterapi sonrası 20-24 yıl içinde asbestosla ilişkisiz olarak plevral mezotelyoma sıklığı artmaktadır.

Tiroid kanseri

Tiroid dokusu radyasyona karşı çok hassastır. Çernobil nükleer kazası sonrasında o bölgede radyasyona maruz kalan çocuklarda, çocukluk çağına çok seyrek olan tiroid kanser riski artmıştır (30). Hodgkin hastalığı, akut lenfoblastik lösemi,

beyin tümörü nedeniyle baş-boyun bölgesine ışınlama sırasında veya tüm vücut ışınlanması sırasında tiroid dokusunun yansıyan ışın alması sonucu tiroid kanserleri görülebilmektedir (31-34). Küçük yaşta ışın alan çocuklarda risk daha fazladır. Fransa ve İngiltere'de 1942-1985 yılları arasında RT alan 4076 çocuktan, üç yıldan uzun süre sağkalanlarda tiroid kanseri riskinin dozla arttığı bildirilmiştir. Tiroid dokusuna 0,5 Gy alanlarda risk 35 kat, 3,6 Gy alanlarda 73 kat artmış olarak bildirilmiştir (34). Robison ve ark. (6) çalışmasında 1791 Hodgkin hastalığı sağkalanında tiroid kanser riskinin 18 kat arttığı saptanmış, 20-29 Gy radyasyon dozuna kadar doğrusal doz-yanıt ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Akut lenfoblastik lösemi nedeniyle kraniyospinal RT alanlarda da tiroid kanser sıklığının arttığı görülmüştür (32). Radyoterapiye bağlı gelişen ikincil tiroid kanserler genelde papiller tiptir ve iyi seyredir.

Kemik tümörü

Tucker ve ark. (35), 9170 kanser sağkalanında ikincil kanser olarak kemik tümörü sıklığını genel toplumdaki 13,3 kat fazla bulmuşlardır. Yirmi yıllık birikimsel risk ise %2,8+0,7 olarak bildirilmiştir (35). İkincil kanser olarak kemik tümörlerinin gelişmesi riski; özellikle kalıtsal retinoblastom, Ewing sarkomu ve yumuşak doku sarkomunda yüksektir. Radyoterapi ve alkile edici ajanların kullanımı bu riski çoğaltmaktadır (36). Radyoterapi görenlerde bu riskin 2,7 kat arttığı bildirilmiştir (35). Uygulanan radyoterapi dozunun 60 Gy ve üzeri düzeylerde olması durumunda ise risk yaklaşık 40 kez daha fazla olmaktadır. Alkile edici ilaçların birikim dozlarına bağlı olarak riski 4,4 kat artırdığı gösterilmiştir (35).

İngiltere'de Çocukluk Çağı Ulusal Kayıtlarına (National Registry of Childhood Tumors in Britain) göre 1940-1983 yılları arasında çocukluk çağı kanseri nedeniyle tedavi gören ve üç yıldan fazla sağkalan 13 175 hastada, birikimsel kemik tümörü riski 20 yılda %0,9 olarak saptanmıştır. Bu oranların kalıtsal retinoblastom, Ewing sarkomu ve diğer malin tümörler için sırasıyla; %7,2, %5,4 ve %2,4 olarak değiştiği görülmüştür. İkincil kanserlerin hem birikim radyasyon dozu ($p<0,001$) ve hem de alkile edici kemoterapi ilaçlarının birikim dozu ($p=0,04$) ile yakın doğrusal bir ilişkisi gösterilmiştir (36). Fransa ve İngiltere'de (1942-1986) üç yıl sağkalan 4400 hastada yapılan bir çalışmada osteosarkom riskinin radyasyon ile arttığı bildirilmiştir (37).

Tablo 3. Bhatia ve arkadaşlarının çalışmasına göre ESFT tedavisi sonrası ikincil kanser riski (32)

Kemoterapi protokolü	Kullanılan ilaçlar	Doz (toplam doz)	Beş yıllık birikimsel sıklık (%)
Standart kemoterapi (VAdCA)	Doksorubisin Vinkristin Siklofosamid Daktinomisin	75 mg/m ² (toplam 375 mg/m ²) 2 mg/m ² 1,2 g/m ² (toplam 9,6 g/m ²) 1,25 mg/m ²	0,4
DeneySEL tedavi (Dönüşümlü olarak; VAdCA/IE)	Doksorubisin Vinkristin Siklofosamid Daktinomisin İfosamid Etoposid	75 mg/m ² (toplam 375 mg/m ²) 2 mg/m ² 1,2 g/m ² (toplam 9,6 g/m ²) 1,25 mg/m ² 90 g/m ² (toplam 90 g/m ²) 100 mg/m ²	0,9
Yüksek doz kemoterapi	İfosamid Siklofosamid Doksorubisin	(toplam 140 g/m ²) (toplam 17,6 g/m ²) (toplam 450 mg/m ²)	11

Miyelodisplastik sendrom ve akut miyeloid lösemi riski

Alkilleyici ilaçlar ve topoizomeraz enzim engelleyicileri (etoposid gibi) tedavi ile ilişkili MDS (t-MDS) ve AML gelişmesi riskini arttırabilirler. Alkilleyici ajanlara bağlı ikincil kanser genellikle 5-10 yıl süren bir bekleme döneminin ardından gelişmektedir. Alkilleyici ilaçların yol açtığı ikincil kanser gelişiminin sitogenetik temelinde, 5 ve 7 nolu kromozomlarda neden olduğu hasarlar rol oynamaktadır. Topoizomeraz II enzim engelleyicileri sonrası ortaya çıkan ikincil kanserlerde ise 11q23 mutasyonu sorumlu tutulmaktadır.

Bhatia ve ark. (38) 1988-1992 arasında yürüttükleri Çocuk Onkoloji Grubu çalışmasında, kemiğin Ewing sarkom ailesi tümör (ESFT) tedavisi sonrası beş yıl içinde 578 hastadan 11'inde t-MDS ve AML geliştiği ve birikimsel sıklığının %2 olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada tercih edilen kemoterapi protokolündeki, kemoterapi ilaçlarının, özellikle alkile edici ilaçların (siklofosfamid, ifosyamid) toplam dozlarına göre ikincil kanser birikimsel sıklığının 16 kata kadar arttığı görülmüştür (Tablo 3) (38).

Bacci ve ark. (39) 1972-1999 arası dönemde izlenen metastaz olmayan Ewing sarkom nedeni ile tedavi gören uzun dönem yaşayan 597 hasta üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda, ek kemoterapi alan çocuk veya ergen yaş grubundaki hastalarda ikincil kanser gelişmesi riski, yalnızca RT alanlara göre daha yüksek bulunmuştur.

Büyüme hormonu ve ikincil kanser riski

Ergun-Longmire ve ark. (40) tarafından 14 108 kanser sağkalan çocuk üzerinde yapılan araştırmada, 361 çocuk büyüme hormonu tedavisi almıştı. Bu hastalarda birincil kanserlerinde nüks riski artmamış olmakla birlikte, bunlardan 20'sinde ikincil kanser geliştiği saptanmıştır. Büyüme hormonu alan hastalarda ikincil kanser gelişme riski, almayanlara göre 2,15 kez yüksek ($p<0,002$) bulunmuştur. İkincil kanser gelişen 20 hasta arasında büyüme hormonu tedavisi sonrası en sık tümörün dokuz hastada saptanan meninjiyom olduğu belirtilmiştir. Bu hastalarda izlem süresi uzadıkça, büyüme hormonu kullananlarda, kullanmayanlara göre artmış olarak saptanan ikincil kanser gelişme riskinin azalabileceği, uzun izlemin gerekliliği vurgulanmıştır.

Kanser tedavisinden sağkalan çocuk hastalarda ikincil kanser gelişme riski yönünden izlem

Kanser tedavisi alan hastalarda ikincil kanser riski nedeni ile bu hastaların düzenli izlenmesi gereklidir. Hematolojik ikincil kanserler ilk beş yılda en fazladır. Ancak, AML riskindeki artış özellikle topoizomeraz II enzim engelleyicileri (epipodofilotoksin, antrasiklin) ile tedavi görmüş hastalar için 10 yıl süreyle, kemoterapisinde alkilleyicilerin kullanıldığı hastalarda ise 15 yıl boyunca devam etmektedir. Bu nedenle birincil kanser tedavisi sonrası sağkalmış çocuklar, en az 15 yıl süreyle her yıl tam kan sayımı ve periferik yayma kontrolleri yapılarak AML gelişmesi riskine karşı dikkatle izlenmelidirler.

Radyasyon sonucu ikincil kanser gelişimi riskine karşı, hastalar genellikle yıllık fizik muayenede yapılan deri ve yumuşak doku değerlendirmesine ek olarak gerektiğinde radyolojik incelemeler ve taramalarla kontrolden geçirilmelidirler.

Meme kanseri riski, manto RT (mediyasten>30 Gy), tüm akciğer RT, spinal RT ve tüm vücut ışınlanması sonrası artmaktadır. Hastalar, puberteden 25 yaşa kadar kişisel aylık meme muayenesi ile izlem konusunda eğitilmelidir. Manto RT alan 25 yaşından büyük hastalar ve RT'den sonra sekiz yıl geçenler, altı ayda bir klinik meme muayenesi ve yıllık mamografi kontrolü yapılarak izlenmelidir (41).

Kolorektal kanser riski, tüm vücut ışınlanması alanlar, karın, pelvis ve spinal bölgeye 25 Gy ve üzeri dozda radyasyon dozu uygulananlarda yükselmektedir. Kolorektal kanser riskindeki artış, özellikle yaşı 35 ve üstü olanlarda veya RT uygulandıktan 15 yıl sonra başlamaktadır. Bu dönem boyunca tüm hastaların, 10 yılda bir kolonoskopi, beş yılda bir çift kontrastlı baryumlu grafi veya yılda bir dışkıda gizli kan testi ve beş yılda bir sigmoidoskopi kontrolü gerekmektedir.

Kronik hepatit sonucu siroz veya hepatoselüler karsinom gelişebildiğinden yıllık alfa fetoprotein düzeyi ölçümü ve ultrasonografi kontrolü ile izlem yapılmalıdır.

Bazı hastalıkların tedavisi için 1970 öncesi yıllarda "ortavoltaj" RT uygulananlar, ek aşırı güneş ışınlarına maruz kalanlar ve solaryumlarda ultraviyole ışın etkisinde kalanlarda deri kanseri (bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, melanom) riski artmaktadır.

Kraniyal RT ise uygulanan doz ve yaşa bağlı olarak ikincil merkezi sinir sistemi tümörlerinin etiolojisinde rol almaktadır.

Sonuç olarak kanser tedavisi gören çocuklarda tedavi planlanırken, geç yan etkiler düşünülerek, etkin olan ancak yan etkileri daha düşük olan protokol seçimleri yapılmalı, bu hastalar, hayat boyu ikincil kanserler de düşünülerek geç yan etkiler yönünden izlenmelidir.

Kaynaklar

1. Oeffinger KC, Robison LL. Childhood cancer survivors, late effects, and a new model for understanding survivorship. JAMA 2007; 297: 2762-4.
2. Varan A, Kebudi R. Secondary malignant neoplasms after childhood cancer. Pediatr Hematol Oncol 2011; 28: 345-53.
3. MacArthur AC, Spinelli JJ, Rogers PC, Goddard KJ, Phillips N, McBride ML. Risk of a second malignant neoplasm among 5-year survivors of cancer in childhood and adolescence in British Columbia, Canada. Pediatr Blood Cancer 2007; 48: 453-9.
4. Lawless SCW, Verma P, Green DM, Mahoney MC. Mortality experiences among 15+ year survivors of childhood and adolescent cancers. Pediatr Blood Cancer 2007; 48: 333-8.
5. Olsen JH, Moller T, Anderson H, et al. Lifelong cancer incidence in 47 697 patients treated for childhood cancer in the Nordic countries. J Natl Cancer Inst 2009; 101: 806-13.
6. Robison LL, Gren DM, Hudson M, et al. Long term outcomes of adult survivors of childhood cancer. Cancer 2005; 104(Suppl): 2557-64.
7. Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG. Oncology of infancy and childhood. 1st ed. Philadelphia: Elsevier, 2009: 1255-89.
8. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. J Clin Oncol 2009; 27: 2356-62.
9. Cardous-Ubbink MC, Heinen RC, Bakker PJ, et al. Risk of second malignancies in long-term survivors of childhood cancer. Eur J Cancer 2007; 43: 351-62.

10. Çağlar K, Varan A, Akyüz C, et al. Second neoplasms in pediatric patients treated for cancer: a center's 30- year experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28: 374-8.
11. Kebudi R, Ayan İ, Görgün Ö, et al. Second malignant tumors in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 553.
12. Malkin D, Li FP, Strong LC, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990; 250: 1233-8.
13. Lavin MF, Shiloh Y. The genetic defect in ataxia-telangiectasia. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 177-202.
14. Mocellin S, Verdi D, Nitti D. DNA repair gene polymorphisms and risk of cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Carcinogenesis* 2009; 30: 1735-43.
15. Sharif S, Ferner R, Birch JM, et al. Second primary tumors in neurofibromatosis 1 patients treated for optic glioma: substantial risk after radiotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2570-5.
16. 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 nova acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4091-5.
17. Felix CA, Walker AH, Lange BJ, et al. Association of CYP3A4 genotype with treatment related leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 13176-81.
18. Smith G, Stanley LA, Sim E, Strange RC, Wolf CR. Metabolic polymorphisms and cancer susceptibility. *Cancer Surv* 1995; 25: 27-65.
19. 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* 1995; 87: 1530-7.
20. 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* 1972; 25: 711-6.
21. Demirci U, Buğdaycı F, Cakir A, et al. Bilateral breast cancer in a survivor of acute lymphoblastic leukemia: a case report. *Med Oncol* 2010; 27: 481-3.
22. Pui CH, Riberio RC, Hancock ML, et al. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1991; 325: 1682-7.
23. Bhatia S, Kralio MD, Chen Z, et al. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia after Ewing sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone: a report from the children's Oncology Group. *Blood* 2007; 109: 46-51.
24. Ng AK, Mauch PM. The impact of treatment on the risk of second malignancy after Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2006; 17: 1727-9.
25. 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* 2003; 21: 4386-94.
26. Metayer C, Lynch C, Clarke EA, et al. Second cancers among long-term survivors of Hodgkin's disease diagnosed in childhood and adolescence. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2435-43.
27. Diller L, Medeiros Nancarrow C, Shaffer K, et al. Breast cancer screening in women previously treated for Hodgkin's disease: a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2085-91.
28. Wolden SL, Hancock SL, Carlson RW, Goffinet DR, Jeffrey SS, Hoppe RT. Management of breast cancer after Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2000; 18: 765-72.
29. Travis L, Gospodarowicz M, Curtis R, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 182-91.
30. Williams D. Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl. *Oncogene* 2008; 27 (Suppl2): 9-18.
31. Gurney JG, Davis S, Severson RK, Robison LL. The influence of subsequent neoplasms on incidence trends in childhood cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 349-51.
32. Neglia JP, Meadows AT, Robison LL, et al. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991; 325: 1330-6.
33. Tucker MA, Jones PH, Boice JDJ, et al. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. The Late Effects Study Group. *Cancer Res* 1991; 51: 2885-8.
34. de Vathaire F, Hardiman C, Shamsaldin A, et al. Thyroid carcinomas after irradiation for a first cancer during childhood. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2713-9.
35. Tucker MA, D'Angio GL, Boice JD Jr, et al. Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. *N Engl J Med* 1987; 317: 588-93.
36. Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS, et al. Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 270-8.
37. Le Vu B, de Vathaire F, Shamsaldin A, et al. Radiation dose, chemotherapy and risk of osteosarcoma after solid tumours during childhood. *Int J Cancer* 1998; 77: 370-7.
38. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up childhood Hodgkin's disease: Report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4386-94.
39. Bacci G, Longhi A, Barbieri E, et al. Second malignancy in 597 patients with Ewing sarcoma of bone treated at a single institution with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy between 1972 and 1999. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 517-20.
40. Ergun - Longmire B, Mertens AC, Nitby P, et al. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3494-8.
41. Franklin J, Pluetschow A, Paus M, et al. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomized trials. *Ann Oncol* 2006; 17: 1749-60.