

Kanser Tedavisine Bağlı Geç Yan Etkiler

Fatma ŞEN, Adnan AYDINER

İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

Giriş

Kanser tedavisi bittikten sonra ortaya çıkan kanser tedavisine bağlı yan etkiler “geç etkiler” olarak tanımlanır. Kanser tedavisi yaşamı uzattığı ve hatta kanserden tamamen kurtulma şansı verdiği halde tedavi bitiminden aylar, yıllar sonra klinik olarak belirgin hale gelen geç yan etkilere neden olabilmektedir. Tedavideki gelişmeler nedeni ile giderek daha fazla kişi kanser tedavisi sonrası yaşamaktadır, bunun sonucu olarak geç yan etkiler ile ilgili deneyim ve bilgi de artmaktadır.

Geç etkiler, kanser tedavisinin 3 ana tedavi yöntemlerinden biri veya bir kaçına bağlı gelişebilir: kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi (Tablo 1). Kanser tedavisinde geliştirilen yeni hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının da geç etkilere neden olabileceği unutulmamalıdır. Bu yazının konusu radyoterapi ve kemoterapiye bağlı gelişen geç yan etkilerdir.

İkincil Kanserler

Kemoterapi veya radyoterapi alan hastalarda ikincil kanser gelişme riski artmaktadır.¹ Tedavi sonrası on beş yıllık kümülatif ikincil malignite riski genel olarak % 11.2 iken, en sık görülen ikincil maligniteler akciğer kanseri (%2.8), lösemi (%1.5), kolorektal kanser (%1.5) ve meme kanseridir (%1.2). İkincil malignite gelişme riski genel olarak erkeklerde kadınlara göre, tedavi sırasında 50 yaş ve altında olanlarda yaşlı olanlara göre daha fazladır.

Tarihsel seriler, Hodgkin Lenfoma tedavisi sonrası kümülatif ikincil malignite insidansının 20 yılda % 10.6 olduğunu bildirirken 30 yılda %26.3'e yükseldiğini göstermektedir. Hodgkin lenfoma nedeni ile Mantle alan radyoterapi sonrası meme kanserinde artış izlenmesi nedeni ile günümüzde artık bu hastaların çoğunda radyoterapi alma indikasyonlarında sınırlamalara ve radyoterapi indikasyonu konan hastalarda da radyoterapi alanlarında daralmalara neden olmuştur. Non Hodgkin lenfoma tedavisi almış hastalarda da ikincil malignite gelişme riski artmıştır (rölatif risk 1.3) (1). Özellikle lösemi (rölatif risk 8.8) ve akciğer kanseri (rölatif risk 1.6) gelişme riskinde belirgin artış mevcuttur.² Tanı ve tedavi sırasında genç olmak yaşlı olmaya göre rölatif riskte artışa neden olmaktadır. Lösemi riskindeki artış radyoterapiye bağlı değildir, kemoterapi ile ilişkilidir. Akciğer kanseri riskinde artış radyoterapi ile ilişkili bulunmuştur.

İnfertilite

Birçok kemoteröpatikler, radyoterapi ve hatta cerrahi, erektil disfonksiyona, ejakülasyon bozukluklarına, hipogonadizme, amenoreye neden olduğu gibi, kalıcı infertilite ve menapoza neden olabilmektedir. Her ne kadar ortalama kanser yaşı > 60 yaşın üzeri olmakla birlikte yaklaşık tüm kanserlerin %4'ü 15-40 yaşlar arasında ortaya çıkmaktadır. Bu hastaların çoğu halen ailesini tamamlamamış olabilmektedir, bu nedenle tedavinin fertilitte üzerine etkileri bu hastalar için çok önemli hale gelebilmektedir. İnfertilite riski kanser çeşidine, kişinin

Tablo 1: Kanser tedavisine bağlı geç yan etkiler

Tedavi	Kemoterapi	Radyoterapi	Cerrahi
Geç etkiler	Katarakt Erken menapoz Kardiak bozukluklar İnfertilite Karaciğer hastalığı Akciğer hastalığı Osteoporoz İkinci primer kanser riskinde artış	Katarakt Diş çürümesi Kardiyak bozukluklar İnfertilite Hipotiroidi Akciğer hastalığı İntestinal bozukluklar Hafıza bozuklukları Osteoporoz İkinci primer kanser riskinde artış	Lenfödem Retrograd ejakülasyon İnfertilite Brid ileus

cinsiyetine ve tedavinin şekline göre değişmektedir. Çeşitli tedavilerle infertilite gelişme riskleri ve bunlarla başa çıkma yollarını içeren rehberler oluşturulmuştur. Özellikle hastalar tedavi öncesi infertilite riski açısından aydınlatılmalı, olası öneriler verilmelidir.

Erkeklerde infertilite genellikle alkılan ajanlar veya gonadal bölgeye yapılan radyoterapi ve kök hücre nakli hazırlığı için yapılan tüm vücut ışınlaması sonrası ortaya çıkar.³ Tüm erkekler sperm bankalarında sperm saklanması önerilmelidir. Onüç yaş altında sperm üretimi genellikle efektif değildir, ancak semen incelenmelidir. Ejakülasyon yapamayanlar için sperm aspirasyonu düşünülmelidir. Bazı erkeklerde fertilitate hiç etkilenmezken bazı erkeklerin fertilitesi tedaviden sonra düzelebilir. Bilateral retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu yapılmış bazı hastalarda retrograd ejakülasyon gelişebilir. Gonadal radyoterapi almış hastalarda testesteron yapımı bozulabilir, tedavi bitiminde bu açıdan hasta değerlendirilmelidir.

Kadınlarda prematüre ovaryen yetersizlik, pelvik veya spinal radyoterapiye veya bazı kemoterapötik ajanlara bağlı olarak gelişebilmektedir.⁴ Menapoz riski, kanserin cinsinden çok yapılan tedaviye göre değişir. Kadınlarda en yüksek risk, 21-25 yaşlar arasında alkılan ajanlarla birlikte infradiafragmatik radyoterapi alanlardır. Yüksek doz kemoterapi ve alkılan ajanlar bir kadını sıklıkla infertil hale getirir. Tedaviden sonra fertilitesi devam etse bile menopoz beklenen yaştan yıllar öncesinde başlar.

Kardioksisite

Kardiyotoksisite, kalp yetersizliği, aritmiler, miyokard infarktüsünü de içine alan çok çeşitli formlarda karşımıza çıkmaktadır. Major risk faktörleri ise mediastinal veya sol göğüs duvarı radyoterapisi, antrasiklinler ve vinkristindir.⁵ Asemptomatik aritmiler çok siktir. Total dozu geçmedi ise antrasiklinler erişkinde nadiren kalp yetersizliği yaparken çocuklarda daha sık kalp yetersizliğine neden olmaktadır. Antrasiklinlerle tedavi edilmiş olan çocukların sol ventrikül duvar kalınlığında ve sol ventrikül fonksiyonlarında azalma izlenirken bunlar yıllar içerisinde daha kötü hale gelebilmektedir. Sonuçta konjestif kalp yetersizliği gelişebilmektedir. ACE inhibitörlerinin kısa vadede sol ventrikül fonksiyonlarını düzelttiği gösterildiği halde uzun vadede semptomatik hastalarda etkin olmadığı gösterilmiştir.⁶

Nörolojik Toksikite

Nörolojik hasar, santral olarak beynin doğrudan kendisine veya tümörün cinsine, verilen tedavi çeşidine göre periferik sinirlere olabilir. Nörokognitif defisit riski akut lenfositik lösemi ve merkezi sinir sistemi (MSS) tümörleri nedeni ile tedavi almış hastalarda en yüksektir. Bu hastaların çoğunun genç yaşta tedavi almış olması nedeni ile, oluşan nörokognitif bozukluk sonraki eğitim ve iş hayatını etkilemektedir.⁷ MSS tümörleri nedeni ile tek başına veya bazen kemoterapi ile kombinasyon halinde

verilen kraniyal radyoterapi, periferik ve santral nörolojik defisitleri beraberinde getirmektedir. ALL tedavisinde MSS hastalığını engellemek veya tedavi etmek amacı ile kraniyal radyoterapi yapılmaktaydı, ancak nörokognitif bozukluğu azaltmak amacı ile intratekal metotreksat ve yüksek doz kemoterapiye doğru giderek eğilim artmaktadır. Platinler, vinka alkaloidleri gibi bazı kemoterapötik ajanlar nörotoksiktir. Yaşla birlikte özellikle 50 yaşın üzerinde nörotoksikite riski artmaktadır, tedavi sırasında spesifik olarak dikkatli bir şekilde monitorize edilmezler ise hasar kalıcı ve yaşam kalitesini bozucu hale gelebilir. Erişkin hastalarda, nörotoksik ajanlar ile birlikte yapılan kranyal radyoterapiye bağlı sekeller ve nörolojik yan etkiler de daha fazla olmaktadır. Alternatif kemoterapi veya biyolojik tedaviler gelecekte bu yan etkiyi azaltabilecektir.

Osteoporoz ve Osteonekroz

Kemik gelişimi ve büyümesi steroidlerden, kemoterapiden ve radyoterapiden etkilenir. Steroidler tedavi rejimlerinin bir parçası veya kemoterapi ve radyoterapiye destek olarak verilir. Osteopeni kombinasyon kemoterapi ile tedavi sonunda sıklıkla ortaya çıkar ve bazı hastalarda kemiğin iyileşmesi kalıcı olarak etkilenmiş olur. Bunun sık bir örneği olarak hormon duyarlı meme kanserinde kemoterapiyi takiben aromataz inhibitörleri ile yapılan tedavidir. Kalsiyum ve bifosfonat tedavisi kemik fraktürlerini önlemek amacı ile başlanmalıdır.

Osteonekroz ise lenfoma, lösemi ve kemik iliği transplantasyon tedavilerinin iyi bilinen bir komplikasyonudur. Yüksek doz steroidlere bağlı olduğu ileri sürülür. Özellikle ağırlık taşıyan kemiklerde gelişir. Femur başı osteonekrozlarında kalça eklemine artroplasti gereksinimi yaklaşık % 20 dolayındadır. Bu hastaların çoğunun genç olması hayatın ilerleyen yıllarında eklem revizyonlarını gerektirmektedir.

Pulmoner Toksikite

Uzun dönem pulmoner toksisiteler arasında, fibrozis (radyoterapi veya bleomisine bağlı), pnömonit (radyoterapi, gemitabin), asemptomatik akciğer fonksiyon testlerinde bozukluklar (radyoterapi, kombinasyon kemoterapileri), veya akciğer kanseri (özellikle radyoterapi sonrası olmak üzere kemoterapi sonrası) yer almaktadır. Çocukluk çağında Wilms tümörü nedeni ile hemitoraks radyoterapisi almış kişilerde risk dahada fazladır. Asemptomatik akciğer fonksiyon test anormalliklerinin uzun dönem etkileri ise henüz çok iyi bilinmemektedir.

Endokrin Toksikite

Hipofiz veya tiroide yakın radyoterapi almış kişilerde endokrin anormallikler daha sık görülmektedir. Endokrin bozukluklar tedaviden hemen sonra ortaya çıkmayabilir, bu nedenle tedaviden bir yıl sonra veya semptom olursa daha erken taramaya başlanmalıdır. Hormon replasman tedavileri gerekebilir.

Pediyatrik Kanserlerin Tedavisine Bağlı Geç Yan Etkiler

Genel popülasyonda kanser tanısı sırasında medyan yaş 70'tir. Ancak son 30 yılda en belirgin sağkalım artış oranları pediyatrik onkoloji grubunda olmuştur. Bir çocukta kanser tedavisinin medikal sekelleri ortalama yaşam beklentisinin uzun olmasına bağlı olarak daha fazla olabilmektedir. Tedaviye bağlı sekonder maligniteler, infertilite ve organizmadaki çeşitli sistemlerde potansiyel anormallikler (kalp, akciğer, böbrek yetersizlikleri, infertilite, kemik bzuoklukları, obezite, görme ve hafıza sorunları, vs) gelişebilmektedir.⁸ Ancak günümüzde geç yan etkileri en aza indirebilmek için pediyatrik tedavi rejimleri modifiye edilmektedir.

Kanser tedavisi görmüş tüm hastalarda yukarıda anlatılan geç yan etkilerden birkaçı veya hepsi gelişecek diye kural olmadığı gibi bazı hastalarda geç yan etkilerin hiçbirinin gelişmeyeceği de unutulmamalıdır. Farklı kemoterapi ajanları farklı yan etkilere neden olmaktadır, örneğin infertilite geliştirme riski olmayan bir kemoterapi ajanı verildi ise o hastanın infertilite açısından risk altında olduğu söylenemez. Radyoterapi ve cerrahinin genellikle vücudun tedavi edilen bölgesi ile ilişkili yan etkiler gelişmesine neden olmaktadır. Kanser tedavisi görmüş hastalar ikincil malignite, kardiyak ve daha birçok ek sağlık sorunları açısından artmış riske sahip olduğundan tedavi tamamlandıktan sonra sağlıklı yaşam konusunda hastalar bilgilendirilmeli ve teşvik edilmelidir. Özellikle sigara ve alkol bırakılması, egzersizin artırılması önerilmelidir.

Kaynaklar

1. Mudie NY, Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Qiao Z, Hancock BW, Hoskin PJ, Linch DC. Risk of second malignancy after non-Hodgkin's lymphoma: a British Cohort Study. *J Clin Oncol* 2006; 24(10): 1568-1574.
2. Tallman MS, Gray R, Bennett JM, Variakojis D, Robert N, Wood WC, Rowe JM, Wiernik PH. Leukemogenic potential of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1995; 13(7): 1557-1563.
3. Viviani S, Santoro A, Ragni G, Bonfante V, Bestetti O, Bonadonna G. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21(5): 601-605.
4. Gershenson DM, Miller AM, Champion VL, Monahan PO, Zhao Q, Cella D, Williams SD; Gynecologic Oncology Group. Reproductive and sexual function after platinum-based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25(19): 2792-2797.
5. Heidenreich PA, Schnittger I, Strauss HW, Vagelos RH, Lee BK, Mariscal CS, Tate DJ, Horning SJ, Hoppe RT, Hancock SL. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007; 25(1): 43-49.
6. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Simbre VC 2nd, Shaikh SL, Mone SM, Gelber RD, Colan SD. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(23):4517-22.
7. Packer RJ, Gurney JG, Punyko JA, Donaldson SS, Inskip PD, Stovall M, Yasui Y, Mertens AC, Sklar CA, Nicholson HS, Zeltzer LK, Neglia JP, Robison LL. Long-term neurologic and neurosensory sequelae in adult survivors of a childhood brain tumor: childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3255-61.
8. Clarke SA, Eiser C. Health behaviours in childhood cancer survivors: a systematic review. *Eur J Cancer* 2007; 43(9): 1373-1384.