Pulmonary Findings Of H1N1 Infection In Children With Malign Disease

H1N1 Infeksiyonu Geçiren Kanserli Hastalarda Akciğer Bulguları

Aysenur Bahadır[1], Erol Erduran[2], Osman Bahadır[3]

Karadeniz Technical University, School of Medicine, Department of Pediatric Hematology
Karadeniz Technical University, School of Medicine, Department of Pediatrics
Karadeniz Technical University, School of Medicine, Department of Otorhinolaryngology

Dergiye Ulaşma Tarihi: 08.04.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 08.02.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.38257

ÖZET

Giriş: H1N1 influenza virusu, malign hastalıklarda ve kronik hastalıklarda immunsupresyona bağlı öldürücü olabilmektedir. Hastalar gribal enfeksiyon semptomları, yüksek ateş, ishal şikayeti ile daha çok başvurmakta, klinik tablo solunum yetmezliğine kadar gidebilmektedir. Bu çalışmada kanser tanısı ile izlenen H1N1 enfeksiyonu geçiren hastaların radyolojik bulgularının değerlendirilmesi amaçlandı.
Materyal Method: Ocak 2010- Ocak 2016 yılları arasında hematoloji-onkoloji kliniğinde kanser tanısı ile takip edilen 94 vakadan, H1N1 PCR'ı pozitif olan 10 vaka çalışmaya dahil edildi. Vakalar absolü nötrofil sayısına gore; ≥500 /µL üstü absolü nötrofil sayısı olanlar Grup A (beş vaka) ve <500 µL altı absolü nötrofil sayısı olanlar grup B (beş vaka) olmak üzere ikiye ayrıldı. Hastaların akciğer grafileri ve toraks bilgisayarlı tomografi sonuçları değerlendirildi.
Sonuçlar: On hastadan sekizi aktif kemoterapi alıyordu. Başlangıçta tüm hastaların akciğer grafisi normaldi. Grup A'da bir, grup B'de beş hasta olmak üzere altı hastanın (%60) akciğer grafi bulgularında bilateral pulmoner infiltrasyon izlendi. En sık akciğer alt zonlarında tutulma mevcuttu ve en belirgin akciğer grafi bulgusu yama şeklinde konsalidasyondu. Grup A'da iki, grup B'de beş hastada olmak üzere on hastadan yedisinde (%70) toraks bilgisayarlı tomografide buzlu cam alanları ve konsalidasyon gözlendi. Grup A'da bir vaka, grup B'de ciddi nötropenisi olan üç vaka olmak üzere toplam dört vaka (%40) solunum yetmezliğinden kaybedildi.
Tartışma: H1N1 influenza virus enfeksiyonu geçiren hastalarda hastanın klinik bulgusu olmasına rağmen erken dönemde akciğer grafi bulguları sıklıkla normal olabilmektedir. Klinik tablo ilerledikçe radyolojik bulgu belirginleşmektedir. Bu nedenle yüksek doz kemoterapi tedavisi alan ya da tedaviye dirençli malign hastalarda gribal enfeksiyon semptomları saptandığında akla H1N1 influenza virus enfeksiyonu gelmeli ve tedaviye hemen başlanmalıdır. Erken tedaviye başlanması bu hastalarda hayat kurtarıcı olabilmektedir.
Anahtar Kelimeler: H1N1 influenza enfeksiyonu, radyolojik bulgular, malign hastalık

ABSTRACT

Introduction: H1N1 influenza virus may be fatal due to immunosuppression in malignant diseases and chronic diseases. Patients frequently present with influenza-like symptoms, high fever, and diarrhea, and the clinical course may be aggressive, possibly ending in respiratory failure. The purpose of this study was to examine the radiological findings of patients who were diagnosed with cancer and had H1N1 infection.
Material and Method: Ten cases with a positive H1N1 PCR among 94 patients who were followed-up with a diagnosis of cancer at the hematology and oncology clinic between January 2010 and January 2016 were included in the study. Cases were divided into two groups according to the absolute neutrophil count, having a neutrophil count ≥500 /µL in Group A (five patients) and neutrophil count <500 µL in Group B (five patients). Chest x-ray and thoracic computed tomography of the patients were evaluated.
Results: Eight of ten patients received active chemotherapy. Chest x-rays of all patients were initially within normal ranges. Bilateral pulmonary infiltration was observed in the findings of chest x-ray in six patients (60%), one in Group A and five in Group B. The most frequently involvement was at the lower zones of the lungs. The most obvious chest x-ray finding was a patch-shaped consolidation. Seven out of ten patients (70%), two in group A and five in group B, had a ground glass appearance and consolidation in thoracic computed tomography. A total of four cases (40%) died due to respiratory failure, one in group A and three with severe neutropenia in group B.
Discussion: Early chest x-ray findings might frequently be normal in patients who have H1N1 influenza virus infection at the moment, although they have clinical signs. Radiological findings become more significant with the advancement of the clinical picture. Therefore, H1N1 influenza virus infection should be considered when

Adress for correspondence: Karadeniz Technical University School of Medicine Department of Pediatric Hematology-Oncology, 61080, Trabzon - Turkey
e-mail: **aysenurkbr@yahoo.com**
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

symptoms of influenza infection are encountered in patients who are receiving high dose chemotherapy or who have a malignant disease resistant to therapy, and treatment should be started immediately. The immediate initiation of treatment may be lifesaving in this group of patients.
Keywords: H1N1 influenza infection, radiologic findings, malign disease

Introduction

The first case of the 2009 H1N1 virus surfaced in Mexico in April. Subsequently, the virus spread quickly through many countries. The World Health Organization escalated the pandemic to alert phase 6 in early June 2009 (1). The pandemic H1N1 virus caused severe illness and death in previously healthy young and middle aged persons (2). The signs and symptoms of the H1N1 virus are fever, cough, sore throat, body aches, headache, chills, fatigue, nausea, vomiting and/or diarrhea (3,4).

H1N1 influenza can cause lethal diseases in patients undergoing high dose chemotherapy, having resistance or uncontrolled malign disease and primary or secondary immune deficiency, pregnant women, and elderly individuals. People at high risk should receive an antiviral agent (oseltamivir) as soon as the flu symptoms appear (4, 5).

The most common cause of death in H1N1 influenza is respiratory failure. The radiologic findings of patients with H1N1 virus infection are multifocal patchy peripheral, rounded, peribronchial and ground glass opacities (GGO), and pleural effusions (5, 6, 7).

The purpose of this report is to discuss the radiological findings of pandemic H1N1 virus in children with malign diseases.

Material and Method

Ten cases with a positive H1N1 PCR among 94 patients who were followed-up with a diagnosis of cancer at the hematology and oncology clinic between January 2010 and January 2016 were included in the study.

The 10 patients were divided into two groups. Group A consisted of five patients whose absolute neutrophil count of ≥500 /μL. Group B consisted of the remaining five patients in which absolute neutrophil count of <500 /μL in initial laboratory testing. The initial chest radiographs on admission were obtained in all patients. The follow-up chest radiographs and subsequent computed tomography (CT) examinations were performed within 2-5 days in which clinical course got worsen and respiratory distress developed. The abnormalities were characterized as consolidation (opacification obscuring the underlying vessels), ground-glass opacity (GGO; increased attenuation without obscuring the underlying vessels), nodules.

Neutropenic fever was firstly considered in these malign patients. Therefore, these patients were initially treated with broad-spectrum systemic antibiotic (ceftazidime 100-150 mg/kg/day, amikacin 15 mg/kg/day) and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF 5-10 μg/kg/day). Amphotericin B was added in patients whose fever was persistent despite antibiotics and abnormal radiological findings occurred. Oseltamivir (according to weight of children <15kg 2x30mg, 15-23kg 2x45mg, 23-40kg 2x60mg, >40kg 2x75mg) was also started because of presence of resistant fever, frequent cough, watery and mucusless diarrhea, and coinciding pandemic H1N1.

The nasopharyngeal swab for H1N1 influenza was performed because of flulike symptoms and coinciding pandemic H1N1. H1N1 was confirmed with real-time reverse transcription polymerase chain reaction.

Results

The study population numbered 10 malign patients. The clinical characteristics of the patients are shown in Table1. The presenting symptoms in all patients were fever greater than 38º C, cough, diarrhea, and nasal discharge. Physical examinations revealed nasal and postnasal serous to purulent discharge, hyperemic mucosa on nasal cavity and oropharyngeal wall. Chest auscultations in all patients did not reveal any findings on admission.

Adress for correspondence: Karadeniz Technical University School of Medicine Department of Pediatric Hematology-Oncology, 61080, Trabzon - Turkey
e-mail: **aysenurkbr@yahoo.com**
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Table 1: Clinical characteristics of 10 patients infected with H1N1

	GROUP A					GROUP B				
	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Patient 10
Histopathologic diagnosis	ALL	ALL	NBL	NHL	MDS	ALL	ALL	ALL	AML	ALL
Age (year)	4	5	4.5	17	17	14	3.5	8	15	15
Sex	male	male	male	female	female	female	female	male	female	female
WBC (/µL)	2700	1200	2900	27200	7200	3600	1400	300	200	600
ANC (/µL)	1200	600	1000	19400	1900	480	170	0	0	0
Chest radiograph	Normal	Normal	Normal	minimal noduler infiltration and patch opacities	Bilateral pulmonary consolidation	Bilateral pulmonary consolidation	Bilateral pulmonary consolidation	Bilateral pulmonary consolidation	Bilateral pulmonary consolidation	Bilateral pulmonary consolidation
Computerized Tomography	No	No	No	GGO	GGO	No	No	GGO	GGO	GGO
Mechanical ventilation	No	No	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes
Outcome	Recovered	Recovered	Recovered	Recovered	Died	Recovered	Recovered	Died	Died	Died

ALL: Acute lymphoblastic leukemia, AML: Acute myeloid leukemiaNBL: Neuroblastoma, NHL: Non-Hodgkin lymphoma, MDS: Myelodisplastik syndrome
WBC: White blood countANC: Absolute neutrophil countGGO: Ground Glass Opacities

Adress for correspondence: Karadeniz Technical University School of Medicine Department of Pediatric Hematology-Oncology, 61080, Trabzon - Turkey
e-mail: **aysenurkbr@yahoo.com**
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Of these malign patients in Grup A there were two patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL), one patient with neuroblastoma (NBL), one patient with non-hodgkin lymphoma (NHL), one patients with myelodisplastik syndrome (MDS). Of these patients, 3 patients were undergoing chemotherapy. Their ages ranged from 4 years to 17 years. Three were males and two were females. The initial chest radiographic images were normal. In Grup A, the follow-up chest radiographic images of two patients within 2-5 days were abnormal. But, it was developed minimal nodular infiltrate and patch opacities in patients with NHL and bilateral involvement on chest radiographic image in patient with MDS within 2 to 5 days. At the following of these two patients, respiratory distress developed and the findigs on chest radiographic increased and concurrent CT evaluation showed GGO. Subsequent CT evaluation of two patients in group A showed GGO and focal consolidation most commonly found in the central and lower lung zones on the right and upper and lower lung zones on the left. All patients were confirmed to have H1N1. Three patients in group A were treated with multiple broad-spectrum antibiotics and with oseltamivir. Antifungal therapy was also added according to CT findings in two patients in group A. Antifungal therapy was ended when H1N1 was confirmed. In group A, four patients completely cured Patient 5 with rhabdomyosarcoma received chemotherapy 5 years ago. This patient was also being followed with diagnosis of MDS for nearly a year and receiving support of a red blood cell and platelet transfusions about every 10 days. On the 15th day of admission acute respiratory distress syndrome (ARDS) developed in patient with MDS. The patient then mechanically ventilated and later died at the follow-up.

In Grup B there were 4 patients with ALL and 1 patient with Acute myeloid leukemia (AML). All patients received active chemoteraphy. Two patients were resistant to treatment. One patient was high risk ALL. One of the patients was male, the others were female and their ages varied between 3.5-15 years. ANS numbers were between 0-480. Patients initially had normal chest radiographic findings, but within 2-5 days bilateral pulmonary infiltration was observed on chest x-ray of all patients. At the follow-up of three patients (Patient 8, Patient 9, Patient 10), subsequent CT evaluation showed GGO after development of raspiratory disttress and progression of chest x-ray findings. Subsequent CT evaluation of three patients in group B showed GGO and focal consolidation most commonly found in the central and lower lung zones on the right and upper and lower lung zones on the left. The extent of disease was greater in group B patients. Both chest radiography and CT showed extensive bilateral lung disease involving four or more lung zones in all patients. The lung abnormalities were initially most commonly found in the lower lung zones. The predominant chest radiographic finding was patch consolidation. The CT examinations showed predominantly a combination of GGO and consolidation (Figure 1, 2).

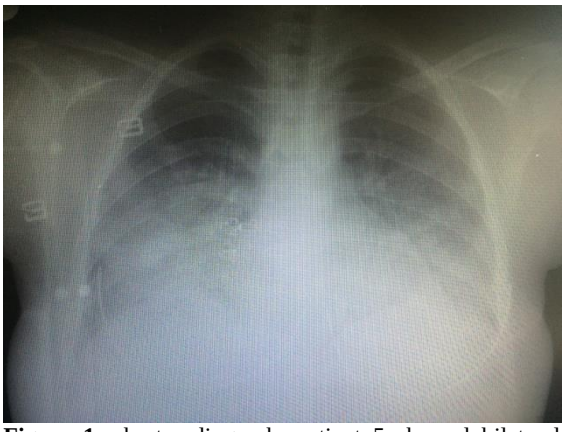


Figure 1, chest radiograph, patient 5 showed bilateral nodular infiltration, patch opacities a.



Figure 2: chest computerized tomography, patient 5 showed bilateral pulmonary ground glass opacities and focal consolidation

All patients were confirmed to have H1N1. Two patients group B were treated with multiple broad-spectrum antibiotics and with oseltamivir. Antifungal therapy was ended when H1N1 was confirmed.

Adress for correspondence: Karadeniz Technical University School of Medicine Department of Pediatric Hematology-Oncology, 61080, Trabzon - Turkey
e-mail: **aysenurkbr@yahoo.com**
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Patient 8 with resistant ALL was hospitalized with complaints of fever and cough on the second day after ending his chemotherapy. Patient 9 with relapse AML was hospitalized with complaints of fever, cough and diarrhea after an aggressive multiagent chemotherapy. Patient 10 with high risk ALL was hospitalized with complaints of fever, cough and diarrhea for three days while she was treated with aggressive multiagent chemotherapy. ARDS developed within 5-15 days in three patients (patient 8,9,10) in group A despite multiple broad-spectrum antibiotics, oseltamivir, and antifungal therapy. These patients required mechanical ventilation. The disease was severe and all patients died.

Statistical analysis could not be performed because the number of cases was not sufficient between two groups. But, mortality rate was higher in Group B, which is neutropenic.

Discussion

Pandemic (H1N1) 2009 in the general pediatric population can have a wide range of presentation. One case series described the clinical spectrum of 43 children with pandemic (H1N1) 2009. The most common symptoms at presentation was fever (n=41, 95%) and following cough (n=40, 93%) (8). In our study, the common clinical symptoms were fever, dry cough, fatigue and diarrhea.

The H1N1 virus commonly affects young to middle-aged patients, more than half the patients were 13-47 years and 90% of patients were <52 years of age. Otherwise, seasonal influenza commonly affects elderly and young children (2). The patients who are at a higher risk, such as pregnant women, children from six months to 19 years of age, chronic medical or immunosuppressive conditions (e.g. undergoing chemotherapy) suffer severe illness caused by this virus (4). Six pregnant women died due to pneumonia and subsequent acute respiratory distress syndrome requiring mechanical ventilation (9). Our patients, aged from 3.5 to 17 years, who had malign diseases undergoing high dose chemotherapy and resistance leukemia, died due to ARDS.

Agarvall et al (10) tried to evaluate the imaging appearances both of the mild and the severe forms of the illness. Their findings indicated that the initial chest radiographic images were normal in more than half of patients with H1N1 infection, most of whom were out-patients. They determined that the predominant chest radiographic findings were GGO alone or with patch consolidation, which is the second most common predominant radiologic finding. They also observed that the most frequent pattern of radiologic abnormality was bilateral alveolar disease with lower and central lung preponderance. In hospitalized patients, the abnormalities progressed to severe air-space disease (10). Similarly, the predominant chest radiographic finding was patch consolidation. Consolidation and GGO were the most common findings on the chest CT examination in all cases of severe neutropenic patients.

Perez-Padilla et al (2) described 18 fatal cases of H1N1 as having abnormal chest radiography and 11 patients as having bilateral patch air-space disease affecting the basal segments and involving three to four lung segments (2).

Mollura et al (5) reported that a fatal case of H1N1 displayed a pattern of rounded peripheral GGO on the chest CT. They also emphasized that the imaging findings of their case suggest a differential diagnosis of atypical infections (viral infections, Mycoplasma, Chlamydia, or Legionella infections), septic emboli, ARDS, cryptogenic organizing pneumonia, eozinophylic pneumonitis and hypersensitivity pneumonitis. Moreover, they observed that the CT findings of the patient was different from hydrostatic or cardiogenic pulmonary odema, which usually shows a perihilar distribution of confluent GGO associated with pleural effusion (11,12).

Increasing recognition of the halo sign and air-crescent sign by improved CT technology has greatly facilitated the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in immunocompromised patients. Although these radiological features are characteristic, they are not diagnostic of invasive pulmonary aspergillosis (13,14,15).

We did not initially suspect H1N1 infection in patients with severe neutropenia since the clinical findings related to H1N1 were not so distinct. Three of our patients received intensive chemotherapy and later developed neutropenic fever. Therefore, we started the treatment of severe neutropenicsepsis and continued it. Furthermore, the lung and CT findings were reported as aspergillosis. These

Adress for correspondence: Karadeniz Technical University School of Medicine Department of Pediatric Hematology-Oncology, 61080, Trabzon - Turkey
e-mail: **aysenurkbr@yahoo.com**
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

patients were started on oseltamivir ampiric due to the presence of H1N1 pandemic influenza. However, we lost our patients despite the treatment since they underwent intensive chemotherapy and had severe neutropenia. Hence, we consider that H1N1 treatment should be started immediately by paying more attention to pandemic periods, taking into account that clinical manifestations of H1N1 can be confused with other illnesses, particularly aspergillosis.

Conclusion, H1N1 influenza should be considered in patients undergoing high dose chemotherapy and having resistance malign disease with complaints of cough, fever, diarrhea, and flu-like symptoms. We suggest that the mortality rate is high in patients with malign diseases with severe neutropenic in initial hemogram, and in patients undergoing intensive chemotherapy and having resistance malign disease. However, we observed in this study that H1N1 influenza infection in patients with cancer may not have initially obvious radiographic findings. In addition, it was observed that the most predominant radiological findings were patch consolidation on chest radiographic and consolidation and GGO on the lower zone of thorax CT when clinical signs progressed.

Conflict of interest statement: None

References

1. World Health Organisation. New influenza A (H1N1) virus: global epidemiological situation June 2009. Wkly Epidemiol Rec. 2009;84:249-260
2. Perez-Padilla R, de la Rosa- Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med 2009;361:680-689
3. Kuzdan C, Soysal A. H1N1 Infection in Children. Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2010;6(4):68-77
4. Cerit G N, Özkiraz S, Asri Ş, Çetinkaya R. Risk Factors of Severe Outcomes Among Patients Admitted to Hospital with Pandemic (H1N1) Influenza. Turkiye Klinikleri J Anest Reanim 2011;9(3):196-201
5. Mollura DJ, Asnis DS, Crupi RS, et al. Imaging findings in a fatal case of pandemic swine-origin influenza A (H1N1). AJR2009;193:1500-1503
6. Abu Bakar N, Ehsan N. Chest Radiograph Findings In Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus (S-OIV) Infection: A UKMMC Experience. Med J Malaysia Vol 70 No 2 April 2015
7. Iovine NM, Morris JG, Fredenburg K, et al. Severity of Influenza A(H1N1) Illness and Emergence of D225G Variant, 2013–14 Influenza Season, Florida, USA. Emerging Infectious Diseases. Vol. 21, No. 4, April 2015
   DOI: http://dx.doi.org/10.3201/eid2104.141375.
8. Larcombe PJ, Moloney SE, Schmidt PA. Pandemic (H1N1) 2009: A clinical spectrum in the general paediatric population. Arch Dis Child (10.1136/adc.2009.176859) November 10, 2009
9. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. Lancet 2009;374:451-458
10. Agarwall PP, Cinti S, Kazerooni EA. Chest radiographic and CT findings in Novel Swine-Origin influenza A(H1N1) virus infection. AJR 2009;193:1488-1493
11. John SD, Ramanathan J, Swischuk LE. Spectrum of clinical and radiographic findings in pediatric mycoplasma pneumania. RadioGraphics 2001;21:121-131
12. Webb RW, Higgins CB, Remy J, et al. Thoracic imaging: pulmonary and cardiovascular radiology, 1st ed. Philadelphia: PA Lippincott Williams, 2005
13. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. J Clin Oncol 2001;19: 253-259
14. Caillot D, Mannone L, Cuisenier B, Couaillier JF. Role of early diagnosis and aggressive surgery in the management of invasive pulmonery aspergillosis in neutropenic patients. Clin Microbiol Infect 2001;7:54-61
15. Grene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, et al. Imaging findigs in acute invasive pulmonery aspergillosis: clinical significance of the halo sign. Clin Infect Dis 2007;44:373-379

Adress for correspondence: Karadeniz Technical University School of Medicine Department of Pediatric Hematology-Oncology, 61080, Trabzon - Turkey
e-mail: **aysenurkbr@yahoo.com**
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Survival Analysis in Breast Cancer Patients: Frailty Models

Meme Kanserli Hastalarda Yaşam Analizi: Frailty Modeli

İsa Dede[1], Şirin Çetin[2]

[1]Antakya Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Antakya
[2]Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun

Dergiye Ulaşma Tarihi: 26.09.2016 Dergiye Kabul Tarihi:24.07.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.54254

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Meme kanseri hastalarına ait heterojen yaşam verilerinin modellenmesi ve sağkalım süresini etkileyen faktörlerin belirlenmesi.
YÖNTEM ve GEREÇLER: 181 meme kanseri hastasından retrospektif olarak elde edilen yaşam verilerinin zayıflık modeli ile analizi yapıldı.
BULGULAR: Analize alınan 181 meme kanserli hastanın ortanca genel sağkalımı 74 ay (%95 güven aralığı; 61.88-86.78) olarak bulundu. Tümör boyutu, lenf nodu sayısı, hormon reseptörünün negatifliği başarısızlığı etkileyen önemli bir faktör olarak bulundu ($p<0.05$). Ayrıca cerrahi işlem ile kemoterapi başlama tarihi arasındaki sürenin uzatılması yaşam süresini etkileyen bir faktör olarak bulundu ($p=0.002$). Herhangi bir meme kanseri hastasının belirlenen bir zamanda, tüm hastalar için belirlenen riskten yaklaşık 3 kat daha fazla risk taşıyabileceği bulundu ($p<0.001$).
TARTIŞMA ve SONUÇ: Yapılan analiz sonucunda meme kanseri hastalarının yaşam süresini etkileyen tümör boyutu, lenf nodu büyüklüğü, hormon reseptörünün negatifliği ve cerrahi müdahale ile kemoterapi başlama tarihi arasında geçen zamanın uzatılması gibi faktörlerin yanı sıra yaşam süresini etkileyen çevresel ya da genetik gizli faktörlerin olduğu söylenebilir. Bu gizli faktör ya da faktörlerin herhangi bir meme kanseri hastasında 3 kat daha fazla risk olasılığı taşıdığını ifade edebiliriz.
Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, Yaşam Analizi, Zayıflık Modeli

ABSTRACT

INTRODUCTION: Modelling of heterogeneous survival data of breast cancer patients and the determination of the factors affecting the time of survival.
METHODS: Retrospectively obtained survival data of 181 breast cancer patients were analyzed by means of the model of frailty models.
RESULTS: The median of survival time of 181 breast cancer patients analyzed was determined as 74 months (95 % CI, 61.88 to 86.78). Size of the tumor, number of Iymph nodes and the negativity of hormone receptor ($p<0.05$) were found as important factors influencing the failure. In addition, the time between the chemotherapy and surgical operations influence the failure directly ($p=0.002$). It is found that a breast cancer patient is under 3 times more risk than any other patients ($p<0.001$).
DISCUSSION AND CONCLUSION: The analysis findings have put forward that there may also be some latent genetic or environmental factors influencing the survival time of the breast cancer patients in addition to factors such as the size of the tumor, size of the lymph node, the negativity of hormone receptor and the time between the chemotherapy and surgical operations and these latent factors may increase the risk level three fold.
Keywords: Breast Cancer, Survival Analysis, Frailty Model

Giriş

Meme kanseri heterojen tipte bir kanser türüdür. Meme kanseri kadınlarda kanser olgularının %23'ünü ve kanser ölümlerinin %14'ünü oluşturmaktadır (1). Literatürde meme kanserinin farklı tedavi seçeneklerine yanıtlarını belirleyen çok sayıda özellik belirtilmiş ve tümör çapı, tümör grade'i, hasta yaşı, hormon reseptörlerinin durumu ve aksiler lenf nodlarının tutulması temel prognostik faktörler olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın amacı meme kanserli hastaların yaşam süresini etkileyen prognostik faktörleri araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Hatay Devlet Hastanesi'nin 181 meme kanseri hastasından retrospektif olarak alınan verilerin analizinde SPSS 21.0 ve Stata 14 demo sürümü kullanılmıştır (2). Bu çalışmada, hastalığın primer tedaviden sonra ilk nükse kadar geçen toplam süre "hastalıksız sağkalım süresi" olarak alındı. Hastalığın nüksetmesi "başarısızlık" olarak ifade edilmiş ve hastalığı nüksetmeyen hastalar "durdurulmuş" olarak tanımlandı. Hastaların başarısızlık veya durdurulmuş süreleri sağkalım süreleri (minimum 1 ay, maksimum 120 ay) olarak ifade edilmiştir. Çalışmada hastaların demografik özellikleri (çocuk sayısı, yaş, menopoz durumu, eğitim durumu, sigara öyküsü, tümör lokalizasyonu, tümör grade'i, tümör boyutu, metastatik lenf nodu sayısı, hormon profili, C-ERB B2 durumu, tanı konması ile tedavi başlangıcı arasında geçen süre, metastaz bölgeleri gibi parametrelerin sağkalım süreleri üzerine etkileri araştırıldı. Değerlendirmeler retrospektif olarak hastaların kanser tanı ve takip kartlarından yapıldı ve ortalama hastalıksız sağkalım süresi hesaplandı.

Hormon reseptörleri (östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR)) pozitifliği hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkilidir. Önceleri biyokimyasal testler tercih edilirken günümüzde immunohistokimyasal testler kullanılmaktadır. ER pozitifliği; tümör hücrelerinin %1 veya daha fazlasının pozitif nükleer boyanma göstermesi olarak kabul edilir (3). Araştırmamızda tümör örnekleri her ikisinin negatif olması durumunda hormon reseptör (HR) negatif olarak değerlendirilirken, herhangi birinin pozitif olması durumunda da HR pozitif olarak alındı.

C-ERB B2 (HER-2/NEU) onkogeni 185 Kda'lık transmembran glukoproteini kodlar. Glukoproteinin intrasellüler tarafında tirozin kinaz aktivitesi vardır. C-ERB B2 epidermal büyüme faktörü ailesindendir. Bu reseptörler epidermal ileti yolaklarının aktivasyonunda önemli bir role sahiptir. Epidermal yolaklar epitel hücresinin büyümesini ve diferansiyasyonunu kontrol eder. C-ERB B2 onkogeninin over ekspresyonu invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %30'unda mevcuttur. HER-2/NEU aktivitesinin ölçümü çeşitli metodlar ile yapılır. Fluoresan in situ hibridizasyon (FISH) metodu HER-2/NEU amplifikasyonunu tespit edebilir. HER-2/NEU RNA overekspresyonu ise Northern Blot veya reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile saptanabilir. Bunun yanında HER-2/NEU protein ürünleri Western Blot, enzime bağlı immunosorbent assay (ELISA) veya immunohistokimyasal (İHK) ile değerlendirilebilir (4). Bizim çalışmamızda İHK ve FISH yöntemi kullanıldı. İHK ile skor 0: membran boyanması yok, skor 1: tüm membranı çevreleyen %10'dan az boyanma, skor 2: invaziv karsinom hücrelerinin en az %10'unda sitoplazmik membranı tümüyle çevreleyen orta şiddette boyanma veya % 30'dan daha az kuvvetli boyanma, skor 3: en az % 30'unda sitoplazmik membranı çevreleyen kuvvetli boyanmadır. Skor 0 ve 1 İHK olarak negatiftir, in situ hibridizasyon gerekmez. Skor 2 İHK olarak şüpheli pozitiftir, in situ hibridizasyon önerilir. Skor 3 İHK olarak pozitiftir, in situ hibridizasyon önerilmez (5). TNM evrelemesi olarak American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2010 evrelemesi kullanıldı. T1: tümör boyutu 2 cm'den küçük, T2: tümör boyutu 2 cm ve 5 cm arası, T3: tümör boyutu 5 cm'den büyük, T4: tümör herhangi bir boyutta, göğüs duvarına invazyonu veya deri tutulumu olması olarak sınıflandırıldı. Çalışmamızda N1: aksillada 1-3 lenf nodu tutulumu, N2: 4-9 lenf nodu tutulumu, N3: 10 ve daha fazla lenf nodu tutulumu olarak sınıflandırıldı.

Çalışmaya aldığımız 181 hastanın 26 hasta evre 1, 61 hasta evre 2, 69 hasta evre 3, 25 hasta da evre 4 hasta grubunda idi. Evre 1,2,3 olan hastalar adjuvan tedavi ile tedavi edildi. Evre 4 olan metastatik hastalar kemoterapi, hormonal tedavi ve semptomlarına göre palyatif radyoterapi ile tedavi edildi.

Çalışmamızdaki meme kanseri hastalarına ait yaşam verisinin analizinde modelleme sürecinin amacı, hazard fonksiyonunu etkileyen değişkenlerin sağkalım süresini nasıl etkilediğini belirlemek olduğundan veriyi analiz etmek için sağkalım analizinde en sık kullanılan model Cox regresyon olarak adlandırdığımız yarı parametrik modeli kullanmayı hedefledik. Ancak bu modeli kullanabilmek için orantılı hazard varsayımının, hazard oranının zamana karşı sabit olması varsayımını sağlaması gerekmektedir (6). Bu varsayımın sağlanıp sağlanmadığı Schoenfed artıkları ile yaşam sürelerinin rankının korelasyon testi kullanılarak incelenebilir. Bu teste göre, orantılı hazard varsayımının sağlanması için

Adress for correspondence: Uzm. Dr. İsa Dede, Antakya Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Samsun - Türkiye
e-mail: **scetin@omu.edu.tr**
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

korelasyonun sıfıra yakın olması beklenilir (7). Çalışmamızda "orantılı hazard varsayımı sağlanmaktadır" şeklinde kurulan yokluk hipotezi reddedilmiştir. O halde analizimizde Cox regresyon modelini kullanmak mümkün değildir. Literatürde orantılı hazard varsayımı sağlanmıyorsa yaşam verilerinin modellenebilmesi için yarı parametrik modellerden orantısızlığa neden olan değişken kullanılarak tabakalandırma yapılarak tabakalandırılmış Cox regresyon modeli kullanılabileceği gibi, parametrik regresyon modelleri ya da bireyler arasındaki heterojenliği ortaya çıkarmak için parametrik regresyon modellerinden zayıflık modeli kullanılabilir (8). Zayıflık modeli hastalar arasındaki heterojenliği açıklamak için ölçülemeyen rastgele etkiyi hazard fonksiyonuna dahil eder (9). Zayıflık modeli hazard fonksiyonu üzerinde gözlenemeyen etkiyi modellemek için kullanılır (10,11). Ayrıca araştırmamızda sağkalım süresi analizi Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı.

Bulgular

Cox regresyon modelinin orantılı hazard varsayımını sağlayıp sağlamadığı Schoenfed artıkları ile yaşam sürelerinin rankının korelasyon testi ve grafik kullanılarak incelendi (Şekil 1). Tümör boyutu değişkeni için orantılı hazard varsayımının sağlanmadığı görüldü (p=0.0002).

Varsayım sağlanmadığında literatürde tanımlanan farklı sağkalım modelleri vardır. Çalışmamızda bu modellerden zayıflık modeli kullanıldı. Yaşam analizinde hastalar arasındaki gözlenemeyen ölçülemeyen heterojenliği ortaya çıkarmak ve modele dahil etmek için zayıflık modeli kullanılmaktadır. Bu çalışmada meme kanseri hastaları arasındaki gözlenemeyen etkiyi açıklamak için zayıflık modeli ile analiz yapıldı. Öncelikle zayıflık modelinde hangi parametrik regresyon modelinin kullanılacağına karar vermek için meme kanseri verileri parametrik regresyon modellerinden Üstel, Weibull, Log-lojistik, Log-normal, Gompertz regresyon modelleri kullanıldı. Modellerin anlamlılığını test etmek için olabilirlik oran test istatistiği kullanıldı ve tüm modellerin istatistiki olarak anlamlı olduğu bulundu (p<0.05). Model seçiminde ise AIC ve BIC kriter değerlerine bakılarak karar verildi.

Tablo 2'de yer alan sonuçlara göre en uygun modelin en küçük AIC ve BIC değerlerine göre Log-Normal regresyon olduğuna karar verildi. Uygun modelin Log-Normal dağılım olduğuna karar verildikten sonra Gamma zayıflık terimi içeren Log-Normal modeli ile analize devam edildi ve analizin sonuçları tablo 3'te verildi.

Gamma zayıflık terimi ile kurulan modelin anlamlılığı olabilirlik oran testi ile değerlendirildiğinde p<0.001 bulunduğundan zayıflık teriminin model üzerinde etkiliği olduğu sonucuna varıldı. Bu sonuç bize yaşam süresinde etkili bir gizli faktör ya da faktörlerin olduğunu ifade eder. Diğer bir ifade ile zayıflık terimi heterojenliğin ölçüsü olup karekökünün üstel ifadesi heterojenliğin etkisini göstermektedir. exp ($\sqrt{1.28}$) = 3.1 bu değer herhangi bir meme kanseri hastasının belirlenen bir zamanda, tüm hastalara ait riskten yaklaşık 3 kat daha fazla ya da yaklaşık 3 kat daha az risk taşıyabileceğini ifade eder. Tablo 3'teki p değerleri incelendiğinde tümör boyutu, lenf nodu sayısı, hormon reseptörleri ve cerrahi işlem ile kemoterapi başlama tarihi arasında geçen süre faktörlerinin yaşam süresini etkileyen önemli risk faktörleri olduğu %95 güven seviyesinde bulundu. Tümör boyutunun başarısızlığı etkileyen önemli bir faktör olduğu görülmektedir (p<0.001). Lenf nodu sayısının çok olması durumu başarısızlığı etkileyen önemli bir faktördür (p<0.001). Cerrahi işlem ile kemoterapi başlama tarihi arasındaki süre başarısızlığı etkileyen bir faktördür (p=0.002). Hormon reseptörünün negatifliği başarısızlığı etkileyen bir faktör olarak bulundu (p=0.02). Oysaki; yaş değişkeni (p=0.15), tümör olan bölgenin vücudun sağ ya da sol tarafında olması (p=0.09), tümör çapı (p=0.48) gibi faktörlerin yaşam süresi üzerinde etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Tümör boyutu büyük olan hastaların yaşam süresi tümör boyutu küçük olan hastalara göre yaklaşık 3.7 (exp (1.33)=3.7) kat daha kısadır. Lenf nodu sayısı fazla olan hastaların yaşam süresi lenf nodu sayısı az olan hastalara göre yaklaşık 4.3 (exp (1.47)=4.3) kat daha kısadır. Hormon reseptörü negatif olan hastaların pozitif olan hastalara göre yaşam süresi yaklaşık 3.1 (exp (0.76)=3.1) kat daha kısadır. Çalışmamız, cerrahi işlem ile kemoterapi başlama tarihi arasındaki süre uzadıkça hastanın daha riskli olduğunu ve bu süreyi geciktiren hastaların bu süreyi geciktirmeyen hastalara göre yaklaşık 3.06 (exp(1.12)=3.06) kat daha fazla risk taşıdığını göstermektedir.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. İsa Dede, Antakya Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Samsun - Türkiye
e-mail: **scetin@omu.edu.tr**
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Analize alınan 181 meme kanserli hastanın ortanca genel sağkalımı 74 ay (%95 güven aralığı; 61.88-86.78) olarak bulundu. Hastaların genelinde elde edilen Kaplan-Meier sağkalım eğrisi şekil 2' de gösterildi.

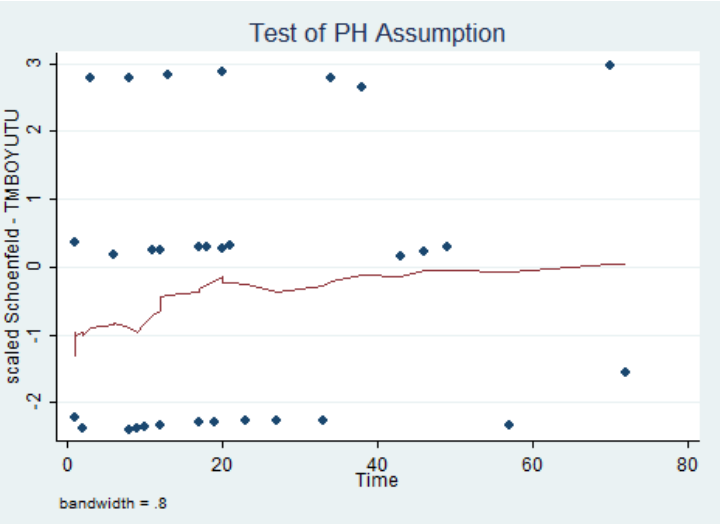
Tartışma ve Sonuç

Chang ve ark, meme kanseri araştırmasında Bcl-2 ekspresyonu ve hormon reseptörü faktörlerinin sağkalımı etkilediğini ispatlamışlardır (12). Gioia ve ark, ca 15-3'ü araştırdıkları makalede tümör çapı, metastatik lenf nodu (LN) sayısı, negatif hormon reseptörü durumu ve HER-2/NEU pozitifliği gibi kötü prognostik faktörler ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (13). Robertson ve ark, meme kanserli hastalarda yapılan çalışmada primer tümörün sağkalımı belirleyen önemli bir faktör olduğunu bulmuşlardır (14). Sezgin ve ark, metastatik meme kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada sağkalımı etkileyen faktörlerin hormon reseptör negatifliği, düşük performans durumu ve metastaz varlığı olduğunu bildirmişlerdir (15). Bizim araştırmamızda ise tümör boyutu, metastatik lenf nodu sayısı, hormon reseptörleri ve cerrahi işlem ile kemoterapi başlama tarihi arasında geçen süre faktörlerinin yaşam süresini etkileyen önemli risk faktörleri olduğu bulundu. Faradmal ve ark, yaptıkları çalışmada meme kanseri hastalarında zayıflık modeli ile Cox regresyon modeli karşılaştırmışlar ve zayıflık modelinin heterojenliği ortaya çıkardığını ifade etmişlerdir (16). Bizim araştırmamız ise Cox regresyon modeli varsayımı sağlanamadığı için analiz zayıflık modeli ile yapıldı. Bu araştırmada Gamma zayıflık terimi içeren Log-Normal modeli ile yapılan analiz sonucunda meme kanseri hastalarının yaşam süresini etkileyen tümör boyutu, lenf nodu büyüklüğü, hormon reseptörünün negatifliği ve cerrahi müdahale ile kemoterapi başlama tarihi arası geçen zamanın uzatılması gibi faktörlerin yanı sıra çevresel ya da genetik gizli faktörlerin olabileceği söylenebilir. Bu gizli faktör ya da faktörlerin herhangi bir meme kanseri hastasında 3 kat daha fazla risk taşıdığını ifade edebiliriz.

Bundan sonraki çalışmalarımızda tekrarlayan metastaz hastalarının başarısızlıklarını modellemeyi düşünmekteyiz.

Conflict of interest: None

Çıkar Çatışması: Yok



Şekil 1: Tümör boyutu değişkeninin Schoenfeld grafiği

Adress for correspondence: Uzm. Dr. İsa Dede, Antakya Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Samsun - Türkiye
e-mail: **scetin@omu.edu.tr**
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 1: Hastaların demogratif özellikleri ve prognostik faktörleri

Değişkenler	Değişken düzeyleri (Ortalama, ± Standart Hata)	N (%)	Durdurulmuş Olay Sayısı (%)	Başarısız Olay Sayısı (%)
Hastanın Yaşı	**48,79 ± 0,88**			
Menopoz Durumu	**Premenopozal**	103 (56.90)	75 (72.80)	28 (27.20)
	Postmenopozal	78 (43.10)	58 (74.40)	20 (25.60)
Tümör Lokalizasyonu	**Sol MRM**	96 (53.00)	66 (68.80)	30 (31.30)
	Sağ MKC	85 (47.00)	67 (78.80)	18 (21.20)
Tümör Boyutu	**< 2 cm**	53 (29.30)	28 (52.80)	25 (47.20)
	2-5 cm	95 (52.50)	79 (83.20)	16 (16.80)
	> 5 cm	33 (18.20)	26 (78.80)	7 (21.20)
Metastatik Lenf Nodu Sayısı	**0**	60 (33.10)	39 (65.00)	21 (35.00)
	1-3	35 (19.30)	30 (85.70)	5 (14.30)
	4-9	62 (34.30)	46 (74.20)	16 (25.80)
	≥ 10	24 (13.30)	18 (75.00)	6 (25.00)
HR	**Negatif**	51 (28.20)	38 (74.50)	13 (25.50)
	Pozitif	130 (71.80)	95 (73.10)	35 (26.90)
C-ERB B2	**Negatif**	110 (60.80)	84 (76.40)	26 (23.60)
	Pozitif	71 (39.20)	49 (69.00)	22 (31.00)

HR: Hormon Reseptörü

Tablo 2: Parametrik regresyon modelleri için AIC ve BIC değerleri

Kriter	Üstel	Weibull	Log-lojistik	Log-Normal	Gompertz
AIC	344.10	334.22	332.61	**328.81**	339.18
BIC	350.50	343.82	342.20	**338.41**	348.77

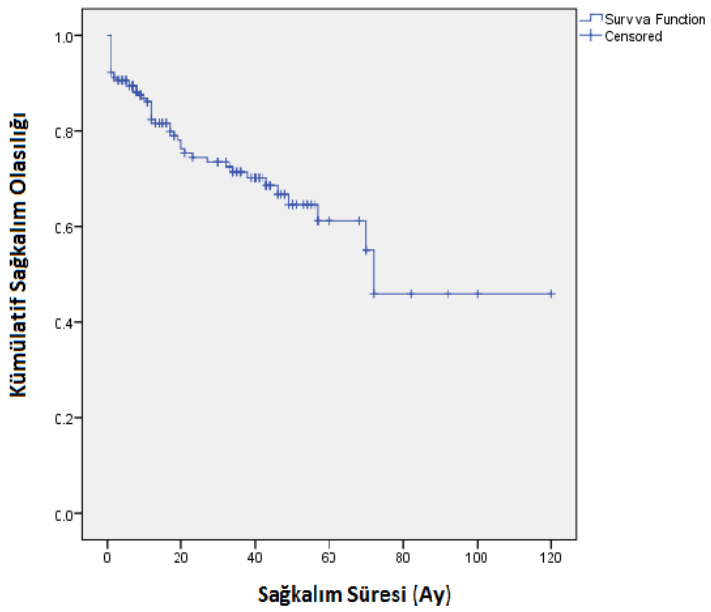
AIC: Akaike bilgi kriteri BIC: Bayesci bilgi kriteri

Adress for correspondence: Uzm. Dr. İsa Dede, Antakya Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Samsun - Türkiye
e-mail: **scetin@omu.edu.tr**
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Tablo 3: Gamma zayıflık terimi içeren Log-Normal model ile analiz

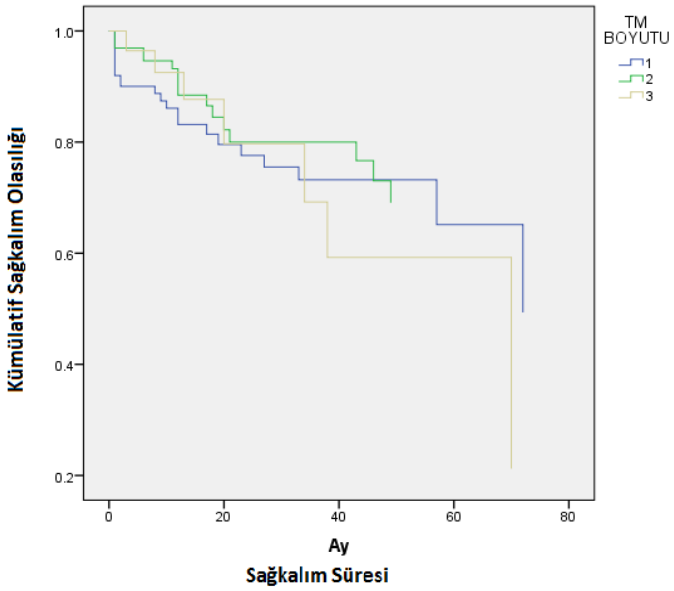
Değişkenler	β	Standart Hata	p	Güven Aralığı	
				Alt	Üst
Yaş	0.02	0.01	0.15	-0.007	0.04
Tümör Boyutu	1.33	0.33	<0.001	0.67	1.98
Metastatik Lenf Nodu	1.47	0.38	<0.001	0.72	2.22
Tümör Olan Bölge	0.52	0.31	0.09	-0.08	1.13
Tümör Çapı	-0.28	0.40	0.48	-1.06	0.50
HR	0.76	0.34	0.02	0.09	1.43
CERBB2	-0.38	0.49	0.43	-1.35	0.58
Metastaz Bölgesi	0.16	0.63	0.79	-1.08	1.41
Cerrahi ile Kemoterapi Arasında Geçen Süre	1.12	0.36	0.002	0.41	1.83
Zayıflık Terimi (θ)	1.28		<0.001		

HR: Hormon Reseptörü

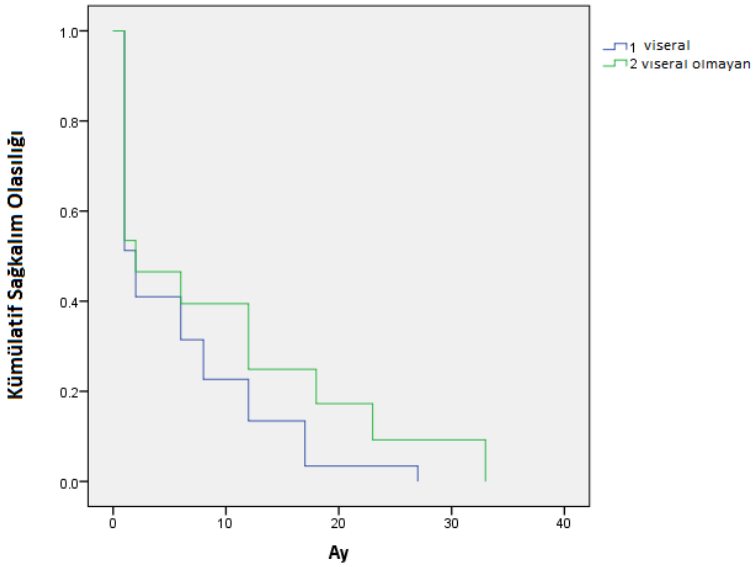


Şekil 2: Meme kanserli tüm olguların Kaplan Meier sağkalım eğrisi

Adress for correspondence: Uzm. Dr. İsa Dede, Antakya Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Samsun - Türkiye
e-mail: **scetin@omu.edu.tr**
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

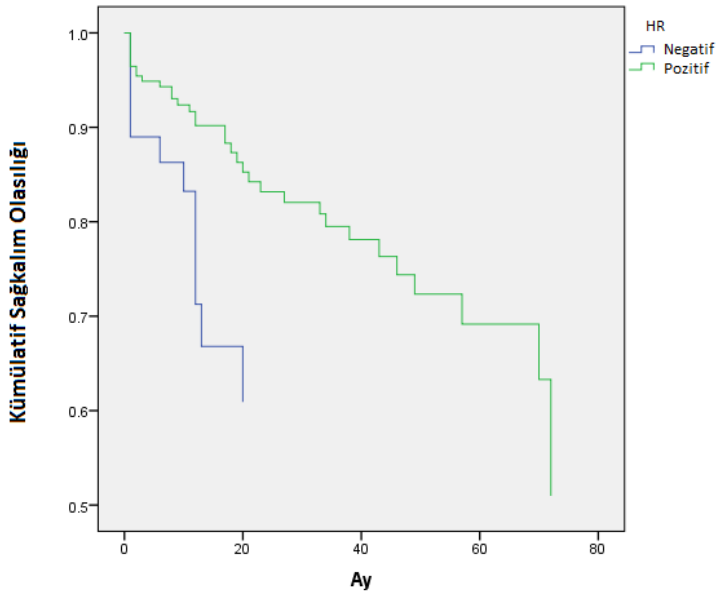


Şekil 3: Tümör boyutu (0-2), (2-5), (5 ve daha büyük) olan üç grubun sağkalım eğrileri

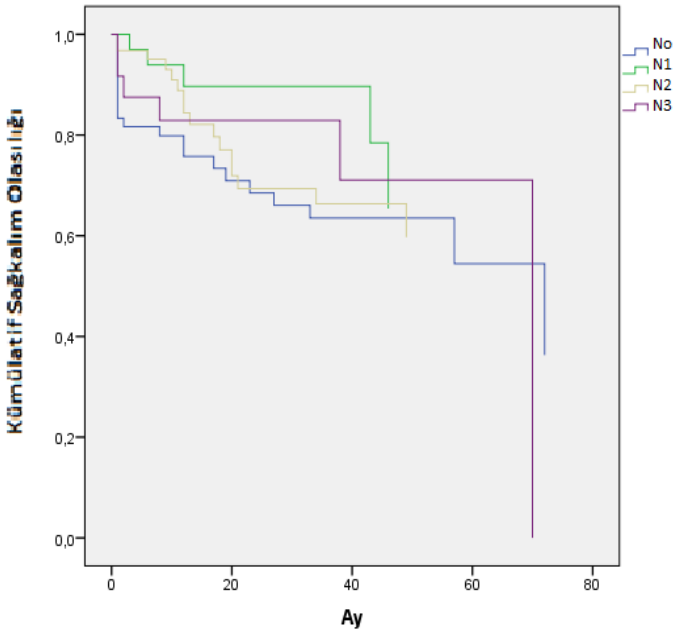


Şekil 4: Metastazı visseral ve visseral olmayan iki grubun sağkalım eğrileri

Adress for correspondence: Uzm. Dr. İsa Dede, Antakya Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Samsun - Türkiye
e-mail: **scetin@omu.edu.tr**
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi



Şekil 5: HR pozitif ve negatif olan iki grubun karşılaştırılması



Şekil 6: Metastatik lenf nodu sayısı N0: 0, N1: 1ve 3 arası, N2: 4 ve 9 arası, N3: 10'dan büyük

Referanslar

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61:69-90.
2. Statistics with Stata (updated for version 9) / Lawrence Hamilton; Thomson Books/Cole; 2006.
3. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Clin Oncol. 2010; 28:2784-2795.
4. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E et al. Real world performance of HER2 testing- national

Adress for correspondence: Uzm. Dr. İsa Dede, Antakya Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Samsun - Türkiye
e-mail: **scetin@omu.edu.tr**
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

surgical adjuvant breast and bowel project experince. J Natl Cancer Inst 2002; 94 (11):855-857.

5. Eliyatkın N, Zengel B, Aktaş S. Meme kanserinde HER-2/NEU (C-ERB-B2) durumunun önemi: Hangi yöntemle değerlendirmek daha uygun? J Breats Health 2013;9:175-81.
6. Persson, I. Essays on the Assumption of Proportional Hazards in Cox Regression. Uu.diva-portal.org/smash/get/diva2:161225/Fultext01. 2002;11-24
7. Song, H.H. and Lee, S. Comparison of goodness of fit tests for the Cox proportional hazards model. Communications in Statistics-Simulation and Computation. 2000;29(1):187-206.
8. Hanagal DD. Modelling survival data using frailty model (1nd ed). London; Chapman & Hall/CRC; 2011:71-96.
9. Karasoy D, Tutkun NA. Yaşam Çözümlemesi (Birinci Basım). Nobel Akademik Yayıncılık; 2016:53-69.
10. Perperoglou A, Keramopoullos A, Van Houwelingen HC. Approaches in modelling long-term survival: an application to breast cancer. Stat Med. 2007;26(13):2666-2685.
11. Kleinbaum DG, Klein M. Survival analysis: a self-learning text (2nd ed). New York; Springer; 2005:257-327.
12. Gioia DD, Dresse M, Mayr D, Nagel D, Heinemann V, Stieber P. Serum HER2 in combination with CA 15-3 as a parameter for prognosis in patients with early breast cancer. Clin Chim Acta.2015;440:16-22.
13. Chang J, Clark GM, Allred DC, Mohsin S, Chamness G, Elledge R M. Survival of patients with metastatic breast carcinoma: İmportance of prognostic markers of the primary tumor. Cancer 2003; 97(3):547-53
14. Robertson JF, Dixon AR, Nicholson RI, Ellis IO, Eltson CW, Blamey RW. Confirmation of a prognostic index for patients with metastatic breast cancer treated by endocrine therapy. Breast Cancer Res Treat 1992;22(3):221-7.
15. Sezgin C, Zekioğlu O, Gökmen E. Türk Onkoloji Dergisi, İlk tanıda metastatik meme kanseri ile başvuran hastaların sağkalımını etkileyen prognostik faktörler. 2006;21(1):20-25
16. J. Faradmal, A. Talebi, A. Rezaianzadeh, and H. Mahjub. Survival analysis of breast cancer patients using cox and frailty models, Journal of Research in Health Sciences, 2012;12(2): 127–130.

Adress for correspondence: Uzm. Dr. İsa Dede, Antakya Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Samsun - Türkiye
e-mail: **scetin@omu.edu.tr**
Available at www.actaoncologicaturcica.com
Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi