

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ERİŞKİN VASKÜLİT HASTALARINDA
KANSER SIKLIĞI VE GELİŞİMİ

Dr. Rıza Can KARDAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2019

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ERİŞKİN VASKÜLİT HASTALARINDA
KANSER SIKLIĞI VE GELİŞİMİ

Dr. Rıza Can KARDAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ömer KARADAĞ

ANKARA
2019

TEŞEKKÜR

Bu tezin yazılması, öncelikle tez danışmanım Prof. Dr. Ömer Karadağ sayesinde. Türkiye’de alışlagelmiş usûlün aksine, Hacettepe Üniversitesi’inde vaskülit hastalarının sistematik ve düzenli bir şekilde takip edilmesi, öncelikle kendisinin gayretiyle mümkün olmuştur. Hiçbir zaman yardımını esirgemeyen tez danışmanıma her anlamda müteşekkirim.

Özellikle epidemiyolojik değerlendirmeler hakkındaki yardımı için Prof. Dr. Saadettin Kılıçkap’a teşekkür ederim. Kısıtlı zamanını ayıran ve beni sabırla dinleyen hocamın katkısı, bu tezin yazılmasını mümkün kılmıştır.

Bu tezin yazılması aşamasında her türlü katkıda bulunan, başta Uzm. Dr. Ertuğrul Çağrı Bölek ve Uzm. Dr. Burak Yasin Aktaş olmak üzere, Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ailesinin kıymetli fertlerine bilahere teşekkür ederim.

Son olarak, aileme hayatımın her döneminde bana destek oldukları için teşekkür ederim. Her ne kadar akademinin denizinde sınırsız inciler olsa da, huzur ve mutluluk ailenin kıyısındadır.

ÖZET

Kardaş RC. Erişkin Vaskülit Hastalarında Kanser Sıklığı ve Gelişimi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 2019.

Vaskülit gibi kronik inflamasyonun görüldüğü hastalıklarda, inflamasyonun neoplastik süreci tetiklemesi ve sürdürmesine bağlı olarak, kanser gelişimi sıklığında artış olabilir. Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Vaskülit Araştırma, Tanı ve Tedavi Merkezi'nde (HUVAM) 2014'ten beri takip edilen, Behçet hastalığı dışındaki erişkin vaskülit hastalarında kanser gelişiminin sıklığı ve bu kanser hastalarının özellikleri araştırılmıştır. Ortalama tanı yaşı $46,4 \pm 16,9$ yıl (%95 GA: 44,9–48,0 yıl) ve ortalama 29 ay (%95 GA: 44,7–56,7 ay) takip edilen 684 hastanın 38'inde (%5,6) kanser geliştiği görülmüştür. Genel popülasyona kıyasla, vaskülit hastalarında kanser gelişim sıklığının 10 kat arttığı görülmüştür (SIR: 10, %95 GA: 7,1–13,6, $P < 0,001$). Yalnızca malignite tanısının vaskülit tanısından sonra olduğu hastalar değerlendirildiğinde ise, kanser sıklığının yaklaşık üç kat arttığı saptanmıştır (SIR: 3,2, %95 GA: 1,8–5,5, $P < 0,001$). Vaskülit-kanser tanısı zamanlaması incelendiğinde, vaskülit ve kanser tanısını eş zamanlı (bir yıl içinde) alan hastalarda daha fazla erkek olduğu (%87, $P = 0,01$), daha çoğunun sigara içtiği (%77, $P < 0,001$) ve sağ kalımlarının daha kötü olduğu (ortalama sağ kalım: 54 ay, %95 GA: < 1 ay–125,9 ay, $P = 0,005$) görülmüştür. Kanser insidansındaki artış, kronik inflamasyona bağlı olabileceği gibi, son vizit tarihindeki VDI (ortalama $< 0,1$) ve BVAS (ortalama $< 0,1$) skorlarının düşük olması, inflamasyon dışındaki faktörlerin rol oynamış olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, vaskülit hastalarında kanser sıklığı topluma göre arttığı, vaskülit-kanser zamanlamasına göre hastaların farklı klinik özelliklikleri olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Vaskülit, kanser, standardize insidans oranı, kohort

ABSTRACT

Kardaş RC. Cancer Incidence and Features in Adult Vasculitis Patients. Thesis in Internal Medicine. Hacettepe University, Ankara, 2019.

Vasculitis, like other diseases with chronic inflammation, may be associated with increased cancer risk; possibly due to the inflammation triggering and advancing the neoplastic process. In this study, adult vasculitis patients (except Behçet's disease) followed at Hacettepe University Cancer Research, Diagnosis and Treatment Center (HUVAM) since 2014 were reviewed for neoplastic development and cancer features. Among 684 patients with a mean age of 46.4 ± 16.9 years (95% CI: 44.9–48.0 years) and a median follow up duration of 29 months (95% CI: 44.7–56.7 months), 38 patients (5.6%) developed cancer. Compared to the general population in Turkey, cancer incidence among vasculitis patients was 10 times higher (SIR: 10, 95% CI: 7.1–13.6, $P < 0.001$). When patients who developed cancer after the diagnosis of cancer were selected, cancer incidence was found to be about three times higher than the general population (SIR: 3.2, 95% CI: 1.8–5.5, $P < 0.001$). Patients whom both the vasculitis and cancer diagnosis was within the same year, had a higher ratio of male patients (87%, $P = 0.01$), had a higher rate of smoking (77%, $P < 0.001$) and had a worse rate of survival (median survival: 54 months, 95% CI: <1 month–125.9 months, $P = 0.005$). This increase in the cancer incidence may indeed be due to chronic inflammation; however, VDI and BVAS scores during the last visit (median: <0.1) indicate that non-inflammatory factor may play a role as the inflammatory damage caused by vasculitis in these patients seem to be low. In conclusion, compared to the general population, cancer incidence is significantly higher in patients with vasculitis and the timing of diagnosis between vasculitis and cancer may be associated with different clinical features.

Key words: Vasculitis, cancer, standardized incidence rate, cohort

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Vaskülit tanımı, patolojisi ve epidemiyolojisi	1
1.2. Vaskülitlerin isimlendirilmesi, sınıflaması ve tanısı	2
1.2.1. 1990 Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) sınıflama kriterleri	2
1.2.2. 1994 Chapel Hill konsensüs tanımları	3
1.2.3. 2012 Chapel Hill konsensüs tanımları	3
1.2.4. European Medicines algoritması	6
1.3. Büyük çaplı damar vaskülitleri	8
1.3.1. Dev hücreli arterit (DHA)	8
1.3.2. Takayasu arteriti (TAK)	11
1.4. Orta çaplı damar vaskülitleri	14
1.4.1. Poliarteritis nodosa (PAN)	14
1.5. Küçük çaplı damar vaskülitleri	17
1.5.1. Anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülitler (AAV)	17
1.5.2. İmmün kompleks ilişkili küçük damar vaskülitleri	25
1.6. Diğer vaskülitler	30
1.6.1. Tek organı tutan vaskülitler	30
1.6.2. İkincil vaskülitler	32
2. GENEL BİLGİLER	36
2.1. Kanser sıklığının arttığı başlıca vaskülitler	36
2.1.1. Genel	36
2.1.2. Dev hücreli arterit	38
2.1.3. ANCA ilişkili vaskülitler	40
2.1.4. IgA vaskülitleri	46

2.1.5.	Kutanöz vaskülit.....	48
2.2.	Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilişkili vaskülitler	50
2.2.1.	Konvansiyonel kemoterapötikler.....	50
2.2.2.	Hormonoterapiler.....	59
2.2.3.	Tirozin kinaz inhibitörleri ve diğer küçük moleküller.....	63
2.2.4.	Monoklonal antikorlar	71
2.2.5.	İmmün checkpoint inhibitörleri.....	74
2.3.	Paraneoplastik vaskülitler	79
2.3.1.	Hematolojik maligniteler.....	79
2.3.2.	Akciğer kanseri	93
2.3.3.	Erkek genital sistem kanserleri	96
2.3.4.	Kadın genital sistem kanserleri.....	98
2.3.5.	Gastrointestinal sistem kanserleri	102
2.3.6.	Üriner sistem kanserleri.....	106
2.3.7.	Endokrin sistem kanserleri.....	109
2.3.8.	Sarkomlar.....	110
3.	AMAÇ, GEREÇ VE YÖNTEM	113
3.1.	Araştırmanın hipotezi	113
3.2.	Araştırmanın yeri.....	113
3.3.	Araştırmanın tipi.....	113
3.4.	Araştırmanın evreni, örnekleme, araştırma grubu	113
3.5.	Araştırmanın yöntemi ve veri toplama araçları	116
3.6.	Verilerin analizi	116
3.7.	Araştırmanın etik yönü	116
4.	BULGULAR	117
4.1.	Genel bilgiler	117
4.1.1.	Vaskülit hastaları tanımlayıcı istatistikler.....	117
4.2.	Kanser olan vaskülit hastalarının tanımlayıcı istatistikleri.....	117
4.2.1.	Demografik özellikler	117
4.2.2.	Vaskülitte ait özellikler	118
4.2.3.	Kansere ait özellikler	123
4.2.4.	Diğer.....	129
4.3.	Vaskülit-kanser tanı zamanlamasına ilişkin bulgular.....	129
4.3.1.	Cinsiyet	129

4.3.2.	Genel semptomlar	130
4.3.3.	Aspirin.....	130
4.3.4.	Cerrahi	131
4.3.5.	Kemoterapi	132
4.3.6.	Sigara	133
4.4.	Maligniteye ilişkin bulgular	133
4.4.1.	Vaskülit semptomları	133
4.4.2.	Malignite tanısı ile vaskülit tanısı arasındaki ilişki.....	134
4.5.	Sağ kalıma ilişkin bulgular.....	136
4.5.1.	Demografik.....	136
4.5.2.	Kanser durumu	137
4.5.3.	Vaskülit-kanser tanısı zamanlaması	139
4.5.4.	Vaskülit semptomları	140
4.5.5.	Diğer.....	140
4.6.	Vaskülit hastalarında kanser insidansı	143
5.	TARTIŞMA.....	144
5.1.	Sistemik vaskülitlerde artmış kanser sıklığı.....	144
5.1.1.	Genel	144
5.1.2.	AAV	145
5.1.3.	DHA	146
5.2.	Vaskülit-kanser zamanlaması	147
5.2.1.	Cinsiyet ve sigara kullanımı	147
5.2.2.	Genel semptomlar	147
5.2.3.	Kemoterapi	148
5.2.4.	Aspirin kullanımı.....	148
5.2.5.	Sağ kalım.....	148
5.3.	Malignite tanısına ilişkin özellikler.....	149
5.3.1.	Vaskülit-kanser tanıları arasındaki ilişki	149
5.3.2.	Kanser alt tiplerine ilişkin artmış kanser sıklığı	151
5.4.	Sağ kalıma ilişkin özellikler	151
5.4.1.	Kanser olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması.....	151
5.4.2.	Demografik özellikler	152
5.4.3.	Sigara ve alkol kullanımı.....	152
5.4.4.	Eş zamanlı vs. eş zamanlı tanı almayan hastalar.....	152

5.5. Çalışmanın zayıf yönleri	152
5.6. IgG4 ilişkili hastalık (IgG4-RD)	153
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	155
7. KAYNAKLAR.....	157

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAV	ANCA ilişkili vaskülit
ACR	Amerikan Romatoloji Derneği (<i>American College of Rheumatology</i>)
ALK	Anaplastic lenfoma kinaz
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin transaminaz
AML	Akut miyeloid lösemi
ANCA	Anti-nötrofil sitoplazmik antikorları
AST	Aspartat transaminaz
BBA	Büyük büyütme alanı
BK	Beyaz küre
BT	Bilgisayarlı tomografi
CDK	Sikline bağımlı kinaz (<i>Cyclin-dependent kinase</i>)
CRP	C-reaktif protein
DHA	Dev hücreli arterit
EGFR	Epidermal büyüme faktörü reseptörü (<i>Epidermal growth factor receptor</i>)
EGPA	Eozinofilik granüloamatöz polianjiit
EMG	Elektromiyografi
ESR	Eritrosit sedimentasyon oranı (<i>Erythrocyte sedimentation rate</i>)
EULAR	Avrupa Romatizma Birliği (<i>European League Against Rheumatism</i>)
EUVAS	Avrupa Vaskülit Cemiyeti (<i>European Vasculitis Society</i>)
GA	Güven aralığı (<i>Confidence interval</i>)
GGT	γ -glutamil transferaz
GİS	Gastrointestinal sistem
GPA	Granüloamatöz polianjiit
IgAV	IgA ilişkili vaskülit (<i>IgA associated vasculitis</i>)
KML	Kronik miyelojenöz lösemi
MDS	Miyelodisplastik sendrom
MMF	Mikofenolat mofetil
MPA	Mikroskopik polianjiit
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
PAN	Poliarteritis nodosa
TAK	Takayasu arteriti
USG	Ultrasonografi
VATS	Video aracılığı torasik cerrahi (<i>Video associated thoracic surgery</i>)

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Kawasaki hastalığı, IgA vaskülit, ANCA ilişkili vaskülitler ve dev hücreli arteritin tepe görülme insidansları.	1
Şekil 1.2. 2012 Chapel Hill konsensus tanımlarına ve damar çapına göre vaskülit grupları. Jennette ve ark.'dan (10) uyarlanmıştır.	6
Şekil 1.3. EMA vaskülit sınıflama algoritması. Watts ve ark.'dan uyarlanmıştır (11).	7
Şekil 4.1. Kanser olan ve olmayan vakaların cinsiyet açısından karşılaştırılması.	118
Şekil 4.2. Kanser olan ve olmayan vaskülit hastalarındaki vaskülit tanıları.	119
Şekil 4.3. Kanser olan vaskülit hastalarında gruplara göre vaskülit tanıları.	120
Şekil 4.4. Malignite tanılarının dağılımı.	124
Şekil 4.5. Vaskülit-kanser tanıları arasındaki zamanlama.	125
Şekil 4.6. Kanser vakalarında evreleme.	126
Şekil 4.7. Kanser vakalarında T evrelemesi.	126
Şekil 4.8. Kanser vakalarında N evrelemesi.	127
Şekil 4.9. Malignite tedavisinde kullanılan yöntemler.	128
Şekil 4.10. Kullanılan kemoterapi ajanları.	128
Şekil 4.11. Vaskülit-kanser zamanlaması ve cinsiyet arasındaki ilişki.	129
Şekil 4.12. Vaskülit-kanser zamanlaması ve genel semptomlar arasındaki ilişki.	130
Şekil 4.13. Vaskülit-kanser zamanlaması ve aspirin kullanımı arasındaki ilişki.	131
Şekil 4.14. Vaskülit-kanser zamanlaması ve cerrahi arasındaki ilişki.	132
Şekil 4.15. Vaskülit-kanser zamanlaması ve primer kemoterapi arasındaki ilişki.	132
Şekil 4.16. Vaskülit-kanser zamanlaması ve sigara arasındaki ilişki.	133
Şekil 4.17. Kanser ve vaskülit tanıları arasındaki ilişki.	134
Şekil 4.18. Sağ kalım ve yaş arasındaki ilişki.	136
Şekil 4.19. Sağ kalım ve cinsiyet arasındaki ilişki.	137
Şekil 4.20. Cinsiyete göre Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri.	137
Şekil 4.21. Kanser olanlarda ve olmayanlarda eksitus oranı.	138
Şekil 4.22. Kanser olan ve olmayan hastaların Kaplan-Meier sağ kalım eğrilerinin karşılaştırılması. P<0,001.	138
Şekil 4.23. Eş zamanlı vaskülit tanısı alan ve olmayanlarda eksitus oranı.	139
Şekil 4.24. Eş zamanlı vaskülit ve kanser tanısı alan ve olmayan hastaların Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri. P=0,005.	139
Şekil 4.25. Sağ kalım ve mukoza-göz semptomları arasındaki ilişki.	140
Şekil 4.26. Sağ kalım ve sigara arasındaki ilişki.	141
Şekil 4.27. Sigara içenler ve içmeyenlerin Kaplan-Meier sağ kalım eğrilerinin karşılaştırılması. P=0,002.	141
Şekil 4.28. Sağ kalım ve alkol arasındaki ilişki.	142
Şekil 4.29. Alkol kullanan ve kullanmayanlarda Kaplan-Meier sağ kalım eğrilerinin karşılaştırılması. P=0,001.	142
Şekil 5.1. Kanseri olan hastalarda, en sık görülen beş vaskülit tanısının yaşlarının karşılaştırılması.	149
Şekil 5.2. Kanseri olan hastalarda, en sık görülen beş vaskülit tanısının cinsiyet oranlarının karşılaştırılması.	150

TABLolar

Tablo 1.1. 2012 Chapel Hill konsensus konferansı tanımları	5
Tablo 1.2. DHA için ACR 2010 sınıflama kriterleri	8
Tablo 1.3. TAK için 1990 ACR sınıflama kriterleri	12
Tablo 1.4. PAN için ACR 1990 sınıflama kriterleri	15
Tablo 1.5. GPA için ACR 1990 sınıflama kriterleri	18
Tablo 1.6. EGPA için ACR 1990 sınıflama kriterleri	21
Tablo 1.7. İgAV için 1990 ACR sınıflama kriterleri.....	26
Tablo 1.8. Viral etkenlerle ilişkili vaskülitler	33
Tablo 2.1. İmmün checkpoint inhibitörleri	74
Tablo 3.1. Veri tabanı için girilen parametreler	114
Tablo 4.1. Demografik özelliklerin karşılaştırılması	118
Tablo 4.2. Kanser olan ve olmayan vaskülit hastalarındaki vaskülit tanıları	118
Tablo 4.3. Kanser olan vaskülit hastalarında gruplara göre vaskülit tanıları	120
Tablo 4.4. Kanser olan vaskülit hastalarında farklı semptomların görülme sıklığı.....	121
Tablo 4.5. Laboratuvar ve derecelendirme bulguları.....	122
Tablo 4.6. AAV'lerde ANCA profili.....	122
Tablo 4.7. Vaskülit tedavisinde kullanılan ilaçlar.....	123
Tablo 4.8. Malignite tanılarının dağılımı	124
Tablo 4.9. Vaskülit-kanser tanıları arasında zamanlama	125
Tablo 4.10. Kanser vakalarında evreleme	125
Tablo 4.11. Kanser vakalarında T evrelemesi.....	126
Tablo 4.12. Kanser vakalarında N evrelemesi	127
Tablo 4.13. Malignite tedavisinde kullanılan yöntemler.....	128
Tablo 4.14. Kullanılan kemoterapi ajanları.....	128
Tablo 4.15. Vaskülit-kanser zamanlaması ve cinsiyet arasındaki ilişki.....	129
Tablo 4.16. Vaskülit-kanser zamanlaması ve genel semptomlar arasındaki ilişki	130
Tablo 4.17. Vaskülit-kanser zamanlaması ve aspirin kullanımı arasındaki ilişki	131
Tablo 4.18. Vaskülit-kanser zamanlaması ve cerrahi arasındaki ilişki.....	131
Tablo 4.19. Vaskülit-kanser zamanlaması ve primer kemoterapi arasındaki ilişki	132
Tablo 4.20. Vaskülit-kanser zamanlaması ve sigara arasındaki ilişki	133
Tablo 4.21. Kanser ve vaskülit tanıları arasındaki ilişki	135
Tablo 4.22. Sağ kalım ve cinsiyet arasındaki ilişki	137
Tablo 4.23. Kanser olan ve olmayan hastaların eksitus oranlarının karşılaştırılması.....	138
Tablo 4.24. Eş zamanlı vaskülit ve kanser tanısı alan ve olmayanlarda eksitus oranı	139
Tablo 4.25. Sağ kalım ve mukoza-göz semptomları arasındaki ilişki. Sx: Semptom	140
Tablo 4.26. Sağ kalım ve sigara arasındaki ilişki	141
Tablo 4.27. Sağ kalım ve alkol arasındaki ilişki.....	142
Tablo 4.28. Tüm hastalar için beklenen ve gözlenen kanser sayıları.....	143
Tablo 4.29. Vaskülit tanısının kanser tanısından en az 4 ay sonra olan vakalarda beklenen ve gözlenen kanser sayıları	143
Tablo 5.1. Kanseri olan hastalarda, en sık görülen beş vaskülit tanısının yaşlarının karşılaştırılması..	149
Tablo 5.2. Kanseri olan hastalarda, en sık görülen beş vaskülit tanısının cinsiyet oranlarının karşılaştırılması	150
Tablo 5.3. Spesifik kanser tanılarına ilişkin hesaplanan insidans değerleri	151

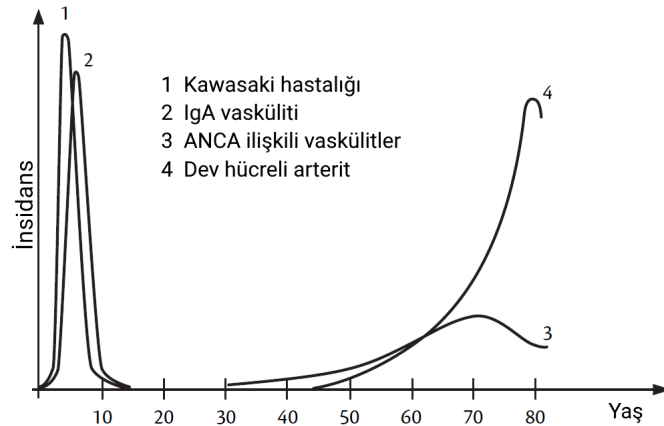
1. GİRİŞ

1.1. Vaskülit tanımı, patolojisi ve epidemiyolojisi

Vaskülit, Latince “küçük damar” manasına gelen *vasculum* ile iltihabı işaret eden *-itis* son ekinin bileşiminden oluşur ve “damar duvarının iltihabı” demektir. Damar duvarı iltihabının sonucu, zaman içinde damar lümeni daralabilir veya tamamen tıkanabilir, anevrizmalar oluşabilir ve vaskülitik damarların beslediği organlar zedelenebilir (1).

Vaskülitler, aşağıda daha detaylı bahsedileceği üzere, etiyolojik sebebinin bilinip bilinmemesi, tutulan damarın çapı ve yerleşimi ile mikroskopik değişikliklerin tipine göre sınıflandırılabilir (2). Bu hastalıkların ilgili makro- ve mikroskopik patolojik özellikleri kendi alt başlıkları altında anlatılacaktır.

Nadir görülen hastalıklardan olan vaskülitlerin epidemiyolojisi, ortak tanı kriterlerinin belirlenmesindeki zorluk sebebiyle arzu edilen noktada değildir. Vaskülitler her yaşta görülebilir, ancak özellikle çocuklarda ve orta yaştan itibaren erişkinlerde daha sık görülür (3): Spektrumun bir ucundaki Kawasaki hastalığı hemen hemen yalnızca çocuklarda görülürken; ANCA ilişkili vaskülitlerin ve dev hücreli arterit en sık sırasıyla 65–75 yaş ve 80 yaşta görülür (4). Vaskülitler coğrafi yayılıma göre de farklı sıklıklarda görülür: Takayasu arteriti Japonya’da Batı’ya kıyasla daha sık görülür. Kuzey Avrupa’da granülomlu poliangiit mikroskopik poliangiite göre daha sık görülürken, Güney Avrupa’da mikroskopik poliangiit nispeten daha sıktır (5).



Şekil 1.1. Kawasaki hastalığı, IgA vaskülit, ANCA ilişkili vaskülitler ve dev hücreli arteritin tepe görülme insidansları.

1.2. Vaskülitlerin isimlendirilmesi, sınıflaması ve tanısı

Vaskülit tanımı 1866'da Kussmaul¹ ve Maier'in sistemik bir hastalığı olan 27 yaşındaki bir erkeğin otopsisinde küçük musküler arterlerde nodüller ve inflamasyonun tarifi için kullandıkları "periarteritis nodosa" tabiriyle literatüre girmiştir (6). 1952'de Amerikalı patolog Pearl M. Zeek 1952'de yayınlanan bir derlemede (7), bu tarihe kadar olan vaskülit vakalarını toplamış; damar çapı, histolojik değişiklikler ve klinik özelliklere göre beş farklı tablo (hipersensitivite ve alerjik granümatöz angiit'leri, romatizmal arterit, periarteritis nodoza, temporal arterit) tanımlamıştır. Güncel sınıflamalar da benzer şekilde öncelikle damar çapını temel almaktadır (1).

1.2.1. 1990 Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) sınıflama kriterleri

1990'da ACR yedi farklı vaskülit için (dev hücreli arterit, Takayasu arteriti, polarteritis nodoza, Wegener granüloatozu, Churg-Strauss sendromu, Henoch-Schönlein purpurası ve hipersensitivite vaskülit) sınıflama kriterleri geliştirmiştir. Bu kriterlerin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %71–95 ve %79–100 arasında değişmektedir (8). ACR kriterlerine olan eleştirileri üç başlık altında toplamak mümkündür (1,4):

- (a) ABD'de 1980'lerde mikroskopik poliangiit fazla tanınmadığı için, bu hastalığa ait bir sınıflama kriteri geliştirilmemiştir.
- (b) Benzer şekilde, vaskülitlerde ANCA pozitifliği 1980'lerde yeni tanılanmış olup bu sınıflama kriterlerinde kullanılmamıştır.
- (c) Yukarıda bahsedilen duyarlılık ve özgüllük değerleri, bu hastalıkların birbirinden ayrımı için olup, bu kriterlerin tanısal kuvveti oldukça düşüktür. Ancak bu

¹ Adolf Kussmaul (1822–1902), meşhur Alman iç hastalıkları profesörüdür. *Kussmaul solması* (diyabetik ketoasidozda derin ve hızlı soluk alıp verme) ve *Kussmaul bulgusu* (kalbe dönüşün azaldığı konstrikatif perikardit gibi durumlarda, inhalasyonla jugüler venöz basıncın paradoksik olarak artması) ilk kez kendisi tarafından tanımlanmıştır.

kriterlerin tanısallık değil sınıflama kriterleri olarak dizayn edildikleri de göz önünde tutulmalıdır.

1.2.2. 1994 Chapel Hill konsensüs tanımları

1994'te sistemik vaskülitlerin isimlendirilmesi için toplanan Chapel Hill konsensüs konferansında, 1990 ACR sınıflama kriterlerinde tanılanmamış mikroskopik poliangiit dahil olmak üzere, sekiz ayrı vaskülitin tanımı yapılmıştır (9). Bunlar 1990 ACR sınıflama kriterlerinde tanımlananlara ek olarak Kawasaki hastalığı, mikroskopik poliangiit, esansiyel kriyoglobülinemik vaskülit ve kutanöz lökositoklastik angiit olup, "hipersensitivite vaskülit" tabiri kullanılmamıştır. Bu tanımlamalardaki başlıca önemli noktalar aşağıdaki gibidir:

- (a) Bu terimler, konferansın adından da anlaşılacağı üzere tanının isimlendirmesi ve hastalığın tanımlaması (orijinal tabirle *diagnostic term* ve *definition of disease*) için önerilmiş olup; 1990 ACR kriterleri gibi hastalığın sınıflaması (*classification*) veya hastalığın tanısı (*diagnosis*) için geliştirilmemiştir.
- (b) Doku tanısındaki kısıtlılıklara vurgu yapılmıştır. Bu kısıtlılıklar arasında hastanın kliniğinin biyopsiye el vermemesi ve biyopsinin teknik kısıtlılığından ötürü tanısallık olmayabilmesi vardır. Bu sebeple, doku tanısı yerine kullanılabilir işaretçiler (*surrogate markers*) kavramı öne sürülmüş, ancak yukarıda bahsedilen sekiz tanım için herhangi bir işaretçi tanımlanmamıştır.
- (c) Wegener granülomatozu ve mikroskopik poliangiit'te ANCA'nın serolojik olarak gösterülmesine dikkat çekilmiş, ancak tanımlarda ANCA'ya yer verilmemiştir.

1.2.3. 2012 Chapel Hill konsensüs tanımları

2011'de, 1994'teki toplantıya benzer bir şekilde, etiyopatogenezdeki mevcut bilgi durumunu daha iyi yansıtacak, sistemik vaskülitlerin isimlendirilmesi konulu yeni bir

konferans düzenlenmiştir (10). 2012’de yayınlanan bu güncellemedeki başlıca noktalar şunlardır:

(a) Büyük-orta-küçük çaplı damar vaskülit kavramları korunmakla birlikte, bu alt başlıklar altında tarif edilen vaskülitlerin farklı tutulumları da olabileceği, ve bazı vaskülitlerin damar çapı tutulumuna göre tanımlanmasının mümkün olmadığı belirtilmiştir. Bu sebeple yeni isimlendirme şemasında şu yeni başlıklar bulunmaktadır:

1. Değişken çaplı damar vaskülitleri
2. Tek organı tutan vaskülitler
3. Sistemik hastalıklarla ilişkili vaskülitler
4. Etiyolojisi muhtemel vaskülitler (*Vasculitis associated with probable etiology*)

(b) Küçük çaplı damar vaskülitleri, ANCA ilişkili ve immün kompleks ilişkili olmak üzere iki kategoriye ayrılarak isimlendirilmiştir.

(c) Kişi kökenli (*eponim*) isimlerden uzaklaşarak patogenezi ön plana çıkaran isimler önerilmiştir. Yeni terminolojide kullanılan isimler şunlardır:

1. Granülomatozisli poliangiit (Wegener granülomatozu yerine)
2. Eozinofilik granülomatozisli poliangiit (Churg-Strauss sendromu yerine)
3. IgA vaskülit (Henoch-Schönlein purpurası yerine)

2012 sınıflamasına göre vaskülit grupları Tablo 1.1 ve Şekil 1.2’de belirtilmiştir. Bu tanımların ilgili özelliklerinden kendi başlıkları altında bahsedilecektir.

Tablo 1.1. 2012 Chapel Hill konsensus konferansı tanımları.

I. Büyük çaplı damar vaskülitleri (*Large vessel vasculitis* – LVV)

1. Takayasu arteriti (TAK)
2. Dev hücreli arterit (*Giant cell arteritis* – GCA) [DHA]

II. Orta çaplı damar vaskülitleri (*Medium vessel vasculitis* – MVV)

1. Poliarteritis nodoza (PAN)
2. Kawasaki hastalığı (KD)

III. Küçük çaplı damar vaskülitleri (*Small vessel vasculitis* – SVV)a. ANCA ilişkili vaskülitler (*ANCA-associated vasculitis* – AAV)

1. Granülomatozisli poliangiit (*Granulomatosis with polyangiitis* – GPA)¹
2. Eozinofili granülomatozisli poliangiit (EGPA)²
3. Mikroskopik poliangiit (MPA)

b. İmmün kompleks ilişkili küçük damar vaskülitleri

1. Anti-glomerüler bazal membran (anti-GBM) hastalığı
2. Kriyoglobülinemik vaskülit
3. IgA vaskülit (IgAV)³
4. Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit (HÜV)⁴

IV. Değişken çaplı damar vaskülitleri (*Variable vessel vasculitis* – VVV)

1. Behçet hastalığı (BD)
2. Cogan sendromu (CS)

V. Tek organı tutan vaskülitler (*Single-organ vasculitis* – SOV)

1. Kutanöz lökositoklastik angiit
2. Kutanöz arterit
3. Primer merkezi sinir sistemi vaskülit
4. İzole aortit
5. Diğer

VI. Sistemik hastalıklarla ilişkili vaskülitler

1. Lupus vaskülit
2. Romatoid vaskülit
3. Sarkoid vaskülit
4. Diğer

VII. Etiyolojisi muhtemel vaskülitler (*Vasculitis associated with probable etiology*)

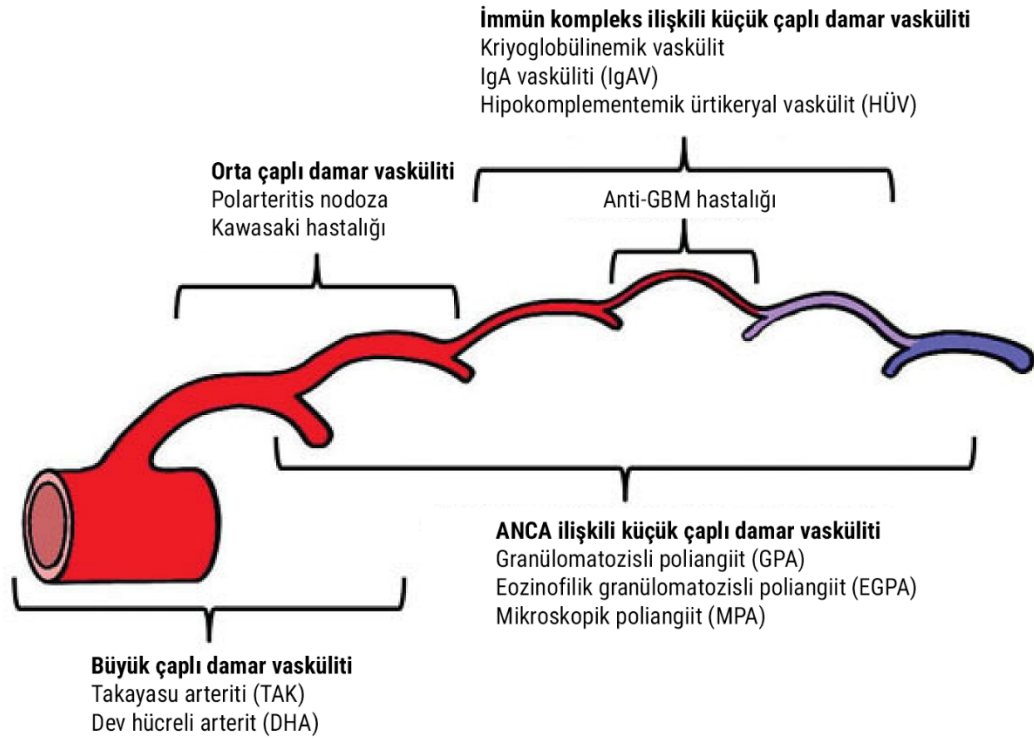
1. Hepatit B virüsüyle ilişkili kriyoglobülinemik vaskülit
2. Hepatit C virüsüyle ilişkili kriyoglobülinemik vaskülit
3. Sifilisle ilişkili vaskülit
4. İlaça bağlı immün kompleks ilişkili vaskülitler
5. İlaça bağlı ANCA ilişkili vaskülitler
6. Kansere ilişkili vaskülitler
7. Diğer

¹ Eski ismiyle Wegener granülomatozu

² Eski ismiyle Churg-Strauss sendromu

³ Diğer ismiyle Henoch-Schönlein purpurası

⁴ Diğer ismiyle anti-C1q vaskülit

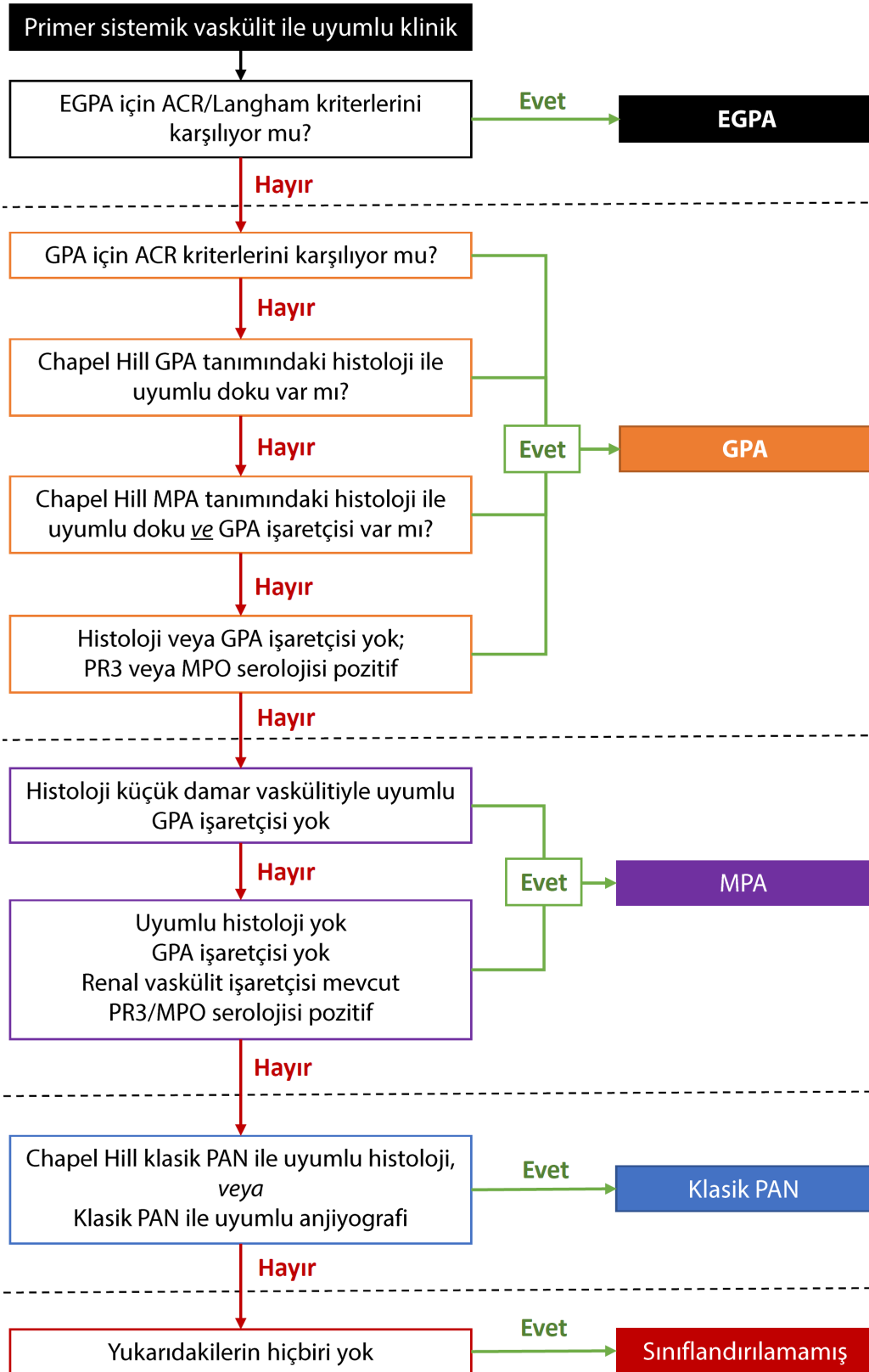


Şekil 1.2. 2012 Chapel Hill konsensus tanımlarına ve damar çapına göre vaskülit grupları.
Jennette ve ark.'dan (10) uyarlanmıştır.

1.2.4. European Medicines algoritması

1990 ACR sınıflama kriterleri ile 1994 Chapel Hill tanımları arasındaki uyumsuzluk, araştırmacıları epidemiyolojik çalışmalarda kullanılacak ortak bir sınıflama algoritması geliştirmeye itmiştir (11). Bu sınıflama algoritması EGPA'dan başlayarak GPA, MPA ve sonunda PAN'a doğru ilerleyen bir hiyerarşiyi takip etmektedir (*bkz.* Şekil 3). Hiyerarşinin EGPA→GPA→MPA→PAN olarak ilerlemesinin sebebi, algorithmada kullanılan ACR sınıflama kriterlerinin EGPA ve GPA sınıflaması için daha duyarlı ve özgül olmasıdır. Abdülkadir tarafından 2013'de yayınlanan bir çalışmada, 2012 Chapel Hill tanımlarının kullanılmasının EMA sınıflama algoritmasını etkilemediği gösterilmiştir (12).

EMA sınıflama algoritması Şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 1.3. EMA vaskülit sınıflama algoritması. Watts ve ark.'dan uyarlanmıştır (11).

Bundan sonraki “büyük çaplı damar vaskülitleri”, “orta çaplı damar vaskülitleri”, “küçük çaplı damar vaskülitleri” ve “diğer vaskülitler” başlıkları altında, 2012 Chapel Hill tanımlarında bahsi geçen hastalıkların detayları anlatılacaktır.

1.3. Büyük çaplı damar vaskülitleri

1.3.1. Dev hücreli arterit (DHA)

DHA yaşlılarda en sık görülen sistemik vaskülit olup, başta aortanın ekstrakraniyel dalları olmak üzere büyük damarları tutar. Literatürde ilk kez Amerikalı iç hastalıkları profesörü Bayard Horton tarafından 1932’de, 55 ve 68 yaşında konstitüsyonel semptomlara ek olarak baş ağrısı ve saçlı derilerinde ağrı ve görme kaybı görülen iki hastada tanımlanmıştır (13).

1.3.1.1. Tanım ve sınıflama

2012 Chapel Hill konsensus konferansı tanımına göre DHA, sıklıkla granümatöz, genellikle aorta ve/veya aortanın ana dallarını (özellikle karotid ve vertebral arterin dallarını) tutan, temporal arter tutulumun sık olduğu, başlangıcının genellikle 50 yaşından sonra olduğu, ve sıklıkla polimiyaljiya romatikanın eşlik ettiği bir arterittir (10).

1990 ACR sınıflama kriterleri Tablo 2’de verilmiştir. Bu kriterlere göre, sistemik vaskülit düşünülen bir hastanın DHA olarak sınıflandırılması için bu beş kriterin en az üçü gereklidir. Sınıflamanın orijinal kohortta duyarlılık ve özgüllüğü %93,5 ve %91,2’dir (14).

Tablo 1.2. DHA için ACR 2010 sınıflama kriterleri.

Tanı kriteri	Yorum
1. Başlangıç >50 yaş	Semptom ve/veya bulguların 50 yaşından sonra başlaması
2. Yeni başlangıçlı baş ağrısı	Daha önce olmayıp yeni başlayan, veya daha önceki yerleşiminde olmayan baş ağrısı
3. Temporal arter anomalisi	Aterosklerozla <u>ilişkisiz</u> , temporal arter trasesi boyunca palpasyonla hassasiyet veya azalmış nabız
4. Artmış ESR	ESR >50 mm/saat

5. Anormal temporal arter biyopsisi	Mononükleer hücre infiltrasyonu veya granülatöz inflamasyon ile karakterize vaskülit
--	--

DHA için halihazırda geliştirilmiş bir tanı kriteri yoktur.

1.3.1.2. Epidemiyoloji

DHA en sık görülen vaskülit olup, dünya çapındaki yıllık insidansı 1–33/100 bin olarak değişmektedir (1). DHA en sık kuzey Avrupa kökenli popülasyonlarda görülmektedir. Smeet ve ark.'ın 2006'da yayınladıkları bir makalede (15), Birleşik Krallık birinci basamak hasta verileri üzerinden 1990–2001 tarihleri arası 3928 DHA tanısı alan hasta üzerinden, >50 yaş için yıllık DHA insidansı 22/100 bin olarak hesaplanmıştır. Ancak insidansın yaşla birlikte değiştiği akılda tutulmalıdır: Mayo Clinic'te 1950–1991 tarihleri arasında takip edilen 125 hasta üzerinden hesaplanan insidans verilerine göre, 50'li yaşlarda 2/100 bin olan insidans 80'li yaşlara geldiğinde 52/100 bin'e kadar çıkmaktadır (16). Bu durumun grafik olarak gösterilmesi için lütfen birinci bölümdeki Şekil 1'e bakınız.

Türkiye için epidemiyolojik veriler kısıtlı olmakla birlikte, Trakya Üniversitesi'nden Pamuk ve ark.'ın yayınladığı bir makalede (17), 2003–2009 arası DHA tanısı alan 19 hasta üzerinden, Trakya bölgesinde >50 yaş popülasyonunda yıllık DHA insidansı 1,13/100 bin olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç üzerinden, ülkemizde DHA'nın nispeten daha nadir görüldüğü yorumu yapılabilir.

1.3.1.3. Etiyoloji

DHA'nın etiyojisi bilinmemektedir. İspanyol (18) ve Birleşik Krallık (19) DHA kohortu üzerinde yapılan geniş çaplı iki çalışmada, DHA hastalarının yarısından fazlasında HLA-DRB1*04 allelinin bulunduğu görülmüştür. Ancak MHC sınıf II molekülü üzerinden iltihabi süreci tetikleyen faktörün ne olduğu henüz keşfedilmiş değildir. HLA dışında DHA ile ilişkili olduğu gösterilen genler, T hücre fonksiyonu ile ilişkili *PTPN22*, *LRRC32* ve *REL* gibi genlerdir (20).

1.3.1.4. Klinik

Sistemik bir vaskülit olan DHA'nın klinik özellikleri, başlıca (a) konsitüsyonel, (b) kraniyel ve (c) ekstrakraniyel olarak incelenebilir (21). Diğer sistemik vaskülitlerde olduğu gibi ateş, yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı gibi belirti ve bulgular hastaların birçoğunda vardır; hastaların bir kısmı nedeni bilinmeyen ateş (*fever of unknown origin* – FUIO) sebebiyle araştırılıyorken tanı alır (21). DHA'ya PMR eşlik ediyorsa miyalji, artralji ve proksimal kas gruplarında sabah tutukluğu görülebilir.

Kraniyel (22): ACR 1990 sınıflama kriterlerinde de olan baş ağrısı en sık görülen bulgu olup, hastaların yarısından fazlasında mevcuttur. Baş ağrısı genellikle uni- veya bilateral temporal bölgeye lokalizedir; daha nadiren oksipital veya generalize baş ağrısı görülebilir. DHA'da görülen baş ağrısının karakteri, hastanın daha önce tecrübe ettiği baş ağrılarından farklı bir karakterde olup, sıklıkla saçlı deride hassasiyet de ağrıya eşlik eder. Nadiren, şiddetli vakalarda, saçlı deride nekroz dahi görülebilir.

Baş ağrısı dışında çene klaudikasyonu (vakaların yaklaşık üçte birinde), akut görme kaybı (vakaların yaklaşık beşte birine kadar sık görülebilir), bulanık görme, diplopi ve özellikle vertebro-baziler sistemi etkileyen serebovasküler olaylar DHA ile ilişkilidir.

Ekstra-kraniyel (21): Aorta dalları, subklavien ve aksiller arter dallarında tutulum yaygındır olup, fizik muayenede bu arter traselerinde üfürüm ve nabız kaybı görülebilir.

1.3.1.5. Laboratuvar, görüntüleme ve patoloji

ESR ve CRP hemen her zaman yüksektir (23). ESR ve CRP hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde de kullanılabilir, ancak bu işaretçilerin normal olması, özellikle glukokortikoid kullanan bir hastada replası dışlamaz. Kronik inflamasyona bağlı olarak normositer anemi diğer bir sık bulgudur; reaktif trombositoz ve lökositoz ise nadiren görülür. Alkalen fosfataz yüksekliği diğer bir sık görülen laboratuvar bulgusudur.

Görüntüleme (24): Renkli Doppler USG'de, temporal ve aksiller arterdeki karakteristik halo bulgusu (vasküler lümenin etrafında ödemli damar duvarı) görülür. DHA tanısı

için duyarlılık ve özgüllüğü yaklaşık %69 ve %82 olan halo bulgusunun kortikosteroid tedavisi altında 7–10 gün içinde kaybolması beklenir. USG dışında yüksek çözünürlüklü manyetik rezonans anjiyografi, temporal arterin etkilenen bölgelerini gösterebilir. ^{18}F -FDG-PET-BT, aortanın dallarındaki anormal metabolik aktiviteyi göstermek için kullanılabilir, ancak PET-BT'nin mevcut çözünürlüğüyle temporal arterlerin doğrudan değerlendirilmesi mümkün değildir.

Patoloji: 1990 ACR sınıflama kriterlerinden olan temporal arter biyopsisinde, transmural makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu, inflamasyon sonucu internal elastik laminanın parçalanması ve çok çekirdekli dev hücreler karakteristiktir. Ancak bu patolojik değişiklikler genellikle fokal olduğu için, biyopside bu özelliklerin görülmemesi DHA tanısını dışlamaz.

1.3.1.6. Tedavi

2009 EULAR büyük çaplı damar vaskülitleri tedavi kılavuzuna göre (25), tedavinin temel taşı, yüksek doz steroid ile erken remisyon indüksiyonu oluşturur. Başlangıçtaki yüksek doz steroid tedavisini takiben, genellikle 1 mg/kg/gün prednizolon dozundan idame tedaviye geçilerek yaklaşık 2 yıl boyunca sürdürülür. Steroid tedavisine metotreksat eklenmesi, relaps oranını azaltır ve kümülatif steroid dozunun daha düşük tutulmasına yardımcı olur.

1.3.2. Takayasu arteriti (TAK)

TAK, büyük çaplı damar vaskülitlerinden olup, genç erişkinlerde görülür ve büyük arterlerin stenozu, oklüzyonu ve anevrizması ile karakterizedir. Japon oftalmolog Mikito Takayasu tarafından 1905'te genç bir kadında optik diskin etrafında çelenk benzeri arterio-venöz malformasyon ile tanımlanmış, İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra literatürde "Takayasu arteriti" ismi kullanılmaya başlanmıştır (26). Bu hastalık Takayasu arteriti dışında nabızsızlık hastalığı, arcus aorta sendromu, orta aorta sendromu, oklüzif tromboartopati ve non-spesifik aorto-arterit olarak da isimlendirilmiştir (27).

1.3.2.1. Tanım ve sınıflama

2012 Chapel Hill konsensus konferansı tanımına göre TAK, genellikle granümatöz, özellikle aorta ve/veya aortanın ana dallarını etkileyen, genellikle 50 yaşından önceki hastalarda görülen bir arterittir (10).

1990 ACR sınıflama kriterlerine göre, altı kriterden en az üçünün olması, TAK tanısı için %91 duyarlılığa ve %98 özgüllüğe sahiptir (28). Bu sınıflama kriterleri Tablo 1.3'de verilmiştir.

Tablo 1.3. TAK için 1990 ACR sınıflama kriterleri.

Tanı kriteri	Yorum
<40 yaş	Semptom veya bulguların 40 yaşından önce başlaması
Ekstremitelerde klaudikasyon	Özellikle üst ekstremitelerde olmak üzere, eforla birlikte kaslarda rahatsızlık hissi ve yorgunluk
Azalmış brakial arter nabızı	Uni- veya bilateral nabızlarda azalma
Kan basıncı farkı >10 mm Hg	Kollar arasındaki sistolik kan basıncı farkının >10 mm Hg olması
Subklaviyan arter veya aorta üzerinde üfürüm	Uni- veya bilateral subklaviyan arter veya abdominal aortanın oskültasyonu ile üfürüm duyulması
Arteriyogramda anormallik	Bütün aortada veya aortanın proksimal dallarında veya proksimal üst/alt ekstremitenin büyük arterlerinde, ateroskleroza, fibromusküler displaziye veya benzer sebeplere bağlı olmayan, genellikle fokal veya segmental daralma veya oklüzyon

1.3.2.2. Epidemiyoloji

TAK özellikle Uzak ve Orta Doğu ile Güney Amerika'da görülmekle birlikte, tüm dünyada bu hastalığa rastlanmaktadır. Tüm dünyada TAK kadınlarda ortalama 3,5-5 kat daha sık görülmekte olup ortalama semptom başlangıç yaşı 25-30 yaşdır (29). ABD (30) ve Avrupa'da (31) genel popülasyonda yıllık insidansı 0,5 ile 2,5/milyon arasında değişmektedir. TAK'ın en sık görüldüğü ülke olan Japonya'da ise yıllık insidans yaklaşık 43/milyon'dur (32).

Türkiye’de ise Birlik ve ark. tarafından 2016’da yayımlanan bir makalede (33), İzmir’de üçüncü basamak başvuru merkezlerinde takip edilen 41 hasta üzerinden genel popülasyonda yıllık insidans 12,8/milyon olarak hesaplanmıştır. Aynı yıl Sarıtaş ve ark. tarafından yayımlanan bir makalede ise (34), Edirne’de 2003–2014 yılları arası takip edilen 23 hasta üzerinden yıllık insidans 3,4/milyon olarak hesaplanmıştır. Bu veriler ışığında, Türkiye’deki insidansın ABD ve Avrupa ile Japonya arasında olduğu söylenebilir.

1.3.2.3. Etiyoloji

TAK’ın ailesel tipleri olmakla birlikte, epidemiyolojik çalışmalarda Mendeliyen kalıtımla kuvvetli bir ilişki gösterilememiştir. Genomik analizlerde *IL12B*, 17’inci kromozomun MLX bölgesi ve HLA-B*52:01 ile ilişkili olduğu görülmüştür (35). Türkiye TAK kohortunda da HLA-B*52 ilişkisi saptanmıştır (36).

1.3.2.4. Klinik

Ateş, gece terlemesi, artralji ve miyalji gibi sistemik semptomlar hastaların %20–40’ında görülür. Vasküler semptomlar hastalarında çoğunda olmakla birlikte, tanı anında yaklaşık her beş hastadan birinde vasküler semptom yoktur (32). Tanı anında en sık görülen bulgular periferik nabızların azalması veya olmaması, ekstremitelerde klaudikasyon, görmede geçici değişiklikler, bulanıklık ve diplopidir. Karotidini (karotid arterlerin palpasyonla hassasiyeti) nadir ancak karakteristik bir bulgudur. Hipertansiyon her üç hastadan birinde görülür ve genellikle aort koarktasyonu veya renal arter stenozuna bağlıdır (27).

1.3.2.5. Laboratuvar, görüntüleme ve patoloji

Diğer sistemik vaskülitlerde olduğu gibi, ESR ve CRP yüksekliği, normositik anemi, lökositoz ve trombositoz en sık görülen bulgulardır. 2018 EULAR önerilerine göre, TAK şüphesi olan hastalarda, mural ve lüminal değişikliklerin saptanması için, öncelikle MR anjiyografi önerilmektedir (37). BT anjiyografi, PET-BT ve ultrason (torasik

aorta hariç) kullanılabilir diğer yöntemlerdir. Tutulan damarların yerleşimi sebebiyle genellikle doku örneği mevcut olmamakla birlikte, eğer doku örneği alınırsa adventisyada kalınlaşma, tunica mediada infiltrasyon ve düz kas hücresi yıkımı görülebilir (27).

1.3.2.6. Tedavi

2009 EULAR önerilerine göre (25), tedaviye erken dönem yüksek doz oral steroid (0,5–1 mg/kg/gün) ile başlanmalıdır. Steroid tedavisine rağmen, bazı hastalar asemptomatik/subklinik kalabilir. Bu tür hastalara ek tedavi olarak azatiyoprin (2 mg/kg/gün) veya metotreksat (10–20 mg/hafta) eklenebilir. Refrakter hastalarda için tosilizumab kullanılabilir. Geri dönüşümsüz arter stenozu olan hastalarda perkutanöz anjiyoplasti veya by-pass cerrahisi uygulanabilir.

1.4. Orta çaplı damar vaskülitleri

1.4.1. Poliarteritis nodosa (PAN)

Poliarteritis nodosa, giriş kısmında da bahsedildiği gibi literatürde ilk tanılanmış vaskülit olup, hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu ile ilişkili olabilen nadir bir orta çaplı damar vaskülitidir.

1.4.1.1. Tanım ve sınıflama

2012 Chapel Hill konsensus konferansı tanımına göre PAN, orta veya küçük çaplı arterlerin, glomerülo nefrit veya kapiller, venüler veya arteriyoller vaskülit olmaksızın nekrotizan inflamasyonu olarak tanımlanmıştır (10).

1990 ACR kriterlerine göre, sistemik bir vaskülitin PAN olarak sınıflandırılması için on kriterden en az üçünün bulunması gerekmektedir (38). Sınıflama kriterlerinin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %82 ve %87'dir. Bu sınıflama kriterleri Tablo 1.4'de verilmiştir.

Tablo 1.4. PAN için ACR 1990 sınıflama kriterleri.

Tanı kriteri	Yorum
1. Kilo kaybı	Diyet veya başka bir faktöre bağlı olmaksızın, semptomların başlangıcından beri ≥ 4 kg kaybı
2. Livedo retikülaris	Ekstremiteler veya gövde üzerinde retiküler patternde döküntü
3. Testiküler ağrı veya hassasiyet	Enfeksiyon, travma veya başka bir sebebe bağlı olmaksızın ağrı veya hassasiyet
4. Miyalji, güçsüzlük veya bacak hassasiyeti	Tarif edilen semptomların olması
5. Mono- veya polinöropati	Tarif edilen semptomların olması
6. Diastolik kan basıncı >90 mm Hg	Diastolik kan basıncının 90 mm Hg'nin üzerinde olması
7. Artmış BUN veya kreatinin	Dehidrasyon veya obstrüksiyona bağlı olmaksızın BUN >40 mg/dL veya kreatinin $>1,5$ mg/dL
8. HBV enfeksiyonu	HBsAg veya anti-HBc pozitifliği
9. Arteriografik anormallik	Arterioskleroz, fibromusküler displazi veya diğer non-inflamatuvar sebepler olmaksızın, viseral arterlerde anevrizma veya oklüzyon
10. Damar biyopsisi	Orta veya küçük çaplı damar biyopsisinde, nötrofil veya diğer granülositler il mononükleer lökositlerin arter duvarında saptanması

1.4.1.2. Epidemiyoloji

PAN son derece nadir bir vaskülit olup birçok ülkede insidansı yılda bir milyondan daha azdır (1). PAN tüm yaşlarda görülebilir; erkeklerde bir miktar daha sık görülmektedir.

1.4.1.3. Etiyoloji

Diğer sistemik vaskülitlerde olduğu gibi PAN'ın etiyojisi bilinmemektedir. HBV enfeksiyonu olan vakalarda, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) içeren immün komplekslerin tetikleyici bir faktör olduğu bilinmektedir (39). Klasik olarak PAN'da ANCA ve diğer oto-antikorlar negatif olup, HLA genotipleri ile aşık bir ilişki saptanamamıştır.

1.4.1.4. Klinik özellikler

Orta ve küçük çaplı damarları tutan PAN'ın klinik özellikleri çeşitli olduğu gibi, şiddeti hafif ve sınırlı olabildiği gibi progresif ve fatal hastalığa kadar ilerleyebilir (40). Ateş, kilo kaybı ve yaygın miyalji gibi konstitüsyonel semptomlar tipiktir.

Deri ve kas iskelet sistemi: Hastaların yarısına yakınında artralji veya artrit görülür. Özellikle hastalığın erken döneminde, alt ekstremitenin büyük eklemlerinde asimetri ve deformite bırakmayan poliartrit saptanabilir. Deride enfarktüs, ülserasyon, sınıflama kriterlerinden biri olan livedo retikularis, subkutan nodüller ve dijital iskemi görülebilir.

Nörolojik: Klasik PAN hastalarının %70'ine ulaşan bir kısmında periferik nöropati görülür; bazı vakalarda diğer bulgulardan önce ortaya çıkabilir. Periferik nöropati genellikle ağrı ve parestezi ile akut başlar, saatler içinde aynı sinir trasesinde motor defisit aşikar hale gelir. Sinir tutulumu asimetrik ilerleyerek mononörit multipleks veya çoklu mononöropati oluşturabilir. Merkezi sinir sistemi tutulumu nadir olup baş ağrısı, nöbet, kraniyal sinir tutulumu görülebilir.

Renal: PAN genellikle glomerülo nefrit oluşturmadan vasküler nefropati ile böbreği tutar. Tekrarlayan vasküler tutulumu bağlı olarak renal enfarkt ve sonunda renal yetmezlik görülebilir. Renal anjiyografide sıklıkla anevrizma ve enfarkt alanları görülebilir. Renal arter veya renal parankim tutulumuna bağlı olarak hipertansiyon tabloya eşlik edebilir.

Gastrointestinal: Karın ağrısı hastaların yarısından fazlasında görülür. Karın ağrısı dışında ishal, gastrointestinal kanama ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma diğer gastrointestinal sistem tutulumu özellikleridir. Gastrointestinal tutulum genellikle kötü prognozla ilişkilidir.

Kardiyak: PAN'da kalbin doku tutulumu sık olsa da klinik olarak bu tutulumun aşık hale gelmesi daha nadirdir. Koroner damar vaskülitine bağı olarak miyokard enfark-tüsü görülebilir. Yine iskemik kardiyomiyopatiye bağı olarak kardiyomegali ve kalp yetmezliğı oluşabilir; bu durum kötü prognoz ile ilişkilidir.

1.4.1.5. Laboratuvar, görüntüleme ve patoloji

Sistemik inflamasyonu yansıtan ESR ve CRP yüksekliğı, normositer anemi, trombositoz ve hipoalbuminemi görülebilir. Oto-antikorlar genellikle negatiftir. Anjiyografide arteriyel stenoz alanlarına ek olarak normal veya dilate arter segmentleri görülür; ateroskleroz veya diğ er non-inflamatuvar patolojilerin eşlik etmemesi beklenir (39). Anjiyografide en sık etkilenen arterler renal, hepatik ve mezenterik damarlardır. Histopatolojik bulgular arasında fokal makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu, fibrinoid nekroz, elastik lamina kaybı, tromboz ve anevrizmal dilatasyon vardır.

1.4.1.6. Tedavi

Klasik PAN tedavisi, diğ er sistemik vaskülitlerde olduğı gibi yüksek doz steroid ve immünsüpresiflere dayanır (40). Deriy e sınırlı tutulumu olanlarda steroid tedavisi tek başına yeterli olabilirken, çoklu organ tutulumu veya hayatı tehdit eden şiddette tutulum olan durumlarda, steroide ek olarak siklofosfamid kullanılmaktadır. Hastalık remisyonu sağlandıktan sonra steroid dozu azaltılarak azatiyoprin veya metotreksat gibi bir immünsüpresif eklenir. HBV enfeksiyonunun eşlik ettiğı durumlarda, anti-viral ilaçlar tedaviye eklenmelidir.

1.5. Küçük çaplı damar vaskülitleri

1.5.1. Anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülitler (AAV)

1.5.1.1. Granülomatozisli poliangiit (Wegener granülomatozisi – GPA)

GPA pulmono-renal sendrom kliniğıyle kendini gösteren, üst hava yolunda granülom oluşumu ve renal vaskülit ile karakterize nadir bir sistemik vaskülitir. 2011 EULAR ve ACR önerilerine göre, hastalığı tanımlayıcı ve etiyolojiyi açıklayıcı isimlere geçilmesi

tasarlanmış ve Wegener granülomatozu için “granülomatöz poliangiit” ismi önerilmiştir (41).

1.5.1.1.1. Tanım ve sınıflama

2012 Chapel Hill konsensus konferansı tanımına göre GPA, üst ve alt hava yollarını etkileyen, nekrotizan glomerülo nefritin sık görüldüğü, daha çok küçük ve orta çaplı damarları (kapiller damarlar, venüller, arterioller, arterler ve venler) tutan, nekrotizan granülomatöz iltihabın görüldüğü bir vaskülitir (10).

1990 ACR sınıflama kriterlerine göre, dört kriterden en az ikisini taşıyan bir sistemik vaskülit hastası GPA olarak sınıflandırılmaktadır. Orijinal kohort verilerine göre sınıflama için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %88 ve %92’dir (42). Bu sınıflama kriterleri Tablo 1.5’te verilmiştir.

Tablo 1.5. GPA için ACR 1990 sınıflama kriterleri.

Tanı kriteri	Yorum
1. Nazal veya oral inflamasyon	Ağrılı veya ağrısız oral ülser, veya pürülan ya da kanlı nazal akıntı varlığı
2. Anormal göğüs radyografisi	Göğüs grafisinde nodül, sabit infiltrasyon veya kavite görülmesi
3. Anormal idrar sedimenti	Mikrohematüri (>5 eritrosit/yüksek büyütme alanı) veya idrar sedimentinde eritrosit silendiri bulunması
4. Biyopsida granülomatöz inflamasyon	Arter duvarında, perivasküler veya ekstrasvasküler alanda granülomatöz inflamasyon görülmesi

1.5.1.1.2. Epidemiyoloji

GPA en sık 60–70 yaş aralığında görülmekle birlikte, her yaşta görülebilir (1). Hastalığın insidansı ülkeden ülkeye ciddi farklılıklar göstermektedir. Kuzey Avrupa’da yıllık insidans 10/milyon civarında iken, Güney Avrupa ve Japonya’da yıllık insidans 3/milyon’dan azdır (5).

1.5.1.1.3. Etiyoloji

GPA’nın etiyojisi bilinmemektedir. Diğer birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi, genetik olarak yatkın bireylerde, kum gibi çevresel bir faktörün tetiklemesiyle ortaya

çıkıldığı düşünülmektedir. PR3 ANCA ile GPA arasındaki kuvvetli ilişki bilinmekle birlikte, hayvan modellerindeki patogeneze çalışmalarını kesin bir sonuca ulaşamamıştır (43). Genomik araştırmalarda *PTPN22* ve *CTLA4* gen polimorfizmleriyle ilişki gösterilmiştir (44).

1.5.1.1.4. Klinik

GPA'nın klinik özelliklerini sistemik, pulmoner, renal ve diğer bulgular olarak sınıflamak mümkündür (43). Diğer vaskülitlerde olduğu gibi, ateş, kilo kaybı, miyalji ve art-ralji gibi bulgular görülebilir.

Pulmoner/KBB: GPA genellikle üst hava yolu/KBB belirtileriyle ortaya çıkar. Bunlar arasında epistaksis, nazal kabuklanma ve sinüzit olup, nazal kırıdak yıkımı sonucu tipik semer burun görüntüsü oluşabilir. Pulmoner semptomlar arasında öksürük, hemoptizi ve dispne vardır.

Renal: GPA'da renal tutulum sık olup, klasik tablosu sinsi başlangıçlı renal yetmezliktir. Bu sebeple, GPA veya GPA şüphesi ile takip edilen hastaların mutlaka düzenli idrar sedimi, hematüri ve proteinüri açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Renal tutulum daha hafif fokal ve segmental glomerülofritten, hızlı progresif glomerülofrite uzanan bir yelpazede görülür.

Diğer: Deri tutulum hastaların yarısından azında olup, palpable purpra, nekrotik papüller, livedo retiküleri ve piyoderma gangrenozum görülebilir. Hastaların üçte birinde mononöritis multipleks veya polinöropati görülebilir. Merkezi sinir sistemi tutulumu daha nadir olup, dissemine granümatöz pakimeningit görülebilir. Oftalmik tutulumda granümatöz lezyonlar nazolakrimal kanalı tıkayarak orbital psödötümör oluşturabilir, optik sinir basısı görülebilir, daha nadir olarak da sinüzit yayılarak sekonder orbital enfeksiyona yol açabilir.

1.5.1.1.5. *Laboratuvar, görüntüleme ve patoloji*

Sistemik inflamasyonu yansıtan ESR ve CRP yüksekliği, normositer anemi ve trombotizoz görülebilir. Özellikle kolestatik patternde karaciğer fonksiyon testi yüksekliği granülomatöz inflamasyona bağlı olarak görülebilir. GPA'lı hastaların %90'ından fazlasında indirekt immünfloresan boyamayla sitoplazmik ANCA pozitifdir (45). GPA'da en sık PR3 antijen pozitifliği görülür. Toraks görüntülemesinde, granülomlara bağlı nodüller görülebilir; bu nodüllerin kaviteleşmeye meyli vardır (43). Kraniyal ve nazofaringeal MRG nazal, sinüzoidal, orbital ve mastoidal tutulumu göstermek için faydalı bir yöntemdir.

1.5.1.1.6. *Tedavi*

2016 EULAR kılavuzuna göre (46), tedavi hastalığın yaygınlığına ve şiddetine göre düzenlenir. İndüksiyon tedavisinde; hayatı veya organı tehdit eden durumlarda yüksek doz steroid ile birlikte siklofosamid veya rituksimab kullanılmaktadır. Daha hafif tutulumlarda ise steroidle birlikte metotreksat kullanılabilir. 3–6 aylık siklofosamid indüksiyonu sonrası idame immünsüpresyon azatiyoprin veya metotreksat ile yapılmaktadır. İdame tedavinin ne kadar sürdürüleceği kesin kanıtlanmış olmamakla birlikte 12–18 ay boyunca sürdürülmesi önerilmektedir. Lokalize hastalıkta remisyonun azaltılması için trimetoprim-sulfametoksazol kullanılabilir.

1.5.1.2. *Eozinofilik granülomatöz polianjiit (Churg–Strauss sendromu)*

Allerjik granülomatöz anjiit olarak da bilinen EGPA, ANCA ilişkili bir küçük damar vaskülitidir. İlk kez 1951'de Churg ve Strauss tarafından, astımı, eozinofilisi, ekstrasvasküler granülomları olan multisistem bir hastalık olarak tanımlanmıştır (47).

1.5.1.2.1. *Tanım ve sınıflama*

2012 Chapel Hill konsensus konferansı tanımına göre EGPA, küçük ve orta çaplı damarları etkileyen, astım ve eozinofilinin eşlik ettiği, eozinofilden zengin ve nekrotizan

granülomatöz inflamasyonu ile karakterize solunum yolu tutulumunun olduğu nekrotizan bir vaskülit olup, ANCA pozitifliği daha sık glomerülonefrit eşlik ettiğinde görülür (10).

1990 ACR sınıflama kriterlerine göre, altı kriterden en az dördünün bulunması, sistemik bir vaskülitin EGPA olarak sınıflanması için %85 duyarlılığa ve %99,7 özgüllüğe sahiptir (48). EGPA için ACR sınıflama kriterleri Tablo 1.6'da verilmiştir.

Tablo 1.6. EGPA için ACR 1990 sınıflama kriterleri.

Tanı kriteri	Yorum
1. Astım	Hırıltı solunum veya ekspiriyumda yaygın ince ral
2. Eozinofili	Kan sayımında eozinofil oranının periferde >%10 olması
3. Mono- veya polinöropati	Vaskülitte bağlı mononöropati, çoklu mononöropati veya polinöropati gelişimi
4. Gezici pulmoner infiltrasyon	Göğüs grafisinde vaskülitte bağlı geçici veya gezici pulmoner infiltrasyon görülmesi
5. Paranasal sinüs anomalisi	Akut veya kronik paranasal sinüs ağrısı veya hassasiyet, ya da paranasal sinüs grafisinde opafikasyon
6. Ekstravasküler eozinofil varlığı	Arter, arteriyol veya venül biyopsisinde, ekstravasküler alanda eozinofil birikimi

1.5.1.2.2. Epidemiyoloji

ANCA ilişkili vaskülitler arasında EGPA en nadir olanı olup, yıllık insidansı 1-3/milyon arasında değişmektedir (1). Ortanca tanı yaşı 50 olup erkeklerde bir miktar daha sık görülmektedir.

1.5.1.2.3. Etiyoloji

EGPA'nın etiyojisi bilinmemektedir, ancak allerjik bulguların varlığı, granülom oluşumu, özellikle IgE olmak üzere artmış immünglobulin düzeyi ve artmış immün kompleks varlığı, otoimmün bir süreci düşündürmektedir. Çevresel ve genetik faktörlerin (özellikle HLA-DRB4) rolü olduğu düşünülmektedir (49).

1.5.1.2.4. Klinik

EGPA'nın üç klinik aşaması olabileceği düşünülmektedir (43):

1. Prodromal aşama: Bu dönem yıllar sürebilir. Atopik özelliklerin (alerjik rinit ve nazal polipozis gibi) eşlik edebildiği astım ile karakterizedir.
2. Eozinofilik aşama: Tam kan sayımında eozinofili, özellikle akciğer ve gastrointestinal dokuya eozinofil infiltrasyonu görülür.
3. Vaskülitik aşama: En şiddetli aşama olup letarji, kilo kaybı, ateş gibi sistemik belirtiler ön plana çıkar.

Spesifik organ tutulumlarından aşağıda bahsedilecektir (43):

Pulmoner: Genellikle geç başlangıçlı (ortalama 50 yaş) astım, EGPA'nın ana özelliklerinden biri olup hemen hemen bütün hastalarda görülür. Bu hastalar genellikle öncelikle astım tanısı alıp steroid kullandıklarından, vaskülit bulguları yıllarca baskılanabilir. Astım vaskülit tablosunun ilerlemesiyle alevlenebilir.

Deri ve kas iskelet: Hastaların yarısından fazlasında deri tutulumu görülür; deri tutulumu vaskülit aşamanın en sık bulgusudur. Daha çok alt ekstremitelerde palpable purpura olarak kendini gösterir. Kutanöz/subkutanöz nodüller EGPA'nın en ayırıcı deri bulgusu olmakla birlikte patognomik değildir.

GİS: EGPA'nın bulguları arasında en nadir görülenidir. Karın ağrısı ve ishal (eozinofilik gastroenterit veya kolite bağlı) ve kanama görülebilir. Biyopsilerde bütün GİS traktusu boyunca granülomlar ve vaskülit bulguları saptanabilir. Vaskülte bağlı bağırsak iskemisi hayatı tehdit eden bir tablo oluşturabilir. GİS tutulumu EGPA'da kötü prognoza işaretler.

Nörolojik: EGPA'da sık tutulan bir sistem olup; mononöritis multipleks, polinöropati, bilinç bulanıklığı ve nöbet ile kendini gösterebilir. Kranial sinirlerden en sık optik sinir tutulur.

Kardiyak: Kalp tutulumu hastaların yarısından azında görülmekte olup kötü prognoz işaretçisi ve EGPA'da ölümün en sık sebebidir. Eozinofilik perikart tutulumuna

bağlı perikardit (akut veya restriktif), buna bağlı kardiyak tamponad, endomiyokardiyal fibrozise bağlı genellikle restriktif tipte kardiyomiyopati, miyokart enfarktüsü, aritmiler ve valvüler kapak hastalıkları görülebilir.

Renal: Böbrek tutulumu EGPA'da nispeten daha az görülür. Özellikle renal yetmezlik nadirdir. Ancak böbrek tutulumunun görülmesi kötü bir prognostik işaretçidir.

KBB-oftalmik: Alerjik rinit ve sinüsit sık görülür. Diğer bulgular arasında burun tıkanıklığı ve polip oluşumu vardır. Nadiren kronik otite bağlı kafa tabanı tutulumu görülebilir. Göz tutulumunda üveit, episklerit, konjunktival nodüller ve retinal vaskülit görülebilir.

1.5.1.2.5. *Laboratuvar, görüntüleme ve patoloji*

Sistemik inflamasyonu gösteren ESR ve CRP yüksekliği ve normositik anemiye ek olarak, eozinofili (>1500/mcL) görülür. Hipergammaglobulinemi ve IgE yüksekliği tipiktir. ANCA hastaların yarısında pozitif olup özellikle renal tutulumu olan hastalarda görülür. Genellikle pANCA ve MPO pozitifdir (43). Toraks görüntülemesinde, özellikle akciğerlerin periferinde yama tarzında gezici infiltrasyonlar görülebilir. Plevral effüzyon nadirdir, ancak saptanır ve örnekleme yapılırsa effüzyon sıvısının eozinofilden zengin olduğu görülecektir (43). Patolojik örneklerde nekrotizan küçük damar vaskülit, eozinofilik inflamasyon ve ekstravasküler granülom oluşumu görülür. En sık renal patoloji ise fokal segmental nekrotizan pauci-immün glomerülo nefrittir (2).

1.5.1.2.6. *Tedavi*

2016 EULAR kılavuzuna göre (46), EGPA tedavisini konu alan randomize klinik çalışmalar az olmakla birlikte, tedavi prensipleri GPA ile benzerdir. Kliniği hafif olgularda steroid yeterli olabilirken, kötü prognozu olan vakalarda yüksek doz steroid ile intravenöz siklofosfamid indüksiyon rejimi uygulanabilir. İdame tedavide genellikle azatiyoprin kullanılır.

1.5.1.3. Mikroskopik poliangiit (MPA)

MPA küçük ve orta damarların bir vaskülitidir; glomerülonefrit, akciğer tutulumu ve ANCA pozitifliği ile karakterizedir. İlk kez Davson ve ark. tarafından 1948'de "mikroskopik poliarterit" tanımlanmıştır (50).

1.5.1.3.1. Tanım ve sınıflama

2012 Chapel Hill konsensus konferansı tanımına göre MPA (10), özellikle küçük damarları (kapiller damarlar, venüller ve arteriyoller) tutan, immün birikimlerin az olduğu veya görülmediği nekrotizan bir vaskülitir. Küçük ve orta çaplı arterleri tutan nekrotizan arterit görülebilir. Nekrotizan glomerülonefrit ve pulmoner kapillerit sık görülür. Granülomatöz inflamasyonda görülmez.

ACR 1990'da MPA için bir sınıflama geliştirmemiştir. MPA için genel olarak kabul görmüş bir tanı kriteri bulunmamaktadır.

1.5.1.3.2. Epidemiyoloji

MPA en sık 65-75 yaşında görülmekte olup erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür (1). Güney Avrupa'da MPA GPA'ya nazaran daha sık görülür; Kuzey Avrupa'da ise tersi geçerlidir. Japonya'da ise en sık görülen ANCA ilişkili vaskülit MPA'dır (5).

1.5.1.3.3. Etiyoloji

MPA'nın etiyojisi bilinmemekle birlikte, diğer sistemik vaskülitlerde olduğu gibi, genetik olarak yatkın bir bireyde çevresel bir tetikleyici faktörün iltihabi süreci başlattığı düşünülmektedir (44).

1.5.1.3.4. Klinik

Birçok hastada konstitüsyonel semptomlar, miyalji ve artralji görülebilir; bu semptomlar diğer vaskülit bulgularının aşikar hale gelmesinden birkaç yıl önce dahi görülebilir (51).

Renal: Hastaların çoğunda böbrek tutulumu görülür. Hızlı ilerleyen glomerülonefrit sık karşılaşılan bir tablodur ve hastaların beşte birinde diyaliz ihtiyacı görülebilir.

Pulmoner: MPA'da pulmoner tutulum hafif nefes darlığından hayatı tehdit edici kanamaya kadar uzanabilir. Hastaların yaklaşık üçte birinde MPA'ya bağlı pulmoner kanama görülür. Tekrarlayan pulmoner kanamalar pulmoner fibroze sebep olabilir.

Deri: MPA'da deri tutulumu sık olup genellikle purpurik döküntüler görülür. Diğer deri bulguları arasında tırnak yatağı enfarktı, livedo retikularis ve ülserasyon vardır.

Diğer: Karın ağrısı, ishal ve gastrointestinal kanama gibi GİS bulguları; rinit, epistaksis ve sinüzit gibi KBB bulguları; üveit, retinal vaskülit ve orbital granülomatozis gibi oftalmik bulgular görülebilir. Bu bulgular PAN ve GPA'da olduğundan daha nadirdir.

1.5.1.3.5. Laboratuvar, görüntüleme ve patoloji

Diğer sistemik vaskülitlerde olduğu gibi ESR ve CRP yüksekliği, normositik anemi, trombositoz ve düşük albüminemi görülebilir. İndirekt immünfloresanda perivasküler ANCA pozitifliği karakteristiktir; en sık MPO'ya karşı antikolar saptanır. Nadirden sitoplazmik ANCA ve PR3 pozitifliği de görülebilir. Renal biyopside pausi-immün fokal ve segmental glomerulonefrit, fibrinoid nekroz ve kresent oluşumu beklenir.

1.5.1.3.6. Tedavi

2016 EULAR kılavuzuna göre (46), MPA'nın tedavi prensipleri GPA'ya benzerdir. Detaylar için lütfen GPA alt başlığının tedavi kısmına bakınız.

1.5.2. İmmün kompleks ilişkili küçük damar vaskülitleri

1.5.2.1. IgA vaskülit (Henoch-Schönlein purpurası - IgAV)

Hastalığa ismini veren Johann Schönlein ve Edouard Henoch tarafından 19'uncu yüzyılda yayınlanmış iki makalede; karın ağrısı, melena, artralji ve bacaklarda palpable purpuraları olan iki çocukta tanımlanmıştır. 2012 Chapel Hill tanımlarına göre "Henoch-Schönlein purpurası" ismi terkedilerek "IgA vaskülit" ismi tercih edilmiştir.

1.5.2.1.1. Tanım ve sınıflama

2012 Chapel Hill konsensus konferansı tanımına göre IgAV, küçük damarları (özellikle kapiller damarlar, venüller ve arteriyoller) tutan, IgA ağırlıklı immün birikimlerin görüldüğü, genellikle deri ve GİS'i etkileyen ve sıklıkla artrit yapan bir vaskülit olup, beraberinde IgA nefropatisi görülebilir (10).

1990 ACR sınıflama kriterlerine göre, dört kriterden en az ikisinin bulunduğu bir sistemik bir vaskülit IgAV olarak sınıflandırılabilir. Ancak diğer ACR sınıflama kriterlerine kıyasla duyarlılık (yaklaşık %87) ve özgüllük (yaklaşık %88) daha düşüktür (52). 1990 ACR sınıflama kriterleri Tablo 1.7'da verilmiştir.

Tablo 1.7. IgAV için 1990 ACR sınıflama kriterleri.

Tanı kriteri	Yorum
1. Palpable purpura	Trombositopeniyle ilişkisiz, en az bir alanda hafifçe kabarık purpurik döküntü
2. Bağırsak anjinası	Yemeklerde sonra yaygın karın ağrısı, veya genellikle kanlı ishale kendini gösteren bağırsak iskemisi
3. <20 yaş	Semptomların 20 yaşından önce başlaması
4. Biyopside granülositler	Arter veya venül duvarında granülosit bulunması

Pediyatrik yaş grubunda kullanılması için EULAR, PRITO ve EPRS'nin ortaklaşa düzenlediği sınıflama kriterleri de vardır (53). Halihazırda IgAV için düzenlenmiş tanı kriterleri yoktur.

1.5.2.1.2. Epidemiyoloji

IgAV ağırlıklı olarak çocuklarda görülmekte olup, vakaların çoğu 10 yaşın altında tanı alır. Yetişkinlerde nadir de olsa görülmekte olup, Birleşik Krallık'ta 16 yaş üstü popülasyonda yıllık insidansı 1,3/100 bin'dir (54).

1.5.2.1.3. Etiyoloji

Diğer vaskülitlerde olduğu IgAV'nin etiyojisi bilinmemektedir. Ancak, özellikle pediyatrik yaş grubunda, üst solunum yolu enfeksiyonunun tetikleyici bir faktör olduğu düşünülmektedir (53). Diğer muhtemel faktörler arasında penisilin ve eritromisin gibi antibiyotikler ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar vardır.

1.5.2.1.4. Klinik

IgAV'nin klasik klinik triadı döküntü, GİS bulguları ve artrittir (53).

Deri: IgAV'nin ilk bulgusu genellikle eritemli papüler döküntü olup, kısa süre içinde palpable purpuraya ilerler. Bu döküntüler genellikle bacak ve kalçanın basınca maruz kalan bölgelerinde görülür. Nadiren ciddi kanama alanlarında deri nekrozuna görülebilir; bu tablo genellikle yetişkinlerde daha sıktır.

GİS: Tipik bulgular arasında karın ağrısı, bulantı ve kusma vardır. Karın ağrısı döküntüden sonra en sık görülen ikinci klinik belirtidir. Bu ağrı kolik tarzında olup, döküntülerin ortaya çıkmasıyla birlikte artabilir. IgAV'de görülen karın ağrısının submukozal kanamaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Submukozal kanama hematemez veya melena tarzında GİS kanaması şeklinde de kendini gösterebilir.

Kas-iskelet: Artralji palpable purpuradan birkaç gün önce görülmeye başlar. Ağrı, artrit bulguları olsun veya olmasın, genellikle alt ekstremitte eklemlerinde görülür. IgAV'de görülen artralji gezici ve geçici vasıfta olup uzun dönem kalıntı bırakmaz.

Renal: Renal tutulum asemptomatik hematüri ve hafif proteinüriden başlayıp akut böbrek yetmezliği ve hipertansiyon ile kendini gösteren nefritik sendroma uzanan bir yelpazede görülür. En sık görülen klinik tablo, mikst nefritik-nefrotik sendrom olup; hematüri, hipertansiyon, artmış serum kreatinini, ciddi proteinüri ve hipoalbuminemi ile karakterizedir. Yetişkinlerde renal tutulum çocuklara göre çok daha sıktır (55).

1.5.2.1.5. Laboratuvar, görüntüleme ve patoloji

Diğer sistemik vaskülitlerde de olduğu gibi, ESR ve CRP yüksekliği, lökositoz ve trombositoz, özellikle hastalığın akut fazında görülür. Renal tutulumu olan hastalarda, idrar tetkikinde hematüri, piyüri ve proteinüri görülebilir. İdrar sedimentinde eritrosit silendirlerinin görülmesi IgAV'ye bağlı glomerülonefriti işaret eder. Serum IgA düzeyi artmış olabilir, ancak bu bulgunun sınıflama, tanı veya prognoz tayininde kullanılmaz. Diğer sistemik vaskülitlerden farklı olarak görüntülemenin genellikle yeri yoktur. Deri

lezyonlarının biyopsisinde, kapiller, post-kapiller venüller ve non-müsküler arterlerin vaskülitini görülür. Genellikle histopatolojik tabloya lökositoklazi hakim olup, diğer lökositoklastik vaskülitlerden ayrımı oldukça güçtür. İmmünfloresan boyamada IgA depolanması görülebilir; bu bulgu diğer lökositoklastik vaskülitlerden ayırıcı bir bulgudur (56).

Sebat eden hematüri veya ciddi proteinüri varlığında, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde böbrek biyopsisi düşünülmelidir. Böbrekte ilk görülen bulgu fokal veya diffüz proliferatif glomerulonefrit olup, patolojik bulguları IgA nefropatisinden ayırt edilemez. İmmünfloresan boyamada diffüz mezangiyal IgA depolanması görülür (57).

1.5.2.1.6. *Tedavi*

Mevcut tedaviler genellikle semptomatik olup, bu tedavilerin hastalık süresini azalttığı veya renal sonlanımı iyileştirdiği gösterilememiştir (53). Nefritik sendrom tablosunun (şiddetli ödem) hakim olduğu tabloda steroid tedavisi (1 mg/kg/gün prednizolon) kullanılabilir.

1.5.2.2. Kriyoglobülinemik vaskülit

Kriyoglobülinemik vaskülit, genellikle hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu ile ilişkili nadir bir küçük/orta çaplı damar vaskülitidir. Kriyoglobülin, adından da anlaşılacağı üzere, <37°C'de çöken, vücut sıcaklığına getirildiğinde yeniden çözünen immünglobülinlerdir (58).

1.5.2.2.1. *Tanım ve sınıflama*

2012 Chapel Hill konsensus konferansı tanımına göre kriyoglobülinemik vaskülit, küçük damarları (özellikle kapiller damarlar, venüller ve arterioller) tutan, kriyoglobülinemi ve biyopside kriyoglobülin depolanması ile karakterize, sıklıkla deri ve renal tutulumun da olduğu bir vaskülitir (10).

1.5.2.2.2. *Epidemiyoloji*

Kriyoglobülinemik vaskülitin epidemiyolojisi hakkındaki çalışmalar kısıtlıdır. HCV enfeksiyonunun daha sık olduğu Güney Avrupa gibi bölgelerde, Kuzey Avrupa ve ABD'ye kıyasla daha sık görüldüğü bilinmektedir. Kadınlarda erkeklere göre üç kat daha sık görülür (1).

1.5.2.2.3. *Etiyoloji*

HCV ile kriyoglobülinemi arasında yakın bir ilişki vardır. Kriyoglobülinemik hastaların serumunda HCV-RNA pozitif olup, deri lezyonların biyopsisinde de HCV saptanmıştır (58).

1.5.2.2.4. *Klinik*

Hastalığın erken dönemlerinde belirtiler müphemdir. Meltzer triadı (purpura, artralji, güçsüzlük) hastaların yarısından azında görülür; kriyoglobülinemik vaskülitte başlıca tutulan sistemleri deri, kas-iskelet, sinir ve böbrektir (59). Diğer sistemik vaskülitlerde olduğu gibi konstitüsyonel semptomlar, miyalji ve artralji genellikle görülür. Hastalığın en tipik bulgusu purpurik bir döküntü olup, daha nadiren ürtiker, livedo retikularis, akran nekroz ve ülserler görülebilir. Raynaud fenomeni hastaların %20'sinden azında saptanır. Hastaların yarısından fazlasında polinöropati (distal, simetrik veya asimetrik, motor veya duyuşsal olabilir) görülür. Mononöritis multipleks daha akut başlangıçlı olup periferik nöropati tipik olarak subakut bir seyre sahiptir. Hastaların yarısından azında görülen renal tutulum genellikle mezangiyal proliferatif glomerülo nefrite bağlıdır.

1.5.2.2.5. *Laboratuvar, görüntüleme ve patoloji*

HCV RNA hastaların >%90'ında saptanır. Sekonder vaskülitte sebep olabilecek diğer viral etkenler (HBV, HIV ve CMV gibi) araştırılmalıdır. Romatoid faktör hastaların yarısından fazlasında pozitifdir. İmmün kompleks birikimine bağlı olarak hastaların çoğunda hipokomplementemi görülür. Renal biyopside karakteristik olarak membranoproliferatif glomerülo nefrit saptanır; immünohistokimyasal olarak kriyoglobülin ve

kompleman depolanmasını göstermek mümkündür. Bu görünüm itibariyle kriyoglobülinemik vaskülit ANCA ilişkili vaskülitlerden ayrılır (59).

1.5.2.2.6. *Tedavi*

Tedavi prensipleri (a) viral tetkileyici olan HCV'yi veya (b) B hücre aracılı otoimmüniteyi tedavi etmektir (58). HCV için anti-viral tedavi son yıllarda büyük değişiklik göstermiş olup, güncel tedavide NS5A inhibitörleri (ledipasvir gibi), NS5B RNA polimeraz inhibitörleri (sofosbuvir gibi) ve NS3/4 proteaz inhibitörleri (grazoprevir gibi) ile bu ilaçların kombinasyonları kullanılmaktadır (60). Anti-viral tedavi ile remisyon sağlanamayan hastalarda, rituksimab monoterapisi; steroid, azatiyoprin, siklosporin, metotreksat veya plazmaferez gibi konvansiyonel immünsüpresyona göre daha daha üstündür (61,62).

1.6. Diğer vaskülitler

Yukarıda büyük, orta ve küçük çaplı damar vaskülitleri dışında, hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit, Behçet hastalığı, Cogan sendromu ve tek organı tutan vaskülitler (aortitis gibi) vardır. Bu vaskülitlerin tanımlaması için Tablo 1.1'e ve 2012 Chapel Hill konsensüs konferansı tanımlarına başvurulabilir (10).

1.6.1. Tek organı tutan vaskülitler

2012 Chapel Hill konsensüs konferansı tanımları Bölüm 1.2.3'te verilmiştir. Burada tek organı tutan vaskülitlerden kutanöz vaskülitler ile primer merkezi sistemi vaskülitinden bahsedilecektir.

1.6.1.1. Kutanöz vaskülitler

Kutanöz vaskülitler, 2012 Chapel Hill konsensüs konferansı tanımlarında "tek organı tutan vaskülitler" altında incelenmiştir (10). Burada en sık görülen lökositoklastik vaskülit ve alerjik (hipersensitivite) vaskülitlerinden bahsedilecektir.

Lökositoklazi, küçük damar etrafında nötrofil infiltrasyonu ile bu nötrofillerin fragmentasyonunu tarif eder (63). Lökositoklastik vaskülitte, adından da anlaşılacağı

üzere, lökositoklazi ile birlikte fibrin birikimi ve endotel hücre nekrozu görülür. Hastalığın patogenezinde immün kompleks birikimi suçlanmaktadır. İkincil lökositoklastik vaskülit sık olup, mutlaka ilaç (sulfonamid, penisilin, tiyazid), enfeksiyon (HBV, HIV, *Streptococcus* spp.), otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıklar (inflamatuvar bağırsak hastalığı, bağ dokusu hastalıklar) ile malignite (özellikle miyelo- ve lenfoproliferatif hastalıkları açısından değerlendirilmelidir (63).

Allerjik vaskülit, sık görülen bir vaskülit tipi olup, klinikte palpable purpura, purpurik makül, plak ve püstül ile ülserler ile kendini gösterir (63). Deri tutulumu genellikle en sık alt ekstremitenin distalinde görülür. Sıklıkla kendini sınırlayan bir hastalık olup, nadiren ağrı için analjezi gerekir.

1.6.1.2. Merkezi sinir sisteminin primer vaskülit

Merkezi sinir sistemini (MSS) etkileyen vaskülitler, en nadir görülen vaskülitlerden olup, MSS'yi değerlendirmenin karmaşıklığı ile birlikte değerlendirildiğinde, hem tanı hem de tedavisi oldukça güçtür (64). 2012 Chapel Hill konsensüs konferansı tanımlarında, primer merkezi sinir sistemi vaskülit (PMSSV), "tek organ vaskülitleri" altında incelenmiştir (10). Sekonder MSS vaskülit vasküler inflamasyonun görüldüğü enfeksiyon ve lenfoproliferatif hastalıklar gibi durumlarda görülebilir. PMSSV'nin halihazırda bir sınıflama veya tanı kriteri yoktur. Sistemik primer vaskülitlerde görülen konstitüsyonel semptomlar PMSSV'de nadiren görülür. PMSSV'de her türlü nörolojik belirti görülebilmekle birlikte, en sık baş ağrısı ile davranışsal veya mental değişiklikler görülür. Bunun dışında fokal nörolojik bulgular (hemiparezi, afazi gibi) ve nöbet görülebilir. Sistemik bir inflamasyon olmadığından; tam kan sayımı, ESR/CRP ve otoimmün serolojinin normal olması beklenir. Beyin-omurilik sıvısı incelemesinde, lökositoz (genellikle <250 hücre/mm³) ve artmış total protein gibi non-spesifik değişiklikler hastaların çoğunda vardır. Nöro-görüntüleme bu hastaların değerlendirilmesinde kilit rol oynar: Kraniyal MRG'de en sık görülen bozukluk, hastaların yarısından fazlasında görülen, genellikle çok sayıda, bilateral, hem kortikal hem de subkortikal alanı tutan

serebral enfarkt alanlarıdır. Bunun dışında leptomeningeal kontrast tutulumu görülebilir. Kranial anjiyografik değerlendirmede, özellikle küçük damarları tutan anjiyografik değişiklikler görülebilmekle birlikte, hastaların yarısından fazlasında normal veya non-spesifiktir. EEG değişiklikleri non-spesifiktir. Biyopsi alınması halinde kranial dokuda granümatöz vaskülit bulguları saptanabilir. Tedaviyi yönlendirecek randomize kontrollü çalışma olmayıp, sistemik vaskülitlere benzer şekilde yüksek doz steroid ve siklofosamid ile indüksiyon, sonrasında oral steroid ile idame immünsüpresyon yapılır; ancak relaps sık görülür.

1.6.2. İkincil vaskülitler

Vaskülitler, yukarıda örnekleri verildiği gibi primer (yani *de novo* başlangıçlı) olabileceği gibi, birçok farklı hastalığın arka planında ikincil olarak da görülebilir. Bu hastalıklar arasında enfeksiyonlar, çeşitli ilaçlar, bağ dokusu hastalıkları (SLE gibi) ve maligniteler vardır (1).

1.6.2.1. Epidemiyoloji ve etiyoloji

Sekonder vaskülitlerin epidemiyolojisine ait veriler oldukça kısıtlıdır. Bununla birlikte, son 20 yıl içinde romatoid artrite ikincil sistemik vaskülit insidansının azaldığı bilinmektedir (65). İkincil vaskülit yapabilen ilaçlar arasında, günümüzde daha az kullanılan hidralazin ve penisilinamin gibi ilaçlar vardır. Günümüzde daha sık kullanılan ve vaskülit ile ilişkisi gösterilen ilaçlar arasında ise lökotrien antagonistleri (EGPA ile) propiltiourasil (ANCA ilişkili vaskülit ile) vardır (66).

1.6.2.2. Enfeksiyona ikincil vaskülitler

Enfeksiyona ikincil vaskülit tabloları arasında en iyi tanımlanan, hepatit B virüsü enfeksiyonu ile PAN arasındadır. PAN insidansı HBV'nin endemik olduğu bölgelerde daha yüksek olup, Fransa gibi HBV enfeksiyonunun giderek daha az görüldüğü ülkelerde PAN insidansında azalma görülmektedir (67). HBV ilişkili PAN genellikle enfeksiyonu takip eden bir yıl içinde görülür. HBV ile ilişkili PAN'ın klşğini klasik PAN'a oldukça

benzemektedir: En sık mononörit multipleks görülmekle birlikte; GİS, renal, deri tutulumu ve hipertansiyon da görülür (66). Hepatit C enfeksiyonunda da vaskülit görülmekle birlikte, bu tablo genellikle kriyoglobulinemiye ve buna ikincil kriyoglobulinemik vaskülitte bağlıdır. Virüslerle ilişkili vaskülitler Tablo 1.8’de gösterilmiştir (68):

Tablo 1.8. Viral etkenlerle ilişkili vaskülitler.

Virüs	Vaskülit
HBV	PAN
HCV	Kriyoglobulinemik vaskülit
HIV	PAN, serebral vaskülit
Parvovirüs B19	PAN, IgAV
CMV	PAN (özellikle kolitis)

Virüsler dışındaki mikroorganizmalar da vaskülitte yol açabilir (66): *Staphylococcus spp.* ve *Streptococcus spp.* gibi piyojenik mikroorganizmalar doğrudan damar duvarı invazyonuyla vaskülit yapabilir; bu durum genellikle altta yatan diyabet veya daha önce zedelenmiş bir damar varlığında görülür. Büyük damar tutulumu daha nadir olup, bu durum daha çok *Streptococcus pneumoniae* ve *Salmonella* türlerinin invazyonunda görülür. Mikobakteriyel, spiroketal (*Treponema pallidum* ile ilişkili aortit) ve riketsiyal enfeksiyonlarda da vaskülit görülebilir (66).

1.6.2.3. Maligniteye ikincil vaskülitler

Farklı malignitelerin başlangıç bulgusu olarak akut vaskülit görülebilir (66): Kanserle klasik olarak en sık tanımlanmış tablo kutanöz lökositoklastik vaskülitir; ancak maligniteye ikincil DHA, PAN ve GPA olguları da bildirilmiştir.

Vaskülitlerde malignite sıklığının da arttığı düşünülmektedir, ancak bu konudaki bilgi sınırlıdır. Literatürde GPA hastalarında renal hücreli karsinom insidansının arttığı bildirilmiştir (69). 2006’da yayımlanan WGET (*Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial*) çalışmasında ise, yaklaşık iki yıl boyunca takip edilen 180 GPA hastasında,

tamamı etanersept alan kolda olmak üzere, altı solid organ malignitesi (iki kolon karsinomu, bir kolanjiyokarsinom, bir renal hücreli karsinom, bir meme karsinomu, bir liposarkom) saptanmıştır (70).

Ayrıca, vaskülitler malignite taklitçisi bir klinik tabloyla ortaya çıkabilir. Örneğin konstitüsyonel semptomları olan ve üst solunum yolu semptomları bulunan bir hastada, ayrıca tanıda lenfoma ve GPA vardır.

Lenfoproliferatif hastalıklara ikincil vaskülitler genellikle deriye sınırlı vaskülitler olup, nadir görülürler (71). Saçlı hücreli lösemi, nadir bir lenfoproliferatif hastalık olup, kutanöz vaskülitle birlikte PAN benzeri sistemik bir vaskülitte de yol açabilir (72). Vaskülit gelişimi ile saçlı hücreli lösemnin ortaya çıkması arasında yıllar olabilir. Bu vakaların deri biyopsi incelemelerinde, malign lenfositlerin damar duvarına doğrudan invazyonu görülebilir.

Son olarak, vaskülit tedavisinde geçmiş yıllarda daha sık kullanılan, uzun süreli oral siklofosfamid tedavisinde, mesane kanseri gelişimi riski artar. 2004'te yayınlanan bir çalışmada, 1969–1995 arası takip edilen yaklaşık 1000 GPA hastasında, siklofosfamid dozuna bağlı olarak mesane kanseri gelişimi riskinin yaklaşık 30 kat arttığı bildirilmiştir (73). Ancak günümüzde siklofosfamid daha kısa süreli ve toplam dozu daha düşük olarak verildiği için, mesane kanseri gelişiminin daha az olacağı beklenmektedir; ancak bu durum hakkındaki veriler kısıtlıdır.

1.6.2.4. İlaça bağlı vaskülit

Birçok farklı ilaç, aşı ve densitizasyon işleminin vaskülit gelişimiyle ilişkisi bilinmektedir. Ancak bunları çoğu literatürde vaka bildirim düzeyinde olup, sebep-sonuç ilişkisi kurabilmek için yeterli veri yoktur (66). Literatürde son dönemde propiltiyourasil ile ANCA ilişkili vaskülitin (74) ve lökotrien antagonistleri ile EGPA'nın (75) ilişkisi üzerinde durulmaktadır.

1.6.2.5. Bağ dokusu hastalıklarına ikincil vaskülit

Romatoid artrit (RA) sistemik vaskülit tablosuyla ilişkisi uzun zamandır bilinmekle birlikte, “Epidemiyoloji ve etiyoloji” başlığında bahsedildiği gibi, RA’ya ikincik sistemik vaskülit (*romatoid vaskülit*) insidansı düşmektedir. Romatoid vaskülit gelişen hastalar genellikle seropozitif olup, sıklıkla en az bir ekstra-artiküler tutulumları da vardır (65). Vaskülte ikincil en sık bulgu tırnak veya tırnak yatağı infarktıdır (65). Hastalığın tedavisi ANCA ilişkili vaskülitere benzer şekilde steroid ve siklofosfamide dayanır; ancak özellikle nöropatisi gelişen, periferik gangreni olan ve histopatolojik olarak arteriti gösterilen (küçük damar lökositoklastik vaskülitine nazaran) hastaların prognozu kötüdür (76).

Sistemik lupus eritematozusa ikincil kutanöz vaskülit çok sık görülen bir tablodur (66). Deri biyopsisinde genellikle küçük damar lökositoklastik vaskülit olmakla birlikte, nadiren ANCA ilişkili vaskülit taklit eden vasıfta arteriyol tutulumu da görülebilir; bu durum kötü prognozla ilişkilidir. SLE’ye ikincil vaskülit olan hastalar genellikle serolojik olarak aktif hastalar olup, ANA ve anti-dsDNA pozitifliği ve hipokomplementemi saptanabilir. Klinik olarak bu hastalarda periferik nöropati ile birlikte nadiren hızlı ilerleyen progresif glomerülo nefrit de görülebilir.

Sjögren sendromunda, SLE’de olduğu gibi, kutanöz lökositoklastik vaskülit görülebilir (66). Bu durum özellikle serolojisi pozitif (anti-Ro ve anti-La) olan hastalarda görülür. Daha nadir olarak, yine SLE’de olduğu gibi, hızlı ilerleyici glomerülo nefrit de ortaya çıkabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser sıklığının arttığı başlıca vaskülitler

Bu bölümde, vaskülit tanısı alan hastalardaki kanser gelişimini araştıran çalışmalardan bahsedilecektir. “Genel” başlığı hakkında, romatolojik hastalık tanısıyla izlenen çeşitli hasta kohortlarındaki kanser gelişimi hakkındaki çalışmalar anlatılacak; sonraki bölümlerde ise, çeşitli vaskülitlerdeki kanser gelişimini araştıran çalışmalardan bahsedilecektir.

2.1.1. Genel

Hutson ve Hoffman’ın 2000’de yayınladıkları bir makalede (77), ABD’deki Cleveland Clinic’te 1980–1998 arası, bir yıl içinde biyopsi ile kanıtlanmış vaskülit ile malignite tanıları olan hastalar taranmış; otoimmün hastalık öyküsü, HBV veya HCV enfeksiyonu olan hastalar dışlanmıştır. Yaklaşık 18,5 yıl içinde Cleveland Clinic’te takip edilen 15 milyon hastada 69 bin kanser, 2800 vaskülit olduğu, ancak sadece 12 hastada bir yıl içinde vaskülit ve kanser geliştiği görülmüştür. Bu hastaların ortalama 65 yaşında olduğu (45–79 yaş), kadın-erkek oranının eşit olduğu görülmüştür. Bu 12 hastanın 8’inde kanser ile vaskülit tanısı 3 ay içinde, 6’sında ise tanılar 1 ay içinde konulmuştur. 12 hastanın 10’unda vaskülit tanısı kanserden 1 ila 3 ay öncesinde konmuştur. 12 kanser vakasının 6’sının solid kanser, 4’ünün lenfoma, birer adet de lösemi ve multipl miyelom olduğu görülmüştür. 12 vaskülitin 7’sinin lökositoklastik vaskülit (4’ü solid, 3’ü hematolojik kanserde), 2’sinin DHA, 2’sinin PAN, birinin ise GPA olduğu saptanmıştır. 12 hastanın 4’ü tedaviye tam yanıt vermiş, 4’ünde kısmi yanıt görülmüş, 4’ü ise tedaviye yanıt vermemiştir. Aynı anda vaskülit-kanser tanısı alan 4 hastanın 3’ünde tam yanıt görülmüştür. Takibi 2 aydan uzun olan 10 hastanın 8’inde, kanser ve vaskülit hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtı paralel seyretmiştir.

Yu vd.’nin 2016’da yayınladıkları bir çalışmada (78), Tayvan’da 1995’ten beri nüfusun %95’inin taburculuk tanısı gibi sağlık verilerinin toplandığı Ulusal Sağlık Sigortası

Araştırma Veritabanı (*National Health Insurance Research Database*) üzerinden, 1997–2010 arası sistemik otoimmün romatizmal hastalık tanısı olan hastalar seçilmiş, bu hastaların 2012'ye kadar olan izlemleri incelenmiştir. Bu süre zarfında, 562.870 hasta-yılı izlenen 75.123 hastanın 2844'de kanser geliştiği görülmüştür. Kawasaki hastalığı hariç vaskülit vakalarının 644'ünde kanser gelişmiş, bu vakalarda topluma göre kanser sıklığının yaklaşık 1,5 kat arttığı hesaplanmıştır (SIR: 1,7, %95 GA: 1,2–2,55).

Bellan vd.'nin 2017'de yayınladıkları bir çalışmada ise (79), İtalya'daki bir üniversite hastanesinin immüno-romatoloji kliniğinde, 2005–2012 arası en az 2 yıl takip edilen 1750 hasta incelenmiştir. Bu 1750 hastadan 64'ü vaskülit (büyük damar: 23, orta damar: 3, ANCA ilişkili küçük damar: 9, ANCA ilişkisiz küçük damar vaskülit: 29 hasta) tanısıyla izlenmiştir. 1750 hastanın 142'sinde, tanıdan 2 yıl içinde kanser geliştiği görülmüştür. Kanser vakalarının %76'sının solid (en sık: 29 meme kanseri, 17 kolorektal kanser, 11 mesane kanseri), %24'ünün hematolojik (17 lenfoma, 9 multipl miyelom, 8 KLL/miyeloproliferatif hastalık) malignitedir. 64 vaskülitin hastasının 12'sinde kanser geliştiği görülmüş olup, bu vakaların ortalama 58 yaşında ve kadınların 3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Demografik olarak eşleştirilmiş 702 OA hastasıyla kanser gelişimi açısından karşılaştırıldığı zaman, vaskülit vakalarında kanser gelişme riskinin yaklaşık 3,5 kat daha yüksek olduğu hesaplanmıştır (OR: 3,7, %95 GA: 1,81–7,52).

Son olarak, Wen vd.'nin 2018'de yayınladıkları bir çalışmada (80), Çin'deki bir üniversite hastanesi kliniğinde, 2011–2016 arası romatizmal hastalık ile birlikte malignite tanısı alan hastalar taranmış ve 21 hastanın özellikleri sunulmuştur. Bu 21 hastanın 4'ü vaskülit olup, yaşları 51 ila 64 arasında değişmekte, tamamı erkek, 2'sinde ANCA pozitif, biri ise takip sırasında eksitus olmuştur.

2.1.2. Dev hücreli arterit

Haga vd. tarafından 1993'de yayınlanan bir çalışmada (81), Norveç'te bir üniversite hastanesi kliniğinde 1978–1983 arası takip edilen 185 DHA ve PMR hastası ile, demografik özellikleri eşleştirilmiş 825 kontrol; 1987 yılı sonunda (yani asgari 4, ortalama 6,5 yıllık takip sonunda), Norveç kanser kütüğünde kayıtları olup olmaması ile değerlendirilmiştir. DHA/PMR grubu ile kontrol grubu arasında kanser gelişimi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (%14,6 vs. %14,2). Ancak pozitif biyopsisi olan DHA hastalar, biyopsisi olmayan hastalar ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, sırasıyla yaklaşık 4,4 kat ve 2,4 kat daha fazla kanser gelişimi görüldüğü saptanmıştır.

Bu çalışmanın devamı olan ve Myklebust vd. tarafından 2002'de yayımlanan bir çalışmada (82), 1987–1997 arasında takip edilen 398 DHA/PMR hastası ile demografik özellikleri eşleştirilmiş 1592 kontrol, 1998 yılı sonunda Norveç kanser kütüğünde kayıtları olup olmaması ile değerlendirilmiştir. Haga ve ark.'ın çalışmasına benzer olarak, DHA/PMR grubuyla kontrol grubu arasında kanser gelişimi açısından fark saptanmamıştır (RR: 0,86, %95 GA: 0,59–1,26, $P=0,4$).

Liozon vd. tarafından 2006'da yayınlanan bir çalışmada (83), Fransa'da bir üniversite hastanesinde takip edilen 271 DHA hastası ile, literatürde o tarihe kadar yayınlanmış ve kanser gelişimi görülmüş 27 vaka değerlendirilmiştir. Kullanılan metodoloji sebebiyle (dosya & literatür taraması, kontrol grubu yok) epidemiyolojik bir değerlendirmenin mümkün olmadığı çalışmada, kanser gelişen toplam 47 vakanın 27'sinde bu kanserleri DHA tanısıyla eş zamanlı olduğu, ortalama kanser tanı zamanının 3,5 ay olduğu saptanmıştır. Bu 47 vakanın neredeyse yarısı hematolojik kanserlerdir (21 miyelodisplastik sendrom [MDS], 9 lenfoma, 1 kronik miyelojenik lösemi); kalan vakaların çoğu GİS yerleşimlidir. Tedaviye yanıt ve prognoz açısından, kanser gelişen vakalarda, literatürdeki kanser gelişmeyen vakalara kıyasla, tedaviye yanıt veya prognoz açısından fark saptanmamıştır.

Birleşik Krallık'taki bir hasta kütüğü olan *Clinical Practice Research Datalink* verilerine dayanarak yapılan ve Li vd. tarafından 2017 yayınlanmış bir çalışmada (84), 1990–2014 arasında yeni tanı almış 9778 DHA hastası ile, her DHA hastası için demografik olarak eşleştirilmiş yaklaşık 100 bin kontrol karşılaştırıldığında, kanser gelişimi açısından bir risk artışı saptanmamıştır (düzeltmiş HR: 1,01, %95 GA: 0,94–1,09).

Fransız Büyük Damar Çalışma Grubu katılımcıları verilerinin kullandığı ve Deshayes vd. tarafından 2019'da yayımlanan bir çalışmada (85), eş zamanlı DHA ve kanser tanısı alan (bu çalışmada tanılar arasında en fazla süre 1 yıl olarak tanımlanmış) 49 DHA vakasının özellikleri, yaş olarak eşleştirilmiş 147 kontrolle karşılaştırılmıştır. 49 vakanın 7'sinde kanser ve DHA tanısı aynı anda, 29'unda ise kanser tanısı DHA'dan önce konulmuştur. 49 kanser vakasının 33'ü solid kanser (en sık 9 GİS, 7 pulmoner, 7 genitoüriner, 6 meme), 16 hematolojik kanserdir. (5 KLL, 4 esansiyel trombositoz, 3 MDS). İnsidans hesaplanmamış olmakla birlikte, makalede de belirtildiği gibi, yaş ortalamasının 76 olduğu düşünüldüğünde bu yaş grubu için beklenen bir kanser dağılımı görülmektedir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında, eş zamanlı DHA ve kanser tanısı alan hastaların daha çoğu erkek olup bu hastalarda PMR ve bilinç bulanıklığı daha sık görülmektedir.

DHA hastalarında kanser riskinin arttığını gösteren çalışmalar da vardır. Ješe vd. tarafından 2018'de yayımlanan bir çalışmada (86), Slovenya'da bir üniversite hastanesi romatoloji kliniğinde 2011–2015 arasında yeni tanı almış 107 DHA hastasının 13'ünde malignite geliştiği saptanmıştır. Bu 13 hastanın 7'sinde malignite, DHA tanısı verildikten bir yıl içinde veya sonrasında saptanmıştır. Bu 7 vakanın 3'ü mesane karsinomu (tamamında sigara içme öyküsü mevcut) olup, diğer dördü birer AML, malign melanom, meme ve mide karsinomudur. Takip süresi içinde bir vaka eksitus olmuştur. Sonradan malignite tanısı olan 7 hasta üzerinden hesaplanan malignite gelişim insidansının, demografik olarak eşleştirilmiş Slovenya Kanser Kütüğü standart insidans oranı

ile karşılaştırıldığında, yaklaşık 3 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (IR: %4,6 vs. %1,5; %95 GA: 2,0–9,3, $P<0,001$).

Sonuç olarak literatürdeki bilgilerin çoğu DHA'da artmış bir kanser insidansı göstermemekle birlikte, metodolojik olarak prospektif olup diğer çalışmalara göre avantajı olan Ješe vd. 2018 çalışmasında, kanser insidansının arttığı saptanmıştır.

2.1.3. ANCA ilişkili vaskülitler

Westman vd. tarafından 1998'de yayınlanan bir çalışmada (87), İsveç'te bir üniversite hastanesinde 1971–1993 arası renal biyopsi ile konfirme 123 ANCA ilişkili vaskülit hastası (56 GPA, 67 MPA) incelenmiştir. Bu vakalar ortanca 55 ay (0,1–273,2 ay) boyunca takip edilmiş, takip sonunda yaklaşık yarısında relaps, beşte birinde de renal replasman tedavisi ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Takip süresi zarfında toplam 15 hastada kanser gelişmiştir (en sık 5 deri, 3 mesane, 2 prostat karsinomu). Güney İsveç Bölgesel Tümör Kütüğü standardize verileri ile karşılaştırıldığında, 15 vaka üzerinden hesaplanan insidans oranına göre kanser gelişimi açısından artış saptanmamıştır (standardize morbidite oranı: 1,6, %95 GA: 0,9–%2,7). Ancak alt grup analizi yapıldığında, en az 12 ay boyunca 2 mg/kg/gün oral siklofosfamid kullanan 45 hastanın 10'unda kanser gelişmiş olup, bu kanserlerin 3'ü olan mesane kanseri için insidans oranının yaklaşık 12 kat arttığı görülmüştür (standardize morbidite oranı: 11,5, %95 GA: 2,4–34). Yine aynı grupta 1 vulva kanseri ve 1 testis kanseri görülmüş olup, bu vakalar üzerinden hesaplanan standardize morbidite oranları sırasıyla 83 ve 76 olarak hesaplanmakla birlikte, vaka sayısı sebebiyle bu kanserlerin insidansının arttığından kesin olarak bahsetmek mümkün değildir.

Yine İsveç'te yapılan ve Knight vd. tarafından 2002'de yayınlanan bir çalışmada (88), İsveç'te yataklı serviste yatan bütün hastaların takip edildiği bir hasta kütüğünde (İsveç Yatan Hasta Kütüğü – *Swedish Inpatient Register*), 1969–1994 arası GPA tanısı ile taburcu edilmiş 1065 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Takip süresi zarfında 110

kanser vakası gelmiş olup, İsveç Kanser Kütüğü verilerine göre standardize edilmiş insidans oranları (SIR) hesaplandığında, GPA hastalarında kanser gelişme insidansının yaklaşık 2 kat arttığı görülmüştür (SIR: 2,0, %95 GA: 1,7–2,5). 110 kanser vakasının 18'i skuamöz hücreli deri karsinomu (SIR: 7,3, %95 GA: 4,4–12), 14'ü mesane karsinomu (SIR: 4,8, %95 GA: 2,6–8,1), 8'i lenfoma (SIR: 4,2, %95 GA: 1,8–8,3) ve 7'si lösemi (SIR: 5,7, %95 GA: 2,3–12) olup, tamamında kanser görülme insidansı artmıştır.

Pankhurst vd. 2004'te yayınladıkları bir makalede (89), Birleşik Krallık'taki bir üniversite romatoloji polikliniğinde 1982–2002 arasında renal biyopsi ile konfirme 200 AAV (78 GPA, 122 MPA) vakası araştırılmış, yine aynı poliklinikte aynı süre zarfında takip edilen 129 IgAV ve 333 SLE hastası ile kanser gelişimi açısından karşılaştırmıştır. Ortalama 59 ay takip edilen (%95 GA: 2–185 ay) hastaların takip süresi boyunca 20'sinde kanser gelmişmiştir. Bu oran, IgAV (6/129 hasta, RR: 0,85, %95 GA: 0,69–1,05, $P=0,034$) ve SLE hastaları (5/333 hasta, RR: 0,31, %95 GA: 0,14–0,7, $P<0,0001$) ile karşılaştırıldığında, SLE için 3 kat olmak üzere daha yüksektir. Üniversite hastanesinin bulunduğu bölge olan West Midlands Kanser Kütüğü'nden elde edilen verilere göre, normal popülasyonla kıyasla AAV ve IgAV için kanser gelişim riski yaklaşık 6 ve 5 kat artmıştır (AAV RR: 6, %95 GA: 3,7–9,7; IgAV RR: 5,3, %95 GA: 2,4–11,5).

Danimarka yatan hasta kütüğü üzerinden yapılan ve Faurschou vd. tarafından 2008'de yayınlanan bir çalışmada (90), Danimarka'da 1973–1999 arası GPA tanısı ile taburcu edilen 293 hastanın 2003'e kadar olan izlemleri değerlendirilmiş ve Danimarka Kanser Kütüğü standart verileriyle karşılaştırılmıştır. Toplam 2121 kişi-yıl boyunca izlenen hastaların 50'sinde bu süre zarfında kanser gelişmiş olup, normal popülasyona göre kanser gelişme insidansında yaklaşık 2 kat artış saptanmıştır (SIR: 2,1, %95 GA: 1,5–2,7). Gelişen kanserlerin tipi incelendiğinde, yalnızca mesane kanseri (5/293 hasta, SIR: 3,6, %95 GA: 1,2–8,3) ve AML'de (3/293 hasta, SIR: 19,6, %95 GA: 4,0–57) sıklığın arttığı; diğer kanser türlerinde (GİS, akciğer, meme, erkek genital ve lenfoma) artış ol-

madığı belirlenmiştir. Siklofosfamid (CYC) kullanımına göre alt grup analizi yapıldığında, kanser insidansındaki artışın “yüksek doz” CYC (76 hasta; en az 1 yıl boyunca 100 mg/gün CYC kullanımına tekabül eden >36 g kümülatif doz) kullanan hastalarda olduğu; CYC kullanmayan (41 hasta) veya düşük doz CYC kullanan hastalarda (129 hasta; kümülatif CYC dozu \leq 36 g) kanser insidansında artış olmadığı görülmüştür. Aynı grubun yine aynı hasta kohortu üzerine yaptıkları ve 2009’da yayınlanan bir çalışmada ise (91), GPA ile malignite tanısı arasındaki zamansal ilişki değerlendirilmiş; daha önce tanımlanan 50 hastadan, kanser tanısını GPA tanısından önce alan (süre kısıtlaması olmaksızın) 26’sı incelendiğinde, mesane ve AML dahil kanser insidansında artış saptanmamıştır¹.

Heijl vd. tarafından 2011’de yayımlanan bir makalede (92), Avrupa Vaskülit Çalışma Grubu (EUVAS) kapsamında, 1995–2002 arasında 15 ülkede yapılan 4 klinik çalışmaya katılan ve 2007’ye kadar izlenen 535 AAV (281 GPA, 254 MPA) hastası değerlendirilmiş ve çalışmaya katıldıkları ülkelerdeki kanser kütüklerinden elde edilen standart verilerle karşılaştırılmıştır. Toplam 2650 kişi-yıl boyunca izlenen hastaların 46’sında toplam 50 kanser gelişmiştir. Normal popülasyonla karşılaştırıldığında kanser gelişiminde az bir artış olduğu saptanmıştır (SIR: 1,58, %95 GA: 1,17–2,08). Bu artışın melanom dışı deri kanserlerinden kaynaklandığı görülmüş (SIR: 2,8, %95 GA: 1,6–4,6); daha önceki çalışmaların aksine mesane kanseri (SIR: 2,4, %95 GA: 0,66–6,17), lösemi (SIR: 3,23, %95 GA: 0,39–11,65) ve lenfomada (SIR: 1,11, %95 GA: 0,03–6,19) sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmamıştır. Alt grup analizinde, 281 GPA hastasının 29’unda kanser gelişmiş olup, tüm kanserlerde normal popülasyona göre yaklaşık 2 katlık bir artış vardır (SIR: 1,9, %95 GA: 1,3–2,7); MPA için istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmamıştır (17/254 vaka, SIR: 1,2, %95 GA: 0,7–1,9). Makalede mesane kanseri ve lösemide artış görülmemesinin, güncel tedavide kullanılan siklofosfamid

¹ Faurschou vd. 2008’e yeni bir bilgi eklemeyen bu makalenin neden ayrı yayınladığı, bu tez yazarı nezdinde soru işaretidir.

dozlarının daha düşük ve daha kısa süreli olması şeklinde bir yorumda bulunulmuş, ancak takip edilen hastalarda siklofosfamid kullanım dozu veya süresi hakkında detaylı bir bilgi verilmemiştir.

Almanya'daki bir üçüncü basamak vaskülit merkezinde yapılmış ve Holle vd. tarafından 2011'de yayınlanan bir makalede ise (93), bu merkez tarafından izlenen GPA hastaları üç kohortta incelenmiştir: (a) Kohort 1 [tarihi kohort]: 1966–1993 arasında tanı alan 155 hasta; (b) Kohort 2: 1994–1998 arasında tanı alan 123 hasta; (c) Kohort 3: 1999–2002 arası tanı alan 167 hasta; toplam 445 hasta 2005'e kadar takip edilmiş. Takip süresi zarfında 18 hastada kanser gelişmiş olup, bu hastaların 6'sı (tamamı erkek) eksitus olmuş. Bu 18 vakanın 6'sı mesane karsinomu, 3'ü lösemi/lenfoma, 3'ü de melanom dışı deri kanseri olup, kanser gelişimi sıklığında normal popülasyonla kıyasla bir artış belirlenmemiştir (SIR: 0,82, %95 GA: 0,45–1,38). Üç kohort incelendiğinde, zamanla birlikte kümülatif siklofosfamid dozunun azaldığı görülmüş olup, ortanca kümülatif siklofosfamid dozu Kohort 1 için 67 g, Kohort 2 için 36 g ve Kohort 3 için 24 g olarak saptanmıştır. Ancak kohortlara göre kanser gelişimi hakkında bir analiz yapılmamıştır.

Polonya'daki bir üniversite hastanesi romatoloji kliniğinde yapılan ve Zycinska vd. tarafından 2013'de yayınlanan bir diğer çalışmada (94), 1990–2008 arası "pulmoner vaskülit" tanısı almış 117 hasta değerlendirilmiştir. Ortalama 7 yıl (%95 GA: 0–25 yıl) boyunca izlenen hastaların yaklaşık %80'i doz CYC (91/117; kümülatif doz \leq 35 g), %20'si ise yüksek doz CYC (26/117; kümülatif doz $>$ 35 g) kullanmıştır. İzlem süresi zarfında 15 kanser gelişmiş olup, normal popülasyonla kıyasla yaklaşık 2,5 katlık bir risk artışı saptanmıştır (SIR: 2,5, %95 GA: 1,2–2,9). Kanser alt tipleri incelendiğinde ise, melanom dışı deri kanserleri (6/15 vaka, SIR: 5,2, %95 GA: 2,3–8,7), mesane kanseri (3 vaka, SIR: 3,4, %95 GA: 1,6–5,2) ve AML (2 vaka, SIR: 4,3, %95 GA: 2,1–2,9) sıklığında artış

olduğu, diğer kanser tiplerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmadığı görülmüştür. Holle vd. 2011 çalışmasında olduğu gibi, siklofosamid dozu ile kanser gelişme insidansı hakkında herhangi bir yorumda bulunulmamıştır.

Yukarıdaki altı çalışmanın (Westman 1998, Knight 2002, Faurschou 2008, Heijl 2011, Holle 2011, Zycinska 2013) incelendiği ve 2015'te yayılanan bir meta-analizde (95), toplam kanser insidansının yaklaşık %50 arttığı; melanom dışı deri kanseri ve lösemi için risk artışının yaklaşık 5 kat, mesane kanseri için yaklaşık 4 kat arttığı; diğer kanser türlerinde ise bir artış olmadığı hesaplanmıştır. Ancak genel toplam ve melanom dışı deri kanseri için veriler heterojen olup (sırasıyla I^2 : %66, $P=0,012$ ve I^2 : %56, $P=0,06$), yalnızca lösemi ve mesane karsinomu için olan veriler non-heterojen olarak bulunmuştur.

**

Rahmattulla vd.'nin 2015'te yayınladığı bir çalışmada (96), Hollanda'da bir üniversite hastanesi kliniğinde 1991–2013 arası biyopsi ile konfirme AAV hastaları incelenmiştir. Bu hastaların kanser bilgileri, Hollanda Ulusal Patoloji Veritabanı'ndan alınmış, demografik olarak eşleştirilmiş kanser verileri ise Hollanda Kanser Kütüğü'nden elde edilmiştir. 22 yıllık süre zarfında yaş ortalaması 60 olan toplam 138 AAV hastası (79 GPA, 38 MPA, 21 "bilinmeyen" olarak kaydedilmiş) ortalama 10 yıl boyunca izlenmiştir. Bu süre boyunca 36 hastada toplam 85 malignite gelişmiş olup, bunların çoğunluğu (61/85 vaka) melanom dışı deri kanserleridir. Tüm kanserler arasında yalnızca melanom dışı deri kanseri insidansında artış saptanmış olup (SIR: 4,2, %95 GA: 2,76–6,19), aralarında bir mesane ve bir lösemi olan diğer kanserler (en sık GİS, meme ve akciğer [üçer adet]) için bir insidans artışı tespit edilmemiştir (24/85 vaka, SIR: 1,46, %95 GA: 0,93–2,17).

Bu çalışmanın alt grup analizinde, ilaç kullanım süresiyle kanser gelişimi arasında bir ilişki saptanmıştır: (a) Prednizolon kullanımını ortalama 38 ay olarak hesaplanmış; kanser gelişenlerde bu değer 58 ay, gelişmeyenlerde ise 30 ay olarak görülmüştür ($P=0,001$).

(b) Azatiyoprin kullanımı ortalama 19 ay, kanser gelişenlerde 30 ay, gelişmeyenlerde 14 ay olarak hesaplanmıştır ($P=0,017$). (c) Siklofosfamid kullanımı [IV veya oral olarak ayrılmamış] ortalama 11 ay, kanser gelişenlerde 18 ay, kanser gelişmeyenlerde 8 ay olarak saptanmıştır ($P=0,001$). Siklofosfamid kullanımı süreye göre derecelendirildiğinde, 12 aydan az kullanım kanser gelişimiyle ilişkili görülmemiştir; 6 aylık kullanıma kıyasla 12–24 ay siklofosfamid kullanımının kanser gelişim riskini yaklaşık 2,5 kat (%95 GA: 1,04–6,17, $P=0,04$), 24 aydan uzun kullanımın ise aynı riski yaklaşık 3 kat (%95 GA: 1,31–7,32, $P=0,008$) tespit edilmiştir.

Aynı grubun 2017’de yayınladığı bir makalede de (97), tarif edilen kohorta 2015’e kadar olan hastalar eklenmiş, sonrasında 145 AAV hastasında, vaskülit tanısı öncesi (süreye bağlı olunmaksızın) kanser tanısı alan vakalar incelenmiştir. Saptanan 26 vakanın (7 melanom dışı deri kanseri, 19 diğer solid tümörler) değerlendirmesinde, hiçbir grupta normal popülasyona göre kanser insidansında artış saptanmamıştır.

İngiltere’de yapılan ve 2017’de yayınlanan bir başka çalışmada (98), bir üniversite hastanesinin vaskülit tanı ve takip merkezinde, 2000–2014 arası tanı almış AAV hastaları incelenmiştir. Ortalama 5,6 yıl izlenen 323 hastanın (160 MPA, 109 GPA, 54 EGPA) 35’inde toplam 45 kanser (25 melanom dışı deri kanseri, 20 diğer) saptanmıştır. Tüm kanserler değerlendirildiğinde kanser gelişme riskinde yaklaşık 2 katlık bir artış tespit edilmiştir (SIR: 1,89, %95 GA: 1,38–2,53, $P<0,001$). Alt grup analizinde ise, bu farkın melanom dışı deri kanserlerinden kaynaklandığı görülmüş (SIR: 4,58, %95 GA: 2,96–6,76, $P<0,001$), diğer kanserlerle bir ilişki gösterilememiştir.

Bu çalışmada tedaviye göre kanser gelişimi incelendiğinde, sadece CYC alan 119 hastada (ortalama kümülatif doz: 7,3 g, ortalama takip: 4,9 yıl) kanser gelişimi riskinin yaklaşık 3 kat arttığı görülmüştür (SIR: 3,1, %95 GA: 2,06–4,48, $P<0,001$). Sadece RTX kullanan, hem RTX hem CYC kullanan ve ne RTX ne de CYC kullanan hastalarda kanser insidansında artış saptanmamıştır. Sadece CYC alan hastalar, sadece RTX alan hastalarda karşılaştırıldığında, kanser gelişimi riski yaklaşık 4,5 kat (RR: 4,6, %95 GA: 1,2–

40,0, $P=0,03$), hem CYC hem RTX alan hastalarla karşılaştırıldığında ise yaklaşık 3 kat (RR: 3,05, %95 GA: 1,4–7,35, $P=0,003$) artmıştır. Kümülatif CYC dozu değerlendirildiğinde ise, kümülatif dozun >20 g olduğu 16 hastada 5 malignite gelişmiş; CYC almayan 89 hastaya göre kanser gelişme riski, istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte, yaklaşık 3,5 kat daha fazla olarak hesaplanmıştır (RR: 3,69, %95 GA: 0,95–12,78, $P=0,06$). RTX dozuna göre yapılan değerlendirmede ise, kümülatif dozun >6 g olduğu grupta, RTX almayan hastalara göre, kanser gelişme riskinin yaklaşık %90 azaldığı görülmüştür (RR: 0,16, %95 GA: 0,03–0,5, $P<0,001$).

Norveç'te böbreğe sınırlı AAV hastalarında yapılan ve Srisikandarajah vd. tarafından 2017'te yayınlanan bir çalışmada (99), Norveç Böbrek Biyopsisi Kütüğü'nde 1988–2012 arası biyopsi ile pauci-immün glomerülonefrit tanısı alan ve serolojide ANCA pozitifliği olan 419 hasta incelenmiştir. Toplam 3010 kişi yılı takipte 41 kanser gelişmiş olup, risk artışı saptanmamıştır. (SIR: 1,09, %95 GA: 0,81–1,49). Alt grup analizinde ise, melanom dışı deri kanseri (SIR: 3,4, %95 GA: 1,62–7,14), hematolojik kanserler (SIR: 3,5, %95 GA: 1,32–9,37) ve post-transplant kanserleri (SIR: 2,1, %95 GA: 1,01–4,44) arasında ilişki gösterilmiştir. Ancak bu verilerin böbreğe sınırlı AAV'lerde olduğu ve azımsanmayacak bir kısmında transplantasyon yapıldığı unutulmamalıdır.

Son olarak, 2018'de yayınlanan ve Kore'de yapılan bir çalışmada (100), 150 AAV hastası (ortalama yaş: 55, ortalama takip süresi: 51 ay) incelenmiş, bu hastalarda 4 hastada kanser gelişmiştir (bir prostat, bir mide, bir akciğer, bir NHL). Normal popülasyonla karşılaştırıldığında ise kanser insidansında artış saptanmamıştır (SIR: 1,45, %95 GA: 0,39–3,67).

2.1.4. IgA vaskülit

Pertuiset vd.'nin 2000'de yayınladıkları bir çalışmada (101), Fransa'da bir üniversite hastanesi romatoloji kliniğinde 1991–1996 arası takip edilen 14 IgAV hastasının geç-

mişе yönelik dosya taramasında 4 hastada malignite geliştiği saptanmıştır. Literatür taramasında saptanan 15 malignitesi olan IgAV hastası da değerlendirmeye katılarak, 158 malignitesi olmayan IgAV hastasıyla karşılaştırılmıştır. 19 vakanın 2/3'ünde solid kanser (en sık: 6 akciğer kanseri, 2 prostat kanseri), yaklaşık 1/3'ünde de hematolojik kanser olduğu (en sık: 2 Hodgkin lenfoma, 2 non-Hodgkin lenfoma), bu hastaların malignitesi olmayan IgAV hastalarına göre (a) daha yaşlı (ortalama yaş: 59), (b) daha fazlasının erkek (8,5 kat), (c) daha fazla eklem tutulumu olan ve (d) akut enfeksiyon öyküsünün daha az olduğu görölmüştür.

Zurada vd.'nin 2006'da literatüre sundukları 3 yeni vaka vardır (102): Tamamı 40 yaşın üstünde olan bu vakaların birinde kanser tanısı (RCC ve prostat ca) IgAV gelişiminden 2 ay önce konmuş, diğer iki vakada kanser tanısı ve tedavisinden yıllar sonra IgAV gelişmiştir. Bütün vakalar alt ekstremitelerde ilerleyici palpable purpura ve ödemle başlamış, yalnızca 1 vakada deri dışında artrit ve renal tutulum da görölmüştür. Vakaların tamamı steroid ve kolşisin sonrası remisyona girmiş ve remiyon gözlenmemiştir.

Japonya'daki bir üniversite kliniğinde takip edilen IgAV hastalarının tarandığı ve Mitsui vd.'nin 2009'da yayınladıkları bir makalede (103), 1986–2005 arası takip edilen ve ≥ 41 yaşında tanı alan 53 hasta saptanmış, bu hastaların 23'ünde malignite geliştiği görölmüştür. Bu malignitelerin neredeyse tamamı solid organ malignitesi olup (en sık üçer adet olmak üzere tiroid, mide, baş-boyun, kolon ve kadın genital sistem), bu vakaların yaş ve ESR ortalamaları malignite gelişmemiş IgAV hastalarına göre belirgin yüksek bulunmuştur: Yaş: 67 vs. 58 yaş, $P=0,012$; ESR: 91 vs. 36 mm/saat, $P<0,01$. Diğer özellikler açısından malignite geliştirmiş ve geliştirmemiş gruplar arasında fark saptanmamıştır.

Son olarak, Podjasek vd. 2012'de literatüre 3 yeni vaka bildirmiş ve daha önce yayınlanmış 47 vaka ile özelliklerini karşılaştırmıştır (104). Her üçü vaka da 40 yaşın üstünde olup, ikisi kanser tanısıyla eş zamanlı, biri kanser tanısından 3 ay sonra tanı almıştır. İki vaka literatürde daha önce bildirilenlere benzer olarak alt ekstremitelerde palpable

purpura, karın ağrısı ve artrit ile ortaya çıkmış ve immünsüpresif tedavi sonrası remis-yona girerek tekrarlamamıştır. Üçüncü vaka olan 68 yaşındaki erkek bir hastada ise, prostat karsinomu tanısıyla eş zamanlı palpable purpura ile birlikte bilateral pulmoner infiltrasyon saptanmış, immünsüpresif tedaviye rağmen ancak parsiyel remisyona elde edilebilen hasta 10 ay sonra eksitus olmuştur. Literatür değerlendirmesinde de, daha önceki vakalara benzer olarak, ileri yaşta saptanan IgAV'lerin mutlaka alta yatan neoplastik bir süreç açısından değerlendirilmesi üzerinde durulmuştur.

2.1.5. Kutanöz vaskülit

Kutanöz vaskülitler, literatürde kanser ile ilişkisi üzerinde durulan vaskülitlerden biri olup, bu bölümde şimdiye kadar yayınlanmış vakaların sistematik bir derlemesini yapıp kendi vakalarını da sunan iki çalışmadan bahsedilecektir.

İlk çalışma, IgAV ve kanser hakkında kendi kohort bilgilerini de yayınlayan Podjasek vd.'nin 2012'de yayınlanmış olup (105), ABD'deki Mayo Clinic'te 1996–2009 yılları arasında deri biyopsisi ile tanı almış kutanöz lökositoklastik vaskülit hastalarından, LCV tanısının bir yılı içinde solid organ malignitesi gelişmiş hastalar seçilmiştir. Tespit edilen 17 hastanın ortalama yaşı 66,5 olup, 2/3'ü erkektir. Yaklaşık 1,5 yıllık takip sonunda 6 hastanın kanser sebebiyle exitus olduğu görülmüştür. 3 hastanın kanser tanısından önce, 3 hastanın kanser tanısıyla birlikte, 11 hastanın ise kanser tanısından sonra LCV tanısı aldığı saptanmıştır. 17 hastada en sık akciğer kanseri görülmüş (4 vaka), akciğer kanserini meme kanseri (3 vaka), prostat kanseri (2 vaka), kolon kanseri (2 vaka) ve renal hücreli karsinom (2 vaka) takip etmiştir. Hastaların yarısından fazlasında immünsüpresyonla kutanöz vaskülit remisyona girmiştir.

Aynı çalışmada literatürde daha önce yayınlanmış 53 vakanın özellikleri tarif edilerek sundukları 17 hasta ile karşılaştırılmış; demografik özellikler olarak benzer oldukları (ortalama yaş: 65, kadın-erkek oranı yaklaşık aynı), ancak vakaların daha büyük bir oranında renal hücreli karsinom saptandığı (yayınlanmış vakaların yaklaşık dörtte biri)

bildirilmiştir. Renal hücreli karsinom sonrası literatürde bildirilen ilişkili kanser oranları benzer bulunmuştur (akciğer %17, kolon %15, meme %9, prostat %6).

İkinci çalışma Loricera vd.'nin 2013'te yayınladıkları makale olup (106), İspanya'da bir üniversite hastanesi dermatoloji kliniğinde 1976–2011 arası deri biyopsisi ile kutanöz vaskülit tanısı alan hastaların retrospektif dosya taramasıyla kanser tanısı alan hastalar saptanmıştır. Podjasek vd. 2012'nin aksine hematolojik kanserler de taramaya dahil edilmiştir. Taranan 766 hasta (405 yetişkin) içinde 16 malignite vakası saptanmış olup, bunların 9'u hematolojik (3 MDS, 3 NHL, 2 Waldenström, 1 AML), 7'si ise solid organ malignitesidir (3 baş-boyun, 2 meme, 1 akciğer, 1 mesane karsinomu). 16 vakanın tamamında kutanöz vaskülit kanser tanısından önce (ancak yine de 1 yıl içinde) saptanmış olup, vaskülit tanısı ile kanser tanısı arasındaki ortalama süre 17 gündür (8–50 gün). Hastalar en sık palpable purpura ile başvurmuş (15/16 hasta), hastaların çoğunda (10/16 hasta) konstitüsyonel semptomlar kutanöz semptomlara eşlik etmiştir. Kanser olmayan 205 kutanöz vaskülit hastası ile karşılaştırıldığında, kanser gelişmiş hastaların daha yaşlı (ortalama yaş: 68 vs. 55,6, $P<0,01$) olduğu, tetkikleyici enfeksiyon veya ilaç kullanımı olmadığı (%0 vs. %30, $P<0,01$), konstitüsyonel semptomların daha sık olduğu (%63 vs. %7, $P<0,01$), deri tutulum patterni açısından ise farklılık göstermedikleri görülmüştür. Laboratuvar bulgularında ise, kanser gelişmiş hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık sitopeni (%69 vs. %19, $P<0,01$) ve periferik yaymada immatür hücreler (%38 vs. <%1, $P<0,01$) olduğu görülmüş, bunun sebebi kanser gelişen gruptaki 9 hematolojik malignite olduğu yorumu yapılmıştır.

2.2. Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilişkili vaskülitler

İlaça bağlı vaskülit ikincil vaskülitlerin önemli bir sebebi olup, kanser tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı gelişen vaskülitler hakkında, literatürde daha çok vaka bildirim düzeyinde bilgi vardır. Bu vakalar hakkında (a) konvansiyonel kemoterapötikler, (b) hormonoterapiler, (c) tirozin kinaz inhibitörleri ve diğer küçük moleküller, (d) monoklonal antikorlar ve (e) immün checkpoint inhibitörleri başlıkları altında bahsedilecektir.

2.2.1. Konvansiyonel kemoterapötikler

2.2.1.1. Siklofosfamid

Siklofosfamid alkilleyici bir sitotoksik ilaç olup, başka hematolojik kanserler olmak üzere, birçok farklı solid organ malignitesinin tedavisinde kullanılmaktadır (107). Ancak onkolojik tedavide kullanılan dozların, romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan dozlardan çok daha yüksek olduğu akılda tutulmalıdır. Siklofosfamidin doza bağlı olarak mesane kanseri, lösemi ve lenfoma gelişimi riskini arttırdığı bilinmektedir (107). Burada siklofosfamid ve bir antrasiklin türevidir kemoterapötik olan epirubisin kullanımı sonrası gelişen aortit vakasından bahsedilecektir.

Inoue vd.'nin 2017'de yayınladıkları vakada (108), 55 yaşında sol memede kitle ile kliniğe başvuran ve evre IV meme kanseri tanısı alan hastaya, epirubisin (90 mg/m², 3 haftada bir) ve siklofosfamid (600 mg/m², 3 haftada bir) kemoterapisi başlanmış. Kemoterapi başlangıcından 11 gün sonra, hasta 'subfebril' ateş (38°C) ve stomatit gelişmiş. Ek semptomu olmayan ve lökositozu bulunmayan (lökosit: 3400/mcL) hastaya, akut faz reaktanı yüksekliği (CRP: 25,1 mg/dL) ve stomatiti olması sebebiyle, önce sefepim daha sonra da meropenem başlanmış. Ancak antibiyotik altında hastanın ateşi sebat etmiş, kemoterapi sonrası 20'inci günde lökositoz (14500/mcL) ve CRP yüksekliği (27 mg/dL) olmakla birlikte antibiyotik tedavisinden fayda görmediği için meropenem

kesilmiş. Kemoterapi sonrası 25'inci günde, hastada akut gelişen sırt ağrısı olması üzerine çekilen toraks BT'de aorta descendens etrafında kalınlaşma görülerek aortit tanısı konmuş. RF, ANA, ANCA negatif, IgG4 27,1 mg/dL saptanması üzerine, ilaca bağlı aortit düşünülmüş ve ek tedavi uygulanmamış. Hastanın bu tarihten itibaren ateşi spontan olarak düşmüş ve sırt ağrısı geçmiş; kemoterapi sonrası 33'üncü günde BK: 4100/mcL, CRP: 0,09 mg/dL olması üzerine hasta taburcu edilmiş. Kemoterapi sonrası 90'ıncı günde çekilen toraks BT'de aorta descendens normal kalınlıkta olup anevrizma görülmemiştir.

2.2.1.2. Platinler

Platinler, akıllayıcı kemoterapötiklerden olup özellikle gastrointestinal sistem kaynaklı malignitelerin tedavisinde kullanılırlar (109). Burada oksaliplatin ve sisplatin kullanımı sonrası gelişen lökositoklastik vaskülit ve aortit hakkındaki dört vakadan bahsedilecektir.

Quack vd.'nin 2013'te yayınladıkları bir makalede (110), oksaliplatin sonrası gelişen iki lökositoklastik vaskülit vakası bildirilmiştir. İlk vakada, 75 yaşında bir erkekte, lokal ileri rektal adenokarsinom sonrası, cerrahi eksizyonu takiben 5-fluorourasil, lökovorin ve oksaliplatin (FOLFOX-6) başlanmış. İlk kemoterapi kürünü takiben 4'üncü günde artralji, 14'üncü günde bilateral alt ekstremitelerde palpable purpura, ödem ve interdigital ülserasyon gelişmiş. Bu dönemde lökositozu (13900/mcL) ve AFR yüksekliği (CRP: 9 mg/dL) olan hastada ANA ve ANCA negatif, C3 ve C4 düzeyleri normal saptanmış. Deri punç biyopsisinde lenfosit infiltrasyonu ile karakterize lökositoklastik vaskülit gözlenmiş. 16'ıncı günde hastanın kreatininde yükselme (1,33 mg/dL) ve 24 saatlik idrardın subnefrotik proteinüri (1200 mg/gün) saptanması üzerine, lökositoklastik vaskülitin renal tutulumu düşünülerek, prednizolon 80 mg/gün ve ramipril 2,5 mg/gün başlanmış. Steroid tedavisinin 6'ıncı haftasında deri lezyonları tamamen ortadan kalkmış, ancak kreatinin ve proteinüride artış (2,4 mg/dL, 1800 mg/gün) olması üzerine

böbrek biyopsisi yapılmış. Fokal segmental nekrotizan proliferatif glomerülonefrit saptanan hastaya 3 gün boyunca 250 mg IV metilprednizolon verilmiş. Pulse steroid tedavisi altında renal fonksiyonları hızla düzelen hastanın kemoterapisinde oksaliptatin yerine iriotekan'a geçilmiş (FOLFIRI); bu kemoterapi altında hastanın vaskülitte tekrarlamamış.

Aynı makalede yayınlanan ikinci bir benzer vakada da, evre IV kolon kanseri sebebiyle adjuvant 4 kür FOLFOX-6 ve bevasizumab kullanan hastada, 4'üncü kür sonrası yapılan karaciğer metastazektomi sonrası yaygın peteşiyel döküntü gelişmiş. Punc biyopsisi yine lökositoklastik vaskülit ile uyumlu olan hastada birkaç gün içinde renal fonksiyonlarda hızla kötüleşme ve nefrotik düzeyde proteinüri gelişmiş. ANA ve ANCA negatif olan hastaya yapılan renal biyopside fokal segmental glomerüloskleroz ve IgA nefriti ile uyumlu bulgular saptanmış. Hastaya yüksek doz steroid tedavisi başlanmasına rağmen hastanın renal fonksiyonu progresif olarak bozulmuş ve diyaliz ihtiyacı ortaya çıkmış.

Quintanilha vd.'nin 2017'de sundukları bir vakada (111), 48 yaşında lokal ileri evre larinks karsinomu olan bir erkek hastaya eş zamanlı boyuna yönelik radyoterapi (toplam 70 Gy) ve sisplatin (100 mg/m^2 , 21 günde bir) kemoterapisi planlanmış. 8 kür (16 Gy) radyoterapi verildikten ve ilk sisplatin infüzyonundan 12 gün sonra, hastada bilateral alt ekstremitelerde palpable purpura ve ödem gelişmiş. ANA, ANCA, HBV ve HCV serolojisi negatif olan hastaya yapılan punc biyopside, fokal IgM ve C3 birikimi gösteren lökositoklastik vaskülit görülmüş. İlaçsız izlenen hastanın, 21'inci gündeki sisplatin dozu karboplatin ile değiştirilmiştir. Karboplatin altında hastada vaskülit tekrarlamamış.

Son olarak, Webb vd.'nin 2018'de yayınladıkları bir vakada (112), 51 yaşında evre IVB serviks kanseri olan bir kadında, cerrahi eksizyonu takiben adjuvant sisplatin (50 mg/m^2 , 21 günde bir) ve topotekan ($0,75 \text{ mg/m}^2$, 21 günde bir) kemoterapisi planlanmış. 3'üncü kemoterapi küründen 10 gün sonra, hasta nötropenik ateş sebebiyle yatırılarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmıştır. Ancak hastanın nötropeniden

çıkmasına, tekrarlayan kan, idrar ve gaita kültürlerinin negatif olmasına ve 5'inci gün çekilen toraks-abdomen-pelvis BT'sinde enfeksiyon lehine bir bulgu olmamasına rağmen, hastada ateş ($>38^{\circ}\text{C}$) ve AFR yüksekliği (CRP: 20–30 mg/dL) sebat etmiş. Nötropenik ateşin 9'uncu gününde, hastanın sırt ağrısı ve non-produktif öksürüğü olması üzerine, pulmoner tromboembolinin dışlanması için toraks BT anjiyografisi (BTA) çekilmiş. BTA'da tromboemboli saptanmamış, ancak aortit lehine değerlendirilen periaortik dansite artışı görülmüş. Retrospektif olarak 5'inci gün çekilen toraks BT yeniden değerlendirildiğinde, bu dansite artışının daha az olmakla birlikte yine mevcut olduğu görülmüş. Aortit tanısını desteklemek ve altta yatan gizli bir enfeksiyonu dışlamak için çekilen ^{18}F -FDG PET-BT'de, aortit tanısını destekleyen periaortik artmış tutulum saptanmış; pelvik bölge dahil başka bir tutulum görülmemiş. Retrospektif olarak hastanın ilk tanı anındaki evreleme için çekilen PET-BT yeniden değerlendirildiğinde, aort ve çevresinde herhangi bir tutulum görülmemiş. Aortitis tanısıyla hastaya 40 mg/gün prednizolon başlandıktan 24 saat sonra hastanın ateşi kesilmiş; 2 haftalık tedavi sonrası CRP $<0,4$ mg/dL olan hasta taburcu edilmiş. 3 ay sonra tekrarlanan PET-BT'de aort ve çevresinde tutulum saptanmamış. Makalede de bahsedildiği üzere, literatürde topotekan veya diğer topoizomeraz inhibitörleri ile bildirilen vaskülit vakası olmadığından, hastadaki aortit öncelikle sisplatin kullanımına bağlanmış.

Platin grubu kemoterapötiklerle gemsitabinin birlikte kullandığı vakalar, bir sonraki "gemsitabin" başlığı altında anlatılmıştır.

2.2.1.3. Gemsitabin

Pirimidin analogu olan gemsitabin, anti-metabolit bir kemoterapötik olup, başlıca küçük hücreli dışı akciğer kanseri, meme kanseri, genitoüriner karsinomlar ve sarkomlarda kullanılır (109). Başlıca yan etkileri miyelosüpresyon olmakla birlikte, dijital iskemi gibi vasküler yan etkilerinin olduğu da bilinmektedir.

Voorburg vd.'nin 2002'de sundukları bir vakada (113), 45 yaşında lokal ileri küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan bir erkek hastaya, cerrahi öncesi neoadjuvant 4 haftada

bir sisplatin (100 mg/m², 1. gün) ve gemsitabin (1000 mg/m², 1-8-15'inci günler) planlanmış. İlk kür sonrası hafif, ikinci kür kemoterapi sonrası ise şiddetli olmak üzere ekstremelerde miyalji ve ödem olması üzerine hasta yatırılmış. CK-MB ve EKG normal saptanan hastada kreatin fosfokinaz (CK) yüksekliği (1847 U/L) olması üzerine hastaya triseps kas biyopsisi yapılmış. Biyopside kas yıkımına yol açan şiddetli lökositoklastik vaskülit ve vasküler tromboz saptanmış. Kemoterapisi kesilen, 1 mg/kg/gün prednizon ve 1,5 mg/gün kolşisin başlanan hastada 10 gün içinde semptomlar düzelmiş ve CK normalleşmiş. Planlanan lobektomi sonrası post-op izleminde vaskülit tekrarlamamış.

Birlik vd.'nin 2004'te sundukları bir vakada ise (114), 56 yaşında metastatik mesane kanseri sebebiyle, eksternal beam radyoterapi ile 4 haftada bir gemsitabin (1000 mg/m² 1-8-15'inci günler) ve sisplatin (100 mg/m²) başlanan bir erkek hastada, ilk iki kemoterapi kürü sonrası hafif, üçüncü kemoterapi kürü sonrası şiddetli olmak üzere yaygın miyalji ve katılık gelişmiş. Fizik muayenede üst ve alt ekstremitelerde güçsüzlük ve hassasiyet ile AFR yüksekliği (ESR: 64 mm/saat) ve kas yıkım işaretçilerinde artış (CK: 9500 U/L, LDH: 1433 U/L, AST: 273 U/L, ALT: 165 U/L) saptanmış. ANA, ANCA ve anti-Jo-1 negatif saptanan hastaya çekilen alt ekstremitte proksimal MRG'de, özellikle rectus femoris kasında olmak üzere yaygın non-spesifik inflamasyon ve ödem görülmüş. Bu bulgular ışığında hastaya kas biyopsisi yapılmış; Voorburg vd. 2002'dekine benzer şekilde lökositoklastik vaskülit, vasküler tromboz ve kas nekrozu görülmüş. 1 mg/kg/gün prednizolon başlanan hastada 1 ay içinde biyokimyasal işaretçiler normalleşmiş; ancak 3 ay sonraki kontrolde hastanın miyaljisinin ve kas güçsüzlüğünün devam etmesi üzerine, 3 ay boyunca aylık IV siklofosfamid (500 mg/m²) başlanmış. Siklofosfamid sonrası altıncı ay kontrolünde hafif hipoestezi dışında hastanın bulgu ve belirtilerinin ortadan kalktığı görülmüş.

Geisler vd.'nin 2004'te yayınladıkları bir makalede iki yeni vaka sunulmuştur (115): İlk vakada evre IIIC peritoneal karsinomu olan 81 yaşındaki bir kadın hastaya, sitoredüktif cerrahi sonrası adjuvant karboplatin (AUC 6, 8'inci gün) ve gemsitabin (1000 mg/m²,

1 ve 8'inci günler) başlanmış. KT sonrası 24 saat içinde septik şok sebebiyle yoğun bakıma yatırılan ve geniş spektrumlu antibiyotik başlanan hasta, destek tedavisine rağmen 48 saat içinde eksitus olmuş. Yapılan otopside, vaskülite bağlı (*daha fazla detay verilmemiş*) nekrotizan enterokolit ve akut tübüler nekroz saptanmış. İkinci vakada ise, evre IIIC over kanseri olan 62 yaşında bir kadın hastaya, sitoredüktif cerrahi sonrası adjuvant karboplatin (AUC 5), paklitaksel (175 mg/m²) ve gemitabin (800 mg/m², 1 ve 8'inci günlere) başlanmış. İlk kemoterapi küründen 8 gün sonra nötropenik septik şok kliniğiyle yoğun bakıma yatırılmış ve geniş spektrumlu antibiyotik başlanmış. Yoğun bakıma devirden 6 saat sonra yapılan acil laparotomide nekrotik bağırsak segmentleri görülmüş; distal ileal rezeksiyon ve sağ hemikolektomi yapılmış. Bağırsak materialinin patolojik incelemesinde vaskülite ikincil nekrotizan kolit olduğu görülmüş. Kan kültüründe *Clostridium septicum* üreyen hasta 72 saat sonra eksitus olmuş.

Corella vd.'nin 2009'da yayınladıkları bir vakada (116), 79 yaşında küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan bir erkek hastada, neoadjuvant karboplatin (300 mg/m²) ve gemitabin (1100 mg/m²) planlanmış. İlk kemoterapi küründen 8 gün sonra, hasta üst ve alt ekstremitelerinde yaygın papül, plak, hemorajik bül ve nekrotik alanlar ile başvurmuş. Enfeksiyon bulgusu olmayan, ANA, ANCA, RF, kriyoglobülin negatif, C3/4, HBV ve HCV serolojisi normal olan hastaya yapılan deri biyopsisinde lökositoklastik vaskülit saptanmış. Yaygın tutulum olması sebebiyle, 1 mg/kg/gün prednizolon ve 150 mg/gün difenhidramin ile topikal tedavi başlanmış. Steroid tedavisi sonrası lezyonları hızla gerileyen hastanın steroid dozu 2 hafta içinde azaltılmış, ancak hasta bu dönemde hiperkalsemik kriz sebebiyle eksitus olmuş.

Ramsay vd.'nin 2010'da sundukları bir vakada (117), 52 yaşında evre IC uterin leiomyosarkomu olan bir kadında, cerrahi eksizyon sonra adjuvant gemitabin (675 mg/m², 1 ve 8'inci günler) ve dosetaksel (75 mg/m², 1'inci gün) planlanmış. İkinci kemoterapi kürünün 7'inci günü, 39,4°C ateşi olması üzerine yatırılarak geniş spektrumlu IV antibiyotik başlanmış. Ancak enfeksiyon lehine belirtisi olmayan hastanın IV antibiyotik

altında AFR yüksekliği (ESR >120 mm/saat, CRP >20 mg/dL) ve trombositozu (873 bin/mcL) sebat etmiş. Enfeksiyon ekartasyonu için çekilen toraks-abdomen-pelvis BT'de, mediasteninin büyük damarlarında vaskülit lehinde değerlendirilen kalınlaşma görülmüş. Bu sonuç üzerine çekilen boyun BT anjiyografisinde, karotid arter kökünden başlayıp sefalad uzanan inflamasyon saptanmış. ANA, ANCA, RF, kriyoglobulin, negatif, C3 ve C4 normal saptanan hastaya, vaskülit değerlendirme için çekilen ¹⁸F-FDG PET-BT'de, aort kökünde artmış FDG tutulumu saptanmış. İlaça bağlı vaskülit tanısıyla 1 mg/kg/gün prednizolon başlanan hastanın ikinci gün ateşi düşmüş, üçüncü gün CRP, 16'ncı günde de ESR normalleşmiş. 3 ay sonra çekilen kontrol toraks BT ve PET-BT'de, inflamasyon lehine bulgu saptanmamış.

Contreras-Steyls vd.'nin 2013'da yayınladıkları bir makalede (118), 40 yaşında evre IIIB over kanseri olan bir kadında, radikal cerrahi sonrası 6 kür adjuvant karboplatin ve paklitaksel kemoterapisi sonrası rekürrens gelişmiş. Tek ajan karboplatin başlanan hastada, birinci kür kemoterapi sonrası hipersensitivite gelişmesi üzerine tedavi gemsitabin (1360 mg/m²) ve sisplatin (100 mg/m²) olarak değiştirilmiş. Gemsitabin ve sisplatin kemoterapisinin ilk kürü sonrası 18'inci günde, hasta üst ve alt ekstremitelerde çok sayıda ağrılı subkutan nodül şikayetiyle kliniğe başvurmuş. ANA, ANCA, RF, kriyoglobülin, HBV ve HCV serolojisi negatif, C3 ve C4 normal olarak saptanan hastada, tarif edilen nodüllerden yapılan biyopside, subkutan yağ dokusu orta çaplı arterlerinde transmural inflamasyon, lökositoklazi, fibrinoid dejenerasyon, parsiyel damar oklüzyonu ve intimal proliferasyon görülmüş, kutanöz PAN olarak değerlendirilmiş. NSAİİ başlanan hastanın izleminde lezyonları tamamen gerilemiş. Sonraki tedavi kürlerinde tek ajan lipozomal doksorubisin verilen hastada vaskülit tekrarlamamış.

Eyre vd.'nin 2014'te sundukları bir vakada (119), 60 yaşında evre III Sézary sendromu olan bir kadında, indüksiyon rejimi olarak tek ajan gemsitabin (1000 mg/m², 1-8-15'inci günler) planlanmıştır. İkinci kürden 2 hafta sonra bitkinlik, anoreksi ve sırt ağrısı ile başvuran hastanın laboratuvarında anemisinde derinleşme, CRP'de artış ve ciddi

trombositoz (1 milyon 113 bin/mcL) saptanmış. İkinci kür sonrası evreleme amacıyla çekilen boyun-toraks-abdomen-pelvis BT'de, büyük damar vaskülit ile uyumlu yaygın (torako-abdominal aorta ve femoral) duvar kalınlaşması görülmüş. Vaskülit şüphesiyle çekilen ¹⁸F-FDG PET-BT'de torasik aorta, aortik bifürkasyonda, ortak iliyak ve eksternal iliyak arterlerde artmış tutulum (descendan aorta lateral duvarı SUVmaks: 3,6) görülmüş. İlaça sekonder vaskülit tanısıyla 1 mg/kg/gün prednizolon başlandıktan 2 hafta sonra CRP 0,46 mg/dL'ye gerilemiş. 1 ay sonra çekilen kontrol PET-BT'de tutulum saptanmamış.

Son olarak, Chan vd. tarafından 2015'te yayınlanan bir vakada (120), 57 yaşında lokal ileri evre mesane kanseri olan bir erkek hastaya, eş zamanlı RT sonrası karboplatin ve gemsitabin kemoterapisi planlanmıştır. İlk kemoterapi sonrası 5'inci gün ateş ve sağ boyun ağrısı ile başvuran hastaya oral amoksisilin-klavulonat reçete edilerek taburcu edilmiştir. Ancak hasta antibiyotik tedavisi altında şikayetinin artması üzerine yeniden başvurusu üzerine yatırılarak IV antibiyotik başlanmıştır. Fizik muayenede sağ karotidini saptanan hatanın ense sertliği, görmede bulanıklığı veya temporal arterler üzerinde hassasiyeti yokmuş. CRP: 4,85 mg/dL, ESR: 118 mm/saat olan hastanın boyun MRG'sinde, sağ karotid arter diffüz kalınlaşma (maksimum: 4,2 mm) görülmüş. Hastada ilaca sekonder vaskülit düşünülmüş, ancak gönderilen tetkikler antibiyotik altında olduğu için, hasta 6 hafta oral amoksisilin-klavulonat planıyla taburcu edilmiştir. 6 hafta sonunda ESR: 14 mm/saat'e gerileyen hastanın kontrol boyun MRG'sinde karotid arterdeki inflamasyonda belirgin azalma saptanmıştır.

**

Dikkat edilecek olursa, yukarıdaki olguların hemen hepsinde (dosetaksiel verilen Ramsay vd. 2010 ile tek ajan gemsitabin verilen Eyre vd. 2014 hariç), kemoterapi kürünün parçası olarak platin bazlı kemoterapötikler (sisplatin ve karboplatin) kullanılmıştır. Bu durum makale yazarlarının da dikkatini çekmekle birlikte, gemsitabinin vasküler yan

etkilerinin daha bilinir olması sebebiyle tarif edilen ikincil vaskülitler gemsitabine bağlanmış. Bununla birlikte, literatürde gemsitabin ilişkili vaskülit vakalarını değerlendiren Chan vd. 2015'te de belirtildiği gibi (120), bu vakalarda platin türü kemoterapötiklerin rolunu mutlak surette dışlamak mümkün değildir.

2.2.1.4. Kapesitabin

Kapesitabin, gemsitabin gibi pirimidin analogu anti-metabolit kemoterapötik olup, karaciğerde metabolize olduktan sonra 5-fluorourasile dönüşen bir ön ilaçtır (109). Yan etkileri arasında miyelosüpresyon ve mukozit olup, literatürde vaskülitte ilişkili yalnızca bir vaka bildirilmiştir: Eş-Şemsî vd.'nin 2015'te yayınladıkları makalede (121), 61 yaşında lokal ileri rektal karsinom tanısı alan bir kadında, neoadjuvant eş zamanlı radyoterapi ile kapesitabin (1650 mg/m²/gün) planlanmış. Özgeçmişine stabil romatoid artrit olan hastada, eş zamanlı kemoradyoterapi başlangıcının 5'inci gününde, üst ve alt ekstremitelerde (alt ekstremitede daha çok olmak üzere), kaşıntılı ve palpable makülopapüler döküntü ortaya çıkmış. Hastanın ateşi veya konstitüsyonel semptomu yokmuş; sistem sorgulamasında yalnızca dizüri saptanmış. Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve ESR normal olan hastada, tam idrar sayımında piyüri (12 BK/BBA) ve mikroskopik hematüri (4 eritrosit/BBA) görülmüş. Proteinürisi olmayan, ANA, ANCA ve RF negatif olan hastanın deri biyopsisi lökositoklastik vaskülit olarak sonuçlanmış. Öncelikle ilaca bağlı sekonder vaskülit düşünülen (romatoid artrit stabil, zamansal olarak ilaç kullanımını takiben vaskülit gelişimi var) hastada kapesitabin kesilip kaşıntılı bölgeler için topikal steroid başlanmış; ilaç kesimi sonrası döküntü gerilemiş. Rektal adenokarsinom neoadjuvant tedavisi için alternatif ilacın olmaması ve vaskülitin deriye sınırlı olması sebebiyle, kapesitabin sonlandırıldıktan 10 gün sonra yeniden başlanmış. İlaça yeniden başlanması takip eden iki gün içinde hastanın döküntüleri yeniden ortaya çıkmış. Bunun üzerine neoadjuvant tedavinin kalan 3 haftası boyunca, 20 mg/gün prednizolon verilen hastanın steroid tedavisi altında döküntüleri yeniden gerilemiş. Kapesitabin tedavisinin tamamlanmasının ardından planladığı gibi cerrahi eksizyon

yapılan hastaya adjuvant FOLFOX-6 başlanmış; bu kemoterapi protokolünün ilk kürü altında vaskülit gelişmemiş.

2.2.1.5. Pemetrekset

Pemetrekset folik asit antagonisti bir kemoterapötik olup, başlıca kullanım alanı primer mezotelyoma ve küçük hücreli dışı akciğer kanseridir (109). En bilinen yan etkisi miyelosüpresyon olan pemetreksetin literatürde vaskülitte ilişkili olduğu bir vaka vardır: Lopes vd.'nin 2006'da yayınladıkları bir makalede (122), 68 yaşında evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan bir erkek hastaya, ikinci basamak tedavi olarak palyatif radyoterapi ile pemetrekset (500 mg/m²) planlanmış. İkinci kemoterapi küründen iki hafta sonra, hasta bilateral alt ekstremitelerde, dizden ayak bileğine kadar uzanan eritemli döküntü şikayetiyle başvurmuş. Selülit ön tanısıyla oral antibiyotik başlanmış; ancak hasta 1 hafta sonra şikayetlerinin sebat etmesi üzerine yeniden başvurmuş. Hasta yatırılmış ve IV antibiyotik başlanmış; ancak 1 haftalık IV antibiyotik tedavisinden de sonra hastanın şikayetleri artarak devam etmiş. Bu dönemde gönderilen kültürlerde üreme olmamış, bilateral alt ekstremitte ultrasonografisinde derin ven trombozu saptanmamış. Hastanın semptomlarının ilerlemesi üzerine yapılan deri biyopsisinde, ürtikeryal vaskülit lehine değerlendirilen perivasküler lenfosit, nötrofil ve eozinofil infiltrasyonu saptanmış. Bu sonuç üzerine antibiyotik tedavisi kesilerek prednizon 1 mg/kg/gün dozunda başlanmış. ANA, anti fosfolipid antikorları, HBV ve HCV serolojisi negatif, C3, C4 ve CH50 düzeyleri normal ve ESR: 43 mm/saat olan hastanın steroid tedavisi altında 72 saat sonra döküntüleri belirgin azalmış ve takibinde tamamen ortadan kaybolmuş.

2.2.2. Hormonoterapiler

Bu bölümde, öncelikle meme kanseri tedavisinde kullanılan anti-östrojenik hormon-terapötikler olan tamoksifen, anastrozol, letrozol ve eksemestandan bahsedilecektir. Bu

ilaçlar, östrojen reseptörü pozitif olan meme kanseri hastalarında adjuvant tedavi olarak kullanılmaktadır (123). Tamoksifen bir selektif östrojen reseptör modülatörü olup, rekürrens açısından yüksek riski olmayan hastalarda kullanılmaktadır (124). Aromataz inhibitörleri olan anastrozol, letrozol ve eksemestan ise, periferik androjenlerin östrojene dönüşmelerini bloke ederek etki gösterirler ve daha çok post-menopozal hastalarda adjuvant tedavi olarak kullanılırlar (124).

Tamoksifen: Baptista vd.'nin 2006'da sundukları bir vakada (125), 67 yaşında dirençli metastatik meme kanseri olup, letrozol, eksemestan ve fulvestrant altında hastalığı progrese olan hastaya, palyatif adjuvant tedavi olarak tamoksifen başlanmıştır. Tamoksifen başlandıktan 4 hafta sonra, hasta yüzde ve bacaklarda çok sayıda eritemli ve kabuklu plak (en büyüğü bacakta 14×8 cm) gelişmesi üzerine başvurmuş. Hastalık progresyonu açısından çekilen beyin-toraks-abdomen BT'de metastatik hastalık saptanmamış; kemik taramasında mevcut metastazların stabil olduğu görülmüş. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal olan hastaya yapılan deri biyopsisinde, perivasküler lenfosit ve eozinofil infiltrasyonu ile fokal ekstrasvaze eritrositler görülmüş; endotel hücre nekrozu veya lökositoklazi saptanmamış. Akut ürtikeryal vaskülit olarak değerlendirilen hastada tamoksifen kesildikten bir hafta sonra lezyonlar ortadan kaybolmuş.

Candelaria vd.'nin 2007'de sundukları bir vakada (126), 53 yaşında lokal meme kanseri olan bir hastada, cerrahi sonrası adjuvant radyoterapi ve tamoksifen planlanmıştır. Tamoksifen başlanmasından 6 ay sonra, hasta bilateral alt ekstremitelerde purpura, parestezi, ödem ile mobilizasyonu kısıtlayıcı derecede bilateral dizlerde artrit ile başvurmuş. Biyokimyada kolestatik pattern'de yükseklik görülmüş (ALP: 196 U/L, GGT: 231 U/L, ALT: 249 U/L, AST: 110 U/L); karaciğer ultrasonu ve viral hepatit serolojisi normal saptanmıştır. Deri biyopsisinde dermal damarlarda lenfosit ve nötrofil infiltrasyonu, fibrinoid materyal birikimi görülmüş (daha detaylı bilgi verilmemiştir). Vaskülit olarak değerlendirilen vakaya 3 gün boyunca 1 g IV metilprednizolon verildikten sonra, 1 hafta

boyunca 0,5 mg/kg/gün prednizon verilmiş. 1 hafta sonra sonunda hastadaki deri lezyonları tamamen ortadan kaybolmuş. Daha sonra anastrozol başlanan hastada lezyonlar tekrarlamamış.

Son olarak, Joseph vd.'nin 2019'da sundukları bir vakada (127), 71 yaşında lokal meme kanseri olan bir kadında, lumpektomi sonrası adjuvant radyoterapi ve tamoksifen tedavisi planlanmış. Tamoksifen başlandıktan 4 hafta sonra, hasta bilateral el ayalarında ve bacaklarda eritemli makülopapüler döküntü şikayetiyle başvurmuş. Konstitüsyonel semptomu olmayan, ANA, ANCA, RF negatif, C3 ve C4 normal olan hastaya yapılan deri biyopsisinde lökositoklastik vaskülit görülmüş. Hastanın tutulumu deriye sınırlı olduğu için, tamoksifen kesildikten sonra ek ilaç başlanmamış; tamoksifenin kesilmesini takip eden 2 hafta içinde hastanın şikayetleri düzelmiş.

Anastrozol: Shoda vd.'nin 2005'te sundukları vakada, (128), 78 yaşında lokal meme kanseri sebebiyle mastektomi yapılan bir kadında, adjuvant anastrozol tedavisi planlanmış. Anastrozol başlanmasının 3'üncü ayında, bilateral pretibial alanlarda kaşıntılı ve palpable purpura gelişmiş, ancak herhangi bir tedavi değişikliği yapılmamış. Tedavinin 6'ıncı ayında, mevcut purpura şikayetlerinde ilerleme ve sağ bacakta ülserasyon olması üzerine yapılan deri biyopsisinde, perivasküler lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonu, dermal küçük damarlarda karyoreksis görülmüş; immünfloresan boyamada IgA, IgM ve kompleman depolanması görülen hastada ilaca bağlı vaskülit düşünülmüş. ANA, ANCA, RF ve kriyoglobülin negatif olan hastada anastrozol kesildikten 2 hafta sonra bütün lezyonlar iyileşmiş.

Bock vd.'nin 2014'te sundukları bir vakada ise (129), 69 yaşında lokal meme kanseri olan bir kadında, mastektomi sonrası adjuvant anastrozol planlanmış. Anastrozol başlandıktan 2 gün sonra baş ağrısı, terleme ve artralji şikayeti olan hastada anastrozol kesilerek tamoksifen başlanmış; anastrozol kesildikten 1 hafta sonra hastanın şikayetleri ortadan kalkmış. Yaklaşık 1 yıl boyunca tamoksifen kullanan hastanın aralıklı sıcak

basma ve terleme şikayetlerinin olması üzerine tamoksifen kesilerek anastrozol yeniden başlanmış. Anastrozol yeniden başlandıktan 9 gün sonra, mastektomi skarından başlayan ve batına, aksillaya ve sırtta doğru yayılan, tek taraflı eritemli ürtekeryal plak ortaya çıkmış. Nüks ihtimali de olan hastaya tarif edilen plaktan yapılan biyopside lökositoklastik vaskülit saptanmış. Anastrozol kesilip prednizon 25 mg/gün başlanan hastada, bir hafta sonra plak ortadan kalkmış; sonrasında yeniden adjuvant tedavi planlanmamış.

Letrozol: Digklla vd.'nin 2014'te yayınladıkları bir vakada (130), 69 yaşında metastatik meme kanseri olan bir kadında, palyatif tedavi olarak letrozol başlanmış. Letrozol başlandıktan 5 gün sonra, bilateral alt ekstremitelerde eritemli papül ve plaklar ile fokal ülserasyon alanları başlamış. Hastanın konstitüsyonel semptomu, artraljisi, karın ağrısı veya hematürisi olmamış. HBV ve HCV serolojisi, ANA ve ANCA negatif olan hastada deri biyopsisinde lökositoklastik vaskülit saptanmış. Letrozol kesilip prednizon 30 mg/gün başlandıktan sonra hastanın şikayetleri hızla düzelmiş. Steroid kesildikten 1 ay sonra başlanan eksamestan ile vaskülit tekrarlamamış.

Eksamestan: Santoro vd.'nin 2011'de bildirdikleri bir vakada (131), 80 yaşında metastatik meme kanseri olan bir kadında, palyatif 5-fluorourasil-metotreksat-siklofosfamid kemoterapisi sonrası adjuvant eksamestan planlanmış. Eksamestan başlandıktan 1 hafta sonra, hasta bilateral alt ekstremitelerde palpable purpura, hemarajik bül ve ülserasyon ile başvurmuş. ANA, ANCA, anti-fosfolipid antikorları, kriyoglobülin negatif, C3 ve C4 normal olan hastaya yapılan deri biyopsisinde lökositoklastik vaskülit görülmüş. İlaça bağlı vaskülit tanısıyla eksamestan kesilerek metilprednizolon 40 mg/gün başlanmış. Steroid başlandıktan 1 hafta sonra hastanın deri lezyonları tamamen düzelmiş. Hastanın bundan sonra kullandığı adjuvant tedaviler hakkında herhangi bir bilgi verilmediği görüldü.

2.2.3. Tirozin kinaz inhibitörleri ve diğer küçük moleküller

2.2.3.1. Tirozin kinaz inhibitörleri

2.2.3.1.1. EGFR-tirozin kinaz inhibitörleri

Erlotinib ve gefitinib, epidermal büyüme faktörü reseptörünün tirozin kinaz bölgesindeki ATP kinazı inhibe eden birinci kuşak ilaçlar olup, öncelikle EGFR mutasyonu olan ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde kullanılır (109). Burada literatürde erlotinib ve gefitinib kullanımıyla ilişkili kutanöz vaskülit bulgularından bahsedilecektir.

Erlotinib: Literatürde erlotinible ilişkili vaskülit hakkındaki ilk iki vakayı Boeck vd. 2007'de yayınlamışlardır (132). İlk olguda, 67 yaşında ileri evre hepatoselüler karsinomu olan bir erkek hastaya, erlotinib 150 mg/gün başlanmış¹. 4 hafta sonra hasta bilateral alt ekstremitelerde kaşıntılı ve yer yer nekrotik purpura ile başvurmuş. Lezyonlarda yapılan biyopsi lökositoklastik vaskülit olarak sonuçlanmış. Erlotinib kesilerek prednizolon (3 gün boyunca 40 mg/gün, sonra günlük 10 mg azaltma) başlanmış. 6 hafta içinde hastanın lezyonları kaybolmuş ve tekrar etmemiş. İkinci vakada ise, 70 yaşında metastatik pankreas adenokarsinomu olan bir kadında gemsitabin ve erlotinib (150 mg/gün) başlanmış. Erlotinib sonrası 2'inci haftada yüz ve üst gövdede akneiform döküntü, 5'inci hafta ise kasıklarda kaşıntılı eritemli papüller gelmiş. Papüller lezyonlardan yapılan biyopsi lökositoklastik vaskülit ile uyumlu olan hastada benzer şekilde erlotinib kesilerek prednizolon başlanmış; 5 hafta sonra hastanın hem akneiform hem de papüller lezyonları tamamen gerilemiş.

Su vd.'nin 2012'de yayınladıkları bir vakada (133), 50 yaşında metastatik akciğer adenokarsinomu olan bir kadın hastada, erlotinib (150 mg/gün) ve bevasizumab (15 mg/kg, 3 haftada bir) başlanmış. Erlotinib başlandıktan sonraki 8'inci gün, hasta saçlı

¹ Günümüzde ileri evre hepatoselüler karsinomun tedavisinde erlotinib kullanılmamaktadır.

deri, yüz, gövde ve ekstremitelerde papül ve püstüller gelişmesi üzerine başvurmuş; topikal steroid tedavisi başlanmış. 3 hafta boyunca bu tedaviyi uygulanan hastada lezyonlar sebat etmiş ve ekstremitelerdeki papüller lezyonların etrafında nekroz gelişmeye başlanmış. Bunun üzerine yapılan deri biyopsisinde lökositoklastik vaskülit saptanması üzerine erlotinib kesilerek yalnızca bevasizumaba devam edilmiş. Erlotinib kesildikten 10 gün sonra ülserasyon iyileşmiş; iyileşmeden 10 gün sonra erlotinib 100 mg/gün dozunda tekrar başlanmış 2 yıl boyunca düşük doz erlotinib ve bevasizumab ile hastalık stabil seyretmiş ve vaskülit tekrarlamamış.

Brandi vd.'nin 2013'te yayınladıkları bir vakada (134), 69 yaşında HCV'ye ikincil hepatoselüler karsinom gelişmiş, ortotrop karaciğer naklinden sonra düşük doz prednizolon ve sirolimus kullanmakta olan bir hastada, nakilde 6 ay sonra primer nüks olmaksızın vertebral metastazları gelişmesi üzerine, radyoterapi ve erlotinib (150 mg/gün), bevasizumab (10 mg/kg, 2 haftada bir) ve zoledronik asit (4 mg, 28 günde bir) planlanmış. Erlotinib başlandıktan 2 hafta sonra, hastanın bilateral alt ekstremitelerinde palpable purpura gelişmiş. Erlotinib 100 mg/gün'e düşülmesine rağmen hastanın lezyonları ilerleyerek bazıları nekrotik hale gelmiş. Bunun üzerine erlotinib kesilerek deri biyopsisi yapılmış; sonuç lökositoklastik vaskülit ile uyumlu gelmiş. Lezyonlar 2 hafta sonra tamamen düzeldikten sonra erlotinib yeniden düşük dozda (100 mg/gün) başlanmış; 16 ay boyuncaki izlem sırasında vaskülit tekrarlamamış.

Sawada vd.'nin 2016'da bildirdikleri bir vakada (135), 78 yaşında metastatik akciğer adenokarsinomu olan bir kadında erlotinib 150 mg/gün dozunda başlanmış. 2,5 ay sonra hasta bilateral alt ekstremitelerinde palpable purpura gelişmesi üzerine başvurmuş. Konstitüsyonel bulgusu olmayan ve ANCA negatif saptanan hastaya yapılan deri biyopsisi lökositoklastik vaskülit ile uyumlu gelmiş. Erlotinib kesilmiş; 2 hafta sonra lezyonları tamamen düzelen hastaya düşük doz (100 mg/gün) erlotinib yeniden başlandıktan sonra vaskülit tekrarlamamış.

Son olarak Fekete ve Fekete'nin¹ 2019 yayınladığı bir vakada (136), 58 yaşında metastatik akciğer adenokarsinomu olan bir kadın hastaya, erlotinib (150 mg/gün) başlandıktan 8 ay sonra, bilateral ön kol ve alt ekstremitelerde palpable purpura şikayetiyle başvurmuş. Konstitüsyonel semptomu olmayan hastanın deri biyopsisi lökositoklastik vaskülit olarak raporlanmış. Erlotinib kesilip prednizolon 1 mg/kg/gün dozunda 2 hafta boyunca verilmiş; sonrasında 3 günde bir 5 mg azaltılmış. 7 hafta sonunda hastanın deri lezyonları tamamen düzelmiş. Düşük doz (100 mg/gün) erlotinib ile hastanın lezyonları tekrarlamamış.

Gefitinib: Fernández-Guarino vd.'nin 2007'de sundukları ve literatürde saptayabildiğimiz ilk vakada (137), 62 yaşında metastatik maksiller adenoid kistik karsinomu olan bir erkek hastaya, gefitinib 250 mg/gün dozunda başlanmış. 2 ay sonra hasta gövde ve ekstremitelerde püstüler ve papüler döküntü şikayetiyle başvurmuş. Papüllerden yapılan biyopsi lökositoklastik vaskülit ile uyumlu olan hastada gefitinib kesilmiş; 3 hafta içinde hem papüler hem de püstüler lezyonlar ortadan kalkmış. Ko vd'nin 2010'da yayınladıkları bir vakada (138), 47 yaşında ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan bir erkek hastaya gefitinib 250 mg/gün dozunda başlanmış. Gefitinib başlandıktan 4 ay sonra, bütün ekstremitelerinde çok sayıda ağrılı palpable purpura ortaya çıkmış. Sistemik semptomu olmayan hastadaki deri biyopsisi lökositoklastik vaskülit olarak raporlanmış. Gefitinib kesilmeden prednizolon 20 mg/gün dozunda başlanmış; ancak hastanın şikayetinin sebat etmesi üzerine gefitinibe 17 gün ara verilmiş; bu süreden 2 hafta sonra hastanın lezyonları düzelmiş. Gefitinib tekrar başlandığında (doz belirtilmemiş) hastanın şikayeti tekrarlamamış. Son olarak, Uchimiya vd'nin 2010'da yayınladıkları bir makalede (139), ileri evre küçük hücreli akciğer kanseri olan 74 ve 76 yaşında iki

¹ İlk yazar olan Gyula László Fekete Macar olup Romanya'daki Târgu Mureş kentindeki Tıp Üniversitesi'nde dermatoloji doçentidir. İkinci yazar ise László Fekete olup, makale yayınlandığında aynı şehirdeki bir özel dermatoloji kliniğinde çalışıyor gözükmektedir. Saptayabildiği kadarıyla kendisi Macaristan'daki Sammelweis Üniversitesi'nde dermatoloji bölümünde çalışmaktadır. İsimleri neredeyse aynı olan muhtemelen kardeş bu iki yazarın, doktor olup aynı bölümü seçmesi ve beraber bir makale yayınlamaları, bu tez yazarı nezdinde hoş bir anektod olarak hatırlanacaktır.

vaka bildirilmiştir. Her iki vakada gefitinib (250 mg/gün) başlandıktan sırasıyla bir ve iki ay sonra, bilateral alt ekstremitelerde palpable purpura gelişmiş, her iki vakada da sistemik tutulum olmamış, deri biyopsisi lökositoklastik vaskülit ile uyumlu gelmiş, gefitinib kesildikten sonra lezyonlar tamamen düzelmiş ve gefitinib yeniden başlandıktan sonra vaskülit tekrarlamamıştır.

2.2.3.1.2. ALK-tirozin kinaz inhibitörleri

Seritinib, ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) mutasyonu gösterilmiş metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde, bir başka tirozin kinaz inhibitörü olan krizotinibe dirençli vakalarda kullanılan, ikinci nesil bir ALK-tirozin kinaz inhibitörüdür (140). Okimoto vd.'nin 2018'de bildirdikleri bir vakada (141), 40 yaşında evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olan bir erkek hastada, krizotinib ve alektinib altında progresyon olması üzerine seritinib (750 mg/gün) başlanmış. Seritinib başlandıktan 10 gün sonra, hastada bilateral alt ekstremitelerde palpable purpura gelimiş. PR3- ve MPO-ANCA negatif olan hastaya yapılan deri biyopsisinde, IgA birikimi olmayan lökositoklastik vaskülit saptanmış. Hastaya seritinibin kesilmesi önerilmiş; ancak hasta reddetmiş. Hastanın seritinib kullanmaya devam ettiği 1 ay süre zarfında purpurada gerile olmuş, ancak bir üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdikten sonra proteinürisinin saptanması üzerine, vaskülitik glomerülonefrit şüphesi sebebiyle seritinibin kesilmesi yeniden önerildiğinde hasta kabul etmiş. Seritinib kesildikten sonra proteinüri ve purpura düzelmiş; sonrasında alternatif ilaç olmamasından dolayı seritinib aynı dozdan yeniden başlanmış. 9 ay sonra yeniden hastalık progresyonu oluncaya kadar, bir kez kendiliğinden gerileyen hafif purpura dışında, vaskülit tekrarlamamış.

Literatür taramasında diğer ALK inhibitörleriyle bildirilmiş bir vaskülit vakasına rastlanılmamıştır.

2.2.3.1.3. Çoklu tirozin kinaz inhibitörleri

Sunitinib başta vasküler endotelyal büyüme faktörü olmak üzere farklı ligandların ikincil mesajcı sistemlerindeki tirozin kinazı inhibe eden molekül olup, renal hücreli karsinom, pankreatik nöroendokrin tümörler ve gastrointestinal stromal tümörlerde kullanılmaktadır (109). Sorafenib de, yine sunitinib gibi çoklu kinaz inhibitörü olup, renal hücreli karsinom, hepatoselüler karsinom ve diferansiye tiroid karsinomunda kullanılır (109). Burada sunitinib ve sorafenib hakkında yayılanmış iki vakadan bahsedilecektir.

Karadimou vd.'nin 2011'de yayınladıkları bir vakada (142), 67 yaşında metastatik renal hücreli karsinom hastası bir kadında, interferon- α tedavisini tolere edememesi üzerine, sunitinib 50 mg/gün (4 hafta kullanım, 2 hafta ilaç tatili) başlanmıştır. 3 yıllık tedavi sonrası, primer hastalığı stabilken ani başlagıçlı sağ bacağına nekrotizan papüller gelişmiştir. ANA, ANCA, RF negatif, C3 ve C4 normal olan hastada hastalık değerlendirmesi için çekilen torako-abdominal BT'de yeni bir radyolojik bulgu saptanmamıştır. Deri biyopsisi lökositoklastik vaskülit ile uyumlu olan hastada sunitinib kesilip prednizon 30 mg/gün başlanmıştır; steroid tedavisi altında hastanın döküntüsünde belirgin iyileşme görülmüştür. Ancak sunitinib aynı dozdan yeniden başlanınca, 2 hafta sonra benzer vasıfta ancak daha hafif döküntüler yeniden ortaya çıkmıştır; steroid altında döküntü tekrar gerilemiştir. Sunitinib tedavisi 35 mg/gün'e düşüldükten ve düşük doz prednizon tedavisi devam edildikten (doz belirtilmemiş) bir yıl sonraki takipte döküntü tekrarlamamıştır.

Panebianco vd.'nin 2014'te yayınladıkları vakada ise (143), 80 yaşında HCV'ye ikincil lokal progresif hepatoselüler karsinomu olan bir erkek hastaya, sorafenib 600 mg/gün başlanmıştır. Tedavi başlangıcından 3 ay sonra, sol bacakta ağrılı palpable purpura ve ödem gelişmiştir. Deri biyopsisinde perivasküler lenfo-granülositik hücre infiltrasyonu, vasküler fibrinoid nekroz ve tromboz görülen hastada ilaca bağlı vaskülit sebebiyle sorafenib kesilmiştir. İlacın kesilmesini takip eden 2 hafta içinde lezyonlar kendiliğinden gerilemiştir.

2.2.3.2. CDK inhibitörleri

Palbosiklib, metastatik meme kanseri tedavisinde, anti-östrojen tedavilerle birlikte kullanılabilen bir oral CDK (*Cyclin Dependant Kinase*) 4/6 inhibitörüdür (144). Guillemois vd.'nin 2018'de yayınladıkları bir vakada (145), 80 yaşında metastatik meme kanseri olup, daha önce tamoksifen, letrozol ve eksemestan kullanımını öyküsü olan bir kadın hastaya, fulvestrant (bir selektif östrojen reseptör azaltıcı) ile palbosiklib (yaşı ve fulvestrant kullanımını sebebiyle ayda 3 hafta boyunca 1×100 mg düşük doz) başlanmış.. Palbosiklib başlandıktan 2 ay sonra 21'inci günde, hasta ateş ile bilateral alt ekstremiteelerde palpable purpura ve ödem şikayetleriyle başvurmuş. Alt ekstremite ultrasonografisinde derin ven trombozu saptanmayan, ANA, ANCA, anti-fosfolipid antikoları, kriyoglobülin, HBV ve HCV serolojisi negatif olan hastada piyüri veya hematüri de görülmemiş. Deri biyopsisi lökositoklastik vaskülit ile uyumlu olan hastada fulvestrant ve palbosiklib kesilerek izlenmiş. Ancak hastanın purpurası ilerlereyerek üst ekstremite ve gövdede hemorajik ve nekrotik veziküller ortaya çıkmış; döküntülerin başlangıcından 3 hafta sonra alt GIS kanama ve ishal başlamış. Abdominal BT'de duodenum üçüncü ve jejunum birinci kıtada bağırsak katmanlarında kalınlaşma, bağırsak dilatasyonu ve orta dereceli assit saptanmış. Gaita kültürü ve *Clostridium difficile* incelemeleri negatif olan hastada, gastrointestinal vaskülit düşünülerek prednizon 1 mg/kg/gün, kolşisin 1 mg/gün ve düşük molekül ağırlıklı heparin başlanmış. Steroid tedavisi başladıktan 3 gün sonra kanama ve purpura azalmış; 1 ay sonra fulvestrant yerine tamoksifen başlanmış; 3 aylık tedavi sonunda da alt ekstremite lezyonları tamamen ortadan kaybolmuş. Hastanın 1 yıllık takibi sonunda hastalığı stabil olup, vaskülit tekrarlamamış.

2.2.3.3. İmmünmodülatörler

Talidomid ve türevi lenalidomid, immünmodülatör ilaçlar olup, multiple miyelom, kronik lenfositik lösemi ve çeşitli non-Hodgkin lenfomların tedavisinde kullanılırlar (109). Burada tamamı lökositoklastik vaskülite yol açan dört vakadan bahsedilecektir:

Witzens vd.'nin 2004'te yayınladıkları vakada (146), 62 yaşındaki bir erkek hastaya, progresif multiple miyelom sebebiyle TCID (talidomid, siklofosfamid (200 mg/m²), idarubisin (8 mg/m²), deksametazon 40 mg/gün) başlanmış; ancak ilk kür sonrası nötropeni gelişmesi sebebiyle tek ajan talidomid'e (100 mg/gün ile başlanıp, haftalık doz arttırımıyla 400 mg/gün) devam edilmiş. Üç aylık talidomid kullanımından sonra, bilateral alt ekstremitelerde palpable purpura gelişmiş. Kantsitüsyonel semptomu, karın ağrısı, artraljisi veya renal tutulumu olmayan hastaya yapılan renal biyopside lökositoklastik vaskülit saptanmış. Talidomid kesilen hastada steroid tedavisi altında (doz belirtilmemiş) bir hafta içinde lezyonlar düzelmiş.

Yıldırım vd.'nin 2007'de yayınladıkları bir vakada ise (147), 60 yaşında relaps multiple miyelom hastasına, tek ajan talidomid ve zoledronik asit başlanmış. Talidomid başlanmasından 9 ay sonra, hastada hematolojik tam yanıt elde edilmişken, ani başlangıçlı bilateral alt ekstremitelerde palpable purpura gelişmiş. Döküntüye ek olarak hastada akut artralji ile birlikte mikroskopik hematüri ve proteinüri (miktarı belirtilmemiş) saptanmış. Deri biyopsisi lökositoklastik vaskülit ile uyumlu olan hastada talidomid kesilip metilprednizolon 16 mg/gün başlanmış. Steroid tedavisi altında 2 hafta sonra artralji ve döküntü, 2 ay sonra da hematüri ve proteinüri düzelmiş. Bir yıl sonraki kontrolde, yalnızca zoledronik asit kullanımıyla hematolojik tam yanıtın devam ettiği görülmüş.

Yine talidomidde görülen lökositoklastik vaskülit hakkında bir vaka Ichiyama vd. tarafından 2017'de bildirilmiştir (148). 76 yaşında bir erkek hastaya, multiple miyelom için bortezomib (2,2 mg/gün), deksametazon (20 mg/gün) ve talidomid (50 mg/gün aşırı) başlanmış. Tedaviye başlandıktan 3,5 ay sonra, üst ekstremitelerde ve gövdede kaşıntısız palpable purpura gelişmiş. ANCA negatif saptanan hastaya yapılan deri biyopsisinde lökositoklastik vaskülit saptanmış. Talidomid kesilip, klobetasol propiyonat başlanmış (doz ve süresi belirtilmemiş). Talidomid kesildikten bir hafta sonra purpura düzelmiş.

Lenalidomid ile ilgili vaka bildirimini Loree vd. tarafından 2017’de yapılmıştır (149): 62 yaşına bir kadın hasta, karın ağrısı, erken doyma ve konstitüsyonel semptomlar için araştırılırken, evre IVB grade 2 folliküler lenfoma tanısı almış. Klinik bir çalışmanın parçası olarak hastaya lenalidomid (20 mg/gün) ve rituksimab (375 mg/m², 1 ve 8’inci günler) başlanmıştır. İlk kemoterapi küründen 11 gün sonra, hasta bilateral alt ekstremitelerden başlayıp gövdeye ve üst ekstremitelere yayılan, ağrısız palpable purpura şikayetiyle başvurmuş. Lenalidomid kesilerek prednizon 50 mg/gün başlanmıştır. Steroid tedavisinin 2’inci gününde, boğaz ağrısı, 38,4°C ateş ve miyalji şikayetleriyle yeniden başvurmuş. Bu başvurusunda hastanın trombositopenisi (48 bin/mcL) ve hematürisi (10–40 eritrosit/BBA) görülmüş, ancak proteinürisi yokmuş. ANA, ENA, HBV ve HCV serolojisi negatif hastaya yapılan deri biyopsisinde lökositoklastik vaskülit saptanmış; immünfloresan boyamada yalnızca fibrinle boyanma görülmüş. Steroid tedavisinin beşinci gününden itibaren trombositopeni ve döküntüsü iyileşen hastada, bendamustin-rituksimab kemoterapi rejimiyle vaskülit tekrarlamamış.

2.2.3.4. Proteozom inhibitörleri

Bortezomib ve türevi iksazomib, proteozom inhibitörleri olup multiple miyelom ve non-Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılırlar (150). Gericitano vd.’nin 2006’da yayınladıkları bir makalede (151), ABD’deki bir üniversite kliniğinin katıldığı, non-Hodgkin lenfomalarda yapılan üç faz II çalışmasındaki 140 hasta verisi incelenmiştir. Deri döküntüsü gelişen 26 hastanın biyopsi yapılan 6’sının lökositoklastik vaskülit geliştiği görülmüş. Faz II çalışma olduğu ve tutulum deriye sınırlı olduğu için tedavi açısından müdahalede bulunmayan bu hastaların yanıt değerlendirmesi incelendiğinde, döküntü gelişen hastalarda tedaviye yanıtın yaklaşık 4,5 kat daha fazla olduğu görülmüş (%73 vs. %33, odds oranı: 4,6, %95 GA: 1,7–12,4, P=0,001).

Alloo vd’nin 2018’de yayınladığı bir makalede ise, iksazomib kullanımıyla ilişkili iki kutanöz vaskülit vakası sunulmuştur (152). Her iki olguda da, iksazomib-lenalidomid-deksametazon kullanımı sonrası üç hafta içinde, baş-boyundan başlayıp ekstremitelere

doğru yayılan ürtikeryal plaklar gelişmiş. Konstitüsyonal semptomu olmayan iki hastada da ANA, ANCA, kriyoglobülin, HBV ve HCV serolojisi negatif saptanmış. Dermal biyopside nekrotizan vaskülit saptanan hastalarda, deksametazon verilmeyen günlerde 10 mg/gün prednizon eklenmesi ve iksazomib dozunun düşürülmesiyle vaskülitik dö-küntüler sonraki kemoterapi kürlerinde tekrarlamamıştır.

2.2.4. Monoklonal antikolarlar

2.2.4.1. Anti-VEGF antikolarları

Bevasizumab bir anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) monoklonal anti-koru olup; akciğer, kolorektal, renal hücreli karsinom ve glioblastomda kullanılır (109). Burada bevasizumab sonrası gelişen iki izole aortit vakası anlatılacaktır.

Murakami vd.'nin 2013'te yayınladıkları bir vakada (153), 57 yaşında metastatik akciğer adenokarsinomu olan bir kadında, gefitinib altında hepatit gelişmesi üzerine, ikinci basamak tedavi olarak paklitaksel, karboplatin ve bevasizumab (15 mg/kg) başlanmış. İlk kemoterapi kürünün 8'inci günü, 38,9°C nötropenik ateşle başvuran hasta yatırılarak sefepim ve lenograstim başlanmış. Ancak hastanın ateşi 3 hafta boyunca devam edip, yatışı sırasında yeni gelişen sırt ağrısı olmuş. Yine yatışı sırasında hastada AFR yüksekliği (CRP: 20 mg/dL) mevcutken, ANA ve RF negatif, p-ANCA ise 32 U/mL pozitif bulunmuş. Hastaya 23'üncü gün çekilen toraks BT'de, Sol subklavian arter ve toraks aorta etrafında kalınlaşmış yumuşak doku görülmüş. Laboratuvar ve görüntüleme bulguları ışığında periaortit tanısı konan hastaya prednizolon 30 mg/gün başlanmış; hastanın 1 gün sonra ağrısı kesilmiş ve ateşi düşmüş, 2 hafta sonra p-ANCA negatifleşip CRP normale dönmüş, 4 hafta sonra çekilen kontrol toraks BT'de de, periaortik dokudaki kalınlaşmada azalma saptanmış. Bundan sonraki kemoterapilerine paklitaksel-karboplatin olarak devam edilen hastada periaortit tekrarlamamış.

Hiranuma vd.'nin 2018'de sundukları bir vakada ise (154), 47 yaşında evre IIIC over kanseri olan bir kadına, 6 kür paklitaksel, karboplatin ve bevasizumab (15 mg/kg) planlanmış. Hasta 6'ncı kemoterapi kürünü tamamladıktan 8 gün sonra, nötropenik ateş ile yatırılmış; toraks BT'de enfeksiyon odağı olmayan hasta 4 gün sepefim ve 2 gün GCSF tedavisi sonrası taburcu edilmiş. Ancak son kemoterapi sonrası 14'üncü gün, hasta 40°C ateş ve karın ağrısı şikayetiyle yeniden başvurmuş. Lökositozu (13100/mcL) ve AFR yüksekliği (CRP: 18,4 mg/dL) olan hasta yatırılarak yeniden sefepim başlanmış. Kan ve idrar kültürü negatif olan hastada antibiyotik tedavisi altında ateşi devam etmiş, lökositoz (17 bin/mcL) ve AFR yüksekliği (CRP: 31 mg/dL) artmış. 18'inci gün çekilen toraks BT'de aorta descendens'te kalınlaşma görülmüş; aortit olarak değerlendirilen hastada ANCA, ENA, ANCA ve anti-kardiyolipin negatif saptanmış. Enfeksiyona bağlı aortit olabileceği düşünülerek hastada antibiyotik tedavisi piperasilin-tazobaktam ve vankomisin olarak değiştirilmiş. Yeni antibiyotik rejimi altında lökositoz azalmış ancak AFR yüksekliği devam etmiş (CRP: 22 mg/dL). 22'inci gün çekilen toraks BT'de, aortitte azalma olmakla birlikte sebat ettiği görülmüş. Bu sonuç üzerine 30'uncu gün hastaya prednizolon 30 mg/gün başlanmıştır. Steroid başlandıktan 10 gün sonraki toraks BT'de aortit bulgusu saptanmamış; 20 gün sonra CRP normalleşince prednizolon 20 mg/gün'e düşülerek 3 haftada bir 2,5 mg azaltılmış. Hastanın daha sonraki kemoterapi protokolü paklitaksel-karboplatin olarak değiştirilmiş; bu kemoterapi protokolü altında aortit tekrarlamamış.

2.2.4.2. Anti-EGFR antikorları

Panitumumab, bir monoklonal anti-EGFR antikorudur olup, RAS mutasyonu olmayan metastatik kolon kanseri tedavisinde kullanılır (109). Kamo vd.'nin 2019'da yayınladıkları bir vakada (155), 67 yaşında metastatik kolon kanseri olup, çoklu kemoterapi rejimi altında progresyonu olan bir erkek hastaya, tek ajan panitumumab (500 mg/m², 2 haftada bir) planlanmıştır. İkinci kürün ikinci gününde, hasta kol ve bacaklarda pal-

pable purpura ve bacaklarda ödem şikayetleriyle başvurmuş. Konstitüsyonel semptomu, karın ağrısı veya artraljisi olan hastada akut böbrek yetmezliği (BUN: 34 mg/dL, kreatinin: 3,1 mg/dL, idrarda 3+ hematüri, 4+ proteinüri) saptanması üzerine yatırılmış. ANA, ANCA, kriyoglobülin negatif, C3 ve C4 normal olan hastaya yapılan deri biyopsisinde lökositoklastik vaskülit saptanmış. Panitumumab için ilaç lenfosit stimülasyon test negatif olan hastaya yatışının 3'üncü gününde prednizolon 40 mg/gün başlanmıştır. Takip eden 2 hafta içinde albümin ve diüretik tedavisi altında hastanın şikayetleri azalmış, idrar çıkışı artmış ve kreatinin 2 mg/dL'ye gerilemiştir. Taburcu edilen hastanın takibinde renal fonksiyon bozukluğu sebat ettiği için böbrek biyopsisi planlanmış ancak hidronefroz sebebiyle yapılamamış. Hasta ile konuşularak destek tedavisi planlanmış; hasta 9 ay sonra eksitus olmuş. Post-mortem nekropside böbrek biyopsisinde yaygın skleroz saptanmış.

2.2.4.3. Anti-HER2 antikoru

Ado-trastuzumab emtansin, bir antikor-kemoterapi birleşimi olup, anti-HER2 monoklonal antikor olan trastuzumab ile bir mikrotübül inhibitörü olan emtansin'in konjugasyonu ile oluşturulmuştur (109). HER2 pozitif metastatik meme kanserinde kullanılan bu ilaç hakkında, Bhardwaj vd.'nin 2014'te yayınladıkları bir vakada (156), 39 yaşında metastatik meme kanseri olup çoklu kemoterapi rejimleri altında progresyonu olan bir kadın hastada, ado-trastuzumab emtansin (3,6 mg/kg) başlanmıştır. İlk iki kürden sonra ekstremitelerde peteşi ve pupura gelişen hastada, 4'üncü kürden sonra ciddi trombositopenisi (minimum: 39 bin/mcL) ve diffüz purpurası gelişmiştir. Bu dönemde primer hastalığına yönelik iyi klinik yanıt alınmıştır. Ancak 4'üncü kürden 1 ay sonra dahi trombositopeni ve pupura sebat etmiştir. ESR: 70 mm/saat, CRP: 2,9 mg/dL, ANCA negatif olan hastaya yapılan deri biyopsisinde lökositoklastik vaskülit görülmüştür. Prednizon 40 mg/gün başlanan hastada döküntü ve trombositopeni düzelmiş, ancak bir ay içinde progresif hastalık komplikasyonları sebebiyle hasta eksitus olmuş.

2.2.5. İmmün checkpoint inhibitörleri

Kanser tedavisinde son 10 yıl içinde kullanımı giderek yaygınlaşan immün checkpoint inhibitörleri, hastanın kendi bağışıklık sisteminin kanser dokusuna karşı yanıt geliştirmesini baskılayan immün disregülasyonu hedef alırlar (109). Yapısal olarak monoklonal antikor olan bu ilaçlar, T hücre işlevini baskılayan sitotoksik T lenfosit ilişkili protein-4 (*cytotoxic T lymphocyte-associated protein-4* – CTLA-4), programlanmış hücre ölüm proteini-1 (*programmed cell death protein-1* – PD1) ve programlanmış hücre ölümü proteini-1 ligandı (*programmed cell death protein-1 ligand* – PD-L1) moleküllerini hedef alırlar (109). Bu ilaçların listesi Tablo 2.1’de verilmiştir.

Tablo 2.1. İmmün checkpoint inhibitörleri.

Anti-CTLA-4	Anti-PD-1	Anti-PD-L1
İpilimumab	Nivolumab	Atezolizumab
Tremelimumab	Pembrolizumab	Avelumab
		Durvalumab

Checkpoint inhibisyonunun immün otoregülasyon üzerindeki etkisinden dolayı, bu ilaçlara özgü immün ilişkili yan etkiler (*immune related adverse events* – irAE) görülmektedir (157). Bu irAE’ler arasında endokrinopatiler (tiroidit, hipofizit, tip 1 diabetes mellitus, otoimmün adrenal yetmezlik), pnömonit, mukozit ve kolit vardır (157). Burada literatürde immüncheckpoint inhibitörü ile literatürde bildirilmiş vaskülit vakaları dört grup altında incelenecektir: (a) Lökositoklastik vaskülit, (b) Dev hücreli arterit, (c) Akral vaskülit, (d) Diğer.

Lökositoklastik vaskülit: Castillo vd’nin 2018’de bildirdiği bir vakada (158), 40 yaşında metastatik melanomu olan bir erkek hastada, 5 kürlük pembrolizumab tedavisi sonrası progresyon olması üzerine, pembrolizumaba (200 mg) ek olarak ipilimumab (1 mg/kg) başlanmıştır. İpilimumab’ın ilk küründen 1 hafta sonra hasta bilateral alt ekstremteilerde progrese kaşıntılı palpable purpura ve ödem şikayetleriyle başvurmuş. ANA, ANCA, RF, HBV, HCV serolojisi, kriyoglobülin negatif ve C3/C4 düzeyi normal olan hastada CRP: 0,79 mg/dL saptanmıştır. Deri biyopsisi lökositoklastik vaskülit ile uyumlu olan

hastada pembrolizumab ve ipilimumab kesilerek prednizon 1 mg/kg/gün dozunda başlanmıştır. Steroide yanıtı olan hastada doz altımı sırasında alt ekstremitelerde yeniden purpura artışı ve ülserasyon görülmüş; steroid dozu tekrar arttırılmış, ek olarak dapson ve topikal gümüş sulfadiazin başlanmıştır. 2 ay boyunca yüksek doz steroid kullanıktan sonra yeniden doz azaltılma başlanan hastanın 6'ncı ay kontrolünde ülserasyon hafif de olsa devam ediyormuş.

Tomelleri vd.'nin 2018'de sundukları bir makalede, anti-PD-1 kullanımıyla ilgili üç lökositoklastik vaskülit vakası bildirilmiştir (159): Üç olgu da 50'li yaşlarda, ikisi erkek biri kadın metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseridir. Birinci olguda nivolumab sonrası 7'inci ayda şiddetli simetrik poliartrit ve alt ekstremitelerde palpable purpura; ikinci olguda nivolumab sonrası ilk ayda diffüz palpable purpura ve irAE'ye bağlı hepatit; üçüncü olguda ise pembrolizumab sonrası 2'inci ayda bilateral alt ekstremitelerde palpable purpura ve irAE'ye bağlı pnömonit gelişmiş. Her üç hastada da ESR, CRP, ANA, ANCA, RF negatif saptanmış. Üç hastada da deri biyopsisi yapılmış; lökositoklastik vaskülit ile uyumlu sonuç gelmesi üzerine hastalarda prednizon (0,3–0,5 mg/kg/gün) ve hidroklorokin (6 mg/kg/gün) başlanmıştır. Birkaç gün içinde hastaların lezyonları tamamen gerilemiş; yalnızca bir hastada artrit için idame metotreksat (20 mg/hafta) ihtiyacı olmuş.

Dev hücreli arterit: Goldstein vd.'nin 2014'te yayınladıkları bir makalede, ipilimumab kullanımı sonrası gelişen iki DHA vakası bildirilmiştir (160): İlk olgu, 62 yaşında metastatik melanomu olan bir erkek hasta olup, ipilimumab (10 mg/kg, 2 haftada bir) başlandıktan sonraki 5 kür içinde irAE olarak kolit ve hipofizit gelişmiş; destek tedavisi ve hormon tedavisi ile hata takip edilmiş. 5'inci kürden bir hafta sonra, hasta oksipital baş ağrısı, saçlı deride hassasiyet, çenede klaudikasyon, boyun ve omuzda miyalji ve amarozis fugaks ile başvurmuş. ESR: 97 mm/saat, CRP: 29,6 mg/dL saptanan hastaya, klinik tablo ışığında DHA düşünülüp prednizon 60 mg/gün başlanıp sağ temporal arteri biyopsisi yapılmış; biyopside aktif arterit ile uyumlu intimal proliferasyon ve internal

elastik laminada kayıp görülmüş. Sterod başlandıktan 2 gün sonra hastanın şikayetleri gerilemiş; 6 hafta sonra ESR: 26 mm/saat, CRP: 2,1 mg/dL'e; 6 ay sonra ise ESR: 20 mm/saat, CRP: 0,96 mg/dl'e gerilemiş. Bu süre zarfında hastanın yeniden şikayeti olmamış. İkinci olgu, 62 yaşında metastatik melanomu olan bir erkek hasta olup, ipilimumab 4'üncü küründen 10 hafta sonra, artralji, trismus, yüzün sol tarafında ödem ile başvurmuş. CRP: 7,1 mg/dL saptanmış; ancak kraniyal metastazı olan hastada, metastaza bağlı tutulum şüphesiyle deksametazon 8 mg/gün başlanmıştır. Ancak yeni çekilen kraniyal MRG'de beyin metastazlarının stabil olması üzerine, proksimal omuz eklemlerinde sabah tutukluğu da olan hastada DHA'dan şüphelenilmiş, prednizon 50 mg/gün başlanmıştır ve sağ temporal arter biyopsisi yapılmıştır. Biyopsi sonucu iyileşmiş arterit ile uyumlu olan hastada ipilimumab kesilmiştir. Steroid başlandıktan 24 saat sonra hastanın semptomları düzelmiştir; 3 gün sonra ESR: 12 mm/saat'e gerilemiştir. Ancak hasta steroid doz azaltımı yapılırken hastalık progresyonu sebebiyle 6 ay sonra eksitus olmuştur.

Akral vaskülit: Comont vd.'nin 2018'te yayınladıkları bir vakada (161), 71 yaşında metastatik mesane kanseri olan bir erkek hastaya, klinik bir çalışma kapsamında 4 kür tremelimumab (75 mg) ve durvalumab (1500 mg) verildikten sonra, durvalumab monoterapisi ile idame planlanmıştır. Tedavi başlangıcından 5 ay sonra, hata bilateral ellerde eritem, sol 2-4 ve sağ 2. Parmakta periungal nekroz ve duyuşal nöropati ile başvurmuş. ANA 1/15200 titrede pozitif olan hastada, anti-dsDNA, ENA paneli negatif, anti-fosfolipid antikorlar negatif, C3 ve C4 normal bulunmuştur. Bakılan diğer tetkiklerde protei-nüri saptanmamıştır, serum protein elektroforezi, RF, kriyoglobülin, HBV ve HCV serolojisi negatif bulunmuştur. Üst ekstremitte arteriyel Doppler ultrasonografisi, kraniyal MRG'si ve ekokardiyografisi normal olan hastada EMG'de şiddetli duyuşal ve motor polinöropati bulguları saptanmıştır. Periungal kapilleroskopide non-spesifik perikapiller ödem görülmüştür; dev kapiller saptanmamıştır. Periungal yüzeysel deri biyopsisi normal olarak sonuçlanmış. Hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ışığında, doku tanısı olmamakla birlikte, akral vaskülit düşünülerek durvalumab kesilmiştir ve prednizolon (1

mg/kg/gün, 15 gün boyunca, sonrasında azaltma) başlanmış. 1 ay içinde lezyonları belirgin iyileşen hastanın 10 ay sonunda steroid azaltma şeması ile lezyonlarında tam iyileşme görülmüş.

Padda vd.'nin 2018'de yayınladıkları bir olguda ise (162), 52 yaşında evre IIIB/C melanomu olan bir kadın hastaya, ipilimumab (10 mg/kg, 3 haftada bir) başlanmış. İkinci infüzyondan bir hafta sonra, hasta yaygın miyalji, artralji, görmede bulanıklık, çene ağrısı ve üst ve alt ekstremitelerde akral bölgelerde renk değişikliği ile başvurmuş. ANA, ANCA, RF, CCP, kriyoglobülin, HCV serolojisi, serum ve idrar protein elektroforezi negatif olan hastada, irAE olarak Raynauld fenomeni geliştiği düşünülerek prednizon 10 mg/gün, amlodipin 10 mg/gün ve asetilsalisilik asit 81 mg/gün başlanmış.

Hastanın bu tedavi altında miyalji, artralji ve çene ağrısında belirgin düzelme olmuş, ancak özellikle el parmaklarındaki renk değişikliği ve ağrısı giderek artmış. Bunun üzerine prednizon dozu 60 mg/gün'e çıkılarak 500 mg IV metilprednizolon verilmiş, ancak iyileşme görülmemiş. Üç gün sonra 500 mg IV metilprednizolon tekrarlanmış, ancak hastanın ağrısında yüksek doz morfin ihtiyacı olacak şiddette artış olması üzerine yatırılarak araştırılmasına karar verilmiş.

Hastanın yatışında üst ekstremitenin bütün parmaklarında akrosiyanoz mevcutmuş. 2 mg/kg/gün IV metilprednizolon başlanıp kalsiyum kanal blokerine devam edilen hastada, tedaviye rağmen akrosiyanoz ve ağrı sebat etmiş. 1000 mg pulse IV metilprednizolon sonrası 2 mg/kg/gün infüzyona devam edilmesine rağmen hastanın bulgularında ancak kısmi düzelme olmuş. Üst ve alt ekstremitelerde arteriyel Doppler ultrasonografisi ve ekokardiyografisi normal olan hastanın üst ekstremitelerde konvansiyonel anjiyografisinde, PIF eklemlerinin distalindeki dijital arterlerde akımın belirgin azaldığı, bu akımın verapamil ile düzelmediği görülmüş. Küçük damar oklüzif hastalığı olarak değerlendirilen hastada ANA, ENA, anti-fosfolipid antikörler, ENA, HIV ve hepatit serolojisi ile koagülopati değerlendirmesi normal saptanmış. Sonuç olarak hastaya (a) 5 gün boyunca, 6 saatlik 3 ng/kg/dk epoprostenol infüzyonu, (b) her dijital arterin proksimal

yüzüne, 10 mL serum fizyolojik içinde 50 ünite botulinum toksin A enjeksiyonu ve (c) rituksimab infüzyonu (375 mg/m², haftalık, 4 kür) yapılmış. IV metilprednizolon infüzyonu da 6 güne tamamlandıktan sonra kesilerek prednizon 1 mg/kg/gün'e geçilmiş. Bu tedavi altında hastanın lezyonları ilerlememiş, ancak mevcut nekroz ve gangren sebebiyle bilateral distal parmak amputasyonu gerekmiş.

Diğer: Minor vd.'nin 2013'te sundukları vaka, literatürde ipilimumab ile ilişkili ilk vakalardandır (163): 77 yaşında metastatik melanomu olan bir kadın hastada, ipilimumab (3 mg/kg) başlangıcından 3,5 ay sonra irAE olarak hipofizit gelişmiş; hipopitüiterizm sebebiyle hormon replasmanı başlanmıştır. 8 ay sonra çekilen yanıt değerlendirme PET-BT'de tam metabolik yanıtı olan hastada, 12 ay sonra çekilen yanıt değerlendirme PET-BT'de ise, uterusu yaklaşık 5 cm'lik, SUVmaks: 9,2 olan bir kitle ve bilateral iliyak lenfadenopatiler saptanmıştır. Hasta bu dönemde asemptomatik olup, melanom metastazı ön tanısıyla yapılan histerektomide, transmural lenfosit infiltrasyonu ve lokal fibrin birikimi gösteren lenfositik vaskülit tespit edilmiş; iliyak lenf nodlarındaki değişiklikler reaktif olarak saptanmıştır.

*
**

Sonuç olarak, yukarıda da görüldüğü gibi, literatürde immün checkpoint inhibitörü kullanımına bağlı farklı vasıfta (büyük, orta ve küçük) ve şiddette vaskülit vakaları vardır. Bu vakalar steroid ve hidrosiklorokine yanıt veren lökositoklastik vaskülitten distal parmak amputasyonuna ihtiyacı olacak şiddette tedaviye yanıtız akrall vaskülite kadar uzanmaktadır.

2.3. Paraneoplastik vaskülitler

2.3.1. Hematolojik maligniteler

2.3.1.1. Genel

“Kanser sıklığının arttığı başlıca vaskülitler” başlığı anlatıldığı gibi Hematolojik maligniteler olan lösemiler, lenfomalar ve plazma hücre diskrazileri, literatürde vaskülit gelişimi ile yakından ilişkili olan hastalıklardır. Burada “Genel” bölümü altında iki kohort çalışmasının verileri anlatılacaktır.

Anderson vd.’nin 2009’da yayınladıkları bir çalışmada (164), ABD SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*)-Medicare veritabanı bilgileri üzerinden, ≥ 67 yaşında 13486 miyeloid neoplazi hastası ile, demografik açıdan eşleştirilmiş 160086 hasta karşılaştırılmıştır. Varyans analizine göre AML hastalarında sistemik vaskülit görülme oranının yaklaşık 6 kat arttığı saptanmıştır (10 AML vs. 27 kontrol, OR: 6,2, %95 GA: 2,8–13,8, $P < 0,001$). MDS, KML ve diğer miyeloproliferatif hastalıklarla ise bir ilişki gösterilememiştir.

Hu vd.’nin 2019’da yayınladıkları bir çalışmada ise (165), Çin’deki bir üniversite hastanesi kliniğinde 1995–2017 arası takip edilen 4880 non-Hodgkin lenfoma hastasının dosya taraması yapılmış, 5 hastada sistemik vaskülit olduğu görülmüştür. Bu 5 hastanın alt grup analizinde ise, istatistiksel olarak anlamlı derecede T hücreli lenfomada daha sık görüldüğü gösterilmiştir ($P=0,021$).

2.3.1.2. Lösemiler ve ilişkili durumlar

2.3.1.2.1. Miyelodisplastik sendrom (MDS) ve akut miyeloid lösemi (AML)

Daha önceki bölümlerde MDS ile vaskülit arasındaki ilişkiden bahsedilmişti. MDS ile ilişkili vaskülitlerin tedavisinin daha zor, remisyon oranlarının daha düşük ve mortalite oranının daha yüksek olduğu bilinmektedir (166). Burada MDS ile ilişkili küçük ve büyük damar vaskülit vakalarından bahsedilecektir.

O'Donnell vd.'nin 1995'te yayınladıkları bir vakada (167), 58 yaşında bir kadın, 2 hafta önce topuklarda başlayan, 1 haftadır bacaklara yaygınla, eritemli ve kaşıntılı papül ve plaklarla başvurmuş. Pansitopeni (hemoglobin: 10,6 g/dL, lökosit: 1700/mcL, trombosit: 36 bin/mcL) saptanan hastada ferritin, folik asit ve vitamin B₁₂ düzeyi normalmiş; periferik yaymada makrositoz ve poikilositoz görülmüş. ESR: 38 mm/saat, ANA, ANCA, kriyoglobülin, RF ve HBV serolojisi negatif olan hastada, deri biyopsisinde IF'de birikim göstermeyen lökositoklastik vaskülit saptanmış. Kemik iliği biyopsisinde displazi ile %12 oranında blast hücresi görülmüş. Oral prednizolon (dozu belirtilmemiş) ile şikayeti azalan hastada, 3 ayki kontrolünde periferde blast olması üzerine kemik iliği biyopsisi tekrarlanmış; inversiyon 16 pozitif AML'ye transforme olduğu görülmüş. Sitarabinli rejimlere dirençli olan hasta, vaskülit tanısından 7 ay sonra eksitus olmuş.

Pirayesh vd.'nin 1997'de yayınladıkları bir vakada (168), 1,5 aydır olan efor dispnesi ile başvuran 70 yaşında bir erkekte, fizik muayenede alt ekstremitelerde livedo retikularis ve akral yüeyel nekrotik lezyonlar görülmüş. Pansitopenisi (hemoglobin: 5,8 g/dL, lökosit: 1400/mcL, trombosit: 62 bin/mcL) olan hastada periferik yaymada immatür miyeloid hücreler ve Döhle cisimleri görülmüş. ESR: 31 mm/saat, ANA, ANCA ve kriyoglobülin negatif olan hastada, deri biyopsisinde IgG, IgM ve C3 birikimi gösteren lökositoklastik vaskülit; kemik iliği biyopsisinde MPO ile boyanan %22 blast hücresi görülmüş. Hastanın yaşı ve performansı göz önünde tutularak destek tedavisi (3 haftada bir eritrosit replasmanı) planlanmış; döküntü için tedavi düşünülmemiş. 4 ay sonra AML'ye transformasyon gözlenen hasta hidroksiüre tedavisi altında eksitus olmuş.

Fox vd.'nin 2008'te yayınladıkları bir vakada, özgeçmişinde folliküler lenfoma olup, kemoterapi (tipi belirtilmemiş) sonrası nüks olan, allojeneik kemik iliği transplantasyonu sonrası remisyonda izlenen 57 yaşındaki bir kadın, nakilden 9 yıl sonra, 3 hafta önce başlayan, üst ve alt ekstremiteler ve kalçada palpable purpura ile başvurmuş. Anemisi olan (Hb: 9,8 g/dL) hastada trombosit: 192 bin/mcL, idrar analizi normal, ANA ve RF

negatif saptanmış. Deri biyopsisi lökositoklasti vaskülit ile uyumlu olan hastaya topikal steroid başlanmıştır. 2 hafta sonra kolik tarzında şiddetli karın ağrısı, güçsüzlük ve yaygın hemoraji bül gelişen hastada idrar analizi ve abdominal BT normal olarak görülmüş. Kolonoskopide hafif kolit saptanan hastaya empirik meropenem ve metronidazol başlanmıştır. Daha önce alınan deri biyopsisi yeniden değerlendirilmiş; immünfluoresan boamada IgA gösterilmesi üzerine IgAV tanısıyla prednizolon 60 mg/gün başlanmıştır. Steroid altında şikayetleri gerileyen hastada, anemi sebebiyle yapılan kemik biyopsisinde ise dispoez ve artmış blast oranı (yüzde verilmemiş) görülmüş; hastaya yeniden kemik iliği transplantasyonu yapılması planlanmıştır.

Son olarak, Katsuyama vd.'nin 2014'te yayınladıkları bir paraneoplastik büyük damar vaskülit vakasından bahsedilecektir (169). Özgeçmişinde meme kanseri olup, mastektomi sonrası adjuvant 5-fluorourasil-farmorubisin-siklofosamid verilen ve 3 yıldır remisyonda izlenen 71 yaşındaki bir kadın hasta, yeni gelişen ateş, boyun ağrısı ve 2 kg kaybı ile başvurmuş. Deri döküntüsü, miyalji ve artraljisi olmayan hastada hemoglobin: 8,0 g/dL, lökosit 18600/mcL, trombosit: 32 bin/mcL olarak saptanmıştır. CRP: 20,8 mg/dL, ANA, ANCA ve RF negatif olan hastada, bir haftalık antibiyotik sonrası şikayetlerinin düzelmemesi üzerine çekilen BT, MRG ve sonrasında ¹⁸F-FDG PET-BET'de, arcus aorta'da, sağ arteria carotid communis'te ve brakiosefalik arterde kalınlaşma ve artmış FDG tutulumu görülmüş. Temporal arter biyopsisi normal olan hastada kemik iliği biyopsisinde displastik değişiklikler, <%2 blast ile t(6;11)(q27;q23) saptanmıştır. Sonuç olarak hastaya paraneoplastik büyük damar vaskülit ile RCMD (*refractory cytopenia with multilineage dysplasia*) tanısı konularak prednizon 1 mg/kg/gün başlanmıştır. Steroid altında hastanın şikayetleri, CRP ve arter duvarındaki kalınlaşma gerilemiş, ancak anemi ve trombositopeni sebat etmiştir. Hastadaki MDS 4 ay sonra AML'ye transforme olmuş; hasta vaskülit tanısından 1 yıl sonra ise eksitus olmuş.

2.3.1.2.2. Kronik lenfositik lösemi (KLL)

Çabuk vd.'nin 2004'te sundukları bir vakada (170), bir yıldır el dorsumunda eritemli plakları olan 61 yaşındaki bir kadın, 3 hafta önce başlayan yorgunluk gece terlemesi ile kilo kaybı sebebiyle başvurmuş. Fizik muayenede servikal, aksiller ve inguinal lenfadenopatiler (en büyüğü 3,5 cm) ile masif splenomegali (kot altında 10 cm) saptanmış. Hemoglobin: 13,2 g/dL, lökosit: 176 bin/mcL, trombosit: 472 bin/mcL olan hastanın periferik yayma ve kemik iliği biyopsisinde, küçük lenfosit hakimiyeti görülmüş. Deri biyopsisi IgA, IgG ve IgM birikimi gösteren lökositoklastik vaskülit ile uyumlu olan hastaya, KLL (Binet evre B) tanısı konarak 5-fluorourasil-vinkristin-prednizon kemoterapisi başlanmıştır. Kemoterapi rejimiyle hastanın döküntüsü birkaç gün kaybolup tekrar yeniden ortaya çıkıyor, ancak her kemoterapi küründen sonra döküntünün şiddeti azalmış. Destekleyici tedavi olarak topikal steroid başlanan hastanın bir yıl sonraki izleminde KLL ve vaskülit remisyonda izlenmiştir.

Yadav vd.'nin 2006'ta yayınladıkları bir vakada ise (171), 50 yaşındaki bir kadın, 1 ay önce başlayan boyunda şişlik şikayetiyle başvurmuş. Sistemik semptomu olmayan hastanın fizik muayenesinde servikal ve aksiller çok sayıda LAP saptanmıştır. Hemoglobin: 11,4 g/dL, lökosit: 202 bin/mcL, trombosit: 301 bin/mcL olan hastanın boyun lenfadenopati ince iğne aspirasyon biyopsisinde, düşük dereceli non-Hodgkin lenfoma ile uyumlu olgun hücreler saptanmıştır. Periferik yayma ve kemik iliği biyopsisi sonucu KLL (Binet evre A) tanısı alan hastaya klorambusil-prednizon kemoterapisi başlanmıştır. Dozu azaltılarak aynı rejim ile idame tedavisi verilen ve remisyona giren hasta, 3 yıl sonra tüm vücutta ekimotik kaşıntılı purpura ve papüller gelişmesi üzerine başvurmuş. Hemoglobin: 11,2 g/dL, lökosit: 28 bin/mcL, trombosit: 201 bin/mcL olan hastada, HBV, HCV, HIV, CMV, EBV serolojisi ile ANA ve RF negatif bulunmuş. Deri biyopsisinde lökositoklastik vaskülit saptanan hastada klorambusil 5 mg/gün ve prednizon 25 mg/gün'e çıkılmış; bu tedavi altında hastanın lezyonları gerilemiştir.

2.3.1.2.3. Kronik miyelomonositik lösemi (KMML)

Miyelodisplastik sendrom ile ilişkili bir hematolojik neoplazi olan KMML, isminden de anlaşılacağı gibi, periferik kanda mutlak monosit sayısının $>1000/\text{mcL}$ olup, toplam lökosit sayısının $\geq 10\%$ 'unu teşkil etmesidir (172). Burada KMML ile ilişkili iki paraneoplastik vaskülit vakasından bahsedilecektir.

Sasinowska vd.'nin 2017'de yayınladıkları bir vakada (173), 68 yaşında bir kadın, 3 yıldır kan ayımında nötrofili, monositoz ve trombositoz ile 2 yıldır yaklaşık 15 kg kaybı olması üzerine başvurmuş. BCR-ABL, JAK2, MPL ve kalretikülin negatif olan, splenomegalisi bulunmayan hastanın, araştırılmaya başlandıktan 2 ay sonra, göğsünde başlayan ve boyna, omza, batına ve kasığa yayılan, pembe papülonodüler döküntüleri çıkmış. Göğüsteki nodülden yapılan kor biyopsisinde, atipi gösteren küçük lenfosit hücrelerinin infiltrasyonu görülmüş. Kemik iliği biyopsisinde hiperselüler ilik, hipogranüler miyeloid hücreler ile immatür monositoid hücrelerde artış saptanmış; fibrozis görülmemiş. Sitogenetik analiz normal olan hastada, kemik iliği akım sitometrik incelemesinde, CD14+/CD16- monositler saptanmış. Bu bilgiler ışığında hastaya KMML tanısı konmuş.

Evreleme için yapılan PET-BT'de, torasik ve abdominal aorta etrafında inflamasyon sebebiyle hasta romatolojiye yönlendirilmiş. Hastanın sorgulamasında 4 aydır dispne, yorgunluk ve gece terlemesinin olduğu öğrenilmiş. ESR: 36 mm/saat, CRP: 3,5 mg/dL olan hastada ANA 1/640 granüler patternde pozitif, anti-RNP pozitif; anti-dsDNA, ENA, ANCA, RF, CCP, HBV ve HCV serolojisi negatif saptanmış. Semptomatik paraneoplastik aortit olarak değerlendirilen hastaya prednizon 1 mg/kg/gün başlanmıştır; steroid başlandıktan 1 hafta içinde hastanın semptomlarında düzelme görülmüş. Bu dönemde hastaya KMML için azasitidin başlanmıştır. 2 ay sonra hastada steroid dozu azaltılırken 2 hafta içinde dispne ve hipoksi gelişmiş ve entübe edilmesi gerekmiştir. Toraks BT'de stabil aortit bulguları ile yeni gelişen diffüz buzlu cam dansiteleri görülmüş. Bu

dönemde hastanın lökositozunda belirgin artış (77 bin/mcL) de saptanmış. KMML tutulumu olarak düşünülen hastaya hidroksiüre, lökoferez ve sonrasında desitabin tedavisi verilmiş, ancak hasta eksitus olmuş.

Amin vd.'nin 2019'da yayınladıkları bir vakada ise (174), 69 yaşında bir erkek, ani başlayan baş ağrısı, retrobulbar göz ağrısı ile bilateral (sağ>sol) görmede azalma ile başvurmuş. Özgeçmişinde remisyonda prostat kanseri olan (başka bilgi verilmemiş) hastada Hb: 13,4 g/dL, lökosit: 6100/mcL, monosit: 1700/mcL ve trombosit: 79 bin/mcL saptanmış. Periferik yayma tam kan sayımı ile uyumlu olan hastada kemik iliği biyopsisinde hiperselüler ilik ve monositoz saptanmış. Sitogenetik analizde parsiyel Y kromozomu kaybı olan hastanın yeni jenerasyon gen analizinde TET2 ve NOTCH1/PHF6'da, KMML ile ilişkisi literatürde bildirilmiş mutasyonlar gösterilmiş. Sonuç olarak bu bilgiler ışığında hastaya KMML tanısı konmuş.

ESR: 10 mm/saat, CRP: 1,03 mg/dL olan hastada, şikayetlerine binaen DHA ekartasyonu için bilateral temporal arter biyopsisi yapılmış; irregüler intimal hiperplazi, internal elastik laminada fokal bozulma ve elastik laminada nadir CD68+ makrofaj infiltrasyonu görülmüş. Hastaya 5 gün boyunca 1 g/gün pulse IV metilprednizolon verildikten sonra, prednizon 40 mg/gün devam edilmiş. Ancak bu tedaviye rağmen hastanın görmesidne kötüleşme olması sebebiyle, hidroksiüre 500 mg/gün başlanmış, 4 hafta boyunca 1 g/hafta IV metilprednizolon verilmiş. Ancak bu tedaviye rağmen görmede kötüleşmesi olması üzerine, hidroksiüre kesilerek prednizon 30 mg/gün ve desitabin başlanmış. 3 gün desitabinden sonra görmede hala kötüleşme olması üzerine, steroide ek olarak tosilizumab başlanmış; 6 kür tosilizumab sonrası görme değerlendirilmesi stabilmiş. Beklenen iyileşme olmaması üzerine desitabin kesilerek azasitadine geçilmiş, ancak 2 kür sonra enjeksiyon yeri reaksiyonu nedeniyle bırakılmış. Bundan sonra önerilen tedavileri reddeden hastanın, başvurudan 1,5 yıl sonra yapılan oftalmolojik muayenesinde diffüz optik atrofi görülmüş.

2.3.1.3. Hodgkin lenfoması (HL)

Hodgkin lenfoması (HL), olgun B hücrelerinden köken alan bir malignite olup, tüm lenfomaların yaklaşık %10'unu teşkil eder (175). Burada literatürden ikisi merkezi sinir sistemi bir retinal vaskülit olmak üzere üç vaka sunulacaktır.

Rosen vd.'nin 2000'de yayınladıkları bir vakada (176), 27 yaşındaki bir kadın, şiddetli baş ağrısı, bulantı ve kusma ile başvurmuş. Fundoskopide hafif papilödem görülen hastada kraniyal MRG'de sağ temporal lobda belirgin ödem ve kitle etkisi, sol frontal lobda benzer alan, gadolinyum ile hafif tutulum görülmüş. ESR: 51 mm/saat olan hastada ANA, sifilis, HIV, HBV, toksoplazma, Lyme, histoplazma serolojisi negatif saptanmış. Empirik asiklovir ve dekstametazon tedavisi başlanan hastaya sağ temporal bölge stereotaktik biyopsisinden sonra 4'lü anti-tüberküloz tedavi başlanmıştır. Beyin biyopsisinde anjiyosentrik ve anjiyodestrüktif granülomlar, granülomlarda epiteloid histiositler, nadir lenfositler ve dev hücre oluşumu, non-kazeiyfe nek-roz ve mikrovasküler trombus oluşumu görülmüş; aside dirençli boyama ve Gomori metenamin-gümüş boyası negatif, HSV PCR negatif, TBC PCR negatif saptanmıştır. Merkezi sinir sistemi granümatöz anjiiti olarak kabul edilen vakada, etiyolojik değerlendirme için çekilen toraks BT'de, anterior mediastende 4 cm'lik kitle ve büyümüş paratrakeal lenfadenopatiler görülmüş. Mediastinoskopik lenfadenopati biyopsisinde, mikromimarinin kaybolduğu, bazıları Reed-Sternberg hücre morfolojisinde CD15/CD30+ çok sayıda atipik monükleer hücrenin bulunduğu, sinsitisyal büyüme patterni ile sklerotik kollajen birikimi görülmüş; nodüler sklerozan Hodgkin lenfoması tanısı verilmiştir. Anti-viral ve anti-tüberküloz tedavisi kesilen hastaya ABVD (adriamisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin) kemoterapisi başlanmıştır. Steroid tedavisi altıncı ödemi gerileyen hastanın 6 ay sonraki kontrolünde semptomu yokmuş, görüntülmede de ödemde belirgin iyileşme görülmüş.

Lopez-Chiriboga vd.'nin 2018'de sundukları bir vakada (177), 25 yaşında bir kadın hasta, 1 yıldır devam eden aralıklı baş ağrısı şikayetine kelime bulmada zorlanma ve

disnomi eklenmesi üzerine başvurmuş. Fizik muayenede mikst afazi ile supraklaviküler büyük ve ağrısız bir lenfadenopati saptanmış. Kranial MRG'de beyaz cevherde büyük, multifokal, punktat perivasküler tutulum görülen hastanın BOS analizinde hafif protein artışı dışında patoloji saptanmamış; BOS sitolojisi normal, BOS aerob kültür negatif, Lyme serolojisi VDRL, EBV PCR ve HSV PCR yine negatif saptanmış. ANA, ANCA ve paraneoplastik panel de negatif olan hastada, torako-abdominal-pelvik BT ve sonrasındaki PET-BT'de, mediastinal, paratrakeal ve subkarinal lenfadenopatiler saptanmış. Sağ aksiller lenf nodu biyopsisi ile nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma, stereotaktik beyin biyopsisi ile granüloamatöz anjiit tanısı alan hastaya 6 kür ABVD verildikten sonraki 20'inci ay kontrolünde primer hastalığına yönelik iyi yanıt ile şikayetlerinde belirgin düzelme olduğu görülmüş.

Son olarak, Mustafa vd.'nin 2018'de yayınladıkları bir vakada (178), 2003'te evre IIA klasik Hodgkin lenfoma tanısı alan, 4 kür ABVD sonrası 13 yıl tam remisyonda izlenen 71 yaşındaki bir kadın hasta, 4 aydır devam eden progresif bilateral yama tarzı görme kaybı ile başvurmuş. Oftalmolojik değerlendirmesinde bilateral retinal vaskülit saptanan hastada, sifiliz ve toksoplazma serolojisi ile ANCA negatif görülmüş. HL nüksü şüphesiyle çekilen PET-BT'de, sol supraklaviküler, bilateral ilyak ve retroperitoneal LAP'lar ile parakolik tümör implantları ve sağ ilyak kemikte sklerotik lezyon saptanmış. Sağ ekstrenal ilyak lenf nodu biyopsisi, daha önceki primer hastalığına benzer şekilde, klasik HL ile uyumlu olan hastaya brentuksimab-vedotin ile intraoküler bevasizumab başlanmış. 2 kür brentuksimab sonrası PET-BT'de tam yanıtı olan hastada idame brentuksimab ile devam edilmiş. 6 ay sonraki kontrolünde ise, sağ gözde görmede iyileşme görülmüş; sol gözde subfoveolar neovasküler membran gelişimi sebebiyle görmede iyileşme saptanmamış.

2.3.1.4. Non-Hodgkin lenfomalar

Yetişkinlerde görülen lenfomaların çoğu non-Hodgkin lenfoma (NHL) grubunda olup, B- ve T-hücre kökenli olmalarına göre farklı gruplarda incelenirler (179). Yetişkinlerde

en sık görülen NHL, diffüz büyük B hücreli lenfomadır (DBBHL); bunu folliküler lenfoma ile mukoza ilişkili lenfomalar takip eder (179). Burada, en sık görülen DBBHL ile, daha nadir görülen saçlı hücreli lösemi ile primer merkezi sinir sistemi lenfoması ile ilişkili paraneoplastik vaskülit vakalarından bahsedilecektir.

2.3.1.4.1. Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL)

Kwan vd.'nin 2008'te sundukları bir vakada (180), 72 yaşında bir erkek, üst ekstremitelerde iyileşmeyen ülser şikayetine diffüz karın ağrısı ve efor dispnesinin gelişmesi üzerine başvurmuş. Fizik muayenede yeni gelişen lenfadenopatiler (yerleşimi belirtilmemiş) ve laboratuvarında pansitopeni (derecesi belirtilmemiş) saptanan hastada, abdomen BT'de bulky retroperitoneal lenfadenopatiler ve splenomegali görülmüş. Sağ inguinal lenf nodu ile kemik iliği biyopsisi sonucu DBBHL tanısı konmuş. Ülser etrafındaki eritemli bölgeden yapılan biyopsi ise non-diagnostik sonuçlanmış. 1 kür kemoterapiden (tipi belirtilmemiş) sonra lezyonlarda progresyon olması üzerine deri biyopsisi tekrarlanmış ve granülomatöz vaskülit tanısı konmuş. Hastanın diğer kemoterapi kürlerinden sonra şikayetleri gerilemiş.

Zoroquiain vd.'nin 2012'de sundukları bir vakada (181), 68 yaşında bir erkek, 2 ay önce sağ dizde başlayan ve sonra bütün ekstremitelere yayılan mor renkli plak ile ateş, gece terlemesi ve 20 kg kaybı ile başvurmuş. ANA, ANCA, anti-fosfolipid antikolar negatif, C3 ve C4 normal görülmüş. Toraks-abdomen-pelvis BT'de, boyun ve mediastende en büyüğü 3 cm olan lenfadenopatiler ve splenomegali saptanmış. Deri biyopsisi lökositoklastik vaskülit, lenf nodu eksizyonel biyopsisi (yerleşimi tarif edilmemiş) EBV+ DBBHL ile uyumlu olan hastaya, 2,5 g pulse IV metiprednizolon ile IV siklofosfamid verilmiş ancak parsiyel yanıt alınmış. 6 kür R-CHOP (rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon) kemoterapisi sonrası ise konstitüsyonel semptomlarda ve döküntüde tam düzelme görülmüş. 1,5 yıllık izlem sırasında ise, tekrarlayan kemoterapi komplikasyonları (pansitopeni ve nötropenik ateş) sonucu *Pseudomonas* sepsisi sebebiyle eksitus olmuş.

Tsuda vd.'nin 2015'te sundukları bir vakada (182), 64 yaşında bir kadın, 2 yıldır omuz, batin, kalça ve kasıklarda ağrılı livedo retikularis'e yorgunluk, ateş, anasarka (6 ayda 10 kg alımı) ile, alt ekstremitelerde parestezi ile başlayan ve parapleji ve idrar retansiyonuna ilerleyen nörolojik semptomlar ile başvurmuş. Pansitopenik (hemoglobin: 8,1 g/dL, lökosit: 3060/mcL, trombosit: 80 bin/mcL) olan hastada CRP: 7,3 mg/dL, PR-3 ANCA pozitif (>350 U/mL) görülmüş, idrar analizinde hematüri veya proteinüri saptanmamış. ¹⁸F-FDG PET-BT'de, nazal mukoza, kemik ve dalakta artmış tutulum görülmüş; lenfadenopati saptanmamış. Deri biyopsisinde: (a) Dermal arterlerde nötrofil infiltrasyonu, küçük damarlarda fibrinoid dejenerasyon, (b) subkutan yağ dokusunda, küçük damarlarının arasında, CD20+, CD3/CD4/CD8/CD56- olan atipik lenfoid hücreler görülmüş. Kemik iliği biyopsisinde ve BOS incelemesinde de CD20+ atipik lenfoid hücrelerin görülmesiyle evre IV DBBHL tansı konmuş. Nazal mukoza biyopsisi ise, vaskülit veya malignite bulgusu göstermeyen kronik aktif inflamasyon olan hastada, paraneoplastik AAV düşünülmüş. Hastaya yukarıda detayları bahsedilen R-CHOP ile intratekal metotreksat-sitarabin-prednizolon tedavisi başlanmıştır. İlk kemoterapi sonrası idrar retansiyonu ve deri lezyonu gerilemiş; ancak ikinci kürden sonra livedo retikularis daha da artmış; bunun üzerine kemoterapiye ek olarak oral prednizolon 0,5 mg/kg/gün başlanmıştır. Steroid tedavisi ile 8 kür kemoterapi ve 4 kür intratekal tedavi sonrası primer hastalık açısından tam yanıt alınmıştır. Nörolojik semptomları da büyük ölçüde gerileyen hasta bastonla yürüyebilecek hale gelmiştir.

Son olarak, Newman vd.'nin 2016'da yayınladıkları bir vakada (183), 71 yaşındaki bir erkek hasta, sol humerusta patolojik kırık biyopsisinde DBBHL ile uyumlu lenfoid hücre infiltrasyonu görülmesi üzerine, 6 kür kemoterapi (tipi belirtilmemiş) almış. Yanıt değerlendirme PET-BT'de, lenfoma açısından tam yanıt olmakla birlikte, daha önceki görüntülemelerinde olmayan, aorta ve ana dallarında yeni ve belirgin FDG tutulumu görülmüş. Sorgulamasında asemptomatik olup, baş ağrısı, çene klaudikasyonu, saçlı de-

ride hassasiyet, ateş, kilo kaybı, gece terlemesi tarif etmeyen hastada ESR ve CRP normal sınırlarda bulunmuş. Aorta MR anjiyografisinde distal subklavian arterlerde hafif stenoz dışında patolojik bulgu saptanmamış. Sol temporal arterin 2,5 cm'lik segmental biyopsisinde ise, transmural mononükleer hücre infiltrasyonu, internal elastik lamina kaybı ve dev hücreler görülmüş. Hastanın sonraki takibi hakkında ise bilgi verilmemiş.

2.3.1.4.2. Saçlı hücreli lösemi

Saçlı hücreli lösemi (*hairy cell leukemia* – HCL), küçük ve olgun B hücrelerinin saçlı uzantıları oluşturduğu ve lenfoid dokuları infiltre ettiği bir kronik lenfoproliferatif hastalık olup, lenfomaların <1'ini teşkil eder (172). Son 10 yıl içinde literatürde yayınlanmış HCL'yle ilişkili 3 paraneoplastik vakası aşağıda anlatılacaktır.

Özkök vd.'nin 2011'de yayınladıkları bir vakada (184), 3 yıldır HCV+ olan 70 yaşında bir erkek, ateş ve bilateral alt ekstremitelerde palpable purpura ile başvurmuş. Değerlendirmesinde lökopeni ve splenomegali (derecesi belirtilmemiş) olan hastada HCV-RNA ve kriyoglobülin negatif saptanmış. Deri biyopsisi lökositoklastik, kemik iliği biyopsisi HCL ile uyumlu olan hastaya, metilprednizolon 40 mg/gün ve interferon- α (3 MIU/gün, haftada 3 gün) başlanmış; bu tedavi altında hastanın şikayeti ortadan kalkmış.

Gulati vd.'nin 2012'de yayınladıkları bir vakada (185), 61 yaşında bir erkek hasta, yaklaşık 15 kg kaybı, gece terlemesi ile üst ve alt ekstremitelerde ve yüzde palpable purpura ile başvurmuş. Fizik muayenede hepatosplenomegali saptanan hastada makrositer anemi (hemoglobin: 6,9 g/dL, MCV: 102 fL) löko- ve nötrofopeni (lökosit: 1250/mcL, mutlak nötrofil: 600/mcL) ve hafif trombositopeni (110 bin/mcL) saptanmış. ESR >140 mm/saat, CRP: 23,6 mg/dL görülen hastada ANA, ANCA, RF, HBV ve HCV serolojisi negatif saptanmış. Torako-abdominal BT, sağ akciğer alt lobda konsolidasyon, intratorasik lenfadenopatiler ve splenomegali görülmüş; empirik IV antibiyotik başlanmış. Deri biyopsisi lökositoklastik vaskülit ile uyumlu olan hastada, periferik kan ve kemik

iliği biyopsisi akım sitomterik incelemesinde, CD10/CD11c/CD25/CD103+ atipik lenfositler görülmüş. Hasta yatışı sırasında sağ bazal ganglio enfarktı geçirdikten sonra (*sekonder vaskülit bağlanmış*) eksitus olmuş.

Son olarak, Broccoli vd.'nin 2016'da yayınladıkları bir vakada (186), 37 yaşında bir erkek bilateral alt ekstremitede palpable purpura ve ateş şikayetleriyle başvurmuş. Fizik muayenede splenomegali saptanan hastada pansitopeni (hemogloblin: 7,3 g/dL, lökosit: 1000/mcL, mutlak nötrofil sayısı: 200/mcL, trombosit: 19 bin/mcL) görülmüş. Periferik kan ve kemil iliğinde CD20/CD11/CD19/CD25/CD103+ atipik lenfositler görülmüş. Deri biyopsisinde ise, malign hücre infiltrasyonu göstermeyen lökositoklastik vaskülit saptanmış. Hastaya prednizon 1 mg/kg/gün ve kladribin 10 mg/hafta başlanmış. 3 hafta sonra deri lezyonları tamamen düzelmiş.

2.3.1.4.3. Primer merkezi sinir sistemi lenfoması

Primer merkezi sinir sistemi lenfoması (PMSSL), primer beyin tümörlerin %3'ünden azını teşkil eden, immünsüprese hastalarda daha sık görülen bir lenfoma grubudur (187). Hanna vd.'nin 2018'de yayınladıkları bir vakada (188), 56 yaşında bir erkek, 1 aydır progresif sağ taraflı hemiparezi ve hafif disekuilibriyum ile başvurmuş. Sistemik semptomu olmayan hastanın kraniyal MRG'sinde, halkasal kontrast tutulumu gösteren, yaklaşık 2 cm çapında 2 adet kitle görülmüş. Kraniyotomi ve insizyonel biyopside, lenfoma ile uyumlu CD20/BCL-6/MUM-1 pozitif, CD10 negatif büyük atipik lenfositler görülmüş. PET-BT'de sistemik tutulum olmayan, HBV, HCV ve HIV serolojisi negatif olan hastaya, yüksek doz metotreksat (3 g/m²) ve sitarabin (2 g/m²) başlanmış.

İlk kemoterapi küründen iki hafta sonra, hasta akut böbrek hasarı, febril nötropeni, trombositopeni ile genital bölge ve alt ekstremitelerde mor plaklar ile başvurmuş. Nötropenik ateş sebebiyle geniş spektrumlu antibiyotik ve G-CSF başlanan hastada, ANA, ENA ve kriyoglobülin negatif saptanmış. Deri biyopside lökositoklastik vaskülit görülen hastada, kraniyal MRG'de kitle boyutlarında azalma saptanmış. Hastadaki vaskülit

belirtileri ikinci kemoterapi küründen sonra tekrarlamamış; ancak persistan hastalık sebebiyle tüm beyin radyoterapi planlanmış.

2.3.1.5. Multiple miyelom

Multipl miyelom (MM), malign bir plazma hücresinin kolonal proliferasyonu olup, kemik ağrısı veya kırığı, renal yetmezlik, anemi, hiperkalsemi, artmış enfeksiyon ve nadiren hiperviskozite gibi bulgularla ortaya çıkabilir (189). Daha önceki bölümlerde, MM tedavisinde kullanılan bazı ilaçlarla ilişkili vaskülit vakalarından bahsedilmişti. Burada, bir MM kohortundaki vaskülit sıklığını araştıran bir çalışma ile, MM'yle ilişkili paraneoplastik vaskülit vakalarından bahsedilecektir.

Bayer-Garner ve Smoller'in 2003'te yayınladıkları bir makalede (190), ABD'deki bir üniversite kliniğinde, 1989–2001 arası takip edilen 2357 hastada, kutanöz lökositoklastik vaskülit gelişen vakalar, hasta dosyaları üzerinden retrospektif taranmış. Toplam 8 lökositoklastik vaskülit vakası bulunmuş; bunların çoğunun IgG alt tipi olmakla birlikte, karşılaştırmak ve bir yorumda bulunmak için yeterli sayıda vaka olmadığı görülmektedir.

Sánchez vd.'nin 2004'te yayınladıkları bir vakada (191), 73 yaşında bir kadın, 5 gündür devam eden bilateral alt ekstremitelerde çok sayıda ağrılı purpura, ülser ve nekroz sebebiyle başvurmuş. Sorgulamasında 2 aydır gezici artraljisi öğrenilen hastada sistemik bulgu yokmuş. ANA, kriyoglobülin, HBV ve HCV serolojisi negatif olan hastaya yapılan deri biyopsisinde, immünfluoresan boyamada depolanma göstermeyen lökositoklastik vaskülit saptanmış. Etiyoloji değerlendirmek için yapılan testlerden olan serum protein elektroforezi ve immünfiksasyonda IgG-kappa monoklonal bant ile gamma peak görülmüş. İdrarda Bence-Jones proteini saptanmayan hastada kemik iliği biyopsisinde %44 monoklonal plazma hücresi saptanmış. Kemik taramada yaygın osteolitik lezyonları olan hastaya evre III MM tanısı konarak melfalan-deksametazon ke-

moterapisi ile prednizon 50 mg/gün başlanmıştır; bu tedavi altında hastanın deri lezyonları hızla düzelmiştir. Ancak primer hastalığı kemoterapiye yanıtız olan hasta, 1,5 yıl sonra eksitus olmuştur.

Jain vd.'nin 2009'da yayınladıkları bir vakada (192), 55 yaşında bir erkek, 7 aydır devam eden alt ekstremitelerinde ülser ve nekroz şikayetiyle başvurmuştur. Hastanın sorgulamasında 1 aydır non-spesifik artraljilerinin olduğu öğrenilmiştir. ESR: 91 mm/saat; ANA, ANCA, kriyoglobülin, HBV, HCV ve HIV serolojisi negatif olan hastada, deri biyopsisi lökositoklastik vaskülit ile uyumlu gelmiştir. Etiyoloji değerlendirme için yapılan testlerden serum protein elektroforezi ve immünfiksasyonda, IgG-kappa monoklonal bant görülmüştür. İdrar Bence-Jones proteini negatif olan hastada kemik iliğinde %35 monoklonal plazma hücresi görülmüştür. Kemik taramada çok sayıda osteolitik lezyonu olan hastaya 6 kür VAD (vinkristin, adriamisin, deksametazon) kemoterapisi ile zoledronik asit başlanmıştır; kemoterapi altında hastanın deri lezyonlarında belirgin gerileme görülmüştür.

Peterlin vd.'nin 2011'de yayınladıkları bir vakada (193), 58 yaşında bir kadın, alt ekstremitelerde, gövde ve batında palpable purpura şikayetiyle başvurmuştur. ANA, ANCA, kriyoglobülin, HBV, HCV ve HIV serolojisi negatif olan hastada, deri biyopsisinde IgA ve kappa birikimi görülen lökositoklastik vaskülit saptanmıştır. Serum protein elektroforezi ve immünfiksasyonda monoklonal IgA-lambda saptanan hastada kemik iliği biyopsisinde %4 plazma hücresi görülmüştür. Kemik taraması normal olan, tükürük bezi biyopsisinde amiloidoza rastlanmayan hastada, deri lezyonlarının kendiliğinden gerilemesi üzerine tedavi başlanmamıştır. 9 ay sonra yeniden benzer purpura şikayetiyle başvuran hastada serum M proteinini artışı, anemisinin geliştiği, kemik iliğinde de monoklonal plazma hücre oranının %10'a çıktığı görülmüştür. Spinal MRG'de diffüz vertebral infiltrasyon olan hastaya, aktif hastalık tutulumu sebebiyle bortezomib-deksametazon başlandıktan sonra hastanın döküntüsünün gerilediği görülmüştür.

Son olarak, Çağırğan vd.’nin 2012’de yayınladıkları bir vakada (194), 35 yaşındaki bir kadın; dispne, sırt ağrısı ile yüz ve ekstremitelerde çok sayıda ağrılı purpura, ülser ve nekroz ile başvurmuş. Anemisi (Hb: 7,0 g/dL) olan hastada akut böbrek hasarı (BUN: 76 mg/dL, kreatinin: 1,66 mg/dL), hiperkalsemi (Ca: 13,8 mg/dL) ve sub-nefrotik proteinüri (1 g/gün) saptanmış. Serum protein elektroforezi ve immünfiksasyonda IgG-kappa görülen, idrarda Bence-Jones proteini negatif olan, kemik taramasında çok sayıda osteolitik lezyon saptanan hastada, kemik iliğinde %90 monoklonal plazma hücresi infiltrasyonu görülmüş. Deri biyopsisi C3 depolanması gösteren lökositoklastik vaskülit ile uyumlu olan hastada, VAD kemoterapisi ve zoledronik asit sonrası deri lezyonları hızlıca gerilemiş.

2.3.2. Akciğer kanseri

“Kanser sıklığının arttığı başlıca vaskülitler” ve “Kanser tedavisine kullanılan ilaçlarla ilişkili vaskülitler” bölümlerinde, farklı vaskülit tanılarıyla takip edilen hasta kohortlarında gelişen akciğer kanserlerinde ve akciğer kanseri tedavisinde kullanılan birçok farklı ilaca bağlı gelişen ikincil vaskülitlerden bahsedilmiştir. Bu bölümde, primer başvurusu vaskülit ile uyumlu şikayetler olup, sonrasında akciğer kanseri ve mezotelyoma saptanan vakalardan bahsedilecektir.

Ponge vd.’nin 1998’de sundukları bir vakada (195), polimiyaljiya romatika sebebiyle sekiz aydır 6 mg/gün prednizon kullanmakta olan 75 yaşındaki bir erkek hasta, bilateral alt ekstremitelerde palpable purpura ve yaygın artralji sebebiyle başvurmuş. Purpura için değerlendirme sırasında, döküntüleri kaybolurken hastada alt ekstremitelerde ve kasıklarda ödem, bilateral plevral effüzyon, hemoptizi ile el ve ayaklarda parestezi gelişmiş. ESR: 110 mm/saat, CRP: 15 mg/dL olan hastada kreatinin: 2,2 mg/dL ve 24 saatlik idrarda 8 g/gün proteinüri saptanmış. ANA zayıf pozitif, ANCA, anti-GBM, kriyoglobülin negatif olan hastada yapılan deri biyopsisi, IgA ve C3 birikimi gösteren lökositoklastik vaskülit ile uyumlu gelmiş. Renal biyopsi ise pausi immün fokal segmental proliferatif glo-

merülonefrit olarak raporlanmış. Kas biyopsisinde ise basit fiber atrofi görülmüş, vaskülit saptanmamış. Hemoptizi için yapılan bronkoskopide, lingulada subtotal tıkanıklık yapan mukozal kalınlaşma ve hiperemi görülmüş; burada yapılan biyopsi küçük hücreli akciğer kanseri olarak sonuçlanmış. Toraks-abdomen ve beyin BT’de, tarif edilen lezyon dışında tutulumu olmayan hastaya, mediastinal 50 Gy radyoterapi ile karboplatin ve etoposid planlanmış. İlk kemoterapi kürü sonrası hastanın şikayetlerinde hızla düzelme ve proteinüride gerileme (480 mg/gün) görülmüş.

Odeh vd.’nin 2001’de yayınladıkları bir vakada (196), 71 yaşında bir erkek hasta, 3 gündür bilateral alt ekstremitelerde palpable purpura, bilateral ayak bileği ve sağ dizde oligoartrit ve ateş (38,0°C) ile başvurmuş. Hastada pulmoner, GİS veya ürinre semptom veya enfeksiyon öyküsü yokmuş. ESR: 80 mm/saat, CRP: 27 mg/dL olan hastada ANA, kriyoglobülin, HBV ve HCV serolojisi negatif saptanmış. Torako-abdominal BT’de, sağ akciğer alt lobda 4 cm’lik konsolide alan görülmüş. Deri biyopsisi lökositoklastik vaskülit, kitleden yapılan biyopsi küçük hücreli dışı akciğer karsinomu olarak raporlanmış. Lokal küçük hücreli dışı akciğer kanseri için yapılan lobektomi sonrası, purpura ve artirit kendiliğinden düzelmiş. Hastanın 5 yıllık takibinde primer hastalığı kür olarak izlenmiş; bu süre zarfında vaskülit tekrarlamamış.

Coşar-Alaş vd.’nin 2007’de yayınladıkları bir vakada (197), 9 ay önce dipne ve hemoptizi ile başvuran, lokal evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı alan ancak tedaviyi reddeden 65 yaşındaki bir erkek hastada, ani başlangıçlı sol omuz ağrısı ve bilateral alt ekstremitelerde palpable purpura gelişmiş. Deri biyopsisi lökositoklastik vaskülit ile uyumlu olan hastanın toraks BT’de primer kitlenin progrese olarak sol üst lob bronşunu tıkadığı görülmüş. Lokal ileri hastalık için önerilen kemoterapiyi reddeden hastaya uygulanan radyoterapi sonrası, döküntüler ortadan kalkmış.

Mifune vd.’nin 2011’de sundukları bir vakada (198), 41 paket-yıl sigara içme öyküsü olan 61 yaşındaki bir erkek hasta, tarama sırasında farkedilen pulmoner nodülden me-

tastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı almış. Tanısal işlemler sürerken, hastanın bir ay içinde progresif artan karın ağrısı, ishalve bilateral alt ekstremitelerinde purpura gelişmiş. ESR: 83 mm/saat, CRP: 6,5 mg/dL olan hastada hematüri, subnephrotik proteinüri (1280 mg/gün) ve gaitada kan görülmüş. ANA, ANCA, RF, HBV, HCV ve HIV serolojisi normal saptanmış. Abdominal BT'de metastaz lehine tutulum olmayıp, ince bağırsak duvarında diffüz ödem ve kalınlaşma görülmüş. Kolonoskopide ise mukozal erozyon ve ülserler saptanmış; bu alanlardan yapılan biyopside non-spesifik kronik inflamasyon görülmüş, vaskülit lehine bulgu saptanmamış. Hastadaki purpuralardan yapılan biyopside ise, IgA birikimi gösteren lökositoklastik vaskülit bulunmuş. IgAV olarak değerlendirilen hastaya (a) prednizolon 0,8 mg/kg/gün dozunda başlanıp, daha sonra 0,6 mg/kg/gün'e düşülmüş, (b) 2 kür gemsitabin (1000 mg/m²) verilmiş. Kemoterapi sonrası döküntüleri gerileyen hastada, primer hastalığın progresyonu sonucu 2'inci kür gemsitabinden 2 ay sonra kardiyak tamponad sebebiyle eksitus olmuş.

Wong vd.'nin 2012'de yayınladıkları bir vakada (199), 84 yaşında bir erkek hasta, sol bacak ve ellerinde akut başlangıçlı, eritemli ve kaşıntılı purpuralar, erozif alanlar ve hemorajik büller ile başvurmuş. ESR: 85 mm/saat olan hastada lezyonlardan yapılan biyopside, IgA ve C3 birikimi gösteren lökositoklastik vaskülit saptanmış. Oral ve topikal steroid ile hastanın lezyonları düzelmiş. 6 ay sonra ise, hasta sağ plevral effüzyon nedeniyle araştırılmak için yatırıldığında, ESR: 58 mm/saat, CRP: 29,3 mg/dL, toraks BT'de sağ lobda kollebe olarak görülmüş. Video yardımlı göğüs cerrahisi (VATS) ile yapılan pelvral biyopside, bifazik primer mezotelyoma saptanmış. Ancak hasta effüzyon dışında asemptomatik olduğundan tedavi başlanmamış. Mezotelyoma tanısından iki ay sonra, 6 ay önce gelişene benzer vasıfta, purpura ve büllöz lezyonlar gelişmiş; yine daha önceki gibi oral ve topikal steroid tedavisine yanıt vermiş.

Pantoja Zarza vd.'nin 2015'te yayınladıkları bir olguda (200), özgeçmişinde 21 yıl önce intraduktal meme kanseri (lumpektomi sonrası kombine kemoradyoterapi sonrası kür,

2 yıl önceki kontrolünde nüks yok) olan 57 yaşındaki bir kadın hasta, 10 gün önce başlayan el bileği ve dizde artralji, bilateral alt ekstremitelerde purpura, karın ağrısı ve ishal sebebiyle başvurmuş. Hastanın sorgulamasında 6 aydır kilo kaybı ve kuru öksürüğü olduğu öğrenilmiş. ESR: 69 mm/saat, CRP: 10,4 mg/dL olan hastada ANA, ANCA, anti-fosfolipid antikoları, kriyoglobülin, HBV, HCV ve HIV serolojisi negatif saptanmış. Deri biyopsisi lökositoklastik vaskülit olarak raporlanan hastada kronik öksürük için çekilen göğüs grafisinde sol akciğer üst lobda nodül görülmüş. Bunun üzerine çekilen toraks ve abdomen BT'de sol suprahiler 2,5 cm'lik kitle saptanmış; kitlenin bronkopik biyopsisi küçük hücreli dışı akciğer kanseri ile uyumlu gelmiş. Prednizon tedavisi altında (doz ve süre belirtilmemiş) şikayetleri gerileyen hastaya, lokal ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri için kemoterapi planlanmıştır.

Son olarak, Doberstein vd.'nin 2017'de sundukları bir vakada (201), 65 yaşında bir erkek hastada, şiddetli bilateral sklerit, asemptomatik pulmoner kaviter lezyonlar, PR3-ANCA pozitifliği ile GPA tanısı almış. Öncelikle dört ay boyunca oral siklofosamid verilen hastada, skleritin sebat etmesi üzerine rituksimab ve metotreksat tedavisine geçilmiş. Ancak bu tedavi altında da skleriti olan hastaya yüksek doz steroid eklenmiş. Bu şekilde 2 yıl boyunca tedavi edilen hasta, boyun bölgesinde yeni gelişen ağrısız ve kaşıntısız deri nodülleri sebebiyle başvurmuş. Bu sırada 60 mg/gün prednizon, 15 mg/hafta metotreksat ve 6 ayda bir rituksimab kullanmakta olan hastaya deri biyopsisi yapılmış. Biyopsi yapıldıktan bir gün sonra, hasta akut dispne ve hemoptizi şikayetleriyle yeniden başvurmuş. Bu sırada biyopsi sonucu raporlanan hastaya metastatik akciğer adenokarsinomu tanısı konmuş. Semptomları hızla progrese olan hasta, deri lezyonlarının ortaya çıkmasından iki hafta sonra eksitus olmuş.

2.3.3. Erkek genital sistem kanserleri

Burada MPA sebebiyle siklofosamid kullanımı sonucu gelişen prostat ve mide kanseri vakası ile, nadir bir kanser olan seminal vezikül kanserinde gelişen AAV vakası anlatılacaktır.

Papaoannides vd.'nin 2005'te yayınladıkları vakada (202), 65 yaşında bir erkek hasta, 2 aydır devam eden kuru öksürük ve dispne şikayetlerine 2 haftadır hemoptizi ve ateş eklenmesi üzerine başvurmuş. Kreatinin 2,8 mg/dL, idrar sedimentinde eritrosit silendirleri, toraks BT'de bilateral interstisiyel ve alveolar infiltrasyon görülmesi ve MPO-ANCA pozitif olması üzerine yapılan renal biyopside akut segmental pausi immün glomerülo nefrit görülmüş. MPA tanısıyla oral metilprednizolon (48 mg/gün) ve oral siklofosfamid (2 mg/kg/gün başlanmış). İmmünsüpresif tedavi altında hastanın şikayetleri ortadan kalkmış; kreatinin ise yaklaşık 1,5 mg/dL düzeyinde stabilleşmiş. Steroid tedavisi azaltılarak 8 ayda, siklofosfami tedavisi ise 12 ayda kesilmiş. Makalede açıkça yazılmamış olmakla birlikte, hastanın >36 g siklofosfamid maruziyeti olduğu anlaşılmaktadır. Takibinde vaskülit rekürrensi olmayan hastada, tanıdan 5 yıl sonra, kilo kaybı, bel ağrısı, idrar çıkışında azalma ve hematüri gelişmiş. Rektal muyanede prostatta indurasyon olması, PSA: 83 ng/mL saptanması üzerine yapılan prostat biyopsisi adenokarsinom ile uyumlu gelmiş. Kemik sintigrafisinde lomber metastaz saptanan hastaya metastatik prostat kanseri tanısıyla triptorelin (LHRH analogu) ve flutamid başlanmış; hepatit sebebiyle flutamid 6 ay sonra kesilmiş. Androjen deprevasyon tedavisi altında 2 yıl boyunca prostat kanseri stabil izlenen, ve bu dönemde vaskülit remisyonu olmayan hastada, vaskülit tanısından 7 yıl sonra PPI ile sebat eden epigastrik ağrı, efor dispnesi gelişmiş. Üst GİS endoskopisi ve biyopsisi ile plevral efüzyon sitolojisi metastatik gastrik karsinom olan hasta, dissemine mide kanseri sebebiyle eksitus olmuş.

Lote vd.'nin 2013'te yayınladıkları bir vakada ise (203), 55 yaşında bir erkek hasta, hemospermi sebebiyle üroloji kliniğine başvurmuş. Özgeçmişinde bilateral inguinal herni ve inmemiş testisi olan, 11 yaşında sağ orşidopeksi yapılan ancak sol intraabdominal testisi bulunamayan hasta, 26 yaşında intraabdominal kitleyle başvurduğunda inmemiş testis kaynaklı testis kanseri tanısıyla kitle eksizyonu yapılmış ve adjuvant sisplatin tabanlı kemoterapi verilmiş. Hasta testis kanseri açısından yaklaşık 30 yıldır

kür izlenmekteymiş. Hemospermi sebebiyle yapılan sistoskopide 9 cm'lik bir kitle saptanmış; biyopsisi seminal vezikül kanseri ile uyumlu olan hastaya radikal sistoprostatektomi ve tek taraflı orşidektomi yapılmış. Cerrahi materyalin incelemesinde peritoneal metastaz görüldüğü için hastaya 3 aylık bekle-gör döneminden sonra goserelin başlanmış, ancak goserelin altında hastanın progrese olmuş. Cerrahiden 9,5 ay sonra, hasta bulantı, kusma ve ishal şikayetlerinde başvurduğunda, kreatinin: 6,1 mg/dL, >300 mg/gün proteinüri, hematüri ve idrar sedimentinde eritrosit silendirleri saptanmış. Abdominal BT'de primer hastalığıyla ilgili yeni bir bulguya rastlanmamış. ANCA negatif olan hatada renal biyopside pausi immün kresenterik glomerülonefrit görülmüş. Hemodiyaliz başlanan, prednizolon, siklofosamid ve ritüksimab başlanan (hiçbiri için doz ve süre belirtilmemiş) hastada kalıcı renal hasar oluşmuş. 3 ay sonraki interval dönemde primer hastalığı progrese olan hastada, diyaliz ve kemoterapi rejiminin birlikte uygulanmasının zorluğu sebebiyle palyatif destek önerilmiş; hasta 2 ay sonra eksitus olmuş.

2.3.4. Kadın genital sistem kanserleri

2.3.4.1. Meme kanseri

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserlerden olup, hastaların >%75'i 50 yaşın üstünde tanı alır (204). Daha önceki bölümlerde, sık görülen vaskülitlerdeki meme kanseri prevalansından ve meme kanseri tedavisinde kullanılan bazı ilaçlarla ilişkili vaskülitlerden bahsedilmişti. Bu bölümde ise bir meme kanseri kohortundaki vaskülit sıklığından ve meme kanserindeki paraneoplastik vaskülit vakalarından bahsedilecektir.

Criscitiello vd.'nin 2016'da yayınladıkları bir makalede (205), İtalya'daki bir üniversite hastanesi kliniğinde takip edilen bir prospektif meme kanseri kohortunda, 1994–2009

arası takip edilen erken meme kanseri vakalarından otoimmün hastalığı olanlar taranmıştır. 279 hasta arasında 7 adet “vaskülit” vakası olduğu bildirilmiştir. Ancak bu vaskülitler hakkında ek bir özellik veya karşılaştırmadan bahsedilmemiştir.

Maestri vd.’nin 1995’te sundukları bir vakada (206), 74 yaşında çoklu kemoterapi rejimleri (siklofosfamid-metotreksat-fluorourasil, 4-epidoksorubisin, adjuvant aminoglutetimid ve tamoksifen) altında progresif metastatik meme kanseri olan, flebit sebebiyle en son kullandığı tamoksifen kesilen bir kadın hasta, gövde ve bütün ekstremitelerde döküntü şikayetiyle başvurmuş. Sistemik bulgusu olmayan, ESR yüksekliği bulunan (değer verilmemiş) hastanın deri biyopsisi lökositoklastik vaskülit ile uyumlu gelmiş. 125 mg/gün IV metilprednizolon tedavisi altında hızla düzelen hastanın steroid tedavisi kesilmiş (süre verilmemiş). Hastanın sonraki takibi hakkında ise bilgi verilmemiş.

Wong vd.’nin 2008’de yayınladıkları bir vakada (207), 51 yaşında lokal meme kanseri tanısı alıp, lumpektomi sonrası adjuvant radyoterapi verilen ve sonrasındaki izleminde hastalığı stabil olan bir kadın, meme kanseri tanısından 12 yıl sonra, 2 ay önce başlayan ve ülserasyona ilerleyen bilateral alt ekstremitelerinde palpable purpura ile başvurmuş. ESR: 96 mm/saat, anti-kardiyolipin IgM pozitif (19 MPL), p-ANCA 1/80 titrede pozitif (ELISA ile bakılan MPO ise negatif), ANA ve RF negatif olan hastaya yapılan deri biyopsisinde, öbüler patternde perivasküler ve peradneksiyal lenfosit infiltrasyonu görülmüş. “Bağ dokusu hastalığı” olarak değerlendirilen hastada, 1 ay önce başlanan gabapentin (endikasyonu belirtilmemiş) kesildikten sonra hastanın şikayetleri düzelmiş. Bundan 2 yıl sonraki hastalık değerlendirmesinde hastalığın progrese olduğu görülünce sırasıyla anastrozol ve letrozol başlanmış, ancak artralji ve letrozol kullanımından sonra gelişen bilateral alt ekstremitede döküntü (detaylandırılmamış) sonrası trastuzumab-fulvestrant’a geçilmiş. Ancak bu tedavi altında da lezyonların progrese olması

üzerine hastaya kemoterapi başlanmış (tiplendirilmemiş). Hastaya yapılan deri biyopsisi lökositoklastik vaskülit ile uyumlu olan hastada fulvestrant kesilip kolşisin 1,2 mg başlanmış. Hastanın sonraki izleminde bir özellik olmadığı belirtilmiştir.

Son olarak, Dhana vd.'nin 2018'de sundukları bir vakada ise (208), 53 yaşında lokal ileri meme kanseri tanısıyla mastektomi yapıp sonrasında adjuvant radyoterapi ile üç kür doksorubisin-siklofosamid ve 3 kür paklitaksel kemoterapisi verilen bir kadın hasta, meme kanseri tanısından yaklaşık 1 yıl sonra, 2 haftadır devam eden, bütün ekstremitelerde ve gövdede ağrılı palpable purpura, bül ve ülserlerle ile başvurmuş. Sistemik şikayeti olmayan hastaya yapılan deri biyopsisinde IgA ve C3 depolanması göstermeyen lökositoklastik vaskülit görülmüş. Meme kanseri yanıt değerlendirme için çekilen kemik sintigrafisinde ise T1'de ve 9'uncu kaburgada metastazla uyumlu tutulum saptanmış. Deri lezyonları ışın dapsone 100 mg/gün başlandıktan sonra hastanın şikayetleri hızla düzelmiş. Vaskülitik lezyonları tekrar etmeyen hastanın primer hastalığı ise tedaviye rağmen progresse olmuş.

2.3.4.2. Over kanseri

Over kanseri, endometriyum kanserinden sonra kadınlarda en sık görülen ikinci en sık jinekolojik malignite olup (209), kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önemli sebeplerinden biridir (210). Burada over kanseri ile ilişkili birer lökositoklastik ve akral vaskülit vakasından bahsedilecektir.

Stashower vd.'nin 1999'da yayınladıkları bir vakada (211), özgeçmişinde geçirilmiş HBV olan 55 yaşında bir kadın, 4 ay önce alt ekstremitelerinde başlayan, sonrasında üst ekstremitelerini de tutan, hafif kaşıntılı palpable purpura ile başvurmuş. ESR: 65 mm/saat, idrar analizinde proteinüri (300 mg/gün), hematüri (10–15 eritrosit/BBA) ve piyüri (15–20 lökosit/BBA) saptanmış; ANA, anti-fosfolipid antikolları ve HCV serolojisi negatif, C3 ve C4 normal görülmüş. Deri biyopsisi lökositoklastik vaskülit ile uyumlu olan hastaya 1 mg/kg dozunda prednizon başlanmış. Steroid altında 2 hafta

sonunda deri lezyonları düzelmiş; ancak hematüri ve proteinürinin sebat etmesi üzerine hastaya çekilen renal ultrasonografide, sol adnekte en geniş çapı yaklaşık 10,5 cm'lik kompleks nodülo-kistik kitle görülmüş. CA-125 düzeyi yüksek (160 U/mL; normal: 0–35 U/mL) saptanan hastaya yapılan total abdominal hysterektomi ve oofektomi sonucu, sol overe sınırlı over karsinomu olduğu belirlenmiş. Cerrahi sonrası steroid tedavisi kesilen hastada proteinüri ve hematüri de tedricen düzelmiş.

Robati vd.'nin 2012'de sundukları vakada ise (212), 64 yaşında bir kadın, parmaklarında ağrı, soğukluk, mavi renk değişikliği ile miyalji şikayetleriyle başvurmuş. Fizik muayenesinde periungal enfarkt alanları ile batında hassasiyet saptanmış. Pelvik ultrasonografide orta derecede asit ile sağ adnekte 5,2 cm'lik kist görülmüş. CA-125 düzeyi belirgin yüksek (>800 U/mL) olan hastanın abdominal BT'sinde intraperitoneal yayılım ile uyumlu görünüm saptanmış. Hastaya bu tetkikler yapıldığı zaman şikayetlerinin daha belirgin hale gelmesi üzerine oral pednizolon başlanmış (doze belirtilmemiş); semptomatik iyileşme sağlanmakla birlikte vaskülit sebat etmiş. Ancak metastatik over ca. sebebiyle başlanan karboplatin kemoterapisinin 3'üncü küründe, hastadaki akral vaskülitin tamamen düzeldiği görülmüş. 6 kür kemoterapi sonrası primer hastalığı stabil olarak izlenmekteymiş.

2.3.4.3. Endometriyum kanseri

Endometriyum kanseri kadınlarda en sık görülen jinekolojik malignite (209) olup, vaskülit ile nadiren ilişkilidir. Kaneko vd.'nin 2013'te yayınladıkları bir vakada (213), 69 yaşında bir kadın genital kanama ile başvurmuş. Postmenopozal kanama ile değerlendirme sırasında hastanın kreatininin 0,9 mg/dL'den 3,2 mg/dL'ye yüksekliği görülmüş. İdrar analizinde 3+ hematüri ile 5 g/gün proteinürisi saptanan hastada anti-GBM, ANCA ve kriyoglobülin negatif, akciğer grafisi normal olarak saptanmış. Renal biyopsi pausi immün kresenterik glomerülonefrit saptanan hastanın endometriyal küretaj materyali nöroendokrin küçük hücre karsinomu ile uyumlu görülmüş. Hastadaki akut nefrit paraneoplastik olarak düşünüldüğünden immünsüpresif tedavi verilmemiş ve

total abdominal histerektomi ile bilateral ooferosalfingektomi yapılmış. Cerrahi materyalin patolojik incelemesi sonucu, evre IB endometriyal küçük hücreli karsinom tanısı alan hastada, post-op kreatininde düşme (1,5 mg/dL) ve proteinüride azalma (3,3 g/gün) görülmüş ancak hematürisi sebat etmiş. Hasta adjuvant kemoterapi planıyla taburcu edilmiş.

2.3.5. Gastrointestinal sistem kanserleri

2.3.5.1. Mide kanseri

Mide kanseri *Helicobacter pylori* maruziyeti, sigara içme, düşük sosyo-ekonomik düzey gibi risk faktörleri ile ilişkili olup, yetişkinlerde sık görülen kanserlerden biridir (214). Burada paraneoplastik vaskülit ile ilişkili 4 mide adenokarsinomu vakasından bahsedilecektir.

Hosoya vd.'nin 2010'da sundukları bir vakada (215), 62 yaşında bir erkek hasta, 3 ayda 10 kilo kaybı ve bir aydır devam eden ateş ve halsizlik şikayetleriyle başvurmuş. Anemisi (hemoglobin: 9,9 g/dL) olan hastada CRP: 5,7 mg/dL, mikroskopik hematüri, 420 mg/gün proteinüri görülmüş. MPO-ANCA pozitif (27 U/mL) olan hastada, anemi sebebiyle yapılan üst GİS endoskopisi ve takip eden biyopside, erken tip mide adenokarsinomu saptanmış. Renal biyopside ise interstisyumda lenfositik infiltrasyon, tüpülopati ile bazal membranda hyalinizasyon saptanmış; glomerüller normal görülmüş. Hastada öncelikle paraneoplastik vaskülit düşünülerek immünsüpresif başlanmamış; hastaya distal gastrektomi yapılmış. Cerrahi materyalin incelemesinde, adenokarsinom ile birlikte, hem neoplastik hem de non-neoplastik dokuda nekrotizan vaskülit görülmüş. Hastanın ateşi post-op 48 saat içinde düşmüş; takibinde MPO-ANCA normalleşen hastada proteinüri 6 ay içinde düzelmiş. Hastanın 3 yıl içindeki takibinde kanser veya vaskülit rekürrensi görülmemiş.

Mebazaa vd.'nin 2010'da sundukları bir vakada (216), 72 yaşında altı aydır kilo kaybı ve karın ağrısı olup, bir haftadır alt ekstremitelerde eritemli papül, püstül, vezikül ile

nekrotik alanlar ile başvuran bir erkek hastada, ESR: 25 mm/saat, ANA, ANCA, HBV ve HCV serolojisi negatif olarak saptanmış. Deri biyopsisi lökositoklastik vaskülit ile uyumlu olan hastada, kilo kaybı ve karın ağrısı sebebiyle yapılan üst GİS endoskopisi ve biyopsisinde, mide adenokarsinomu ile uyumlu ülser görülmüş. Gastrektomi sonrası şikayetleri ortadan kalkan hastasının takibinde kanser veya vaskülit rekürrensi olmamış.

Abe vd.'nin 2011'de sundukları bir vakada (217), 74 yaşında bir kadın, bilateral alt ekstremitelerde distalde hipoestezi ile başvurmuş. Lökositozu (17400/mcL), anemisi (hemoglobin: 6,6 g/dL) ve trombositopenisi (32 bin/mcL) olan hastada CRP: 12 mg/dL, mikroskopik hematüri, 1690 mg/gün proteinüri ve eritrosit silendirleri görülmüş. MPO-ANCA pozitif olan hastada ANA ve RF negatif saptanmış. Renal biyopsi pausi-immün kresentrik glomerülonefrit ile uyumlu görülmüş. Üst GİS endoskopisinde mide kanseri ile uyumlu ülseri olan hastaya distal gastrektomi yapılmış; mide ve duodenumda iki farklı adenokarsinom ile küçük damar vaskülitisi ile uyumlu bulgular görülmüş. Bu süre zarfında, 3 hafta içinde kreatinin 0,84 mg/dL'den 1,57 mg/dL'ye yükselmiş. Post-op kreatinin azalmış ve MPO-ANCA titresi düşmüş; ancak CRP yüksekliği ve proteinürinin sebat etmesi üzerine prednizolon 30 mg/gün başlanmıştır. Steroid tedavisi altında, 1 ay sonra MPO-ANCA negatifleşmiş, kreatinin: 0,85 mg/dL'ye gerilemiştir.

Son olarak, Choi vd.'nin 2013'te yayınladıkları bir vakada (218), 71 yaşında bir erkek, sol bacakta iğne batma hissine, birkaç gün sonra sağ düşük ayak şikayeti eklenmesi üzerine başvurmuş. Kraniyal ve lomber spinal MRG'si normal olan hastada lökosit: 16400/mcL, ESR >120 mm/saat, CRP: 15 mg/dL saptanmıştır. p-ANCA pozitif olan (antijen veya titre verilmemiş) hastada toraks BT'de diffüz amfizem, interlobüler septal kalınlaşma ve bal peteği oluşumu görülmüş; 50 paket-yıl sigara içme öyküsü olan hastanın radyolojik bulguları idiyopatik pulmoner fibrozis lehine yorumlanmıştır. EMG'de bilateral alt ekstremitelerde ve sağ üst ekstremitelerde asimetrik motor ve duyuşal polinöropati

tisi olan, sural sinir biyopsisinde ise fibrinoid nekroz, perivasküler lenfositik infiltrasyon ve miyelinli sinir liflerinde akut aksonal dejenerasyon olan hasta MPA tanısı almış. 60 mg/gün prednizolon başlanan hastada CRP azalmış ancak nörolojik semptomlarda değişiklik olmamış. Yaşı itibariyle MPA'ya eşlik edebilecek malignitelerin taranması amacıyla yapılan üst GİS endoskopisi sonucu mide kanseri tanısı alan ve total gastrektomi yapılan hasta, hastane kökenli pnömoni ve komplikasyonları sebebiyle post-op 20'inci günde eksitus olmuş.

2.3.5.2. Kolorektal kanser

Kolorektal kanser yetişkinlerde en sörülen kanserlerden olup (219), tedavisinde kullanılan bazı ilaçlarla ilişkili vaskülit vakalarından daha önceki bölümlerde bahsedilmişti. Burada kolorektal kanserle ilişkili üç paraneoplastik vaskülit vakasından bahsedilecektir.

Díez-Porres vd.'nin 2005'te yayınladıkları bir vakada (220), 56 yaşındaki bir kadın, dispne, öksürük, subfebril ateş ile alt ekstremitelerde güçsüzlük şikayetleriyle başvurmuş. ESR: 109 mm/saat, ANA 1/640 titrede pozitif, RF pozitif; HBV, HCV, HIV, *Legionella* ve *Mycoplasma* serolojileri negatif olan hastada, toraks BT'de sol apekte infiltrasyon ve sağ pleval effüzyon görülmüş. Balgam aside dirençli boyaması negatif, bronkoalveolar lavaj bakteri, mikobakteri ve mantar kültürü ile sitolojisi negatif saptanmış. Güçsüzlük sebebiyle yapılan EMG'de, orta şiddette mikst polinöropati tespit edilmiş. MPO-ANCA pozitif olan hastada kas-siniri biyopsisinde akson dejenerasyon ile interstisyel epinöral nevrin görülmüş. ANCA ilişkili vaskülit tanısıyla prednizon 40 mg/gün ve aspirin başlanmış; steroid sonrası kliniğinde belirgin düzelme görülmüş. 1 ay sonraki kontrolünde yeniden güçsüzlüğü başlayan hastada demir eksikliği anemi (Hemoglobin: 6,1 g/dL, ferritin: 7 ng/mL) saptanması üzerine hastaya yapılan kolonoskopide, inen kolonda stenoza yol açan ve biyopsisi adenokarsinom olan kitle görülmüş. Kolektomi ve kemoterapi (tipi belirtilmemiş) sonrası 4 aylık kontrolünde kanseri remisyonda olan hastada vaskülit rekürrensi de görülmemiş.

Oku vd.'nin 2010'da yayınladıkları bir vakada (221), 69 yaşında, 9 yıldır aralık ateş ve rtralji sebebiyle birinci basamak doktoru tarafından düşük doz prednizolon ve NSAİİ verilen, ancak son 3 aydır 20 mg/gün prednizolon ve antibiyotik tedavisine rağmen sebat eden ateşi ve 7 kg kaybı olan erkek hasta, etiyoloji değerlendirilmesi için yatırılmış. Fizik muayenede sağ bacakta ödem ve miyalji, sağ ayak dorsumunda duyu kaybı, her iki bacakta derin tendon reflekslerinde azalma ve bilateral düşük ayak saptanmış. CRP: 14,5 mg/dL iken lökosit: 8600/mcL olan hastada ANA pozitif (titre belirtilmemiş), MPO-ANCA pozitif, gaitada kan pozitif görülmüş. Sinir ileti testinde sağ peroneal sinirde aksonal dejenerasyonu saptanmış; mononörit multipleks olarak değerlendirilmiş. Tekrarlayan fekal kan testi pozitifliği sebebiyle yapılan kolonoskopide, rektumda kitle kitle saptanmış; ancak cerrahi eksizyon sonrası hastanın konstitüsyonel ve nörolojik semptomlarının düzelmemesi üzerine, 3 gün boyunca 1000 mg/gün pulse IV metilprednizolon sonrası, 1 mg/kg/gün oral prednizolon ve 0,8 mg/kg/gün (50 mg/gün) oral siklofosamid başlanmıştır; bu immünsüpresit tedavi altında hastanın semptomları gerilemiştir.

Son olarak, Hommel vd.'nin 2014'te yayınladıkları bir vakada (222), birkaç aydır sinüzit ve epistaksisi olup, 2 aydır konstitüsyonel semptomlar, özellikle kasıklarda olan progresif miyalji, kuru öksürük ve 20 kg kaybı ile başvuran 69 yaşında bir erkek hastada, lökositoz (14900/mcL), CRP yüksekliği (16,4 mg/dL), MPO-ANCA pozitifliği ile mikroskopik hematüri (9 eritrosit/BBA) ve 340 mg/gün proteinüri saptanmıştır. Yatırılarak izlenen hastada, yatışında olmayıp izlemine başlayan ve progresif olarak ilerleyen, başta akrall disestezi olarak başlayıp hastanın mobilizasyonuna engel olacak şiddette kuvvet kaybı ve serebellar semptomlara kadar ilerleyen nörolojik bulguları ortaya çıkmıştır. Toraka-abdominal BT'de fokal interstisiyel infiltrasyonu ile rektumda şüpheli kitleli olan hastaya yapılan kolonoskopide, biyopsisi adenokarsinom ile uyumlu rektal kitle görülmüştür. Bu sırada başlanan 1 mg/kg prednizolona rağmen nörolojik semptomları olan hastaya, lokal rektum kanseri sebebiyle cerrahi eksizyon yapıldıktan sonra,

öksürük, sistemik semptomlar, miyalji ve idrar semptomlarında azalma görülmüş. Hastanın cerrahi rezeksiyon materyalinin patolojik incelemesinde de, karsinom dokusunda orta ve küçük çaplı damarlarda vaskülit gözlemlenmiş. Fizyoterapi ile yürümesinde iyileşme olan hastada, steroid dozu 10 mg/gün'e azaltıldığı zaman yeniden nörolojik semptomları olması üzerine, tedaviye mikofenolat mofetil (MMF) eklenmiş. Cerrahiden 11 ay sonra yapılan kontrolde, prednizolon 4 mg/gün ve MMF 2 g/gün altında hastanın nörolojik semptomlarının daha da azaldığı görülmüş.

2.3.6. Üriner sistem kanserleri

2.3.6.1. Böbrek kanseri

Renal hücreli karsinom (RCC), böbreğin en sık görülen kanseri olup; sigara, obezite, petrol ürünleri, ağır metal ve asbest maruziyeti ile edinsel kistik böbrek hastalıklarıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (223). Burada, bir GPA kohortunda artmış RCC prevalansının gösterildiği bir çalışma ile, RCC ile ilişkili paraneoplastik vaskülit vakalarından bahsedilecektir.

“İkincil vaskülitler” başlığında da bahsedildiği gibi, Tatsis vd.'nin 1999'da yayınladıkları bir çalışmada (69), Almanya'daki bir üniversite hastanesi kliniğinde, 1989–1993 arasında takip edilen 477 GPA ile, kontrol amacıyla seçilen 479 RA vakasında, romatizmal hastalık tanısından önce veya aynı anda malignite tanısı alan hastalar taranmıştır. Genel malignite prevalansı arasında gruplar arasında fark bulunmamış (23 GPA vs. 18 RA, OR: 1,8, %95 GA: 0,92–3,48, $P>0,05$); ancak eş zamanlı gelişen malignitelerin çoğunun GPA kohortunda olduğu görülmüştür: (15 GPA vs. 1 RA, OR: 18, %95 GA: 2,3–141, $P=0,006$). Bu kanserler içinde, toplam 8 RCC vakasının 7'sinin GPA kohortunda olduğu (OR: 8,7, %95 GA: 1,04–73,7, $P=0,046$), bu 7 vakanın 5'inin GPA ile eş zamanlı tanı aldığı saptanmıştır.

Lacour vd.'nin 1993'te yayınladıkları bir makalede (224), RCC ile ilişkili iki paraneoplastik lökositoklastik vaskülit vakası sunmuştur. İlk olgu 77 yaşında bir kadın olup, 2

aydır 4 kg kaybı ile 3 haftadır bilateral alt ekstremitelerde palpable purpura ve ödem ile başvurmuş. Ateşi, karın ağrısı, artraljisi olmayan hastada ESR: 86 mm/saat; idrar analizi, ANA, RF, C3 ve C4 düzeyleri normal bulunmuş. Deri biyopsisi IgA birikimi göstermeyen lökositoklastik vaskülit ile uyumlu olan hastaya, ESR yüksekliği ve kilo kaybı sebebiyle yapılan abdominal ultrasonografide, sol böbrek üst polde 7 cm'lik kitle saptanmış. Nefrektomi sonrası lokal RCC tanısı olan hastanın, nefrektomi sonrası şikayetleri ek tedavi verilmeden düzelmiş. Hastanın 1,5 yıldır takibinde malignite veya vaskülit açısından rekürrens görülmemiş. İkinci olgu ise 77 yaşında bir kadın olup, 5 aydır sebat eden ve topikal steroid tedavisine yanıt veremeyen bilateral alt ekstremitelerde palpable purpura ile son bir ayda 6 kg kaybı ile başvurmuş. Ateşi, karın ağrısı ve artraljisi olmayan, ESR yüksekliği (114 mm/saat) hariç otoimmün serolojisi negatif olan hastada deri biyopsisi lökositoklastik vaskülit ile uyumlu gelmiş. ESR yüksekliği ve kilo kaybı sebebiyle çekilen abdominal BT'de, sağ üst polde kitle saptanmış; nefrektomi sonucu evre II lokal RCC tanısı almış. Nefrektomi sonrası hastanın şikayetleri ek tedavi olmaksızın düzelmiş.

Sarma P.S.'nin 1994'te sunduğu bir vakada (225), 56 yaşındaki bir erkek, bir hafta önce başlayan ateş, sağ ayak bileğinde artralji, yaygın palpable purpura, vezikül ve püstül şikayetleriyle başvurmuş. İdrar incelemesi negatif, ANCA negatif olan, deri biyopsisi lökositoklastik vaskülit ile uyumlu saptanan hastada, abdominal ultrasonografide sağ böbrekte 5 cm'lik kitle görülmüş. Nefrektomi sonucu RCC tanısı almış; ancak nefrektomi materyalinde non-neoplastik dokuda kresenterik glomerülo nefrit alanları da saptanmış. Nefrektomiden 1 ay sonra, hastada 1+ proteinüri ve idrarda eritrosit silindirleri ile gelişen vaskülit rekürrensi görülmüş; prednizolon (60 mg/gün) ve oral siklofosfamid (100 mg/gün) başlanmıştır; 3 ay içinde renal fonksiyonlarda düzelme saptanmıştır. 2 yıl sonra yeniden purpura, AFR yüksekliği ve idrarda eritrosit silindirleri ile karakterize vaskülit rekürrensi gelişmiştir; yine oral siklofosfamid ve prednizolon ile remisyon

elde edilmiş. Bu dönemde hastanın malignite açısından yapılan takibinde nüks saptanmamış.

Hong vd.'nin 2010'da yayınladıkları bir vakada (226), 25 yaşında bir erkek hasta, birkaç aydır alt ekstremitelerinde tekrarlayan peteşileri olması üzerine başvurmuş. AFR, ANA, ANCA, viral seroloji, C3 ve C4 normal olan hastada deri biyopsisi lökositoklastik vaskülit olarak saptanmış ve kolşisin (1,2 mg/gün) ve hidroklorokin (400 mg/gün) başlanmış. Bu tedaviler altında, 3 ay sonra hastada ani başlayan ve spontan gerileyen şiddetli karın ağrısı olmuş. Üst GIS endoskopisinde non-spesifik gastrit saptanan, hastada mikroskopik hematüri ve non-nefrotik proteinüri saptanması üzerine hastaya abdominal BT çekilmiş; sol böbrekte 1 cm'lik bir kitle görülmüş. Hastanın semptomlarının spontan gerilemesi üzerine tedavi değiştirilmemiş; renal kitle açısından görüntüleme ile takip planlanmış. 6 ay sonra hasta ekstremitelerde purpura şikayeti ile başvurmuş. Sistemik bulgusu olmayan hastada yine mikroskopik hematüri görülmüş. Bu dönemde çekilen abdominal BT'de kitlenin boyut ve vasıflarında değişiklik saptanmamış. Parsiyel nefrektomi kararı alan hastanın patolojik incelemesi berrak hücreli RCC ile fokal fokal segmental glomerülonefrit ile uyumlu gelmiş. Parsiyel nefrektomi sonrası hastanın şikayetleri tekrarlamamış.

Maynard vd.'nin 2010'da sundukları bir vakada ise (227), 34 yaşında bir erkek hasta, bilateral testiküler ağrı ile başvurmuş. Konstitüsyonel semptomu olmayan hastanın fizik muayenesinde testiste kitle görülmemiş. İrdar analizinde mikroskopik hematüri görülmüş; proteinüri saptanmamış. Abdominal BT'de sol böbrekte multiloküler kistik kitle görülen hastaya parsiyel nefrektomi yapılmış; kitlenin patolojisi RCC ile uyumlu gelmiş. Taburcu edilen hastanın, taburculuktan 4 gün sonra bilateral alt ekstremitelerinde palpable purpura gelişmiş ve hızla kalçaya ve kollara yayılmış. 1 hafta sonra ise hastada karın ağrısı ve hematokezya gelişmiş. Bu dönemde gönderilen tetkiklerde ESR: 45 mm/saat, CRP: 3,5 mg/dL; ANA, ANCA, viral seroloji, kriyoglobülin, C3 ve C4 normal saptanmış. İdrar analizinde mikroskopik hematüri görülmüş; proteinüri yokmuş.

Abdominal BT’de özellikle ileumda olmak üzere ince bağırsak duvarında kontrast artışı görülmüş; RCC’yle uyumlu herhangi bir bulgu saptanmamış. Deri biyopsisi IgA ve C3 birikimi gösteren lökositoklastik vaskülit ile uyumlu olan hataya prednizon (60 mg/gün) başlandıktan sonra şikayetleri hızla gerilemiş; 6 ay sonra steroid azaltılarak kesildiğinde vaskülit veya malignite rekürrensi olmamış.

2.3.6.2. Mesane kanseri

Mesane kanseri öncelikle çevresel kanserlere bağlı gelişen bir neoplazi olup, sigara toplumunda görülen en sık etiyolojik faktördür (228). Diğer çevresel faktörler arasında, özellikle AAV’lerin tedavisinde kullanılan siklofosfamid vardır; “Kanser sıklığının arttığı başlıca vaskülitler” başlığı altında, bu konu hakkındaki başlıca literatür bilgisi verilmiştir. Özetlemek gerekirse, özellikle 2000’li yıllardan önceki çalışmalarda, yüksek doz (birçok kaynakta >36 g kümülatif doz) siklofosfamid maruziyeti ile mesane kanseri gelişimi arasında bir ilişki olduğu, ancak güncel çalışmalarda, siklofosfamidin daha az dozlarda ve daha kısa süreli verilmesinden ötürü bu ilişkinin gözlemlenmediği görülmüştür.

2.3.7. Endokrin sistem kanserleri

2.3.7.1. Tiroid kanseri

Endokrin sistemin en sık kanseri olan tiroid kanseri (229), vaskülitler ile nadiren ilişkilidir. Guerouaz vd.’nin 2016’da sundukları bir vakada (230), 55 yaşında bir kadın, 2 hafta önceki oral antibiyotik tedavisinden sonra, dört ekstremitede palpable purpura şikayetiyle başvurmuş. Fizik muayenede tiroid sol lobda 2 cm’lik hassas ve solid nodül ile uydu <1 cm’lik servikal lenfadenopatiler saptanan hastada CRP: 3,5 mg/dL, ESR: 80 mm/saat, idrar analizinde 2+ proteinüri ile 1 g/gün proteinüri görülmüş. ANA, ANCA, kriyoglobülin, HBV ve HCV serolojisi ile C3 ve C4 normal olan hastada, tiroid ultrasonografisinde heterojen multinodüler guatr zemininde, fizik muayene ile uyumlu şekilde hipoekojen nodül görülmüş. Deri biyopsisi lökositoklastik vaskülit, tiroid nodül

aspirasyon biyosisi papiller tiroid kanseri ile uyumlu olan hasta total tiroidektomi yapılmış ve 100 mCi ¹³¹I ile ablasyon planlanmıştır. Post-op birinci hafta hastanın şikayetleri ve idrar bulguları ortadan kalkmıştır.

2.3.7.2. Nöroendokrin tümörler

Timik tümörler nadir neoplazilerden olup (231), burada timik karsinomu ile ilişkili bir EGPA vakasından bahsedilecektir. Park vd.'nin 2017'de yayınladıkları bir vakada (232), özgeçmişinde astım ve sinüzit olan 52 yaşında bir erkek hasta, bacaklarda kuvvet kaybı ile başvurmuş. Nöropati araştırma sırasında ön mediastende timusta kitle saptanan hastaya, timektomi sonrası timik atipik nöroendokrin tümör tanısı konmuş; post-op 40 gün boyunca 60 Gy radyoterapi almış. Post-op 2'inci ay, hasta dispne sebebiyle başvurmuş; akciğer grafisinde sağ hemotoraksta belirsiz sınırlı nodüller saptanmış; bronkodilatör tedavi ile 2 hafta sonra şikayetleri geriledikten sonra taburcu edilmiş. Post op 5'inci ay ise, hasta 1 aydır alt ekstremitelerinde parestezi ve kuvvet kaybı ile yeniden başvurmuş. Fizik muayene alt ekstremitelerinde püstüler lezyonları saptanan hastada idrar 5-hidroksindolasetik asit (5-HIAA) negatif saptanmış. Periferik eozinofili (%45, pre-op %23) ve IgE yüksekliği (1163 U/L) saptanan hastada, EMG ve sinir ileti testleri sonucu mononörit miltipleks saptanmış. Püstüler lezyondan yapılan biyopside ekstrasvasküler eozinofil infiltrasyonu olması üzerine, hastaya EGPA tanısıyla 50 mg/gün başlanılmış; steroid tedavisi altında hastanın şikayetleri tedricen düzelmiştir.

2.3.8. Sarkomlar

Sarkomlar, kemik ve yumuşak dokudan köken alan mezenkimal neoplaziler olup, yetişkinlerde nadiren görülürler (233). Bu bölümde, literatürde sarkom ile ilişkilendirilmiş iki vaskülit olgusundan bahsedilecektir.

De Caridi vd.'nin 2014'te yayınladıkları bir vakada (234), 55 yaşında bir erkek hasta, üç ay önce başlayan ateş, kilo kaybı, yaygın miyalki, üst ekstremitede güçsüzlük ve karın ağrısı şikayetlerinin araştırılması için yatırılmış. Sorgulamasında sol üst ekstremitede

klauzikasyon ve paretezileri olan hastanın fizik muayenesinde üst ekstremitede asimetrik nabızlar ve sol subklavien arter üzerinde üfürüm saptanmış. Sağ kol kan basıncı: 152/92 mm Hg, sol kol kan basıncı: 136/88 mm Hg olan hastanın laboratuvarında lökositoz (12800/mcL) ve AFR yüksekliği (ESR: 57 mm/saat) görülmüş. Aortik BT anjiyografide, sol subklavien arterde stenoz ile birlikte, abdominal aorta lümeninde dilatasyon, duvar kalınlığında kalınlaşma ve eşlik eden solid kitle görüntüsü saptanmış. PET-BT’de, sol iliospos kasın bileşiginde, patolojik FDG tutulumu gösteren retroperitoneal kitle görülmüş. Kitle ve etkilenen aorta segmenti *en bloc* çıkarmılmış; 6,5 cm’lik kitlenin patolojisi evre III yüksek grade’li arteriyal leiomyosarkom olarak gelmiş. Adjuvant radyoterapi ile 4 kür doksorubisin ve ifosfamid kemoterapisi sonrası, 6’ıncı ayda tam yanıt olduğu görülmüş. Hastaya aynı dönemde TAK takısıyla 6 ay boyunca prednizon (doz verilmemiş) ve 12 ay boyunca adalimumab verilmiş.

Yorum: “Giriş” kısmında TAK hakkında bilgi verilmişti. Tarif edilen olgunun 1990 ACR için sınıflama kriterlerini sağladığı şüphelidir. Kaldı ki, hastanın başlanıçtaki konstitüsyonel semptomları ko-insidental bir primer vaskülitte değil, sarkoma eşlik eden inflamasyona bağlamak mümkündür. Ayrıca, hastadaki sol subklaviyan arterdeki stenozun primer bir vaskülitte bağlı olduğunu düşündürecek bir sebep yoktur; anjiyografik tutulumu hakkında detaylı bilgi verilmeyen 55 yaşındaki erkek hastada tarif edilen stenozun ateroskleroza bağlı olması mümkündür. Makalenin tartışma kısmında bu hususlardan hiçbirine değinilmemiştir. Bu tez yazarının kanaatinde, bunun sebebi makalenin bir kardiyovasküler cerrah tarafından kardiyovasküler cerrahi hakkındaki bir dergide yayınlanması ve romatolojik bir değerlendirmenin olmamasıdır.

**

Arvinus vd.’nin 2016’da yayınladıkları bir vakada (235), 45 yaşında bir kadın, iki aydır devam eden ve sağ bacağa yayılan inguinal ağır ile iki kilo kaybı sebebiyle başvurmuş. Fizik muayenesi normal olan hastada çekilen ekstremit MRG’sinde, sağ inguinal bölgede çok lobüllü yumuşak doku kitlesi saptanmış. Cerrahi eksizyon yapılan ve sağ kalça

protezi yapılan hastanın patolojik tanısının düşük grade’li kondrosarkom olarak gelmiş. Post-op görmede bulanıklık ve renkli görmede kaybı olan, bu sebeple bir nörolog ve oftalmolog tarafından görülüp “iskemik etiyojoloji düşünöldüğü” söylenen (sonrasında ne yapıldığından bahsedilmemiş) hastada, birkaç gün sonra 38,0°C ateş, dispne ve O₂ ihtiyacı gelişmiş. Toraks BT’de bilateral buzlu cam dansitesi ve hepatomegali görölen, bronkskopisi “kanama” ile uyumlu olan (kaynak hakkında herhangi bir bilgi verilmemiş) olan hastada “sarkoma bağı lökositoklastik vaskülit” düşünölererek (!) ANCA istenmiş; negatif gelmiş. 500 mg pulse IV metilprednizolon sonrası hastanın şikayetleri gerilemiş. Oral steroid idame tedavisiyle de hastanın daha önce tarif edilen oftalmik şikayetleri ortadan kalkmış. Hastanın üç yıllık takibinde primer hastalık rekürrensi olmamış.

Yorum: Hastanın prezentasyonu yetişkin bir hastada gelişen ekstremitte sarkomu için tipiktir. Ancak post-op gelişen oftalmik şikayetlerin, ateşin, dispnenin O₂ ihtiyacının neden “sarkoma bağı lökositoklastik vaskülit”e bağlandığı hakkında elde bir bilgi yoktur. Hastada post-op gelişen komplikasyonlar hakkında verilen bilgiler son derece muğlak ve müphemdir. Üstelik hastada vaskülit düşöndürecek hiçbir patoloji sonucu da verilmemiştir. Makalede neye dayanılarak “lökositoklastik” vaskülit düşünöldüğü hakkında hiçbir açıklama yapılmamıştır. Bu tez yazarının kanaatine göre, bunun sebebi, bir önceki makalede olduğı gibi, bu vakanın bir ortopedist tarafından, ortopedik cerrahi hakkındaki bir dergide yayınlanması ve romatolojik (ve hatta dahili) herhangi bir değerlendirmenin olmamasıdır.

3. AMAÇ, GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın hipotezi

Bu çalışmada, erişkinlerde görülen sistemik vaskülitlerde, kronik inflamasyona bağlı olarak, kanser sıklığının artacağı varsayımından yola çıkılmıştır. İnflamasyonda düzeyi artan araziidonik asit, sitokinler, kemokinler ve serbest radikallerin, kontrolsüz ve kronik inflamasyonda; onkogen aktivasyonunu, hücre proliferasyonunu, anjiyogenezi ve mutajenezi arttırarak kansere yol açtığı düşünülmektedir (236–238). Vaskülitte görülen kronik inflamasyonda da böyle bir sürecin rol oynaması muhtemeldir.

3.2. Araştırmanın yeri

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Vaskülit Tanı ve Tedavi Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (HÜVAM) yürütülmüştür.

3.3. Araştırmanın tipi

Araştırma retrospektif bir kohort çalışmasıdır.

3.4. Araştırmanın evreni, örnekleme, araştırma grubu

HÜVAM veri tabanında kayıtlı vaskülit tanısı olan 18 yaş üzerindeki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırmada Ekim 2014 ve Nisan 2019 tarihleri arasında HÜVAM'a kaydedilen hastalar incelenmiş, daha sonra bu hastaların yaş, cinsiyet, sigara/al-kol kullanımı, vaskülitte bağlı tutulan organ sistemleri ve uygulanan tedaviler kaydedilmiştir. Daha sonra bu hastaların bugüne kadar herhangi bir kanser tanısı alıp almadıkları yine hastane dosyalarından ve Hacettepe Hastane Otomasyon Sistemi'nden belirlenecektir. Hastaların kullandığı ilaçlar kaydedilmiş; endikasyon dışı (off-label) ilaç kullanımı ile ilgili etkinlik ya da güvenilirlik bilgisi analiz edilmemiştir. Bu nedenle TİTCK onayına ihtiyaç duyulmamıştır.

Araştırmada kaydedilen veriler, Tablo 3.1'de gösterilmiştir

Tablo 3.1. Veri tabanı için girilen parametreler.

I. Demografik özellikler	
Cinsiyet	Erkek, kadın
Doğum tarihi	
Eksitus	Evet, hayır
Ölüm tarihi	
Ölüm sebebi	Vaskülitte bağlı, kansere bağlı, enfeksiyona bağlı, diğer
Son izlem tarihi	
II. Sosyal özellikler	
Sigara	Evet, hayır → Evet'se, kaç paket-yıl?
Alkol	Evet, hayır
III. Vaskülitte ait özellikler	
Tanı	Dev hücreli arterit (DHA) Takayasu arteritis (TAK) Poliarteritis nodoza (PAN) Granümatöz polianjiit (GPA) Eozinofilik granümatöz polianjiit (EGPA) Mikroskopik polianjiit (MPA) IgA vaskülit (IgAV) Kriyoglobülinemik vaskülit (KV) Diğer: Deriye sınırlı, bağ dokusuna bağlı, ilaca bağlı, ...
Tanı tarihi	
Organ tutulumu (tanı veya takip sırasında)	Genel: Miyalji, artralji/artrit, ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$, kilo kaybı ≥ 2 kg Deri: Enfarkt, purpura, ülser, gangren, diğer deri vaskülit Mukoza-göz: Ağız ülseri, genital ülser, adneksal inflamasyon, belirgin proptoz, sklerit/episklerit, konjunktivit/blefarit/keratit, bulanık görme, ani görme kaybı, üveit, retinal değişiklik (vaskülit/tromboz/eksuda/kanama) KBB: Sinüzit (kanlı burun akıntısı, krutlanma, ülser, granülom), paranasal sinüs tutulumu, subglotik stenoz, işitme kaybı Pulmoner: Wheezing, nodül veya kavite, plevral effüzyon, infiltrasyon, endobronşiyal tutulum, masif hemoptizi veya alveolar kanama, solunum yetmezliği Kardiyovasküler: Nabız kaybı, valvüler kalp hastalığı, perikardit, iskemik kardiyak ağrı, kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği Abdominal: Peritonit, kanlı ishal, iskemik karın ağrısı Renal: Hipertansiyon, proteinüri, hematüri, akut böbrek hasarı Sinir sistemi: Baş ağrısı, menenjit, konfüzyon, nöbet, inme, medulla spinalis lezyonu, kraniyal sinir palsisi, duyuşal periferik nöropati, mononöritis multipleks
BVAS skoru	Tanıda ve son izlemde
VDI skoru	Son izlemde
Tedavi	
Pulse steroid	Evet, hayır
Siklofosfamid	Evet, hayır → Evet'se, kümülatif dozu

Aspirin	Evet, hayır
Azatiyoprin	Evet, hayır
Metotreksat	Evet, hayır
Mikofenolat mofetil	Evet, hayır
Diğer	İmmünsüpresif, biyolojik
IV. Kanser	
Tanı tarihi	
Tanıdaki yaş	
Zamanlama	(1) Önce: Vaskülit tanısı kanser tanısından >1 yıl önce konulmuş (2) Eş zamanlı: Vaskülit ve kanser tanısı 1 yıl içinde konulmuş (3) Sonra: Vaskülit tanısı kanser tanısından >1 yıl sonra konulmuş
Kanser bölgesi	
Evre	Patoloji raporuna göre
T evresi	Patoloji raporuna göre
N evresi	Patoloji raporuna göre
M evresi	Patoloji raporuna göre
Diğer	Patoloji raporuna göre
<i>Tedavi</i>	
Cerrahi	Evet, hayır
Radyoterapi	Evet, hayır
Kemoterapi (KT)	Evet, hayır
Kemoterapi tipi	(1) Neoadjuvant (2) Adjuvant (3) Metastatik
Primer KT	KT için kullanılan ilaç
Primer yanıt	(RECIST 1.1'e göre): Tam yanıt, parsiyel remisyon, stabil hastalık, progresif hastalık
Sekonder KT	
Sekonder yanıt	Tam yanıt, parsiyel remisyon, stabil hastalık, progresif hastalık
Tersiyer KT	
Tersiyer yanıt	Tam yanıt, parsiyel remisyon, stabil hastalık, progresif hastalık
V. Laboratuvar	
ANCA	MPO PR3 Diğer
Bazal kreatinin	
Bazal ESR	
Bazal CRP	
Bazal LDH	

3.5. Araştırmanın yöntemi ve veri toplama araçları

Araştırmanın veri toplama aracı Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi kayıtları ve hasta dosyaları olmuştur. Veriler hasta dosyalarından ve Hacettepe Hastane Otomasyon Sistemi'nden belirlenmiştir. Erişkin vaskülit hastalarının listesi elde olunduktan sonra, hastaların vaskülit tanısı, yaş, cinsiyet, sigara/alkol kullanımı, vaskülite bağlı tutulan organ sistemleri ve uygulanan tedaviler vaka kayıt formlarına kaydedilmiştir. Daha sonra bu hastaların bugüne kadar herhangi bir kanser tanısı alıp almadıkları yine hastane dosyalarından ve Hacettepe Hastane Otomasyon Sistemi'nden belirlenmiştir.

3.6. Verilerin analizi

Alınan sonuçlar ile hastaların demografik özellikleri SPSS 21.0 kullanılarak analiz edilecektir. Hasta grubunda genel kanser insidansı ve spesifik kanserlerin insidansları ayrı ayrı hesaplanarak toplumda o yaş grubunda beklenen insidans ile karşılaştırması yapılmıştır. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında normal dağılan veriler için Student T Test'i, normal dağılmayan veriler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Oranların karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanılmıştır.

İnsidans oranı hesaplaması için; toplum nüfus TÜİK verilerinden elde edilmiştir. Yaş gruplarına göre gözlenen kanser sayıları ise GLOBOCAN verileri kullanılarak elde edilmiştir. Standardize insidans oranı (SIR, gözlenen olgu sayısının beklenen olgu sayısına bölünmesi ile hesaplanmış; oranın >1 olması halinde, gözlenen olgular beklenen olgulardan daha yüksek olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

3.7. Araştırmanın etik yönü

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, GO 19/466 proje no ve 2019/11-43 karar no'su ile, 24 Nisan 2019 tarihinde etik kurul onayı alınmıştır

4. BULGULAR

4.1. Genel bilgiler

4.1.1. Vaskülit hastaları tanımlayıcı istatistikler

HÜVAM veritabanında 2014 yılından beri takip edilen, 18 yaşından büyük ve Behçet hastalığı tanısı olmayan 684 hasta bulunmaktadır. Bu hastaların 399'u kadın (%59), 285'i erkektir (%41). Vaskülit tanı yaşının ortalama $46,5 \pm 16,9$ yıl (%95 GA: 44,9–48,0), takip süresinin ortanca $29 \pm 3,0$ ay (%95 GA: 44,7–56,7 ay, en düşük: 2 ay, en yüksek: 452 ay) olduğu saptanmıştır. 34 hasta (%5) takip sırasında eksitus olmuştur. 684 hastanın 38'inde (%5,6) kanser olduğu görülmüştür.

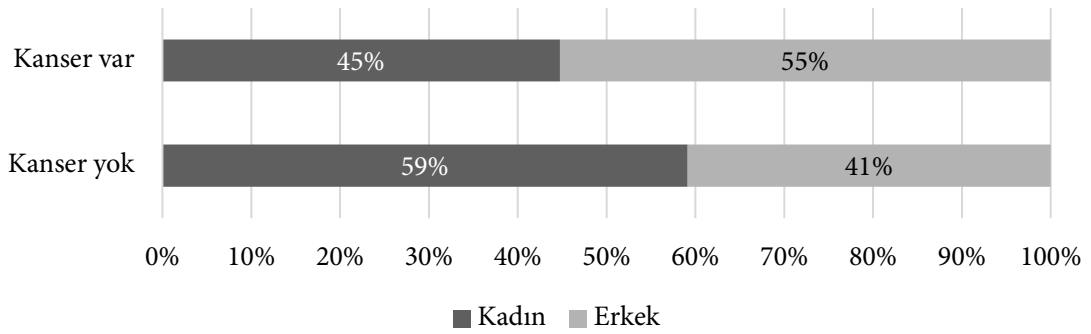
4.2. Kanser olan vaskülit hastalarının tanımlayıcı istatistikleri

4.2.1. Demografik özellikler

Kanser tanısı olan 38 hastanın 17'si kadın (%45), 21'i erkektir (%55). Kanser olmayan vakalarla karşılaştırıldığında, kanser olan hastalarda erkek oranının daha yüksek olduğu (%55 vs. %41) görülmekle birlikte, bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($P=0,09$, Şekil 4.1). Bu vakaların vaskülit tanı yaşı ortalama $54,9 \pm 17,7$ yıl (%95 GA: 49,1–60,7 yıl, en düşük: 24 yıl, en yüksek: 85) olup, kanser olmayan vakalara göre (ortalama $45,7 \pm 16,6$ yıl), ortalama yaş anlamlı derecede daha ileridir ($P<0,001$). Kanser görülen hastaların ortanca takip süresinin ise 37 ay (%95 GA: 35,3–92,3 ay, en düşük: <1 ay, en yüksek: 410 ay) olup; kanser olmayan vakalara göre, ortanca takip süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($P=0,465$). Kanser olan hastaların 11'i (%29) takip sırasında eksitus olmuştur. Eksitus oranı kanseri olan vaskülit hastalarında belirgin olarak daha yüksektir ($P<0,001$, Tablo 4.1). Eksitus sebebine ulaşılabilen 11 hastanın 6'sında (%55) ölümün kanserden kaynaklandığı görülmüştür.

Tablo 4.1. Demografik özelliklerin karşılaştırılması.

	Kanser yok (n=646)	Kanser var (n=38)	Toplam (n=684)	P
Yaş — yıl	45,7 ± 16,6	54,9 ± 17,7	46,4 ± 16,9	0,001
Cinsiyet — Erkek, adet (%)	264 (%41)	21 (%55)	285 (%41)	0,09
Eksitus — adet (%)	27 (%4)	11 (%29)	34 (%5)	<0,001
Ortanca takip — ay	28 ay (43,5–55,5)	37 ay (35,3–92,3)	28 ay (44,7–56,7)	0,465



Şekil 4.1. Kanser olan ve olmayan vakaların cinsiyet açısından karşılaştırılması.

4.2.2. Vaskülitte ait özellikler

4.2.2.1. Vaskülit tanısı

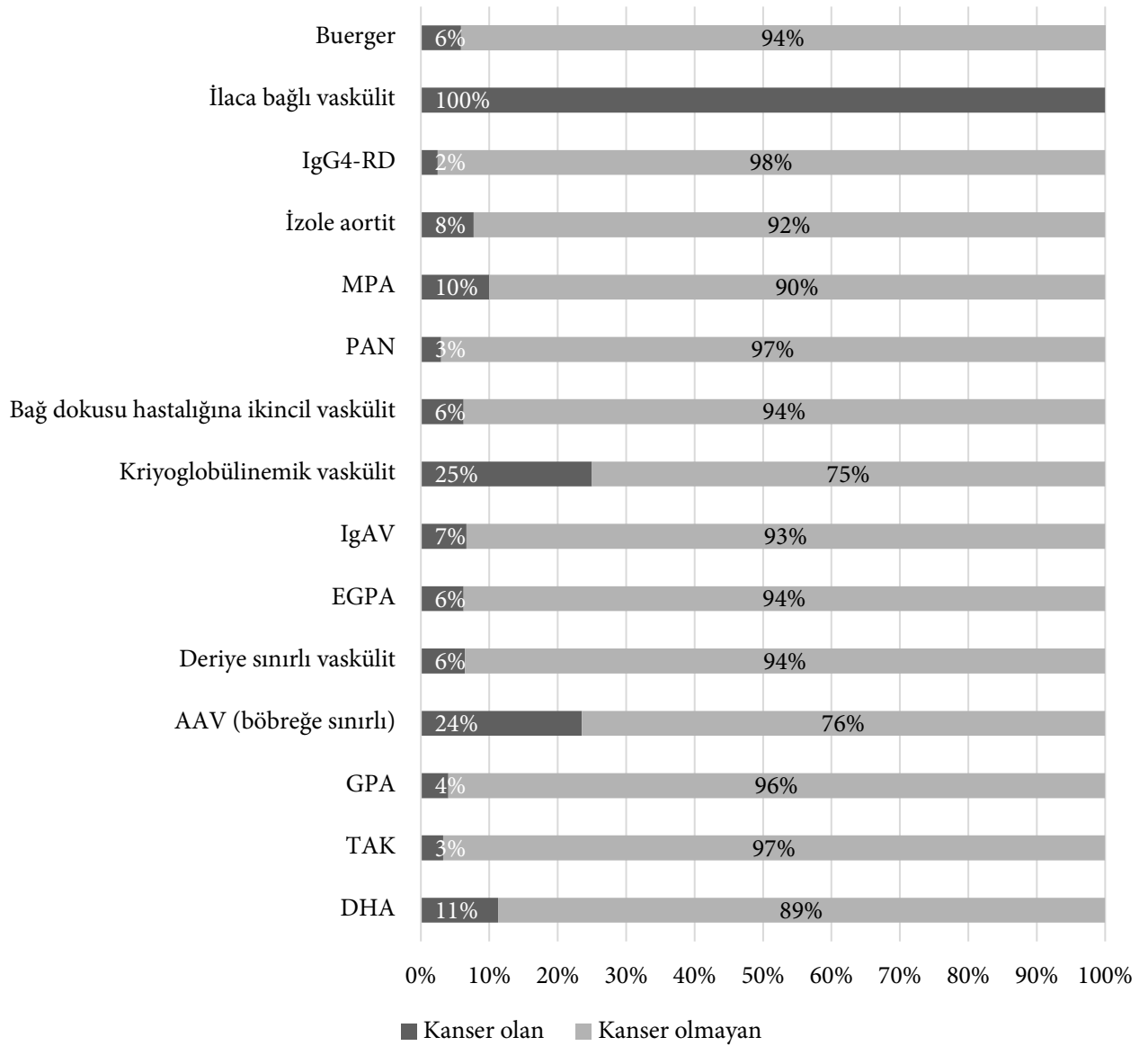
Kanser tanısı olan 38 hastada, en sık DHA (8 vaka, %21) görülmüştür. DHA'yı sırasıyla TAK, GPA, böbreğe sınırlı AAV ve deriye sınırlı lökokutanöz vaskülit (hepsi 4 vaka, %11) takip etmiştir. Kanser olmayanlar vakalarda ise en sık TAK (119 vaka, %22), sonrasında GPA ve DHA (sırasıyla %17 ve %11) görülmüştür (Tablo 4.2, Şekil 4.2). Alt grup analizi için ise yeterli vaka olmadığından bir değerlendirmede bulunulmamıştır.

Tablo 4.2. Kanser olan ve olmayan vaskülit hastalarındaki vaskülit tanıları.

	Kanser	Toplam		Kanser olan		Kanser olmayan	
		N	%*	N	%**	N	%**
	DHA	71	12%	8	11%	63	89%
	TAK	123	21%	4	3%	119	97%
	GPA	100	17%	4	4%	96	96%
	AAV (böbreğe sınırlı)	17	3%	4	24%	13	76%
	Deriye sınırlı vaskülit	62	10%	4	6%	58	94%
	EGPA	32	5%	2	6%	30	94%

IgAV	30	5%	2	7%	28	93%
Kriyoglobülinemik vaskülit	8	1%	2	25%	6	75%
Bağ dokusu hastalığına ikincil vaskülit	32	5%	2	6%	30	94%
PAN	34	6%	1	3%	33	97%
MPA	10	2%	1	10%	9	90%
İzole aortit	13	2%	1	8%	12	92%
IgG4-RD	41	7%	1	2%	40	98%
İlaca bağlı vaskülit	1	0%	1	100%	0	0%
Buerger	17	3%	1	6%	16	94%

*Kendi içindeki oranı, ** Toplam içindeki oranı

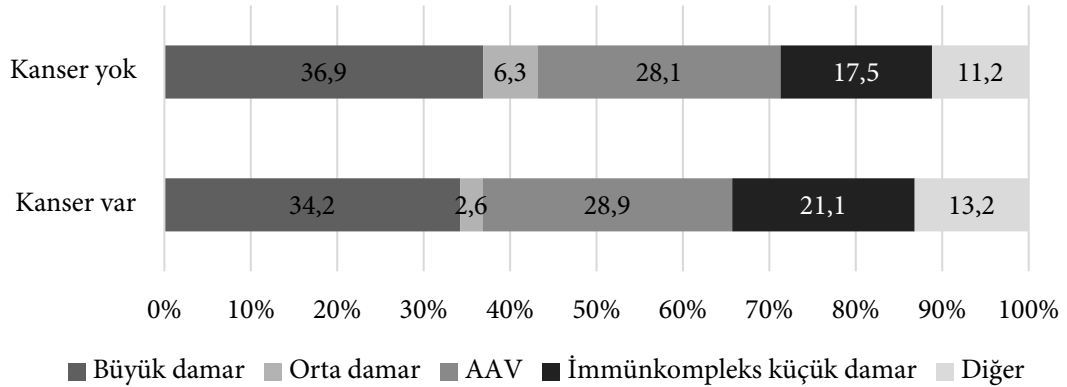


Şekil 4.2. Kanser olan ve olmayan vaskülit hastalarındaki vaskülit tanıları.

Bu vakalar gruplandırılarak incelendiğinde, kanser hastalarında en sık büyük damar vaskülitleri (13 vaka, %34) ile ANCA ilişkili küçük damar vaskülitlerinin (11 vaka, %29) olduğu görülmüştür. Kanser olmayan hastalarda da yine en sık büyük damar vaskülitleri (194 vaka, %36,9) ve AAV'ler (148 vaka, %28,1) görülmüştür. İki grup arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır. Toplam, kanser olan ve olmayan hastalardaki vaka sayısı ve oranları Tablo 4.3 ve Şekil 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Kanser olan vaskülit hastalarında gruplara göre vaskülit tanıları.

	Toplam		Kanser var		Kanser yok	
	N	%	N	%	N	%
Büyük damar	207	37	13	34,2	194	36,9
Orta damar	34	6	1	2,6	33	6,3
AAV	159	28	11	28,9	148	28,1
İmmünkompleks küçük damar	100	18	8	21,1	92	17,5
Diğer	64	11	5	13,2	59	11,2



Şekil 4.3. Kanser olan vaskülit hastalarında gruplara göre vaskülit tanıları.

4.2.2.2. Vaskülit semptomları

38 hastada en sık genel semptomların (miyalji, artralji/artrit, $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ateş, ≥ 2 kg kaybı) olduğu görülmüş olup, bu semptomlar hastaların yarısından biraz daha fazlasında (%51,4) mevcuttur. Diğer semptomlar (kutanöz, mukoza-göz, KBB, pulmoner, kardiyovasküler, gastrointestinal, renal ve sinir sistemine ait semptomlar) ise hastaların yarısından azında görülmüştür (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Kansere olan vaskülit hastalarında farklı semptomların görülme sıklığı.

Semptom	N (35 hastada)	%
Genel	18	%51
Kutanöz	12	%34
Mukoza-göz	2	%6
KBB	2	%6
Pulmoner	6	%17
Kardiyovasküler	5	%14
Gastrointestinal	1	%3
Renal	13	%37
Sinir	9	%26

4.2.2.3. Vaskülit ile ilişkili laboratuvar bulguları ve derecelendirme

İnflamasyonla ilişkili parametreler: 38 vakanın 16'sında (%42) inflamasyonla ilişkili bazal laboratuvar bulguları mevcuttur. Başvuru döneminde en yüksek ESR değeri ortalama $56,3 \pm 33,8$ mm/saat olarak hesaplanmıştır (%95 GA: 38,2–74,3, en düşük: 4, en yüksek: 111). Başvuru döneminde en yüksek CRP değeri ise ortalama $9,0 \pm 8,7$ mg/dL olarak saptanmıştır (%95 GA: 4,4–13,7, en düşük: 0,2, en yüksek: 28,2). Başvuru dönemindeki en yüksek LDH değeri ise, ortalama $326 \pm 198,7$ U/L olarak tespit edilmiştir (%95 GA: 244–408, en düşük: 108, en yüksek: 1072).

Renal fonksiyonla ilişkili parametreler: 38 vakanın 16'sında (%42) renal fonksiyonla ilişkili laboratuvar bulguları mevcuttur. Başvuru döneminde en yüksek ortanca kreatinin değeri 0,97 mg/dL olarak hesaplanmıştır (%95 GA: 0,71–3,15, en düşük: 0,5, en yüksek: 7,6). Başvuru döneminde en yüksek ortanca idrar protein değeri 352 mg/gün olarak saptanmıştır (%95 GA: 239–1047, en düşük: 71, en yüksek: 2900). Başvuru dönemindeki idrarda en yüksek eritrosit sayısı ise, ortanca 3/yüksek büyütme alanı olarak tespit edilmiştir (%95 GA: -14,8–115, en düşük: 0, en yüksek: 487).

Derecelendirme: Son başvurudaki ortanca vasküler hasar indeksi (VDI) 0,1'den az olarak hesaplanmıştır (%95 GA: 0,05–0,83, en düşük: 0, en yüksek: 2).

Tablo 4.5. Laboratuvar ve derecelendirme bulguları.

	Ortal./ortan. (\pm SS)	%95 GA	En düşük	En yüksek
Başvuru anında en yüksek inflamasyon parametreleri				
ESR (mm/saat)	56,3 \pm 33,8	38,2–74,3	4	11
CRP (mg/dL)	9,0 \pm 8,7	4,4–13,7	0,2	28,2
LDH (U/L)	326 \pm 198,7	244–408	108	1072
Başvuru anında en yüksek renal fonksiyon parametreleri				
Kreatinin (mg/dL)	0,97	0,71–3,15	0,5	7,6
İdrar proteini (mg/gün)	352	239–1047	71	2900
İdrarda hematüri (KK/BBA)	3	-14,8–115	0	487
Derecelendirme				
VDI (son başvuru)	<0,1	0,05–0,83	0	2

**

AAV ile ilişkili parametreler: ANCA ve BVAS. ANCA ilişkili vaskülitlerdeki ANCA profili değerlendirildiğinde; en sık PR3 pozitifliği (5 vaka, %46) olduğu görülmüştür. İki AAV vakasında (%18) ise ANCA negatif bulunmuştur (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. AAV'lerde ANCA profili.

	N	%
PR3	5	45,5
MPO	2	18,2
Diğer*	2	18,2
Negatif	2	18,2

* Bu vakalarda zayıf anti-elastaz pozitifliği ile pANCA IFA pozitifliği görülmüştür.

Yine AAV'lerdeki başvurudaki ve son kontroldeki BVAS skorları değerlendirildiğinde; skoru hesaplanabilen dokuz vaka için, ilk başvurudaki ortalama BVAS skoru 14,3 \pm 4,6 (%95 GA: 10,8–17,8, en düşük: 6, en yüksek: 21) olarak hesaplanmıştır. Son kontroldeki ortalama BVAS skoru ise 1'den düşük hesaplanmış olup (%95 GA: -0,19–5,8, en düşük: 0, en yüksek: 11), BVAS skorundaki düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (Wilcoxon rank testi, $P=0,012$).

4.2.2.4. Vaskülit tedavisi

38 hastanın 13'üne (%36) pulse steroid tedavisi verilmiştir. 11 hasta siklofosfamid, 8 hasta azatiyoprin, 6 hasta metotreksat, 4 hasta mikofenolat mofetil tedavisi almıştır. Diğer tedaviler arasında en sık rituksimab (5 vaka, %13) vardır. 3 hastaya (%8) indüksiyon tedavisi sırasında plazmaferez uygulanmış, sırasıyla birer hastaya ise (%2,6) idame tedavisinde tosilizumab ve IVIg verilmiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Vaskülit tedavisinde kullanılan ilaçlar.

Tedavi	N (geçerli/toplam)	%
Pulse steroid	13/36	36
CYC	11/36	31
AZA	8/37	22
MTX	6/37	16
MMF	4/37	11
Aspirin	12/37	32
RTX	5/37	13
Plazmaferez	3/37	8
Tosilizumab	1/37	2,6
IVIg	1/37	2,6

CYC: Siklofosfamid, AZA: Azatiyoprin, MTX: Metotreksat, MMF: Mikofenolat mofetil, RTX: Ritüksimab

Siklofosfamid dozu: Oral siklofosfamid kullanan ve siklofosfamid kullanımından yaklaşık 7 yıl sonra mesane kansinomu geliştirmiş bir vaka olup, bu vakadar kümülatif siklofosfamid dozu yaklaşık 36,5 g'dır. Tarif edilen vaka dışında oral siklofosfamid kullanımını olmayıp, kümülatif siklofosfamid dozu ortalama $3,6 \pm 3,7$ g, ortanca 2 g (%95 GA: 0,7–6,5, en düşük: 500 mg, en yüksek: 12 g) olarak hesaplanmıştır.

4.2.3. Kansere ait özellikler

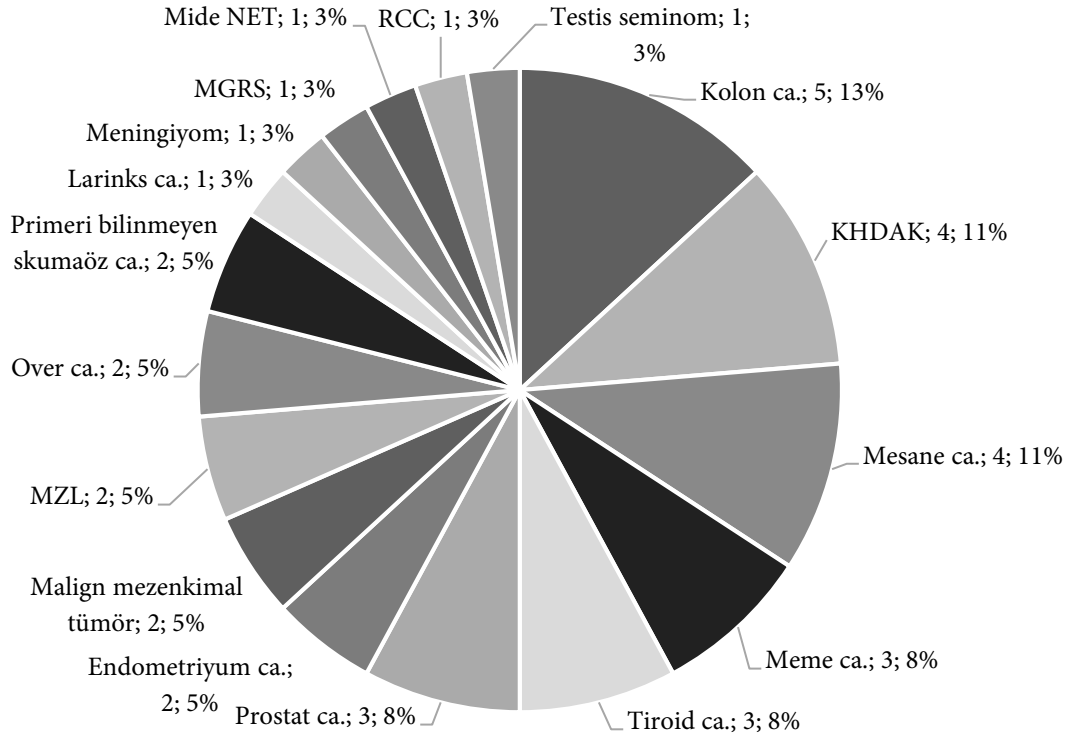
4.2.3.1. Malignite tanısı

38 vakada en sık kolon kanseri (5 vaka, %13), küçük hücreli dışı akciğer kanseri (4 vaka, %11), mesane kanseri (4 vaka, %11), meme kanseri (3 vaka, %8), prostat kanseri (3 vaka, %8) ve tiroid kanseri (3 vaka, %8) görülmüştür (Tablo 4.8, Şekil 4.4). 34 vakada (%90) solid organ kanseri olup, 4 vakada (%10) hematolojik malignite vardır.

Tablo 4.8. Malignite tanılarının dağılımı.

	N	%
Kolon ca.	5	13%
KHDAK	4	11%
Mesane ca.	4	11%
Meme ca.	3	8%
Tiroid ca.	3	8%
Prostat ca.	3	8%
Endometriyum ca.	2	5%
Malign mezenkimal tümör	2	5%
MZL	2	5%
Over ca.	2	5%
Primeri bilinmeyen skumaöz ca.	2	5%
Larinks ca.	1	3%
Meningiyom	1	3%
MGRS	1	3%
Mide NET	1	3%
RCC	1	3%
Testis seminom	1	3%
Kolon ca.	5	13%

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, MGRS: *Monoclonal gammopathy of renal significance*,
NET: Nöroendokrin tümör, MZL: Marjinal zon lenfoması, RCC: Renal hücreli karsinom



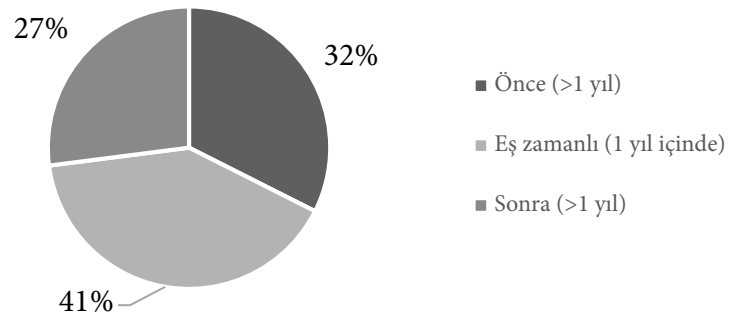
Şekil 4.4. Malignite tanılarının dağılımı.

4.2.3.2. Kanser-vaskülit tanısı arasındaki zamanlama

37 vakanın 15'inde (%41), vaskülit ve kanser tanısı eş zamanlı (1 yıl içinde) konulmuştur ["Eş zamanlı" grubu]. 12 vakada (%32) vaskülit tanısı malignite tanısından 1 yıldan fazla bir süre önce ["Önce" grubu], 10 vakada ise (%27) vaskülit tanısı malignite tanısından 1 yıldan fazla bir süre sonra ["Sonra" grubu] konulmuştur. Buna göre, vakaların %60'ı eş zamanlı değildir.

Tablo 4.9. Vaskülit-kanser tanıları arasında zamanlama.

	N	%
Önce (>1 yıl)	12	32,4%
Eş zamanlı (1 yıl içinde)	15	40,5%
Sonra (>1 yıl)	10	27,0%



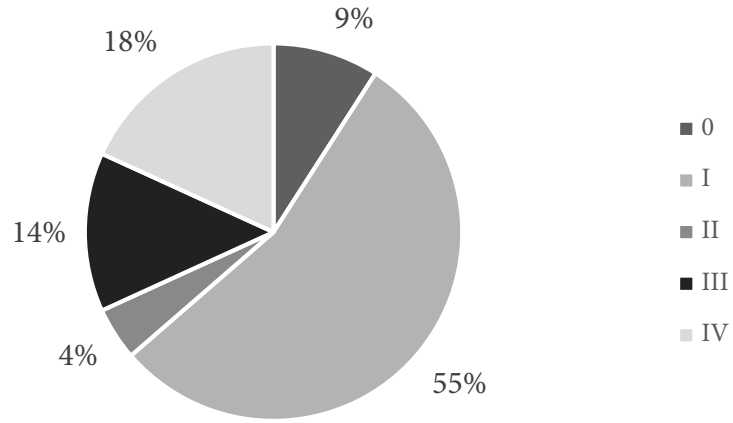
Şekil 4.5. Vaskülit-kanser tanıları arasındaki zamanlama.

4.2.3.3. Evreleme

Evrelendirilebilen 22 vakanın çoğunluğunun erken evre olduğu görülmüştür. 12 vaka evre I (%55) olup, bunu 4 vaka ile evre IV takip etmektedir (%18). Erken (evre II ve öncesi) evre 15 vaka (%68), ileri evre (evre III ve IV) 7 vaka (%32) vardır. (Tablo 4.10, Şekil 4.6)

Tablo 4.10. Kanser vakalarında evreleme.

Evre	N	%
0	2	9%
I	12	55%
II	1	5%
III	3	14%
IV	4	18%

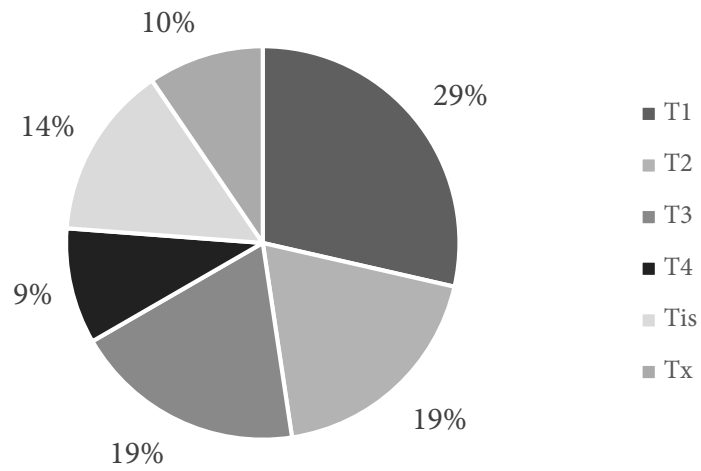


Şekil 4.6. Kanser vakalarında evreleme.

T evreleme verisi olan 21 vakada; 3 vaka Tis (%14), 6 vaka T1 (%29), 4 vaka T2 (%19) evresinde olup, bu olgular erken evre kanserlerdir. 4 vaka T3 (%19), 2 vaka ise T4 (%10) evresindedir (Tablo 4.11, Şekil 4.7)

Tablo 4.11. Kanser vakalarında T evrelemesi.

Evre	N	%
T1	6	29%
T2	4	19%
T3	4	19%
T4	2	10%
Tis	3	14%
Tx	2	10%

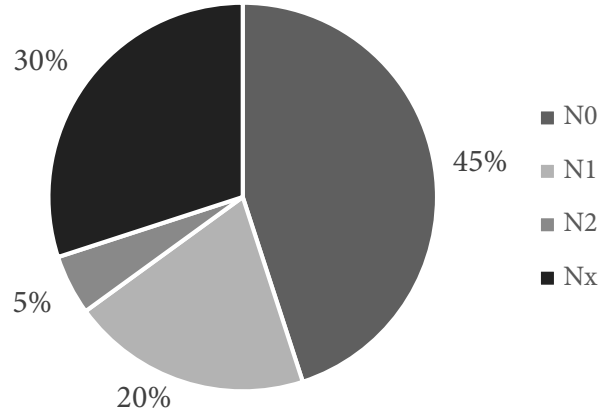


Şekil 4.7. Kanser vakalarında T evrelemesi.

N evreleme verisi olan 20 vakanın 9'u (%45) N0, 4'ü N1 (%20), biri ise N2 (%5) evresindedir. 6 vakada (%30) ise N evrelendirilememiştir [Nx] (Tablo 4.12, Şekil 4.8).

Tablo 4.12. Kanser vakalarında N evrelemesi.

Evre	N	%
N0	9	45%
N1	4	20%
N2	1	5%
Nx	6	30%



Şekil 4.8. Kanser vakalarında N evrelemesi.

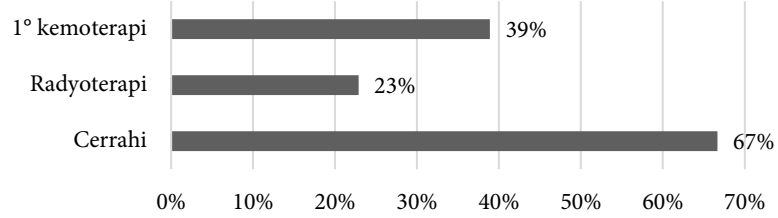
Son olarak, evreleme verisi olan 20 vakanın 3'ünde (%15) metastaz saptanmıştır.

4.2.3.4. Malignite tedavisi

36 vakanın 24'üne cerrahi (%67), 35 vakanın 8'ine radyoterapi (%23), 36 vakanın da 14'üne primer kemoterapi (%39) verilmiştir (Tablo 4.13). Kemoterapilerin çoğu adjuvanttır (8 vakanın 7'sinde). En sık kullanılan kemoterapötik ajan sisplatin olup (5 vaka, %22), ikinci en sık kullanılan ajan doksorubisin'dir (3 vaka, %13; Tablo 4.14). Yanıt verisi olan 9 hastanın yalnızca biri (%11) primer kemoterapi sonrası progrese olmuş; 2 vakada hastalık stabil seyretmiş (%22), 6 vaka ise tam remisyona girmiştir (%67). Primer kemoterapi dışında, ikinci ve üçüncü basamak tedavilerde, birer vakadar pazopanib, dabrafenib-trametinib ve nivolumab kullanılmıştır.

Tablo 4.13. Malignite tedavisinde kullanılan yöntemler.

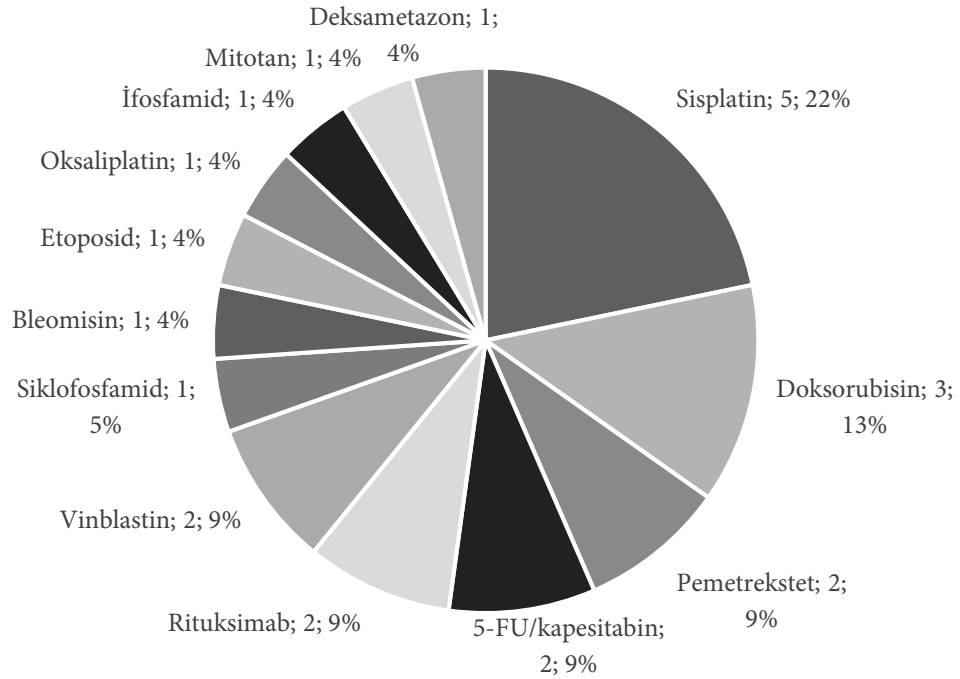
Tedavi	N (geçerli/toplam)	%
Cerrahi	24/36	%67
Radyoterapi	8/35	%23
Primer kemoterapi	14/36	%39



Şekil 4.9. Malignite tedavisinde kullanılan yöntemler.

Tablo 4.14. Kullanılan kemoterapi ajanları.

İlaç	N	%	İlaç	N	%
Sisplatin	5	22%	Bleomisin	1	4%
Doksorubisin	3	13%	Etoposid	1	4%
Pemetrekstet	2	9%	Oksaliplatin	1	4%
5-FU/kapesitabin	2	9%	İfosfamid	1	4%
Rituksimab	2	9%	Mitotan	1	4%
Vinblastin	2	9%	Deksametazon	1	4%
Siklofosfamid	1	4%			



Şekil 4.10. Kullanılan kemoterapi ajanları.

4.2.4. Diğer

Sigara ve alkol: 35 hastanın 15'i (%43) sigara içmektedir. Paket-yıl verisi olan 14 hasta, ortalama $40,4 \pm 36,6$ paket-yıl sigara içmişlerdir (%95 GA: 19,3–61,5, en düşük: 5, en yüksek: 120). 35 hastanın 6'sı (%17) alkol kullanmaktadır.

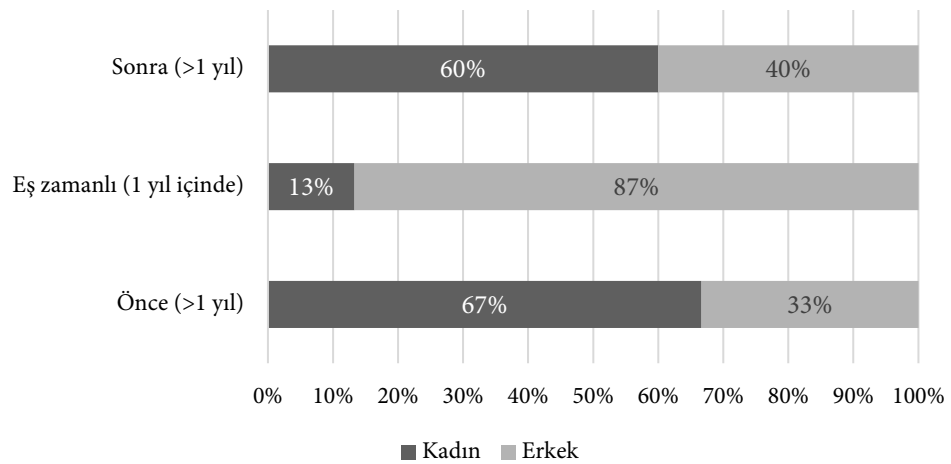
4.3. Vaskülit-kanser tanı zamanlamasına ilişkin bulgular

4.3.1. Cinsiyet

37 hasta arasında; vaskülit tanısını malignite tanısından 1 yıldan daha önce almış olan ["Önce" grubu] 12 hastanın 4'ü erkek (%33) ve vaskülit tanısını malignite tanısından 1 yıldan daha sonra almış olan ["Sonra" grubu] 10 hastanın 4'ü (%40) erkek iken; vaskülit ve kanser tanısını eş zamanlı alan 15 hastanın 13'ü (%87) erkektir (χ^2 , $P=0,01$, Tablo 4.15, Şekil 4.11).

Tablo 4.15. Vaskülit-kanser zamanlaması ve cinsiyet arasındaki ilişki.

	Kadın N (%)	Erkek N (%)	Toplam
Önce (>1 yıl)	8 (%67)	4 (%33)	12
Eş zamanlı (1 yıl içinde)	2 (%13)	13 (%87)	15
Sonra (>1 yıl)	6 (%60)	4 (%40)	10
Toplam	16	21	37



Şekil 4.11. Vaskülit-kanser zamanlaması ve cinsiyet arasındaki ilişki.

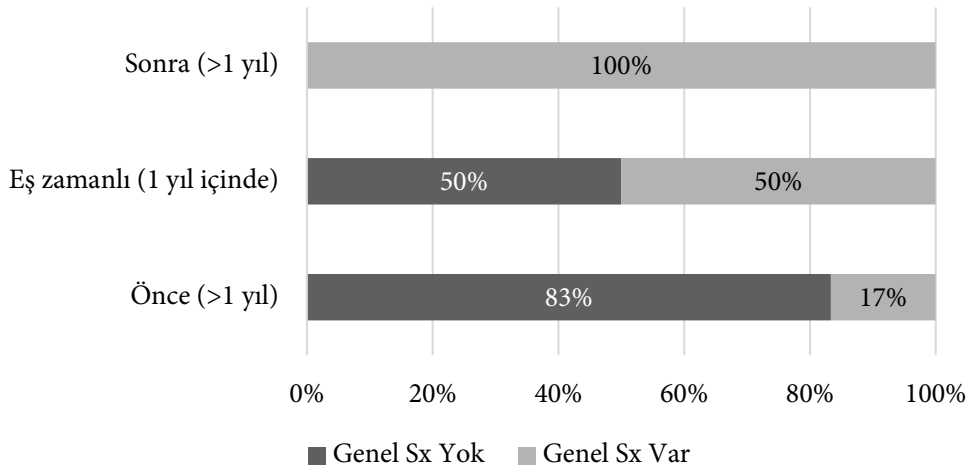
4.3.2. Genel semptomlar

34 hasta arasında; vaskülit tanısını kanser tanısından 1 yıldan daha önce almış olan 12 hastadan yalnızca 2'sinde (%17) genel semptomlar vardır. Eş zamanlı tanı alan 14 hastanın 7'sinde genel semptomlar varken, vaskülit tanısını kanser tanısından 1 yıldan sonra almış olan 8 hastanın tamamında genel semptomlar görülmüştür (χ^2 , $P=0,001$, Tablo 4.16, Şekil 4.12).

Tablo 4.16. Vaskülit-kanser zamanlaması ve genel semptomlar arasındaki ilişki.

	Genel Sx yok N (%)	Genel Sx var N (%)	Toplam
Önce (>1 yıl)	10 (%83)	2 (%17)	12
Eş zamanlı (1 yıl içinde)	7 (%50)	7 (%50)	14
Sonra (>1 yıl)	0	8 (%100)	8
Toplam	17	17	34

Sx: Semptomlar



Şekil 4.12. Vaskülit-kanser zamanlaması ve genel semptomlar arasındaki ilişki.

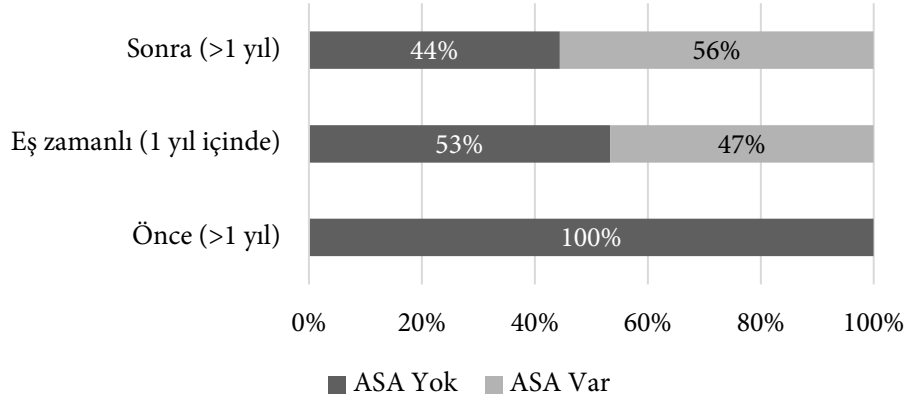
4.3.3. Aspirin

36 hasta arasında; vaskülit tanısını kanser tanısından 1 yıldan daha önce alan 12 hastanın hiçbirinin aspirin kullanmadığı görülmüştür. Eş zamanlı tanı alan 15 hastanın 7'si (%47) aspirin kullanmakta iken, vaskülit tanısını kanser tanısından 1 yıldan sonra alan 9 hastanın 5'i (%56) aspirin kullanmaktadır (χ^2 , $P=0,01$, Tablo 4.17, Şekil 4.13).

Tablo 4.17. Vaskülit-kanser zamanlaması ve aspirin kullanımı arasındaki ilişki.

	ASA yok N (%)	ASA var N (%)	Toplam
Önce (>1 yıl)	12 (%100)	0	12
Eş zamanlı (1 yıl içinde)	8 (%53)	7 (%47)	15
Sonra (>1 yıl)	4 (%44)	5 (%56)	9
Toplam	24	12	36

ASA: Aspirin



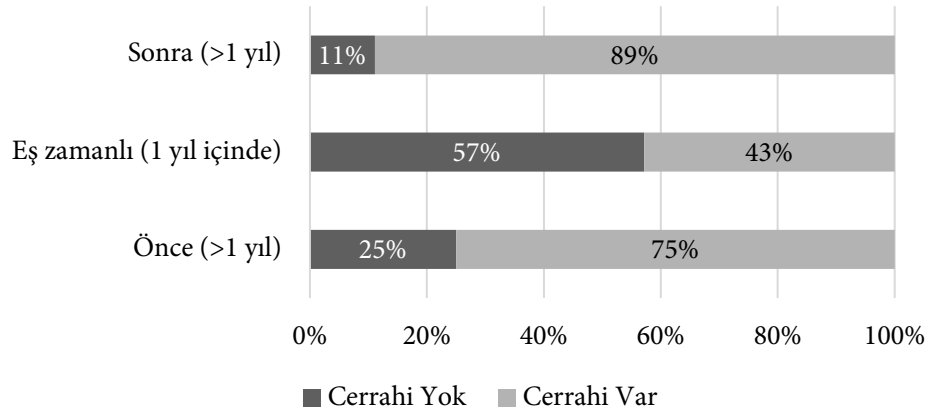
Şekil 4.13. Vaskülit-kanser zamanlaması ve aspirin kullanımı arasındaki ilişki.

4.3.4. Cerrahi

35 hasta arasında; vaskülit tanısı kanser tanısından 1 yıldan önce alan 12 hastanın 9'una (%75) cerrahi yapılmıştır. Eş zamanlı alan 14 hastanın 6'sına (%43) cerrahi yapılmışken, vaskülit tanısını kanser tanısından 1 yıldan sonra alan 9 hastanın 8'ine (%89) cerrahi yapılmıştır. Bu fark istatistikel olarak anlamlı bir farka ulaşmamıştır (χ^2 , $P=0,054$, Tablo 4.18, Şekil 4.14)

Tablo 4.18. Vaskülit-kanser zamanlaması ve cerrahi arasındaki ilişki.

	Cerrahi yok N (%)	Cerrahi var N (%)	Toplam
Önce (>1 yıl)	3 (%25)	9 (%75)	12
Eş zamanlı (1 yıl içinde)	8 (%57)	6 (%43)	14
Sonra (>1 yıl)	1 (%11)	8 (%89)	9
Toplam	12	23	35



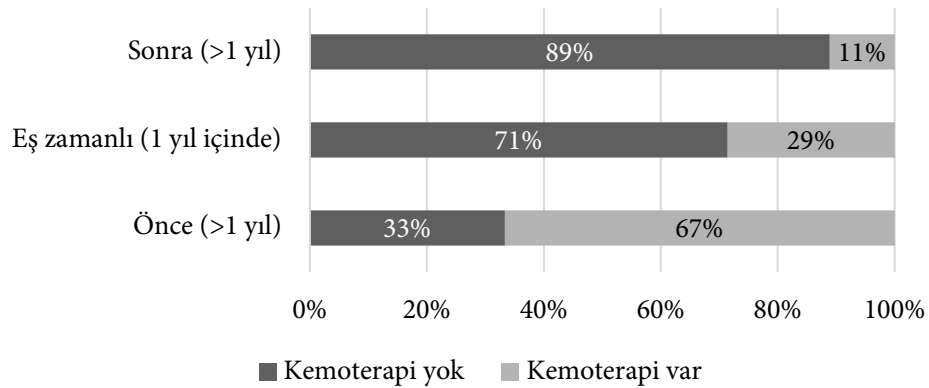
Şekil 4.14. Vaskülit-kanser zamanlaması ve cerrahi arasındaki ilişki.

4.3.5. Kemoterapi

35 hasta arasında; vaskülit tanısını kanser tanısından 1 yıldan daha önce alan 12 hastanın 8'i (%67) primer kemoterapi almıştır. Eş zamanlı tanı alan 14 hastanın 4'ü (%29) primer kemoterapi almışken, vaskülit tanısını kanser tanısından 1 yıldan daha sonra alan 9 hastanın sadece biri (%11) primer kemoterapi almıştır (χ^2 , $P=0,02$, Tablo 4.19, Şekil 4.15)

Tablo 4.19. Vaskülit-kanser zamanlaması ve primer kemoterapi arasındaki ilişki.

	Kemoterapi yok N (%)	Kemoterapi var N (%)	Toplam N (%)
Önce (>1 yıl)	4 (%33)	8 (%67)	12
Eş zamanlı (1 yıl içinde)	10 (%71)	4 (%29)	14
Sonra (>1 yıl)	8 (%89)	1 (%11)	9
Toplam	22	13	35



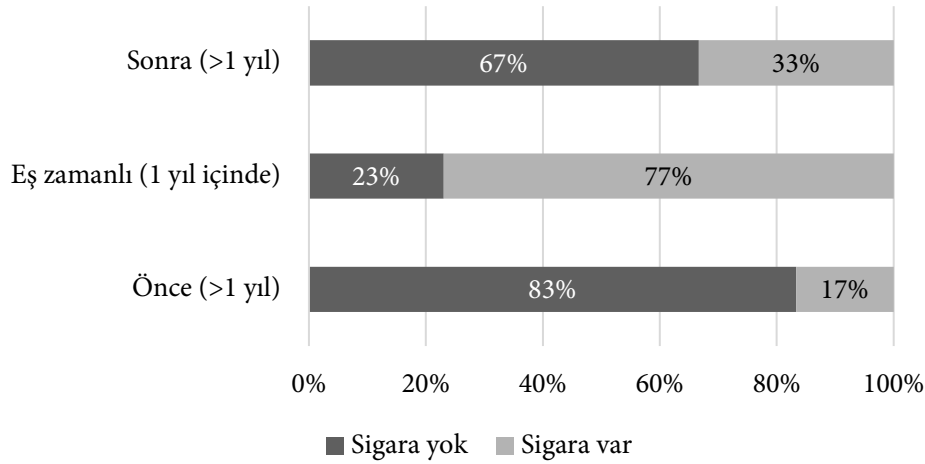
Şekil 4.15. Vaskülit-kanser zamanlaması ve primer kemoterapi arasındaki ilişki.

4.3.6. Sigara

34 hasta arasında; vaskülit tanısını kanser tanısından 1 yıldan daha önce alan 12 hasta'nın 2'si (%17); vaskülit tanısını kanser tanısından 1 yıldan daha sonra alan 9 hastanın 3'ü (%33) sigara içmektedir. Eş zamanlı tanı alan 13 hastanın ise 10'u (%77) sigara içmektedir (χ^2 , $P=0,008$, Tablo 4.20, Şekil 4.16). Sigara paket-yıl süresi ve vaskülit-kanser zamanlaması arasında ise bir ilişki görülmemiştir.

Tablo 4.20. Vaskülit-kanser zamanlaması ve sigara arasındaki ilişki.

	Sigara yok N (%)	Sigara var N (%)	Toplam
Önce (>1 yıl)	10 (%83)	2 (%17)	12
Eş zamanlı (1 yıl içinde)	3 (%23)	10 (%77)	13
Sonra (>1 yıl)	6 (%67)	3 (%33)	9
Toplam	19	15	34



Şekil 4.16. Vaskülit-kanser zamanlaması ve sigara arasındaki ilişki.

4.4. Maligniteye ilişkin bulgular

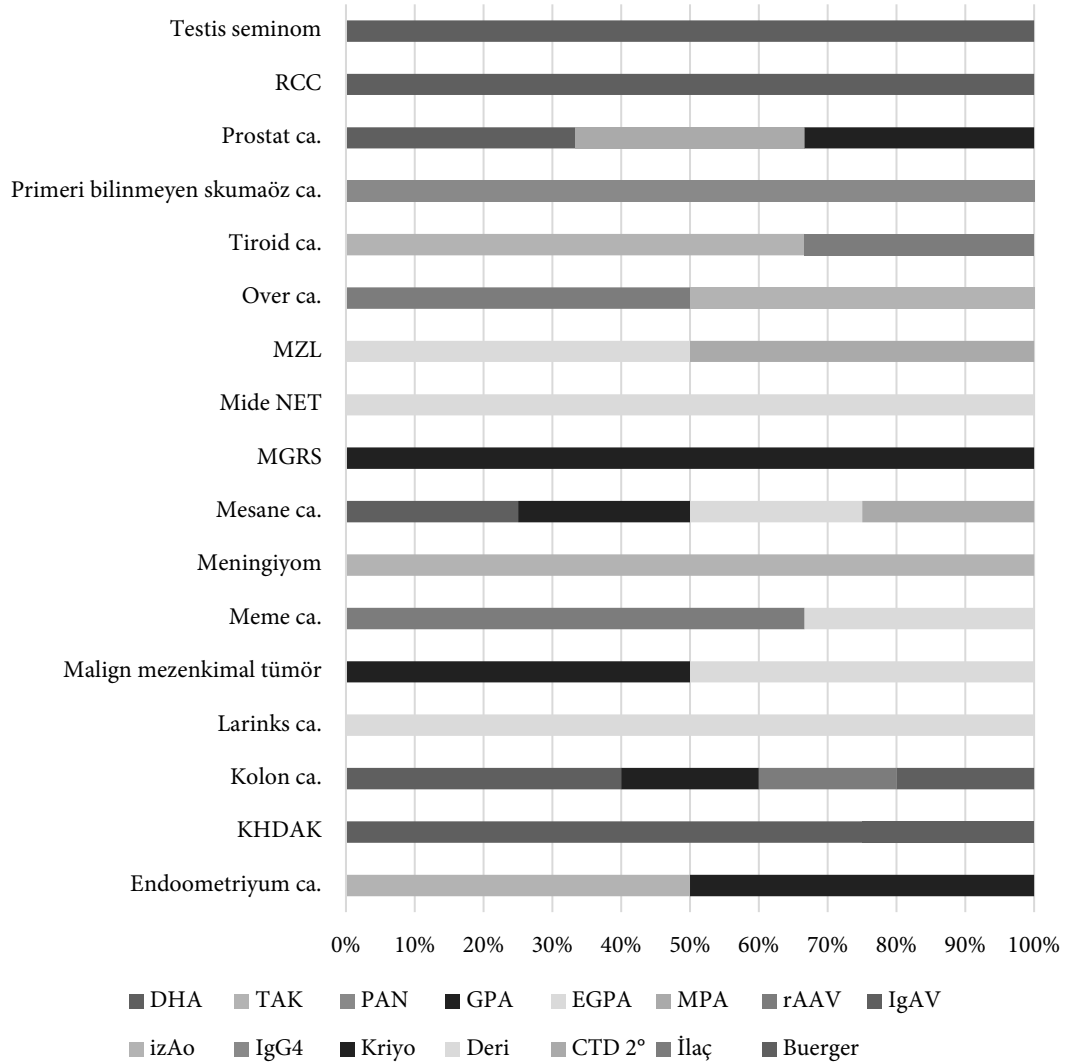
4.4.1. Vaskülit semptomları

35 hasta arasında; yalnızca bir hastada gastrointestinal semptomlar görülmüş olup, bu hasta PAN vaskülitini tanısıyla izlenirken primeri bilinmeyen skuamöz hücreli karsinom tanısı almış ve eksitus olmuştur. Diğer kanser ve vaskülit vakalarında ise gastrointestinal semptomlar görülmemiştir (χ^2 , $P=0,001$).

4.4.2. Malignite tanısı ile vaskülit tanısı arasındaki ilişki

38 hasta arasında; 8 DHA vakasının 3'ünde (%37,5) KHDAK görülmüştür. Bu kohortta saptanan 4 KHDAK vakasının 3'ünde DHA görülmüştür. 8 DHA vakasının 2'sinde (%25) ise kolon kanseri görülmüş olup, 5 kolon ca vakasının 2'sinde (%40) DHA saptanmıştır.

Dört böbreğe sınırlı AAV 2'sinde (%50) meme kanseri görülmüş olup, 3 meme kanseri vakasının 2'sinde (%67) böbreğe sınırlı AAV saptanmıştır. Son olarak, dört TAK vakasının 2'sinde (%50) tiroid kanseri görülmüş olup, tiroid kanseri olan 3 vakanın 2'sinde (%67) TAK vardır (tamamı için χ^2 , $P=0,04$, Tablo 4.21, Şekil 4.17).



Şekil 4.17. Kanser ve vaskülit tanıları arasındaki ilişki.

Tablo 4.21. Kanser ve vaskülit tanları arasındaki ilişki.

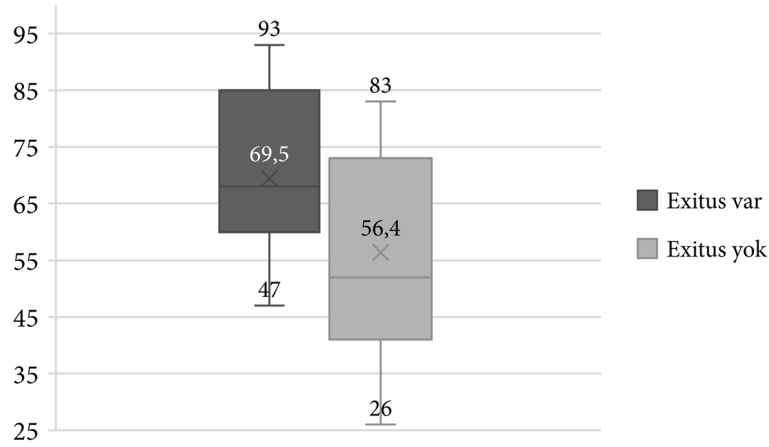
	DHA n/%	TAK n/%	PAN n/%	GPA n/%	EGPA n/%	MPA n/%	rAAV n/%	IgAV n/%	İzAo n/%	IgG4 n/%	Kriyo n/%	Deri n/%	CTD 2° n/%	İlaç n/%	Buerger n/%
Endometriyum ca.	0	1/25	0	1/25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
KHDAK	3/37,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1/100
Kolon ca.	2/25	0	0	1/25	0	0	1/25	1/50	0	0	0	0	0	0	0
Larinks ca.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1/25	0	0	0
Malign mezenkimal tümör	0	0	0	1/25	0	0	0	0	0	0	0	1/25	0	0	0
Meme ca.	0	0	0	0	0	0	2/50	0	0	0	0	1/25	0	0	0
Meningiyom	0	1/25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mesane ca.	1/12,5	0	0	1/25	1/50	0	0	0	0	0	0	0	1/50	0	0
MGRS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1/50	0	0	0	0
Mide NET	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1/25	0	0	0
MZL	0	0	0	0	1/50	0	0	0	0	0	0	0	1/50	0	0
Over ca.	0	0	0	0	0	0	1/25	0	1/100	0	0	0	0	0	0
Tiroid ca.	0	2/50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1/100	0
Primeri bilinmeyen skumaöz ca.	0	0	1/100	0	0	0	0	0	0	1/100	0	0	0	0	0
Prostat ca.	1/12,5	0	0	0	0	1/100	0	0	0	0	1/50	0	0	0	0
RCC	1/12,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Testis seminom	0	0	0	0	0	0	0	1/50	0	0	0	0	0	0	0

Yüzdeler vaskülit tanısına göre verilmiştir. Kanser ve vaskülit tanlarına ilişkin kısaltmalar için lütfen "Tanımlayıcı istatistikler" bölümüne bakınız. Bu tabloya özgü kısaltmalar: rAAV: Böbreğe sınırlı AAV, İzAo: İzole aortit, IgG4: IgG4-ilişkili hastalık, Kriyo: Kriyoglobülinemik vaskülit, Deri: Deriye sınırlı vaskülit, CTD 2°: Bağ dokusu hastalıklarına ikincil vaskülit, İlaç: İlaça ikincil vaskülit.

4.5. Sağ kalıma ilişkin bulgular

4.5.1. Demografik

Yaş: Kanser olan 38 hasta arasında, eksitus olan 11 hastanın ortalama yaşı $69,5 \pm 13,7$ yıl iken, hayatta olan 27 hastanın ortalama yaşı $56,4 \pm 17,3$ yıl olarak hesaplanmıştır (bağımsız değişkenler t testi, $P=0,03$, Şekil 4.18). Kanser olmayan hastalarda da, benzer şekilde, ölen hastaların yaş ortalaması sağ kalanlardan yüksektir ($60,3 \pm 15,7$ vs. $49,7 \pm 16,3$ yıl, $P=0,002$). Kanser olanların olmayanlardan daha ileri yaşta olduklarından Bölüm 4.2.'de bahsedilmişti.

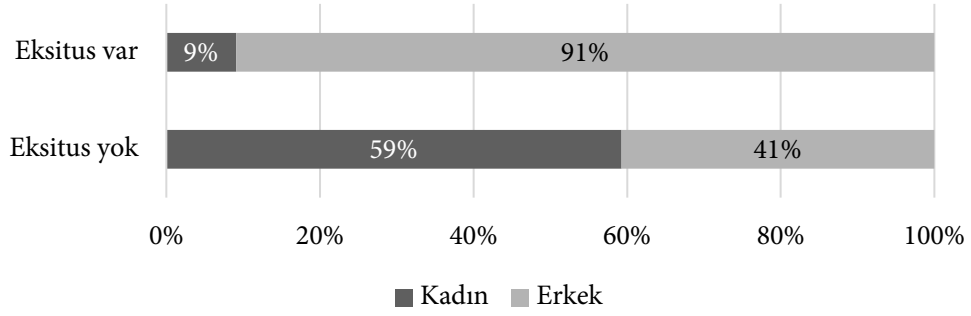


Şekil 4.18. Sağ kalım ve yaş arasındaki ilişki.

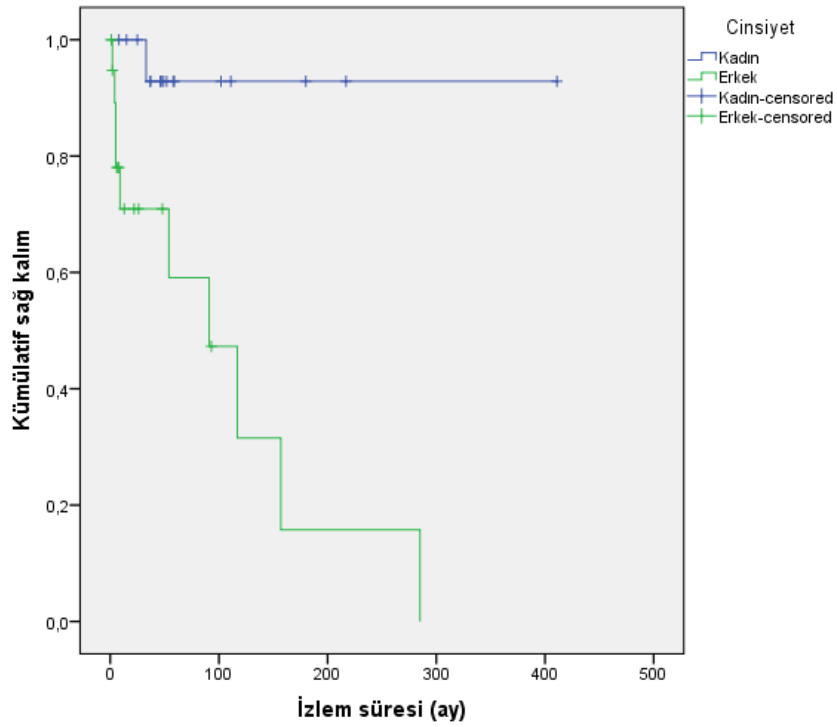
Cinsiyet: Kanser olan 38 hasta arasında, eksitus olan 11 hastanın 10'u (%91) erkek iken, hayatta olan 27 hastanın sadece 11'i (%41) erkektir (Fisher'in kesin testi, $P=0,01$, Tablo 4.22, Şekil 4.19). Kadınların ortalama sağ kalımı $383 \pm 26,0$ ay (%95 GA: 332–434 ay), erkeklerin ortalama sağ kalımı $107,5 \pm 31,5$ ay (%95 GA: 45,8–169,1 ay), ortanca sağ kalımı ise 90 ay (%95 GA: 21–159 ay) olarak hesaplanmıştır (log rank testi, $P=0,003$, Şekil 4.20). Kanser olmayan hastalarda ise ölen ve sağ kalan hastalar arasında cinsiyet açısından fark yoktur: Eksitus olanlarda 12 kadın ve 11 erkek (%48) verken, sağ kalanlarda 370 kadın ve 253 erkek (%41) vardır (χ^2 , $P=0,489$).

Tablo 4.22. Sağ kalım ve cinsiyet arasındaki ilişki.

	Kadın N (%)	Erkek N (%)	Toplam
Eksitus yok	16 (%59)	11 (%41)	27
Eksitus var	11 (%9)	10 (%91)	11
Toplam	17	21	38



Şekil 4.19. Sağ kalım ve cinsiyet arasındaki ilişki.



Şekil 4.20. Cinsiyete göre Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri.

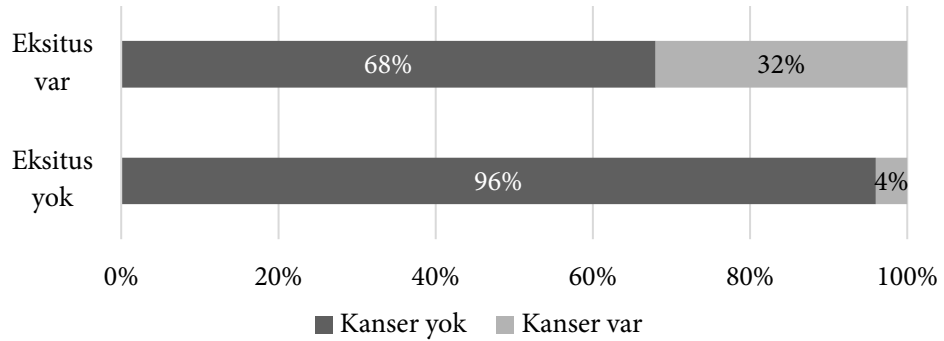
4.5.2. Kanser durumu

414 hastanın 22'sinde (%5) eksitus olmuşken, kanser olan 38 hastanın 11'inde (%29) eksitus görülmüştür (χ^2 , $P < 0,001$). Kanser olmayan hastalarda ortalama sağ kalım $383,9 \pm 20,8$ ay (%95 GA: 343,1–424,6), kanser olan hastalarda ise ortalama sağ kalım

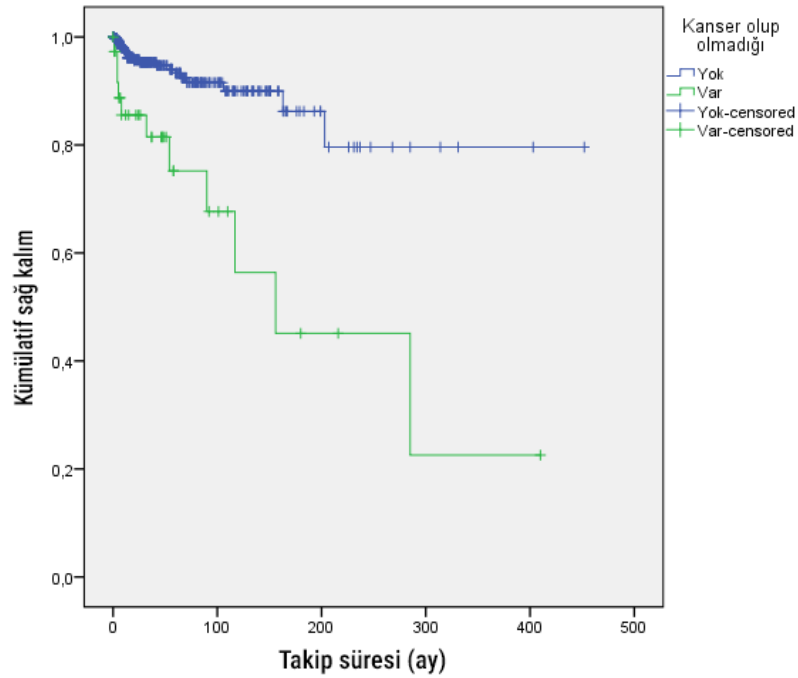
199,7±41,8 ay (%95 GA: 117,7–281,7), ortalanca sağ kalım ise 156 ay (%95 GA: 11,6–300,4) olarak hesaplanmıştır. Buna göre, kanser olan hastalarda sağ kalım belirgin olarak daha kötüdür (log rank testi, $P<0,001$, Şekil 4.22).

Tablo 4.23. Kanser olan ve olmayan hastaların eksitus oranlarının karşılaştırılması.

	Kanser yok N (%)	Kanser var N (%)	Toplam
Eksitus yok	623 (%96)	27 (%4)	650
Eksitus var	23 (%68)	11 (%32)	34
Toplam	646	38	684



Şekil 4.21. Kanser olanlarda ve olmayanlarda eksitus oranı.



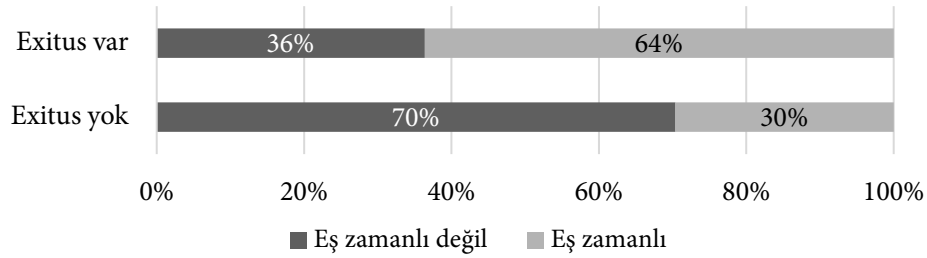
Şekil 4.22. Kanser olan ve olmayan hastaların Kaplan-Meier sağ kalım eğrilerinin karşılaştırılması.
 $P<0,001$

4.5.3. Vaskülit-kanser tanısı zamanlaması

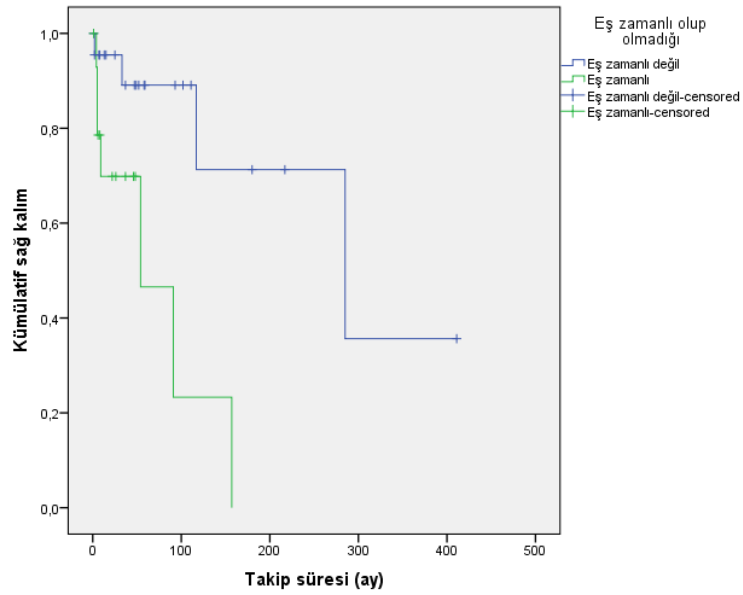
Kanser ve vaskülit tanılarının eş zamanlı olduğu 15 vaka, eş zamanlı tanı almayan 23 vaka ile karşılaştırıldığında; eş zamanlı vaskülit tanısının olduğu vakalarda eksitus oranının daha yüksek olduğu (%64 vs. %36); eş zamanlı tanı alan vakalarda ortalama sağ kalımın 54 ay (%95 GA: <1 ay–125,9 ay), eş zamanlı tanı almayan vakalarda ise ortalama sağ kalımın 285 ay (%95 GA: 39,3–530,7 ay) olduğu görülmüştür (Tablo 4.24, Şekil 4.23). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($P=0,005$, Şekil 4.24).

Tablo 4.24. Eş zamanlı vaskülit ve kanser tanısı alan ve almayanlarda eksitus oranı.

	Eş zamanlı değil N (%)	Eş zamanlı N (%)	Toplam
Eksitus yok	19 (%70)	8 (%30)	27
Eksitus var	4 (%36)	7 (%64)	11
Toplam	23	15	38



Şekil 4.23. Eş zamanlı vaskülit tanısı alan ve almayanlarda eksitus oranı.



Şekil 4.24. Eş zamanlı vaskülit ve kanser tanısı alan ve almayan hastaların Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri.

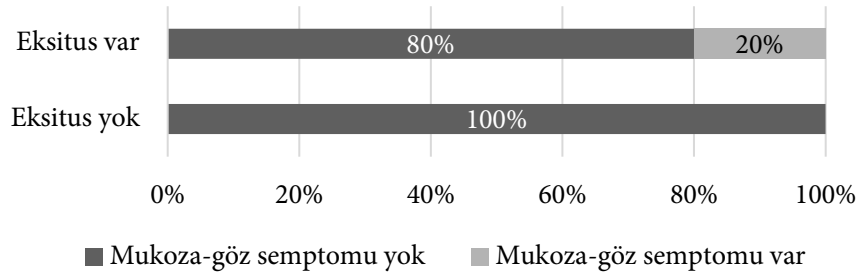
$P=0,005$

4.5.4. Vaskülit semptomları

Mukoza göz semptomu: 35 hasta arasında, hayatta olanların 25 hastanın hiçbirinde mukoza-göz semptomu yokken, eksitus olan 10 hastanın 2'sinde (%20) mukoza-göz semptomu görülmüştür (Şekil 4.25). Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bir derece ulaşmamıştır (Fisher'in kesin testi, $P=0,076$).

Tablo 4.25. Sağ kalım ve mukoza-göz semptomları arasındaki ilişki. Sx: Semptom

	Mukoza-göz Sx yok N (%)	Mukoza-göz Sx var N (%)	Toplam
Eksitus yok	16 (%59)	11 (%41)	27
Eksitus var	1 (%9)	10 (%91)	11
Toplam	17	21	38



Şekil 4.25. Sağ kalım ve mukoza-göz semptomları arasındaki ilişki.

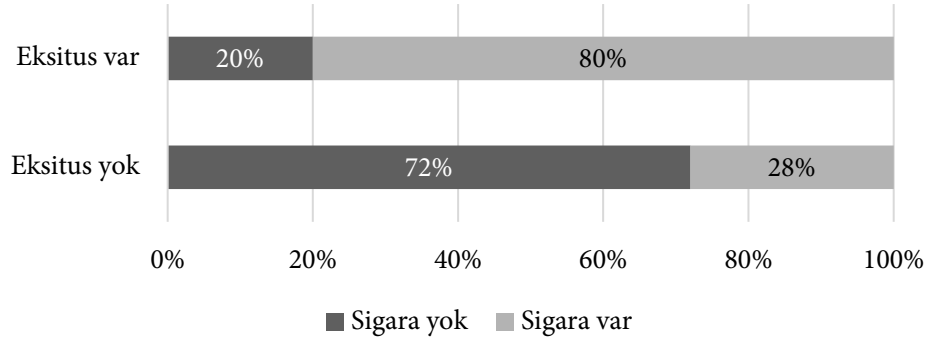
4.5.5. Diğer

Sigara: 35 hasta arasında, hayatta olan 25 hastanın 7'sinde (%28) sigara içme öyküsü varken, eksitus olan 10 hastanın 8'inde (%80) sigara içme öyküsü vardır (Fisher'in kesin testi, $P=0,008$, Tablo 4.26, Şekil 4.26). Sigara içmeyenlerde ortalama sağ kalım $323,2 \pm 47,0$ ay (%95 GA: 231,1–415,3) iken, sigara içenlerde ortalama sağ kalım $88,9 \pm 23,4$ ay (%95 GA: 43,0–134,8), ortanca sağ kalım ise 90 ay (%95 GA: 3,1–176,9) olarak hesaplanmıştır (log rank testi, $P=0,002$, Şekil 4.27)

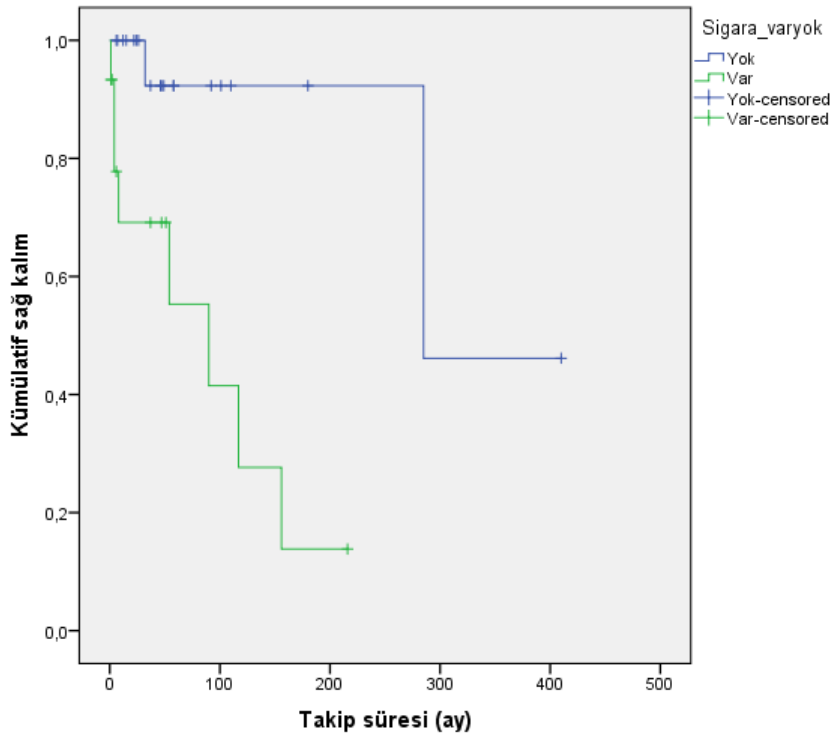
Sigara paket-yıl değeri ve sağ kalım durumu arasında ise bir ilişki görülmemiştir (bağımsız değişkenler t testi, $P=0,162$).

Tablo 4.26. Sağ kalım ve sigara arasındaki ilişki.

	Sigara yok N (%)	Sigara var N (%)	Toplam
Eksitus yok	18 (%72)	7 (%28)	25
Eksitus var	2 (%20)	8 (%80)	10
Toplam	20	15	35



Şekil 4.26. Sağ kalım ve sigara arasındaki ilişki.

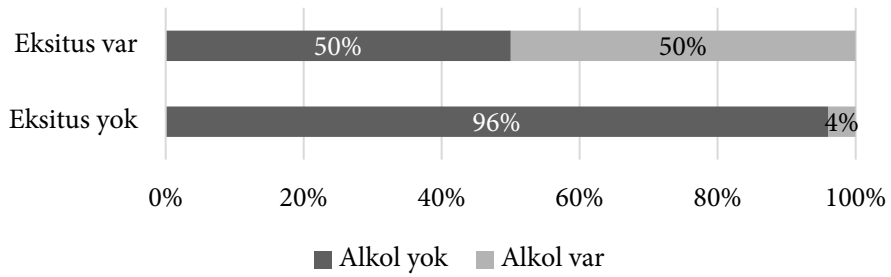
Şekil 4.27. Sigara içenler ve içmeyenlerin Kaplan-Meier sağ kalım eğrilerinin karşılaştırılması. $P=0,002$

Alkol: 35 hasta arasında, hayatta olan 25 hastanın sadece biri (%4) alkol kullanırken, eksitus olan 10 hastanın 5'inin (%50) alkol kullandığı saptanmıştır (Fisher'in kesin testi, $P=0,004$, Tablo 4.27, Şekil 4.28). Alkol kullanmayanlarda ortalama sağ kalım

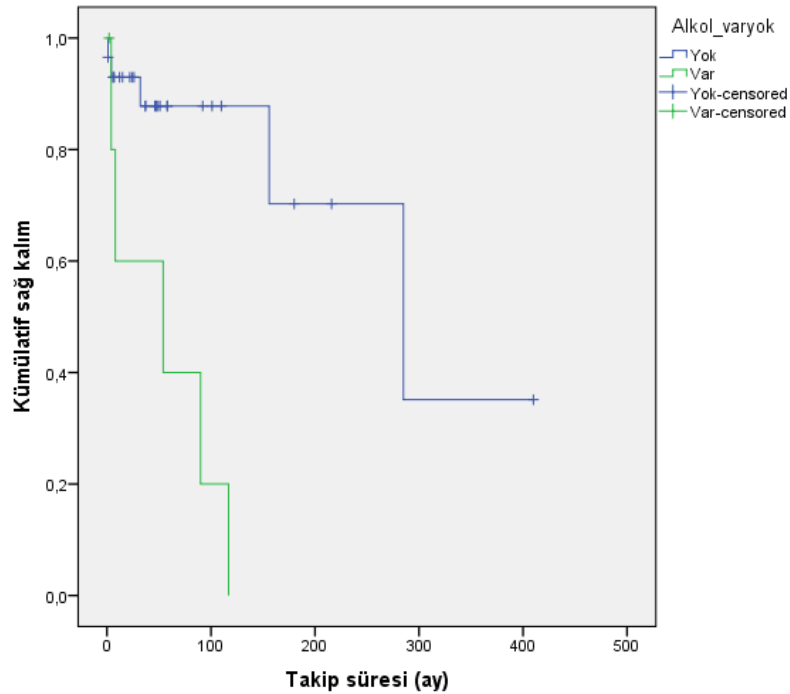
285±96,2 ay (%95 GA: 96,5–473,5 ay) iken, alkol kullananlarda ise ortanca sağ kalım 54,0±50,4 ay (%95 GA: 0–152,8 ay) olarak hesaplanmıştır (log rank testi, $P=0,001$, Şekil 4.29).

Tablo 4.27. Sağ kalım ve alkol arasındaki ilişki.

	Alkol yok N (%)	Alkol var N (%)	Toplam
Eksitus yok	24 (%96)	1 (%4)	25
Eksitus var	5 (%50)	5 (%50)	10
Toplam	29	6	35



Şekil 4.28. Sağ kalım ve alkol arasındaki ilişki.



Şekil 4.29. Alkol kullanan ve kullanmayanlarda Kaplan-Meier sağ kalım eğrilerinin karşılaştırılması.
 $P=0,001$

4.6. Vaskülit hastalarında kanser insidansı

Vaskülit tanıli hastalarda kanser insidansı normal popülasyona oranla 10 kat daha yüksek bulunmuştur (SIR: 10, %95 GA: 7,1–13,6, $P<0,001$). Yaş gruplarına göre beklenen ve gözlenen kanser sıklığı Tablo 4.28’de verilmiştir. Vaskülit tanısının malignite tanısından önce olduğu vakalar ayrıca değerlendirildiğinde; vaskülit tanısının en az 4 ay önce olduğu 24 vaka için kanser sıklığında yine artış olduğu görülmüştür (SIR: 3,2, %95 GA: 1,8–5,5, $P<0,001$; Tablo 4.29)

Vaskülit tanısı ile izlenen ve akciğer kanseri tanısı almış 4 hastanın 3’ünde DHA tanısı olup, sayısal olarak istatistik yapmaya uygun olmamakla birlikte DHA ve akciğer kanseri arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 4.28. Tüm hastalar için beklenen ve gözlenen kanser sayıları.

	Kanser İnsidansı	Hedef toplum kişi sayısı	Beklenen kanser sayısı	Gözlenen kanser sayısı
<20	0,00009	0	0,00	0
20-34	0,00037	124	0,00	6
35-50	0,00155	179	0,30	7
50-64	0,00516	196	1,00	11
65-80	0,01197	161	1,90	12
80+	0,01860	26	0,50	2
Toplam		686	4	38

Tablo 4.29. Vaskülit tanısının kanser tanısından en az 4 ay sonra olan vakalarda beklenen ve gözlenen kanser sayıları.

	Kanser İnsidansı	Hedef toplum kişi sayısı	Beklenen kanser sayısı	Gözlenen kanser sayısı
<20	0,00009	0	0,00	0
20-34	0,00037	124	0,00	4
35-50	0,00155	179	0,30	4
50-64	0,00516	196	1,00	6
65-80	0,01197	161	1,90	9
80+	0,01860	26	0,50	1
Toplam		686	4	24

5. TARTIŞMA

5.1. Sistemik vaskülitlerde artmış kanser sıklığı

5.1.1. Genel

Literatürdeki romatolojik hastalıkların kayıt kütükleri üzerinden yapılan çalışmalar, Bölüm 2.1.1’de bahsedilmiştir. Bu çalışmalar daha çok yayınlanan makaledeki kanser vakalarını tanımlayıcı vasıfta olup, burada Yu ve ark. 2016 (78) ve Bellan ve ark. 2017 (79) çalışmaları hatırlatılacaktır. Her iki çalışma da hasta kayıt kütüğü çalışmalarıdır. Yu vd. 2016’da Tayvan’daki ulusal hasta kayıt kütüğünde, 1997–2012 arası romatolojik hastalık tanısıyla takip edilen hastalar incelenmiş; ayırım yapılmadan “vaskülit” vakalarında kanser insidansının topluma göre yaklaşık 1,5 kat arttığı görülmüştür (SIR: 1,7, %95 GA: 1,2–2,55). Bellan vd. 2017’de ise, İtalya’daki bir üniversite hastanesinin romatoloji kliniği kayıt kütüğünde 2005–2012 arası en az 2 yıl takip edilen 64 vaskülit (23 büyük damar, 3 orta damar, 9 AAV, 29 ANCA ilişkisiz küçük damar: 29) hastasının 12’sinde kanser geliştiği; vaskülit hastalarında kanser gelişim riskinin yaklaşık 3,5 kat arttığı görülmüştür (OR: 3,7, %95 GA: 1,81–7,52).

5.1.1.1. Kanser sıklığı neden arttı?

Bölüm 4.6’da bahsedildiği gibi, kanser insidansında, vaskülitlerde genel olarak 10 kat (SIR: 10,0), malignite tanısı vaskülit tanısından sonra olan vakalarda ise yaklaşık 3 kat (SIR: 3,2) artış vardır. Bunun nedeni, Bölüm 3.1’deki hipotezde bahsedildiği gibi, vaskülitteki kronik inflamasyon olabilir (236–238). Ancak hastanın son vizitlerindeki VDI (ortalama $0,45 \pm 1,0$, ortanca 0) ve AAV için BVAS’ın (ortalama $2,3 \pm 4,0$, ortanca 0) düşük olması, bu hastalarda inflamasyona bağlı hasarın düşük olduğunu göstermektedir; bu da inflamasyon tezinin aleyhine bir bulgudur.

Kanser insidansının artmış olmasının bir başka sebebi, bu hastaların vaskülit tanılarının dan itibaren daha sık takip edilmeleri ve erken evre vakaların daha sık yakalanması

olabilir. Bu çalışmada da, Bölüm 4.2.3.3'te bahsedildiği gibi vakaların üçte ikisinden fazlası (%69) erken evredir.

5.1.2. AAV

AAV ile kanser gelişimi hakkında yapılan çalışmaları, yüksek doz siklofosfamid kullanan hastaların incelendiği klasik dönem ile, güncel siklofosfamid dozlarının kullandığı dönem olarak ayırmak mümkündür. Bu çalışmalardan Bölüm 2.1.3'de detaylı olarak bahsedilmiştir.

Klasik dönem çalışmalarının prototipi olarak, Faurschou vd.'nin 2008'de yayınladıkları makaleden bahsedilecektir (90). Danimarka'da 1973–1999 arası GPA tanısı ile taburcu edilen 293 hastanın 2003'e kadar olan izlemleri değerlendirildiğinde; 50 hastada kanser geliştiği, normal popülasyona göre kanser gelişiminde yaklaşık 2 kat artış olduğu (SIR: 2,1, %95 GA: 1,5–2,7) görülmüştür. Ancak malignite alt tipleri değerlendirildiğinde yalnızca mesane (SIR: 3,6, %95 GA: 1,2–8,3) ve AML'de (SIR: 19,6, %95 GA: 4,0–57) artış olduğu, bu kanser artışının da yüksek doz (kümülatif doz >36 g) ilişkili olup, düşük doz siklofosfamid kullanan veya siklofosfamid kullanmayan hastalarda kanser insidansında artış olmadığı saptanmıştır.

İkinci dönem yapılan çalışmaların önemli bir örneği, Heijl vd.'nin 2011'de yayınladıkları çalışmadır (92). Bu çalışmada, EUVAS kapmasında 1995–2002 arası yapılan 4 klinik çalışmadaki 535 AAV hastası değerlendirilmiştir. 46 hastada toplam 50 kanser gelişmiş; buna göre normal popülasyona göre yaklaşık 1,5 katlık bir artış olduğu saptanmıştır (SIR: 1,58, %95 GA: 1,17–2,08). Ancak bu artışın melanom dışı deri kanserlerinden kaynaklandığı (SIR: 2,8, %95 GA: 1,6–4,6); mesane kanser, lösemi ve lenfoma sıklığında artış olmadığı görülmüştür.

Melanom dışı mesane kanserlerinde artış, (a) non-melanom deri kanserlerinin toplumdaki gerçek sıklığının daha fazla olmasından (*gözlemsel yan tutma* (239)) ve (b) AAV'de kullanılan immünsüpresif tedaviden kaynaklanıyor olabilir. Nitekim böbrek

nakli yapılan AAV hastalarının incelendiği ve Sriskandarajah vd.'nin 2017'de yayınladıkları çalışmada (99), yoğun immünsüpresif tedavinin kullandığı hastalarda benzer şekilde non-melanom deri kanseri ile post-transplant kanserlerinin gelişim sıklığında artış görülmüştür.

Bizim çalışmamızda ise, 11 AAV vakasında, grup olarak kanser sıklığında bir artış saptanmamıştır. Alt grup analizinde ise, böbreğe sınırlı 4 AAV vakasının 2'sinde meme kanseri geliştiği görülmüştür. Vaka sayısının az olmasından ötürü, kanser sıklığındaki artışın istatistiksel olarak değerlendirilmesi kısıtlı olsa da, toplumdaki genel kanser sıklığından yaklaşık 20 kat daha fazla kanser görüldüğü hesaplanmıştır (SIR: 20,5, %95 GA: 10,8–35,6).

5.1.3. DHA

Literatürde DHA'da kanser riskinin artışı hakkında çelişkili çalışmalar olup; bu çalışmalardan Bölüm 2.1.2'de bahsedilmişti. İsveç DHA kayıt kütüğü verilerini 2002'de yayınlayan Myklebust vd. (82), Birleşik Krallık hasta kayıt kütüğü verilerini 2017'de yayınlayan Li vd. (84) ve Fransız *Büyük Damar Çalışma Grubu* verilerini 2019'da yayınlayan Deshayes vd. (85), DHA'da kanser insidansının artmadığı bildirmiştir.

Ancak literatürde DHA'da kanser insidansının arttığını gösteren çalışmalar da vardır. Ješe vd.'nin 2018'de yayınladıkları bir çalışmada (86), Slovenya'daki bir üniversite hastanesi romatoloji kliniğinde 2011–2015 arasında yeni tanı almış 107 DHA hastasının 13'ünde malignite geliştiği saptanmıştır. Bu 13 hastanın 7'sinde vaskülit ve malignite bir yıl içinde saptanmıştır. Malignite tanısını vaskülit tanısından sonra alan 7 hasta üzerinden yapılan hesaplamada, malignite riskinin yaklaşık 3,5 kat arttığı görülmüştür (IR: %4,6 vs. %1,5; %95 GA: 2,0–9,3, $P<0,001$).

Bizim çalışmamızda, kanser gelişen 38 vaskülit hastanın 8'inde (%21) DHA vardır. Bu 8 DHA vakasının 3'ünde KHDAK gelişmiş olup, 4 KHDAK vakasının 3'ü bu vakadır. DHA'da görülen diğer kanser vakaları: 2 kolon kanseri, 1 mesane kanseri, 1 prostat

kanseri ve 1 RCC'dir. Ješe vd. 2018 çalışmasında ise, DHA'da en sık görülen kanser mesane kanseri olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki 66 DHA hastasında görülen 8 kanser vakası üzerinden hesaplanan insidans oranı ise, toplumdaki beklenen kanser sıklığından yaklaşık 33 kat daha fazladır; ancak bu grubun analizinde yalnızca 8 hasta kullandığı unutulmamalıdır (SIR: 33,4, %95 GA: 15,5–63,3, $P < 0,001$).

5.2. Vaskülit-kanser zamanlaması

5.2.1. Cinsiyet ve sigara kullanımı

Bölüm 4.3'te bahsedildiği üzere, eş zamanlı kanser tanısı alan vakaların %87'si erkekken, eş zamanlı tanı almayan vakalarda kadın/erkek oranı yaklaşık 3/2'dir. Bu veri literatürde daha önce bildirilmemiş bir bulgudur. Eş zamanlı tanı alan grupta vaskülit veya kanser tanısı açısından diğer gruplarla arasında bir fark görülmemiştir. Bu sebeple cinsiyet oranındaki bu farkın kansere veya vaskülit tanısına bağlı olduğu düşünülmektedir. Yine sigara içme oranı, eş zamanlı tanı alan hastalarda belirgin olarak daha yüksektir (%77 vs. %33 ["sonra"] ve %17 ["önce"]); bunun aynı grupta erkeklerin yüksek oranda olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

5.2.2. Genel semptomlar

Vaskülit tanısı malignite tanısını en az 1 yıl sonra alan grupta, genel semptomlar hastaların tamamında görülmüşken, bu oran eş zamanlı grupta %50'ye, vaskülit tanısının kanser tanısından en az 1 yıl önce olduğu grupta ise %17'ye düşmektedir. Bunun vaskülit tanısının malignite tanısından en az 1 yıl sonra olduğu grupta, malignite tanısının ko-insidental olup, vaskülit semptomlarının kanser olmayan vaskülit popülasyonuna benzer şekilde ortaya çıkmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Zira bu semptom farkını açıklayacak, tanı veya takipte başka bir farklılık görülmemiştir.

5.2.3. Kemoterapi

Kemoterapi verilme oranı, vaskülit tanısının malignite tanısından en az 1 yıl önce olan grupta %67 iken, eş zamanlı tanı alan grupta %29, vaskülit tanısının malignite tanısından en az 1 yıl sonra olduğu grupta ise %11 olarak saptanmıştır. Bu farkın, vaskülit tanısının eş zamanlı ve sonra olduğu gruplarda daha erken evrede yakalanması sebebiyle kemoterapi gerekmeden cerrahi tedavi ile kür sağlanmış olduğu düşünülmele birlikte, istatistiksel analizde bunu destekleyecek bir bulgu elde edilmemiştir. Ancak bu çalışmadaki vaka sayısının, böyle bir farkı göstermek için yeterli olmadığı unutulmalıdır.

5.2.4. Aspirin kullanımı

Vaskülit tanısını tanısını malignite tanısından en az 1 yıl önce alan hiçbir hastanın aspirin kullanmadığı görülmüştür; diğer gruplarda ise hastaların yaklaşık yarısının aspirin kullandığı görülmektedir. Literatürde daha önce bildirilmemiş bu bulguyu açıklayabilecek başka bir faktör saptanmamıştır.

5.2.5. Sağ kalım

Kanser ve vaskülit tanısının eş zamanlı olduğu vakalarda daha fazla eksitus görüldüğü (%64 vs. %36) ve bu hastaların sağ kalımının daha kötü olduğundan (ortanca sağ kalım: 54 ay vs. 285 ay), Bölüm 4.5.3'te bahsedilmiştir. Yukarıda bahsedildiği üzere, bu farkı açıklayabilecek faktörlerden biri, bu hastalarda sigara içme oranının daha yüksek olmasıdır. Bu farkın açıklanabilmesi için tasarlanan birçok değişkenli analiz modeli, alt gruplardaki vakaların sayısının az olmasından dolayı uygulanamamıştır. Bu çalışmadan elde edilen bilgiler üzerine, gelecekteki vakaların da takibinin eklenmesiyle böyle bir analizin ileride yapılabileceği düşünülmüştür.

5.3. Malignite tanısına ilişkin özellikler

5.3.1. Vaskülit-kanser tanıları arasındaki ilişki

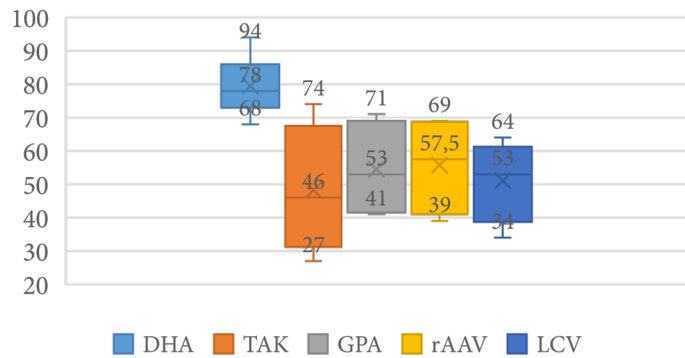
Bölüm 4.4.'te kanser tanısına ilişkin özellikler verilmiştir. Burada 4 KHDAK vakasının 3'ünde DHA olduğu, 5 kolon ca. vakasının 2'sinde yine DHA olduğu; 3 meme kanser vakasının ikisinde böbreğe sınırlı AAV görüldüğü, 3 tiroid kanseri vakasının 2'sinde ise TAK saptandığından bahsedilmiştir. Bu fark, vakalar arasındaki diğer faktörlerden (yaş ve cinsiyet) kaynaklanıyor olabilir. Aşağıda bu faktörlerden bahsedilmiştir:

Yaş: Kanser olan vakaların, kanser olmayanlara göre daha yaşlı olduklarından Bölüm 4.2.'de bahsedilmiştir: Kanser olan vakaların ortalama yaşı yaklaşık 55 yıl olup, kanser olmayan ve genel grubun ortalama yaşı olan 46'dan anlamlı derecede daha yüksektir ($P=0,001$). Ancak kanser olan grupta, spesifik vaskülit tanılarının karşılaştırılması için yeterli vaka sayısı yoktur. Bununla birlikte, DHA'daki ortalama yaş değerinin (78 yıl) ortalamadan daha yüksek, TAK'daki ortalama yaş değerinin (46 yıl) ise ortalamadan düşük olduğu görülmüştür (Tablo 5.1, Şekil 5.1).

Tablo 5.1. Kanseri olan hastalarda, en sık görülen beş vaskülit tanısının yaşlarının karşılaştırılması..

Tanı	Ortanca (yıl)	Std. Hata	%95 GA	En düşük	En yüksek
DHA	78,0	3,1	72,3 86,7	68	94
TAK	46,0	9,7	17,3 79,2	27	74
GPA	53,0	7,4	30,9 78,1	41	71
rAAV	57,5	7,5	31,8 79,8	39	69
LCV	53,0	6,2	31,2 70,8	34	64

rAAV: Böbreğe sınırlı AAV, LCV: Deriye sınırlı lökositoklastik vaskülit



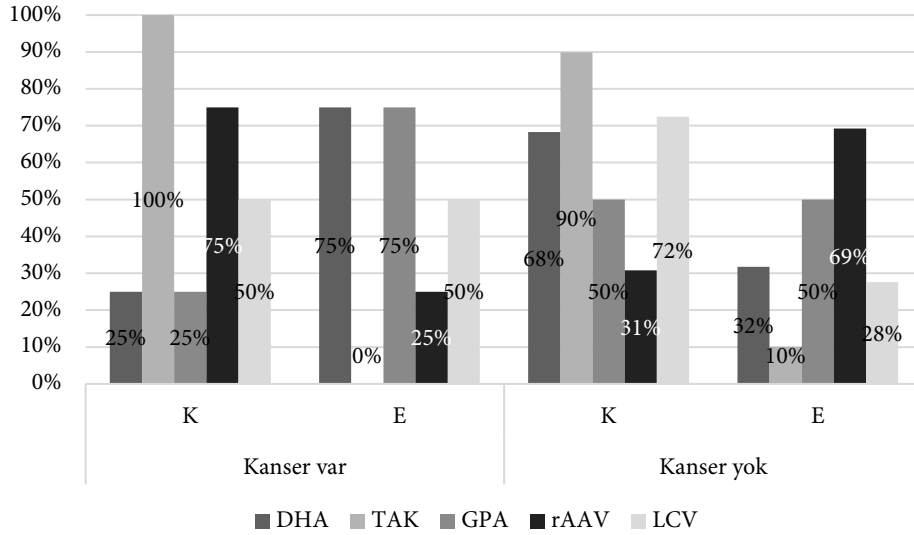
Şekil 5.1. Kanseri olan hastalarda, en sık görülen beş vaskülit tanısının yaşlarının karşılaştırılması.

Cinsiyet: Kanseri olan vakalarda erkeklerin oran olarak daha fazla olmakla birlikte (%55 vs. %41), bunun istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadığından Bölüm 4.2.1.'de bahsedilmiştir. Yaşla ilgili kısıtlılığa benzer şekilde, kanseri olan olgulardaki vaka sayısına bağlı olarak, istatistiksel olarak anlamlı bir karşılaştırılma yapılması mümkün değildir. Bununla birlikte, kanseri olan hastalar için (a) DHA'da erkek oranının, (b) rAAV'de kadın oranının daha yüksek olduğu söylenebilir (Tablo 5.2, Şekil 5.2).

Tablo 5.2. Kanseri olan hastalarda, en sık görülen beş vaskülit tanısının cinsiyet oranlarının karşılaştırılması.

	Kanser var						Kanser yok					
	Kadın		Erkek		Toplam		Kadın		Erkek		Toplam	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
DHA	2	25%	6	75%	8	33%	43	68%	20	32%	63	19%
TAK	4	100%	0	0%	4	17%	107	90%	12	10%	119	35%
GPA	1	25%	3	75%	4	17%	43	50%	43	50%	86	25%
rAAV	3	75%	1	25%	4	17%	4	31%	9	69%	13	4%
LCV	2	50%	2	50%	4	17%	42	72%	16	28%	58	17%
Toplam	12	50%	12	50%	24	100%	239	71%	100	29%	339	100%

rAAV: Böbreğe sınırlı AAV, LCV: Deriye sınırlı lökositoklastik vaskülit



Şekil 5.2. Kanseri olan hastalarda, en sık görülen beş vaskülit tanısının cinsiyet oranlarının karşılaştırılması.

**

Sonuç olarak, vaka sayısından dolayı, vaskülit-kanser tanıları arasındaki ilişkiye diğer faktörlerin (yaş, cinsiyet, sigara içimi gibi) etkisinin değerlendirilmesi mümkün olmamıştır. Literatürdeki çalışmalarda kanser vakaları sayısı benzer şekilde kısıtlı olduğu için, alt tip analiziyle spesifik kanser ve vaskülit tanıları arasında bir ilişki gösteren çalışma da mevcut değildir.

5.3.2. Kanser alt tiplerine ilişkin artmış kanser sıklığı

Spesifik kanser tanılarının genel grup içinde az olmasından dolayı, bu açıdan spesifik kanser alt tiplerindeki sıklığa dair istatistiksel bir ilişkinin gösterilmesinin güvenilir olmayacağı düşünülmüştür. Bununla birlikte, bu çalışmada en sık görülen kolon, KHDAK, mesane, meme, prostat ve tiroid kanserlerinin tamamında, topluma kıyasla insidansın arttığı hesaplanmıştır. Ancak bu artışın istatistiksel olarak gösterilmekle birlikte, klinik açıdan güvenilirliği açısından yukarıda bahsedilen kısıtlılığın mutlaka göz önünde tutulması gerekir. Gelecekteki çalışmalara ışık tutması amacıyla, hesaplanan insidans oranları aşağıda verilmiştir:

Tablo 5.3. Spesifik kanser tanılarına ilişkin hesaplanan insidans değerleri.

Kanser tipi	Std. İns. (100 bin'de)	Grup popülasyon	Grup beklenen	Grup gözlenen	SIR	95 GA	P	
Kolon	20,5	625	0,128125	5	39,0	14,3	86,5	<0,001
KHDAK	63,1	625	0,394375	4	10,1	3,2	24,5	<0,001
Mesane	20,4	625	0,1275	4	31,4	10,0	75,7	<0,001
Meme	78,7	625	0,491875	3	6,1	1,6	16,6	0,015
Prostat	65,1	625	0,406875	3	7,4	1,9	20,1	0,009
Tiroid	23,1	625	0,144375	3	20,8	5,3	56,6	<0,001

5.4. Sağ kalıma ilişkin özellikler

5.4.1. Kanser olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

Bölüm 4.5'te bahsedildiği gibi, takip süresi bilgisi olan hastalar arasında, kanser hastalarının sağ kalımı, kanser olmayanlara göre belirgin olarak daha kötüdür (200 vs. 384 ay). Bu sonuç, hem vaskülitler için, hem de vaskülit dışı kanser hastaları için beklenen bir durum olup; kanserin mevcudiyeti prognoz açısından bağımsız bir risk faktörüdür.

5.4.2. Demografik özellikler

Kanser olan hastalarda eksitus olanların daha yaşlı ($69,5 \pm 13,7$ yıl vs. $56,4 \pm 17,3$ yıl) oldukları, yine kanser olan hastalarda –kanser olmayanlardan farklı olarak– eksitus olanların daha büyük oranda erkek olduğu (%91 vs. %41) ve erkeklerin sağ kalımının daha kötü olduğundan ($107,5 \pm 31,5$ ay vs. $383 \pm 26,0$ ay) bahsedilmiştir. Yaşla birlikte daha fazla ölümün olması beklenen bir durumdur. Erkeklerde ise sağ kalımın daha kötü olması öncelikle bu hastaların daha yaşlı olmasından kaynaklandığı ($66,4 \pm 15,0$ yıl vs. $53,8 \pm 17,6$ yıl, bağımsız değişkenler t testi, $P=0,022$) düşünülmüştür.

5.4.3. Sigara ve alkol kullanımı

Bölüm 4.5.5'te, sigara içen hastaların daha fazlasının öldüğü (%80 vs. %28) ve sağ kalımlarının daha kötü olduğundan ($88,9 \pm 23,4$ ay vs. $323,2 \pm 47,0$ ay) bahsedilmiştir. Benzer şekilde, Alkol kullanan hastalarında daha fazlasının öldüğü (%50 vs. %4) ve sağ kalımlarının daha kötü olduğundan ($54,0 \pm 50,4$ ay vs. $285 \pm 96,2$ ay) bahsedilmiştir. Sigara ve alkol kullanımının sağ kalımı etkileyen faktörler olduğu, ister vaskülitli olan ister olmayan olsun, kötü prognozla ilişkili bir faktör olduğu bilinmektedir. Sonuç olarak, bu çalışmada sigara ve alkolün rolü beklendiği gibi kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.

5.4.4. Eş zamanlı vs. eş zamanlı tanı almayan hastalar

Lütfen Bölüm 5.2.5'e müracaat ediniz.

5.5. Çalışmanın zayıf yönleri

Bu bölümde çalışma hakkındaki başlıca üç kısıtlamadan bahsedilecektir. Çalışmanın başlıca kısıtlılığı, bazı vaskülit tipleri ile kanser alt tiplerine ait az sayıda vaka olmasıdır. Bu sebeple, kanser ve vaskülitte ait alt grup analizinin ve kanser alt tiplerine ait insidans hesaplamasının istatistiksel olarak sağlıklı bir şekilde yapılması mümkün olmamıştır. Bunun başlıca sebebi, nadir hastalıklar olan vaskülitlerde beklenen sayıda vakanın görülmesi için gerekli takip süresinin çok uzun olmasıdır. Gelecekte bu çalışmanın devam

ettirilmesi halinde, yukarıda bahsedilen analizlerin de yapılabileceği sayıda vaka elde edilmesinin mümkün olduğu düşünülmektedir.

Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı, çalışmanın öncelikle dosya taramasına dayanmasıdır. Bu sebeple bazı hastaların verilerine ulaşılması mümkün olmamıştır. Gelecekte yapılacak bir çalışmada, hastaların bu çalışmada uygulanan metodoloji ile sorgulanarak prospektif olarak takip edilmesi halinde, daha sağlıklı analiz yapılabilmesi için gerekli verilerin elde edilmesi mümkündür.

Bu çalışmadaki bir başka kısıtlılık, veritabanına dahil edilen vaskülit hastalarının niteliği ile ilgidir. Hayatı tehdit etmeyen paraneoplastik vaskülit vakalarının (örneğin deriyeye sınırlı vaskülit gibi), vaskülit merkezi veritabanına bildirilmemiş olması mümkündür. Nitekim literatürde de bu tür çalışmaların vaka bildirim düzeyinde kalmasının sebeplerinden biri de budur. Medikal onkolog, dermatolog ve cerrah gibi farklı branştaki hekimlerin paraneoplastik vaskülitler hakkında farkındalığının artırılması ve ortak çalışmaların yapılması halinde, bu kısıtlılığın önüne geçilebileceği düşünülmektedir. Bu tez yazarı, gelecekte birlikte çalışma bilincine sahip farklı branş hekimleriyle ortaklaşa çalışmayı ümit etmektedir.

5.6. IgG4 ilişkili hastalık (IgG4-RD)

Her ne kadar çalışmanın primer hedefi olmamakla birlikte, vaskülit vakalarının değerlendirilmesi sırasında IgG4 ilişkili hastalıkla birlikte görülen kanser vakalarına da rastlanılmıştır. Burada iki vakadan bahsedilecektir: İlk vaka, 65 yaşında bir erkek olup, 2011'de inflamatuvar orbitopati ve koroner arter anevrizması değerlendirmesi sırasında IgG4-RD tanısı almış, pulse steroid ile toplam 20 kür CYC tedavisi almıştır. Hastalığı remisyonda izlenirken, 2015'te sol kulak kepçesinde 2 ayda büyüyen eritemli, ortasında yaygın keratotik tıkaç olan plak görülmüş, bu plaktan yapılan punch biyopsi sonucu SCC tanısı almıştır. Hastanın sonraki takibi hakkında bilgi yoktur.

İkinci vaka ise 68 yaşında bir kadın olup, 2014'te karında şişlik ile başvurması sonrası sağ iliyak konglomere yumuşak doku kitlesi saptanmış, bu doku kitlesinin ekseyonel biyopsisi sonucu SCC saptanmış ancak primeri belirlenememiştir. Jinekolojik kökenli olduğu düşünülen kanser için 2014'te pelvik radyoterapi ve 8 kür karboplatin, 2015'te 6 kür paklitaksel-karboplatin, 2016 ve 2017'de 6 kür paklitaksel-karboplatin-bevasizumab, en son 2018'de 3 kür tek ajan karboplatin verilmiş, ancak hastalığı progrese olmuştur. Aralık 2018'de şiddetli karın ağrısı sonucu ince bağırsak rezeksiyonu gereksinimi olmuş, Şubat 2019'daki abdominal görüntülemesinde retroperitoneal fibrozis ile, PET'te patolojik tutulum gösteren pelvik LAP'lar saptanmıştır. Radyolojik bulguların hastanın rekürrensi ile uyumlu olmaması üzerine, hastaya IgG4-RD ile ilişkili retroperitoneal fibrozis tanısı konarak, en son Mayıs 2019'da 5'inci kür olmak üzere IV CYC başlanmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Vaskülitler nadir hastalıklar olup, literatürde bu hastalarla ilgili kanser gelişimi ile ilgili, bazıları çelişkili, çoğunlukla da vaka sunumu düzeyinde çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışma, “vaskülit” tanılarının birlikte değerlendirildiği literatürde bulabildiğimiz en geniş çalışmalardan biri olup, literatürde daha önce bildirilmemiş bazı verilere ulaşmıştır. Gelecekteki çalışmalar için de yol gösterebilecek ana sonuçlar şunlardır:

- 1) Çalışmamızda 18 yaşından büyük, Behçet harici 684 vaskülit hastasında, 38 hastada (%5,6) kanser geliştiği görülmüştür. Hastaların ortalama vaskülit tanı yaşı 46 yıl, ortanca takip süresi 29 ay olarak saptanmıştır. 684 vaskülit hastanın 34’ü (%5) takip sırasında eksitus olup, bu 34 hastanın 11’inde kanser olduğu tespit edilmiştir.
- 2) Genel popülasyona kıyasla, tüm vakalar için kanser gelişim sıklığı 10 kat, malignitenin vaskülit tanısından sonra geliştiği vakalar için ise kanser gelişim sıklığı yaklaşık 3 kat artmıştır. Bu artışın inflamasyona bağlı olabileceği gibi, son vizit VDI ve BVAS skorlarının düşük olması bu hipotezin aleyhinedir. Kanser gelişimi için klasik risk faktörleriyle, bu hastaların daha yakın takip edilmesine bağlı gözlemsel yan tutuma da rol oynuyor olabilir.
- 3) Vaskülit ile kanser tanısının zamanlaması önemlidir. 38 vakanın 12’sinde (%32) vaskülit tanısı kanser tanısından en az 1 yıl önce, 10’unda (%27) en az 1 yıl sonra, 15’inde ise (%41) vaskülit ve kanser tanıları 1 yıl içinde eş zamanlı konulmuştur. Eş zamanlı kanser ve vaskülit tanısı alan hastaların klinik özellikleri daha farklıdır: Eş zamanlı tanı alanlarda erkek oranı daha fazladır, daha çok hasta sigara içmektedir ve bu hastaların sağ kalımı daha kötüdür.
- 4) Vaskülit alt tipleri ile bazı kanser türleri arasında (DHA-KHDAK ve AAV-meme ca. gibi), ilerideki çalışmalar için başlangıç noktası teşkil edebilecek, muhtemel bir ilişkiyi düşündürecek bulgulara ulaşılmıştır.

*
**

Bu tez çalışmasını bitirirken, özellikle gelecekte çalışmalar için, bazı önerilerde bulunulacaktır:

- 1) Çalışmanın zayıf yönlerinde de bahsedildiği gibi, spesifik kanser ve vaskülit tanıları için yeterli sayıda hasta hasta toplanabilmesi amacıyla hasta takibine devam edilebilir.
- 2) Yine çalışmanın zayıf yönlerinde bahsedildiği gibi, diğer bölümlerle irtibat halinde olunarak, bu bölümlerden gelebilecek özellikle paraneoplastik vaskülit vakaları değerlendirilebilir.
- 3) Çalışmanın sonuçlarında da bahsedildiği gibi, kanser insidansının artışı farklı nedenlerden kaynaklanıyor olabilir. Kronik inflamasyonun rolünün değerlendirilmesi amacıyla, SLE gibi otoimmün hastalıklarda kanser gelişimi ile birlikte değerlendirilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Watts RA, Ntatsaki E. Classification and epidemiology of vasculitis. In: Rheumatology. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. p. 1339–48.
2. Miller DV. Cardiovascular System. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 1916–45.
3. Watts RA, Scott DGI. Epidemiology of vasculitis. In: Oxford Textbook of Vasculitis. 3rd ed. Oxford, England: Oxford University Press; 2014. p. 7–25.
4. Watts RA, Scott DGI, Mukhtyar C. Vasculitis in Clinical Practice. 2nd ed. London, England: Springer; 2015. 220 p.
5. Kobayashi S, Fujimoto S. Epidemiology of vasculitides: differences between Japan, Europe and North America. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(5):611–4.
6. Karadağ Ö. Poliarteritis nodoza (PAN): Tek bir hastalık mı? *RAED Derg*. 2017;9(1):5.
7. Zeek PM. Periarthritis Nodosa: A Critical Review. *Am J Clin Pathol*. 1952 Aug 1;22(8):777–90.
8. Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Summary. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1135–6.
9. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994 Feb;37(2):187–92.
10. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):1–11.
11. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb;66(2):222–7.
12. Abdulkader R, Lane SE, Scott DGI, Watts RA. Classification of vasculitis: EMA classification using CHCC 2012 definitions. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1888.
13. Boes CJ. Bayard Horton's clinicopathological description of giant cell (temporal) arteritis. *Cephalalgia Int J Headache*. 2007 Jan;27(1):68–75.
14. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1122–8.
15. Smeeth L, Cook C, Hall AJ. Incidence of diagnosed polymyalgia rheumatica and temporal arteritis in the United Kingdom, 1990-2001. *Ann Rheum Dis*. 2006 Aug;65(8):1093–8.

16. Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon WM, Hunder GG. The incidence of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota: apparent fluctuations in a cyclic pattern. *Ann Intern Med.* 1995 Aug 1;123(3):192–4.
17. Pamuk ON, Dönmez S, Karahan B, Pamuk GE, Cakir N. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in northwestern Turkey: Clinical features and epidemiological data. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Oct;27(5):830–3.
18. Carmona FD, Mackie SL, Martín J-E, Taylor JC, Vaglio A, Eyre S, et al. A large-scale genetic analysis reveals a strong contribution of the HLA class II region to giant cell arteritis susceptibility. *Am J Hum Genet.* 2015 Apr 2;96(4):565–80.
19. Mackie SL, Taylor JC, Haroon-Rashid L, Martin S, Dasgupta B, Gough A, et al. Association of HLA-DRB1 amino acid residues with giant cell arteritis: genetic association study, meta-analysis and geo-epidemiological investigation. *Arthritis Res Ther.* 2015 Jul 30;17:195.
20. Terrades-Garcia N, Cid MC. Pathogenesis of giant-cell arteritis: how targeted therapies are influencing our understanding of the mechanisms involved. *Rheumatology.* 2018 Feb 1;57(suppl_2):ii51–62.
21. Buttgereit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis A Systematic Review. *Jama-J Am Med Assoc.* 2016 Jun 14;315(22):2442–58.
22. Gonzalez-Gay MA, Barros S, Lopez-Diaz MJ, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Llorca J. Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine (Baltimore).* 2005 Sep;84(5):269–76.
23. Parikh M, Miller NR, Lee AG, Savino PJ, Vacarezza MN, Cornblath W, et al. Prevalence of a normal C-reactive protein with an elevated erythrocyte sedimentation rate in biopsy-proven giant cell arteritis. *Ophthalmology.* 2006 Oct;113(10):1842–5.
24. Duftner C, Dejaco C, Sepriano A, Falzon L, Schmidt WA, Ramiro S. Imaging in diagnosis, outcome prediction and monitoring of large vessel vasculitis: a systematic literature review and meta-analysis informing the EULAR recommendations. *RMD Open.* 2018;4(1):e000612.
25. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Mar;68(3):318–23.
26. Terao C. History of Takayasu arteritis and Dr. Mikito Takayasu. *Int J Rheum Dis.* 2014 Nov;17(8):931–5.
27. Langford CA. Takayasu arteritis. In: *Rheumatology.* 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. p. 1378–83.
28. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1129–34.
29. Onen F, Akkoc N. Epidemiology of Takayasu arteritis. *Presse Médicale.* 2017 Jul 1;46(7, Part 2):e197–203.

30. Hall S, Barr W, Lie JT, Stanson AW, Kazmier FJ, Hunder GG. Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients. *Medicine (Baltimore)*. 1985 Mar;64(2):89–99.
31. Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, Scott D, Macgregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatol Oxf Engl*. 2009 Aug;48(8):1008–11.
32. Watanabe Y, Miyata T, Tanemoto K. Current Clinical Features of New Patients With Takayasu Arteritis Observed From Cross-Country Research in Japan: Age and Sex Specificity. *Circulation*. 2015 Nov 3;132(18):1701–9.
33. Birlik M, Kücükayvas Y, Aksu K, Solmaz D, Can G, Taylan A, et al. Epidemiology of Takayasu's arteritis in Turkey. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Jun;34(3 Suppl 97):S33–39.
34. Saritas F, Donmez S, Direskeneli H, Pamuk ON. The epidemiology of Takayasu arteritis: a hospital-based study from northwestern part of Turkey. *Rheumatol Int*. 2016 Jul 1;36(7):911–6.
35. Terao C, Yoshifuji H, Kimura A, Matsumura T, Ohmura K, Takahashi M, et al. Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population. *Am J Hum Genet*. 2013 Aug 8;93(2):289–97.
36. Sahin Z, Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, Akar S, Onen F, et al. Takayasu's arteritis is associated with HLA-B*52, but not with HLA-B*51, in Turkey. *Arthritis Res Ther*. 2012 Feb 6;14(1):R27.
37. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2018 May 1;77(5):636–43.
38. Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1088–93.
39. De Virgilio A, Greco A, Magliulo G, Gallo A, Ruoppolo G, Conte M, et al. Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. *Autoimmun Rev*. 2016 Jun;15(6):564–70.
40. Forbess L. Polyarteritis nodosa and Cogan syndrome. In: *Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. p. 1358–67.
41. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, Hoffman GS, Jayne DRW, Jennette JC, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 2011 Apr;63(4):863–4.
42. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1101–7.
43. Luqmani RA. Antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. In: *Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. p. 1368–77.
44. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Aug;10(8):463–73.

45. Choi HK, Liu S, Merkel PA, Colditz GA, Niles JL. Diagnostic performance of antineutrophil cytoplasmic antibody tests for idiopathic vasculitides: metaanalysis with a focus on antityeloperoxidase antibodies. *J Rheumatol*. 2001 Jul;28(7):1584–90.
46. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep;75(9):1583–94.
47. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol*. 1951 Apr;27(2):277–301.
48. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1094–100.
49. Wiczorek S, Hellmich B, Arning L, Moosig F, Lamprecht P, Gross WL, et al. Functionally relevant variations of the interleukin-10 gene associated with antineutrophil cytoplasmic antibody-negative Churg-Strauss syndrome, but not with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun;58(6):1839–48.
50. Davson J, Ball J, Platt R. The kidney in periarteritis nodosa. *Q J Med*. 1948 Jul;17(67):175–202.
51. Lane SE, Watts RA, Shepstone L, Scott DGI. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2005 Feb;98(2):97–111.
52. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1114–21.
53. Özen S, Bilginer Y. IgA vasculitis (Henoch-Schoenlein purpura). In: *Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. p. 1406–11.
54. Watts RA, Jolliffe VA, Grattan CE, Elliott J, Lockwood M, Scott DG. Cutaneous vasculitis in a defined population--clinical and epidemiological associations. *J Rheumatol*. 1998 May;25(5):920–4.
55. Batu ED, Sarı A, Erden A, Sönmez HE, Armağan B, Kalyoncu U, et al. Comparing immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) in children and adults: a single-centre study from Turkey. *Scand J Rheumatol*. 2018 Nov 2;47(6):481–6.
56. Hetland L, Susrud K, Lindahl K, Bygum A. Henoch-Schönlein Purpura: A Literature Review. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(10):1160–6.
57. Soylemezoglu O, Ozkaya O, Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, Peru H, et al. Henoch-Schönlein Nephritis: A Nationwide Study. *Nephron Clin Pract*. 2009;112(3):c199–204.
58. Vita SD, Gandolfo S, Quartuccio L. Cryoglobulinemia. In: *Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. p. 1422–7.
59. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *The Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):348–60.

60. Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018 Aug;69(2):461–511.
61. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Mazzaro C, Scaini P, Lenzi M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012 Mar;64(3):843–53.
62. Sneller MC, Hu Z, Langford CA. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012 Mar;64(3):835–42.
63. Callen JP, Requena L. Cutaneous vasculitis and panniculitis. In: *Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. p. 1412–21.
64. Mikdashi JA. Primary angiitis of the central nervous system. In: *Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. p. 1428–35.
65. Ntatsaki E, Mooney J, Scott DGI, Watts RA. Systemic rheumatoid vasculitis in the era of modern immunosuppressive therapy. *Rheumatol Oxf Engl*. 2014 Jan;53(1):145–52.
66. Watts RA, Scott DGI, editors. *Secondary Vasculitis*. In: *Vasculitis in Clinical Practice*. London, England: Springer; 2015. p. 155–66.
67. Guillevin L, Mahr A, Callard P, Godmer P, Pagnoux C, Leray E, et al. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Sep;84(5):313–22.
68. Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L. Vasculitides secondary to infections. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Apr;24(2 Suppl 41):S71–81.
69. Tatsis E, Reinhold-Keller E, Steindorf K, Feller AC, Gross WL. Wegener's granulomatosis associated with renal cell carcinoma. *Arthritis Rheum*. 1999 Apr;42(4):751–6.
70. Stone JH, Holbrook JT, Marriott MA, Tibbs AK, Sejsimundo LP, Min Y-I, et al. Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum*. 2006 May;54(5):1608–18.
71. Hamidou MA, Derenne S, Audrain MA, Berthelot JM, Boumalassa A, Grolleau JY. Prevalence of rheumatic manifestations and antineutrophil cytoplasmic antibodies in haematological malignancies. A prospective study. *Rheumatol Oxf Engl*. 2000 Apr;39(4):417–20.
72. Hasler P, Kistler H, Gerber H. Vasculitides in hairy cell leukemia. *Semin Arthritis Rheum*. 1995 Oct 1;25(2):134–42.
73. Knight A, Askling J, Granath F, Sparen P, Ekbohm A. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2004 Oct;63(10):1307–11.
74. Choi HK, Merkel PA, Walker AM, Niles JL. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis: prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies. *Arthritis Rheum*. 2000 Feb;43(2):405–13.

75. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, Westlake R, Barker A, Haranath SP, et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest*. 2000 Mar;117(3):708–13.
76. Scott DG, Bacon PA. Intravenous cyclophosphamide plus methylprednisolone in treatment of systemic rheumatoid vasculitis. *Am J Med*. 1984 Mar;76(3):377–84.
77. Hutson TE, Hoffman GS. Temporal concurrence of vasculitis and cancer: a report of 12 cases. *Arthritis Care Res Off J Arthritis Health Prof Assoc*. 2000 Dec;13(6):417–23.
78. Yu K-H, Kuo C-F, Huang LH, Huang W-K, See L-C. Cancer Risk in Patients With Inflammatory Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases: A Nationwide Population-Based Dynamic Cohort Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(18):e3540.
79. Bellan M, Boggio E, Sola D, Gibbin A, Gualerzi A, Favretto S, et al. Association between rheumatic diseases and cancer: results from a clinical practice cohort study. *Intern Emerg Med*. 2017 Aug 1;12(5):621–7.
80. Wen J, Ouyang H, Yang R, Bo L, Zhang Y, Tang M, et al. Malignancy dominated with rheumatic manifestations: A retrospective single-center analysis. *Sci Rep*. 2018 Jan 29;8(1):1786.
81. Haga HJ, Eide GE, Brun J, Johansen A, Langmark F. Cancer in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *J Rheumatol*. 1993 Aug;20(8):1335–9.
82. Myklebust G, Wilsgaard T, Jacobsen BK, Gran JT. No increased frequency of malignant neoplasms in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. A prospective longitudinal study of 398 cases and matched population controls. *J Rheumatol*. 2002 Oct 1;29(10):2143–7.
83. Liozon E, Loustaud V, Fauchais A-L, Soria P, Ly K, Ouattara B, et al. Concurrent temporal (giant cell) arteritis and malignancy: report of 20 patients with review of the literature. *J Rheumatol*. 2006 Aug;33(8):1606–14.
84. Li L, Neogi T, Jick S. Giant cell arteritis and vascular disease—risk factors and outcomes: a cohort study using UK Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology*. 2017 May 1;56(5):753–62.
85. Deshayes S, Liozon E, Chanson N, Sacré K, Moulinet T, Blanchard-Delaunay C, et al. Concomitant association of giant cell arteritis and malignancy: a multicenter retrospective case-control study. *Clin Rheumatol*. 2019 May 1;38(5):1243–9.
86. Ješe R, Rotar Ž, Tomšič M, Hočevar A. Giant Cell Arteritis and Malignancy—More Than Just a Coincidence? *J Clin Rheumatol*. 2018 Mar;24(2):85–6.
87. Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, Wieslander J. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener’s granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 1998 May 1;9(5):842–52.
88. Knight A, Askling J, Ekblom A. Cancer incidence in a population-based cohort of patients with Wegener’s granulomatosis. *Int J Cancer*. 2002 Jul 1;100(1):82–5.

89. Pankhurst T, Savage COS, Gordon C, Harper L. Malignancy is increased in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology*. 2004 Dec 1;43(12):1532–5.
90. Faurschou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L, Loft AGR, Thomsen BS, Tvede N, et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol*. 2008 Jan;35(1):100–5.
91. Faurschou M, Mellemkjaer L, Sorensen IJ, Thomsen BS, Dreyer L, Baslund B. Cancer preceding Wegener's granulomatosis: a case-control study. *Rheumatology*. 2009 Jan 30;48(4):421–4.
92. Heijl C, Harper L, Flossmann O, Stücker I, Scott DGI, Watts RA, et al. Incidence of malignancy in patients treated for antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: follow-up data from European Vasculitis Study Group clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug 1;70(8):1415–21.
93. Holle JU, Gross WL, Latza U, Nölle B, Ambrosch P, Heller M, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):257–66.
94. Zycinska K, Kostrzewa-Janicka J, Nitsch-Osuch A, Wardyn K. Cancer incidence in pulmonary vasculitis. *Adv Exp Med Biol*. 2013;788:349–53.
95. Shang W, Ning Y, Xu X, Li M, Guo S, Han M, et al. Incidence of Cancer in ANCA-Associated Vasculitis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PloS One*. 2015;10(5):e0126016.
96. Rahmattulla C, Berden AE, Wakker S-C, Reinders MEJ, Hagen EC, Wolterbeek R, et al. Incidence of Malignancies in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Diagnosed Between 1991 and 2013. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(12):3270–8.
97. Daalen EE van, Rahmattulla C, Wolterbeek R, Bruijn JA, Bajema IM. Incidence of Malignancy Prior to Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis Compared to the General Population. *J Rheumatol*. 2017 Mar 1;44(3):314–8.
98. Daalen EE van, Rizzo R, Kronbichler A, Wolterbeek R, Bruijn JA, Jayne DR, et al. Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun 1;76(6):1064–9.
99. Sriskandarajah S, Bostad L, Myklebust TÅ, Møller B, Skrede S, Bjørneklett R. Cancer in ANCA-Associated Glomerulonephritis: A Registry-Based Cohort Study. *Int J Nephrol*. 2017;2017:1–8.
100. Yoo J, Ahn SS, Jung SM, Song JJ, Park Y-B, Lee S-W. Cancer development in Korean patients with ANCA-associated vasculitis: a single centre study. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Apr;36 Suppl 111(2):73–7.
101. Pertuiset E, Lioté F, Launay-Russ E, Kemiche F, Cerf-Payrastre I, Chesneau A-M. Adult Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy. *Semin Arthritis Rheum*. 2000 Jun 1;29(6):360–7.

102. Zurada JM, Ward KM, Grossman ME. Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Nov;55(5):S65–70.
103. Mitsui H, Shibagaki N, Kawamura T, Matsue H, Shimada S. A clinical study of Henoch-Schönlein Purpura associated with malignancy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Apr;23(4):394–401.
104. Podjasek J, Wetter D, Pittelkow M, Wada D. Henoch-Schönlein Purpura Associated With Solid-Organ Malignancies: Three Case Reports and a Literature Review. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(4):388–92.
105. Podjasek JO, Wetter DA, Pittelkow MR, Wada DA. Cutaneous small-vessel vasculitis associated with solid organ malignancies: The Mayo Clinic experience, 1996 to 2009. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Feb 1;66(2):e55–65.
106. Loricera J, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, González-López MA, Fernández-Llaca H, Rueda-Gotor J, et al. The spectrum of paraneoplastic cutaneous vasculitis in a defined population: incidence and clinical features. *Medicine (Baltimore)*. 2013 Nov;92(6):331–43.
107. Cannon GW. Immunosuppressing Drugs Including Corticosteroids. In: Goldman-Cecil Medicine. 25th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2016. p. 162–9.
108. Inoue M, Nakagomi H, Nakada H, Furuya K, Ikegame K, Watanabe H, et al. Periaortitis induced by epirubicin and cyclophosphamide for a patient with advanced breast cancer. *Int Cancer Conf J*. 2017 Oct;6(4):180–3.
109. Sausville EA, Longo DL. Principles of Cancer Treatment. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2018. p. 480–502.
110. Quack H, Erpenbeck L, Wolff HA, Sprenger T, Seitz CS, Schön MP, et al. Oxaliplatin-Induced Leukocytoclastic Vasculitis under Adjuvant Chemotherapy for Colorectal Cancer: Two Cases of a Rare Adverse Event. *Case Rep Oncol*. 2013 Sep;6(3):609–15.
111. Quintanilha JCF, Visacri MB, Amaral LS, Lima CSP, Cintra ML, Moriel P. Leukocytoclastic vasculitis complicating cisplatin + radiation treatment for laryngeal cancer: a case report. *BMC Cancer*. 2017 06;17(1):831.
112. Webb K, Prakash V, Kirresh O, Stewart A. A case of aortitis during cisplatin-based chemotherapy for cervical cancer. *BJR Case Rep*. 2018 Sep 8;5(1).
113. Voorburg AMCJ, van Beek FT, Slee PHThJ, Seldenrijk CA, Schramel FMNH. Vasculitis due to gemcitabine. *Lung Cancer*. 2002 May;36(2):203–5.
114. Birlik M, Akar S, Tuzel E, Onen F, Ozer E, Manisali M, et al. Gemcitabine-induced vasculitis in advanced transitional cell carcinoma of the bladder. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004 Feb;130(2):122–5.
115. Geisler JP, Schraith DE, Manahan KJ, Sorosky JI. Gemcitabine associated vasculitis leading to necrotizing enterocolitis and death in women undergoing primary treatment for epithelial ovarian/peritoneal cancer. *Gynecol Oncol*. 2004 Feb;92(2):705–7.

116. Corella F, Dalmau J, Roé E, García-Navarro X, Alomar A. Cutaneous vasculitis associated with gemcitabine therapy. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(1):97–9.
117. Ramsay LB, Stany MP, Edison JD, Bernstein SA, Schlegal KE, Hamilton CA. Gemcitabine-associated large vessel vasculitis presenting as fever of unknown origin. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2010 Jun;16(4):181–2.
118. Contreras-Steysls M, López-Navarro N, Gallego E, Moyano B, Estrada D, Herrera E. Gemcitabine therapy-associated cutaneous vasculitis with a polyarteritis nodosa-like pattern. *Int J Dermatol*. 2013;52(8):1029–31.
119. Eyre TA, Gooding S, Patel I, Moore N, Hatton C, Collins GP. Gemcitabine-induced large vessel vasculitis demonstrated by PET CT: a rare, important side effect. *Int J Hematol*. 2014 Jun 1;99(6):798–800.
120. Chan A, Song M, De Guzman Langit MR, Lim TA, Fong W, Tay K, et al. Carotid artery inflammation associated with gemcitabine-based therapy: a special report. *Future Oncol*. 2015 Jul 1;11(14):2049–58.
121. Al-Shamsi HO, Kee BK, Tetzlaff MT, Wolff RA. Capecitabine-induced leukocytoclastic vasculitis under neoadjuvant chemotherapy for locally advanced colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2015 Jun;6(3):E40–43.
122. Lopes G, Vincek V, Raez LE. Pemetrexed-associated urticarial vasculitis. *Lung Cancer*. 2006 Feb 1;51(2):247–9.
123. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 2019 Jan 22;321(3):288–300.
124. Shah R, O'Regan RM. Adjuvant Endocrine Therapy. In: Gradishar WJ, editor. *Optimizing Breast Cancer Management*. Cham, Deutschland: Springer; 2018. p. 15–29.
125. Baptista MZ, Prieto VG, Chon S, Hortobagyi GN, Esteva FJ. Tamoxifen-Related Vasculitis. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 20;24(21):3504–5.
126. Candelaria M, Hurtado-Monroy R, Vargas-Viveros P, Carrillo-Muñoz S, Duenas-Gonzalez A. Tamoxifen-associated vasculitis in a breast cancer patient. *World J Surg Oncol*. 2007 Dec;5(1).
127. Joseph K, Taher M, Bigras G, King K. Tamoxifen induced non-purpuric cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Breast J*. 2019 Mar;25(2):320–1.
128. Shoda H, Inokuma S, Yajima N, Tanaka Y, Setoguchi K. Cutaneous vasculitis developed in a patient with breast cancer undergoing aromatase inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis*. 2005 Apr 1;64(4):651–2.
129. Bock VL, Friedlander M, Waring D, Kossard S, Wood GK. Cutaneous adverse effects of hormonal adjuvant therapy for breast cancer: a case of localised urticarial vasculitis following anastrozole therapy and a review of the literature. *Australas J Dermatol*. 2014 Nov;55(4):282–5.

130. Digklia A, Tzika E, Voutsadakis IA. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with letrozole. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2014 Apr;20(2):146–8.
131. Santoro S, Santini M, Pepe C, Tognetti E, Cortelazzi C, Ficarelli E, et al. Aromatase inhibitor-induced skin adverse reactions: exemestane-related cutaneous vasculitis: Cutaneous vasculitis triggered by exemestane. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 May;25(5):596–8.
132. Boeck S, Wollenberg A, Heinemann V. Leukocytoclastic vasculitis during treatment with the oral EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib. *Ann Oncol*. 2007 Sep 1;18(9):1582–3.
133. Su B-A, Shen W-L, Chang S-T, Feng L-Y, Wu C-J, Feng Y-H. Successful rechallenge with reduced dose of erlotinib in a patient with lung adenocarcinoma who developed erlotinib-associated leukocytoclastic vasculitis: A case report. *Oncol Lett*. 2012 Jun;3(6):1280–2.
134. Brandi G, Venturi M, Dika E, Maibach H, Patrizi A, Biasco G. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis due to erlotinib: just an adverse event or also a putative marker of drug efficacy? *Cutan Ocul Toxicol*. 2013 Dec 1;32(4):336–8.
135. Sawada T, Suehiro M, Hiranuma O. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with erlotinib. *Indian J Dermatol*. 2016 Jan 3;61(2):238.
136. Fekete GL, Fekete L. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with erlotinib treatment: A case report and review of the literature. *Exp Ther Med*. 2019 Feb;17(2):1128–31.
137. Fernández-Guarino M, Ryan AM, Pérez-García B, González-López C, Olasolo PJ. Necrotizing vasculitis due to gefitinib (Iressa®). *Int J Dermatol*. 2007;46(8):890–1.
138. Ko J-H, Shih Y-C, Hui RC-Y, Yang C-H. Necrotizing Vasculitis Triggered by Gefitinib: An Unusual Clinical Presentation. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 13;29(7):e169–70.
139. Uchimiya H, Higashi Y, Kawai K, Kanekura T. Purpuric drug eruption with leukocytoclastic vasculitis due to gefitinib. *J Dermatol*. 2010;37(6):562–4.
140. Khan M, Lin J, Liao G, Tian Y, Liang Y, Li R, et al. ALK Inhibitors in the Treatment of ALK Positive NSCLC. *Front Oncol*. 2018;8:557.
141. Okimoto T, Tsubata Y, Hotta T, Hamaguchi M, Okuno T, Shiratsuki Y, et al. Successful rechallenge with ceritinib after leukocytoclastic vasculitis during ceritinib treatment for non-small cell lung cancer harboring the EML4-ALK fusion protein. *Oncotarget*. 2018 Mar 16;9(28):20213–8.
142. Karadimou A, Migou M, Economidi A, Stratigos A, Kittas C, Dimopoulos MA, et al. Leukocytoclastic vasculitis after long-term treatment with sunitinib: a case report. *Case Rep Oncol*. 2011 May;4(2):385–91.
143. Panebianco M, Ragazzi M, Asensio NM, Pagano M, Gnoni R, Boni C. A case of necrotizing vasculitis with panniculitis, during sorafenib treatment for hepatocellular carcinoma, appeared in disease progression. *J Gastrointest Oncol*. 2014 Dec;5(6):E121-124.

144. Murphy CG. The Role of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2019 May 18;20(6):52.
145. Guillemois S, Patsouris A, Peyraga G, Chassain K, Le Corre Y, Campone M, et al. Cutaneous and Gastrointestinal Leukocytoclastic Vasculitis Induced by Palbociclib in a Metastatic Breast Cancer Patient: A Case Report. *Clin Breast Cancer*. 2018 Oct 1;18(5):e755–8.
146. Witzens M, Moehler T, Neben K, Fruehauf S, Hartschuh W, Ho AD, et al. Development of leukocytoclastic vasculitis in a patient with multiple myeloma during treatment with thalidomide. *Ann Hematol*. 2004 Jul 1;83(7):467–70.
147. Yıldırım ND, Ayer M, Küçükkaya RD, Alpay N, Mete Ö, Yenerel MN, et al. Leukocytoclastic Vasculitis due to Thalidomide in Multiple Myeloma. *Jpn J Clin Oncol*. 2007 Sep 1;37(9):704–7.
148. Ichiyama S, Funasaka Y, Yamashita H, Tamura H, Inokuchi K, Saeki H. Leukocytoclastic vasculitis with eosinophilic infiltration associated with thalidomide therapy for multiple myeloma: A case report. *Allergol Int*. 2017 Jul 1;66(3):497–8.
149. Loree JM, Cai E, Sheffield BS, Dutz JP, Villa D, Shepherd LE, et al. Leukocytoclastic vasculitis following lenalidomide during the treatment of follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(3):711–4.
150. Hungria VT de M, Crusó E de Q, Bittencourt RI, Maiolino A, Magalhães RJP, Sobrinho J do N, et al. New proteasome inhibitors in the treatment of multiple myeloma. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019 Mar;41(1):76–83.
151. Gerecitano J, Goy A, Wright J, MacGregor-Cortelli B, Neylon E, Gonen M, et al. Drug-induced cutaneous vasculitis in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with the novel proteasome inhibitor bortezomib: a possible surrogate marker of response? *Br J Haematol*. 2006 Aug;134(4):391–8.
152. Alloo A, Khosravi H, Granter SR, Jadeja SM, Richardson PG, Castillo JJ, et al. Ixazomib-induced cutaneous necrotizing vasculitis. *Support Care Cancer*. 2018 Jul 1;26(7):2247–50.
153. Murakami S, Saito H, Ohe M, Kondo T, Oshita F, Yamada K. Periaortitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies induced by bevacizumab combination therapy. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2013;52(5):589–91.
154. Hiranuma K, Kusunoki S, Fujino K, Hirayama T, Ota T, Terao Y. Drug-induced aortitis in a patient with ovarian cancer treated with bevacizumab combination therapy. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018 Oct;57(5):750–2.
155. Kamo H, Shinozaki E, Sugase T, Mizunuma N, Taniguchi S, Gotoh T, et al. Leukocytoclastic vasculitis with purpura and renal failure induced by the anti-epidermal growth factor receptor antibody panitumumab: a case report. *J Med Case Reports*. 2019 Jan 16;13(1):13.

156. Bhardwaj AS, McLellan B, Robinson MR, Ghaw O, Lipsey LR, Tiersten AD, et al. A Case of Vasculitis in a Breast Cancer Patient Treated With T-DM1. *Semin Oncol*. 2014 Oct;41(5):e39–45.
157. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22;12(4):252–64.
158. Castillo B, Gibbs J, Brohl AS, Seminario-Vidal L. Checkpoint inhibitor-associated cutaneous small vessel vasculitis. *JAAD Case Rep*. 2018 Aug;4(7):675–7.
159. Tomelleri A, Campochiaro C, De Luca G, Cavalli G, Dagna L. Anti-PD1 therapy-associated cutaneous leukocytoclastic vasculitis: A case series. *Eur J Intern Med*. 2018 Nov 1;57:e11–2.
160. Goldstein BL, Gedmintas L, Todd DJ. Drug-Associated Polymyalgia Rheumatica/Giant Cell Arteritis Occurring in Two Patients After Treatment With Ipilimumab, an Antagonist of CTLA-4. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(3):768–9.
161. Comont T, Sibaud V, Mourey L, Cougoul P, Beyne-Rauzy O. Immune checkpoint inhibitor-related acral vasculitis. *J Immunother Cancer*. 2018 Nov 16;6(1):120.
162. Padda A, Schioppa E, Sovich J, Ma V, Alva A, Fecher L. Ipilimumab induced digital vasculitis. *J Immunother Cancer*. 2018 Feb 12;6(1):12.
163. Minor DR, Bunker SR, Doyle J. Lymphocytic Vasculitis of the Uterus in a Patient With Melanoma Receiving Ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 3;31(20):e356–e356.
164. Anderson LA, Pfeiffer RM, Landgren O, Gadalla S, Berndt SI, Engels EA. Risks of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions. *Br J Cancer*. 2009 Mar;100(5):822–8.
165. Hu S, Zhou D, Wu Y, Zhao Y, Wang S, Han B, et al. Autoimmune disease-associated non-Hodgkin's lymphoma—a large retrospective study from China. *Ann Hematol*. 2019 Feb 1;98(2):445–55.
166. Agha A, Bateman H, Sterrett A, Valeriano-Marcet J. Myelodysplasia and Malignancy-Associated Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Dec 1;14(6):526–31.
167. O'Donnell BF, Williams HC, Carr R. Myelodysplastic syndrome presenting as cutaneous vasculitis. *Clin Exp Dermatol*. 1995 Sep;20(5):439–42.
168. Pirayesh A, Verbunt RJAM, Kluin PhM, Meinders AE, de Meijer PHEM. Myelodysplastic syndrome with vasculitic manifestations. *J Intern Med*. 1997 Nov;242(5):425–31.
169. Katsuyama T, Uchida HA, Toma K, Maeda Y, Hirota D, Umebayashi R, et al. Large Vessel Vasculitis with Myelodysplastic Syndrome. *Intern Med*. 2014;53(1):63–6.
170. Çabuk M, İnanir I, Türkdoğan P, Ceylan C, Değirmenci M, Türel A, et al. Cyclic Lymphocytic Vasculitis Associated with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2004 Apr 1;45(4):811–3.
171. Yadav B, Sharma S, Kapoor R. Paraneoplastic leukocytoclastic vasculitis in chronic lymphoid leukemia. *J Cancer Res Ther*. 2006;2(4):206.

172. Tefferi A, Longo DL. Less Common Hematologic Malignancies. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2018. p. 783–93.
173. Sasinowska S, Traisak P, McCormack M, Eid H. A Rare Case of Paraneoplastic Aortitis Associated with Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Case Rep Hematol*. 2017;2017:3091973.
174. Amin SD, Vickers A, Hong BY, Ponce CMP, Ibrahim IF, Chevez-Barrios P, et al. Chronic myelomonocytic leukemia-related vasculitis mimicking giant cell arteritis. *Can J Ophthalmol*. 2019 Jun 1;54(3):e140–5.
175. Jacobson CA, Longo DL. Hodgkin's Lymphoma. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2018. p. 780–3.
176. Rosen CL, DePalma L, Morita A. Primary Angiitis of the Central Nervous System as a First Presentation in Hodgkin's Disease: A Case Report and Review of the Literature. *Neurosurgery*. 2000 Jun 1;46(6):1504–10.
177. Lopez-Chiriboga AS, Yoon JW, Siegel JL, Harriott AM, Pirris S, Eidelman BH, et al. Granulomatous Angiitis of the Central Nervous System Associated with Hodgkin's Lymphoma: Case Report and Literature Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2018 Jan;27(1):e5–8.
178. Moustafa MA, Crowell EL, Elmahdy S, Malkovska V, Reddy AK. Paraneoplastic frosted branch angiitis as first sign of relapsed Hodgkin lymphoma. *Clin Case Rep*. 2018;6(10):1978–81.
179. Jacobson CA, Longo DL. Non-Hodgkin Lymphoma. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2018. p. 769–80.
180. Kwan JM, Trafeli JP, DeRienzo DP. Abdominal diffuse large B-cell lymphoma presenting in association with cutaneous granulomatous vasculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2008 May 1;58(5, Supplement 1):S93–5.
181. Zoroquiain P, González S, Molgó M, Rodríguez A, Valbuena J. Leukocytoclastic Vasculitis as Early Manifestation of Epstein-Barr Virus-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Elderly: *Am J Dermatopathol*. 2012 May;34(3):330–4.
182. Tsuda M, Nakashima Y, Ikeda M, Shimada S, Nomura M, Matsushima T, et al. Intravascular Large B-Cell Lymphoma Complicated by Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis that was Successfully Treated with Rituximab-Containing Chemotherapy. *J Clin Exp Hematop*. 2015;55(1):39–43.
183. Newman KA, Ahlman MA, Hughes M, Malayeri AA, Pratt D, Grayson PC. Diagnosis of Giant Cell Arteritis in an Asymptomatic Patient. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(5):1135–1135.
184. Özkök A, Elçioğlu OC, Akpınar TS, Nağacı M. Vasculitis in A Patient with Hairy Cell Leukemia. *Intern Med*. 2011;50(21):2713–2713.
185. Gulati S, Patel NP, Swierczynski SL. Vasculitides associated with haematological malignancies: a case-based review. *BMJ Case Rep*. 2012 Oct 19;2012.

186. Broccoli A, Gandolfi L, Pellegrini C, Agostinelli C, Argnani L, Zinzani PL. Leukocytoclastic Vasculitis Associated with Hairy Cell Leukemia at Diagnosis: A Case Report and Review of the Literature. *Tumori J*. 2016 Nov 1;102(2_suppl):S124–7.
187. DeAngelis LM, Wen PY. Primary and Metastatic Tumors of the Nervous System. In: 20th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2018. p. 643–53.
188. Hanna C, Villa D, Irani C, Ghosn M, El Rassy E. Leukocytoclastic Vasculitis and Desensitization to High-dose Methotrexate in Primary Central Nervous System Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018 May;18(5):e197–200.
189. Munshi NC, Longo DL, Anderson KC. Plasma Cell Disorders. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2018. p. 793–803.
190. Bayer-Garner IB, Smoller BR. Leukocytoclastic (small vessel) vasculitis in multiple myeloma. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28(5):521–4.
191. Sánchez NB, Canedo IF, García-Patos PE, de Unamuno Pérez P, Benito AV, Pascual AM. Paraneoplastic vasculitis associated with multiple myeloma. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2004 Nov;18(6):731–5.
192. Jain P, Kumar P, Parikh P. Multiple myeloma with paraneoplastic leucocytoclastic vasculitis. *Indian J Cancer*. 2009;46(2):173.
193. Peterlin P, Ponge T, Blin N, Moreau P, Hamidou M, Agard C. Paraneoplastic Cutaneous Leukocytoclastic Vasculitis Disclosing Multiple Myeloma: A Case Report. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011 Aug 1;11(4):373–4.
194. Çağırğan S, Soyer N, Vural F, Saydam G, Yıldırım Şimşir I, Dönmez A, et al. Metastatic Pulmonary Calcinosis and Leukocytoclastic Vasculitis in a Patient with Multiple Myeloma. *Turk J Haematol*. 2012 Dec;29(4):397–400.
195. Ponge T, Boutoille D, Moreau A, Germaud P, Dabouis G, Baranger T, et al. Systemic vasculitis in a patient with small-cell neuroendocrine bronchial cancer. *Eur Respir J*. 1998 Nov 1;12(5):1228–9.
196. Odeh M, Misselevich I, Oliven A. Squamous Cell Carcinoma of the Lung Presenting with Cutaneous Leukocytoclastic Vasculitis: A Case Report. *Angiology*. 2001 Sep 1;52(9):641–4.
197. Coşar-Alaş R, Yurut-Caloglu V, Karagol H, Caloglu M, Yalçın O, Turgut B, et al. Paraneoplastic syndrome of non-small cell lung carcinoma: A case with pancytopenia, leukocytoclastic vasculitis, and hypertrophic osteoarthropathy. *Lung Cancer*. 2007 Jun;56(3):455–8.
198. Mifune D, Watanabe S, Kondo R, Wada Y, Moriyama H, Kagamu H, et al. Henoch Schönlein purpura associated with pulmonary adenocarcinoma. *J Med Case Reports*. 2011 Dec;5(1).
199. Wong SF, Newland L, John T, White SC. Paraneoplastic leukocytoclastic vasculitis as an initial presentation of malignant pleural mesothelioma: a case report. *J Med Case Reports*. 2012 Aug 31;6:261.

200. Pantoja Zarza L, Díez Morrondo C, Castro Rodríguez E. Paraneoplastic Cutaneous Vasculitis Associated With Lung Cancer. *Arch Bronconeumol Engl Ed*. 2015 Jul;51(7):365–6.
201. Doberstein T, Swick BL, Singh N. Skin nodule reveals lung cancer in a patient with granulomatosis with polyangiitis. *Clin Case Rep*. 2017;5(8):1339–40.
202. Papaioannides D, Korantzopoulos P, Bouropoulos C, Latsi P, Fotinou M, Orphanidou D. Microscopic Polyangiitis Complicated by the Development of Prostate Cancer and Flutamide-induced Hepatitis. *Int Urol Nephrol*. 2005 Sep 1;37(3):515–20.
203. Lote H, Mannion E, Cook T, Cairns T, Savage P. Adenocarcinoma of the seminal vesicles complicated by antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitis: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports*. 2013 Mar 1;7:59.
204. Hayes DF, Lippman ME. Breast Cancer. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2018. p. 555–66.
205. Criscitiello C, Bagnardi V, Esposito A, Gelao L, Santillo B, Viale G, et al. Impact of autoimmune diseases on outcome of patients with early breast cancer. *Oncotarget [Internet]*. 2016 Aug 9 [cited 2019 Jun 7];7(32). Available from: <http://www.oncotarget.com/fulltext/9966>
206. Maestri A, Malacarne P, Santini A. Henoch-Schönlein syndrome associated with breast cancer. A case report. *Angiology*. 1995 Jul;46(7):625–7.
207. Wong M, Grossman J, Hahn BH, La Cava A. Cutaneous vasculitis in breast cancer treated with chemotherapy. *Clin Immunol*. 2008 Oct;129(1):3–9.
208. Dhana A, Hirschfeld E, Tu S, Ngwanya MR. Paraneoplastic cutaneous small-vessel vasculitis as a presentation of recurrent metastatic breast cancer. *JAAD Case Rep*. 2018 May 7;4(5):477–9.
209. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7–34.
210. Spriggs D. Gynecologic Malignancies. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2018. p. 637–43.
211. Stashower ME, Rennie TA, Turiansky GW, Gilliland WR. Ovarian cancer presenting as leukocytoclastic vasculitis. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Feb 1;40(2, Supplement):287–9.
212. Robati S, Razvi K, Madhavan K, Gajjar K. Paraneoplastic vasculitis with digital necrosis: a rare presentation of advanced ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Sep;286(3):813–4.
213. Kaneko S, Tsukamoto Y, Abe K, Yonamine M, Hasegawa S, Hikida H. A case of MPO- and PR3-ANCA-negative pauci-immune renal-limited small-vessel vasculitis associated with endometrial neuroendocrine small cell carcinoma. *CEN Case Rep*. 2013 May;2(1):123–7.
214. Mayer RJ. Upper Gastrointestinal Tract Cancers. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2018. p. 566–72.

215. Hosoya Y, Minota S, Lefor A, Sakuma K, Aoki Y, Kamimura T, et al. Resolution of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis after resection of gastric cancer. *Mod Rheumatol*. 2010 Feb;20(1):102–5.
216. Mebazaa A, Chouk S, Azzouz H, Zitouna M, Osman AB. Leukocytoclastic vasculitis and gastric adenocarcinoma. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2010;19(1):3.
217. Abe H, Momose S, Takeuchi T. Microscopic polyangitis complicating double carcinoma of the stomach and duodenum: improvement after the resection of these carcinomas. *Rheumatol Int*. 2011 Jan;31(1):105–8.
218. Choi HS, Kim DH, Yang SN, Sung HJ, Choi SJ. A case of paraneoplastic vasculitic neuropathy associated with gastric cancer. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Feb;115(2):218–21.
219. Mayer RJ. Lower Gastrointestinal Cancers. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2018. p. 572–8.
220. Díez-Porres L, Ríos-Blanco JJ, Robles-Marhuenda A, Gutiérrez-Molina M, Gil-Aguado A, Vázquez-Rodríguez JJ. ANCA-Associated Vasculitis as Paraneoplastic Syndrome with Colon Cancer: A Case Report. *Lupus*. 2005 Aug;14(8):632–4.
221. Oku T, Okamoto T, Sakai T, Miseki T, Kubo Y, Yamakawa A, et al. A Case of Polyarteritis Nodosa Complicated by Rectal Cancer. *Clin J Gastroenterol*. 2010 Dec;3(6):296–300.
222. Hommel C, Rihova Z, Mokaddem F, Libotte B. pANCA-Vasculitis Associated with Rectal Adenocarcinoma. *Acta Clin Belg*. 2014 Dec;69(6):463–6.
223. Motzer RJ. Renal Cell Carcinoma. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2018. p. 616–9.
224. Lacour JP, Castanet J, Perrin C, Vitetta A, Ortonne JP. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis and renal cancer: two cases. *Am J Med*. 1993 Jan;94(1):104–8.
225. Sarma PS. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis preceding renal cancer. *Postgrad Med J*. 1994 Apr;70(822):311–2.
226. Hong YH. Renal cell carcinoma presenting as Henoch–Schönlein purpura with leukocytoclastic vasculitis, hematuria, proteinuria and abdominal pain. *Rheumatol Int*. 2010 Aug;30(10):1373–6.
227. Maynard JW, Christopher-Stine L, Gelber AC. Testicular Pain Followed by Microscopic Hematuria, a Renal Mass, Palpable Purpura, Polyarthritits, and Hematochezia: *JCR J Clin Rheumatol*. 2010 Dec;16(8):388–91.
228. Hahn NM. Cancer of the Bladder and Urinary Tract. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2018. p. 619–23.
229. Jameson JL, Mandel SJ, Weetman AP. Thyroid Nodular Disease and Thyroid Cancer. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2018. p. 2710–9.
230. Guerouaz N, Alaoui M, Raiss M, Hassam B, Senouci K. Systemic paraneoplastic vasculitis secondary to papillary carcinoma of the thyroid. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(6):655–8.

231. Horn L, Lovly CM. Neoplasms of the Lung. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2018. p. 537–55.
232. Park D, Lee HJ, Lee KH, Kwon BS, Park J-W, Nam KY, et al. Diagnosis of Churg-Strauss Syndrome Presented With Neuroendocrine Carcinoma: A Case Report. *Ann Rehabil Med*. 2017 Jun;41(3):493–7.
233. Patel SR. Soft Tissue and Bone Sarcomas and Bone Metastases. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2018. p. 653–7.
234. De Caridi G, Butrico L, Grande R, Massara M, Spinelli F, de Franciscis S, et al. Concomitant aortic leiomyosarcoma and takayasu arteritis in a 55-year-old male patient. *Ann Vasc Surg*. 2014 Nov;28(8):1931.e13-16.
235. Arvinius C, González-Pérez A, García-Coiradas J, García-Maroto R, Cebrián-Parra JL. Paraneoplastic vasculitis associated to pelvic chondrosarcoma: a case report. *SICOT-J*. 2016 Feb 26;2:8.
236. Trinchieri G. Cancer and Inflammation: An Old Intuition with Rapidly Evolving New Concepts. *Annu Rev Immunol*. 2012;30(1):677–706.
237. Beyaert R, Beaugerie L, Van Assche G, Brochez L, Renauld J-C, Viguier M, et al. Cancer risk in immune-mediated inflammatory diseases (IMID). *Mol Cancer*. 2013 Aug 29;12(1):98.
238. Turesson C, Matteson EL. Malignancy as a comorbidity in rheumatic diseases. *Rheumatology*. 2013 Jan 1;52(1):5–14.
239. Guyatt G, Rennie D, Meade M, Cook D, editors. Users' guides to the medical literature. essentials of evidence-based clinical practice. Third edition. New York: McGraw-Hill Education Medical; 2015. 516 p.