



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÇOCUK ONKOLOJİ BİLİM DALI OLGU SUNUMU

Doç. Dr. UĞUR DEMİRSOY

Arş. Gör.Dr. AYLİN ŞANLI



10 yaş erkek hasta

- ▶ Başvuru tarihi: 27/11/2017
- ▶ Şikayet: Baş ağrısı, kusma
- ▶ Hikaye: Yaklaşık 3 ay önce başlayan baş ağrısı ve kusma şikayeti olan hasta çocuk nöroloji polikliniğine başvurmuş. Kusmaları daha çok sabah uyanır uyanmaz oluyormuş.

Özgeçmiş

- ▶ Miadında NSVY ile doğum
- ▶ YDYBÜ yatış öyküsü yok
- ▶ Aşıları Sağlık Bakanlığı ulusal aşı takvimine uygun olarak vaktinde yapılmış.
- ▶ Bilinen hastalık yok
- ▶ Bilinen alerji yok

Soygeçmiş

- Anne:33 yaş, sağ sağlıklı
- Baba:40 yaş, sağ sağlıklı
- Anne baba arasında akrabalık yok
- 1. Çocuk: 17 yaş, erkek, sağ sağlıklı
- 2. Çocuk: Hastamız
- 3. Çocuk: 10 yaş, kız, sağ sağlıklı

Fizik Muayene

Genel durum: İyi, Bilinç Açık, GKS:15 Oryante-koopere.

► **Baş boyun:** Kafa yapısı simetrik. Boyunda kitle yok.

► **Gözler:** Işık refleksi bilateral mevcut. Pupiller izokorik. Göz kürelerin her yöne hareketi doğal.

► **Kulak-burun- boğaz:** Bilateral kulak zarları doğal. Burun tıkanıklığı, akıntısı yok. Orofarenks ve tonsiller doğal

► **Kardiyovasküler:** S1, S2 doğal. S3 yok. Üfürüm yok.

► **Solunum sistemi:** Solunum sesleri doğal. Ral, ronküs, ekspiryum uzunluğu yok.

► **Gastrointestinal sistem:** Batın distandü. Hassasiyet, defans, rebaund, hepatosplenomegali yok.

► **Genitoüriner sistem:** Haricen erkek. Anomali yok.

► **Nöromüsküler sistem:** GKS:15, bilinç açık. Koopere, oryante, Ense sertliği, kernig, brudzunski negatif. Babinski, klonus kranial sinir muayeneleri doğal.

► **Ekstremiteler:** Bilateral alt ve üst ekstremitelerde kas gücü 5/5

Laboratuvar

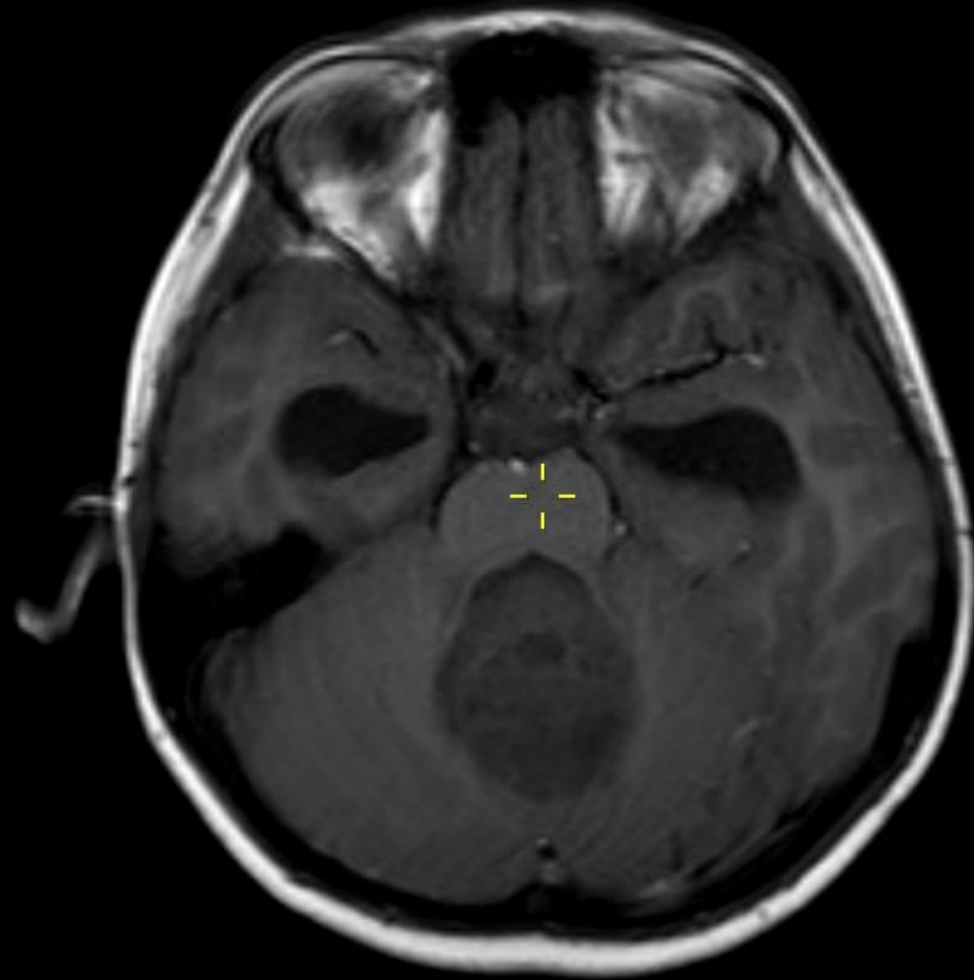
- ▶ WBC:5266 μ l
- ▶ NEU:3178 μ l
- ▶ LYM:1229 μ l
- ▶ HGB: 11,93 g/dL
- ▶ MCV:86,95 fL
- ▶ PLT:232600 μ l
- ▶ Sedimentasyon:24 mm/h

- AKŞ:76,8 mg/dL
- Kreatinin: 0,54 mg/dL
- AST:39 U/L
- ALT:100 U/L
- LDH:340 U/L
- Albümin:4,09 gr/dl
- Na:142,2 mmol/L
- K:4,02 mmol/L
- Ca:9,03 mg/dL
- Ürik asit:4,06 mg/dL
- CRP:0,14 mg/dL

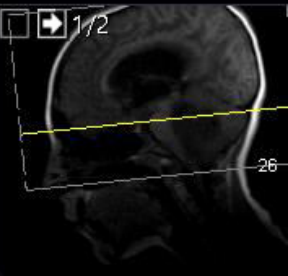
Ön tanılarınız?
Ek tetkik ?

Görüntüleme

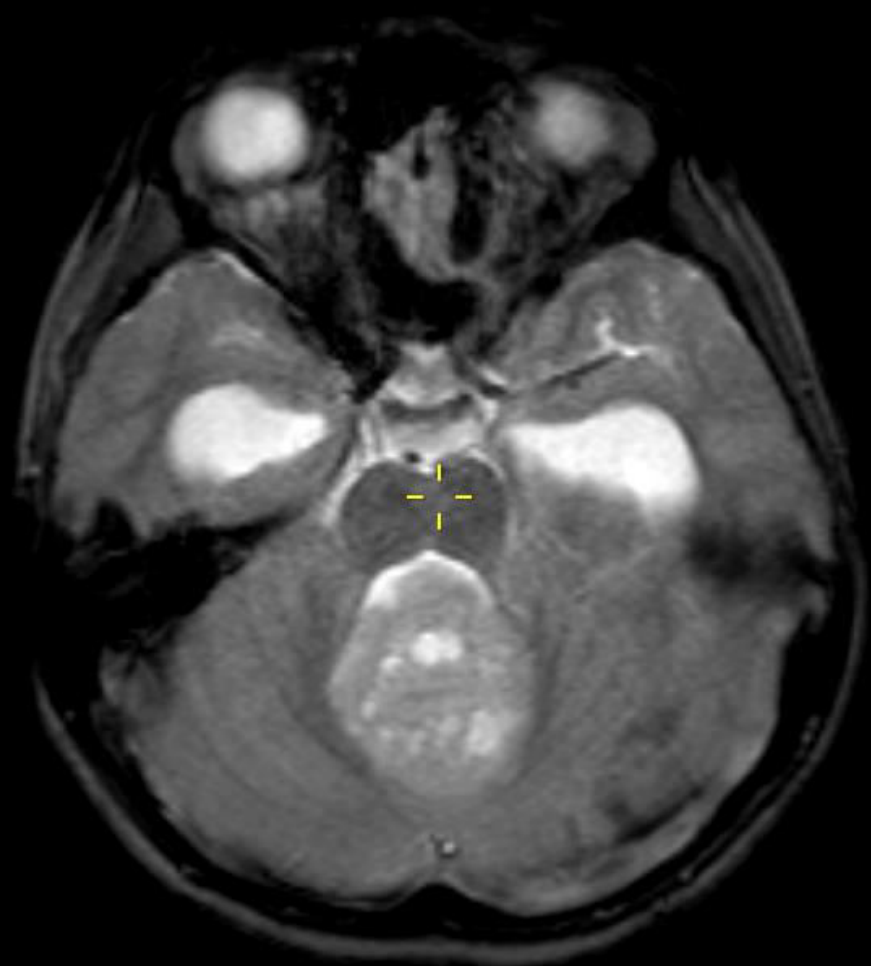
- Beyin MR: Serebellar vermis düzeyinde 4. ventrikülü dolduran bilateral luschkadan uzanan yaklaşık 4x4 cm boyutlu heterojen kontrast tutulumu gösteren kitle lezyon izlenmiştir. Ayrıca benzer özelliklerde suprasellar düzeyde prepontin sisternayı dolduran yaklaşık 1,5 cm çaplı lezyon mevcuttur. Beyin sapı basılı izlenmekte olup tonsiller herniasyon izlenmektedir. Ayrıca lateral ventriküller ve 3. ventrikül dilate olup hidrosefali bulguları mevcuttur. Kitle lezyonların orta hat yerleşiminden dolayı öncelikle germinom düşünülmekle beraber ayırıcı tanıda ependimom yer almaktadır.



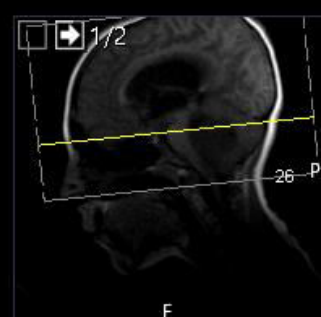
P



F



P



F

Klinik Seyir

- ▶ Hastamız 28.11.2017'de Marmara EAH'de opere edildi ve patoloji raporu Non-WNT, Non-SHH Medulloblastom olarak raporlandı.
- ▶ 12 kür İfosfamid, Karboplatin, Etoposid kemoterapilerini ve kemoterapi ile eş zamanlı RT aldı.
- ▶ Tedavi tamamlandıktan sonra yürürken sendeleme iştahsızlık şikayetleri olması üzerine tekrar yatırılarak takibe alındı.
- ▶ Görüntülemeleri tekrarlanan hastada nüks düşünülmedi.

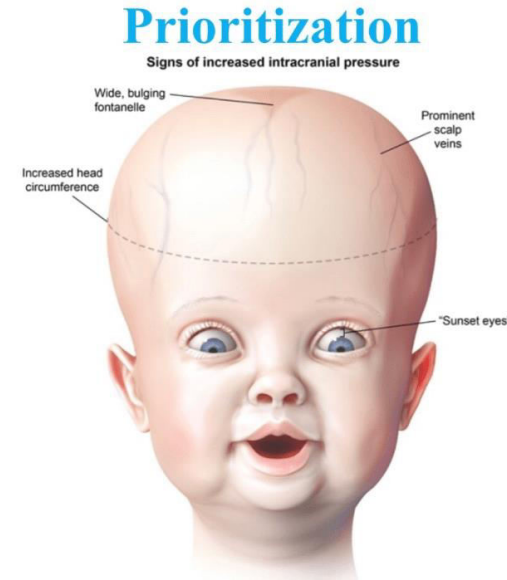
Medulloblastom

- ▶ Medulloblastom çocuklarda en sık görülen santral sinir sistemi (SSS) tümörüdür.
- ▶ 0-14 yaş arasında görülen SSS tümörlerinin yaklaşık %20 sini oluşturur.
- ▶ Erkek çocuklarda daha sık görülür.
- ▶ Genellikle 10 yaş altında tanı alırlar, ancak erişkinlerde 3. ve 4. dekada sık olmasa da ortaya çıkabilir.

- ▶ Medulloblastom posterior fossa'da sıklıkla 4. ventrikülün tavanından köken alır.
- ▶ Klinik bulgular hastanın yaşına ve hastalığın yaygınlık derecesine (lokal veya yaygın) bağlı olarak gelişir.
- ▶ Klinik bulguları arasında baş ağrısı, kusma, papil ödemi, irritabilite, diplopi, nistagmus ve infant döneminde baş çevresinin hızlı büyümesi yer alır.
- ▶ Bu bulgular, tümör obstrüksiyonuna sekonder olarak gelişen hidrosefali ve artan kafa içi basıncına bağlı olarak ortaya çıkar.
- ▶ En yaygın bulgular kusma ve baş ağrısıdır; hastaların %80'inde mevcuttur.

- ▶ Hastaların tanı alma süreci genellikle 3 aydan kısadır.
- ▶ Baş ağrısı sabah uykudan uyandıracak şiddettedir, daha sonrasında kusma buna eşlik eder.
- ▶ Bu dönemde kafa içi basıncı artmıştır. Sırt üstü yattığı zaman ağrı şiddetlenir.
- ▶ 6. sinir paralizi çok yaygın bir bulgudur, hastaların %90'ında gelişir.

- İnfantlarda baş çevresinin hızlı büyümesi, aralıklarla ortaya çıkan nedeni açıklanamayan letarji, başını bir yana doğru eğme ve çok net olmayan oftalmolojik bulgulardır.
- Henüz fontanel ve sütürler açık olduğundan kafa içi basıncı artmasına rağmen papil ödemi gelişmez, ancak papilde solukluk belirlenir.
- Bu dönemde eğer tektal bası gelişirse gözlerin yukarıya bakışı kısıtlanır ve batan güneş belirtisi görülür.



- Hastanın yapılan son antropometrik ölçümlerinde boyunun -2SDS altında olması üzerine hasta çocuk endokrinoloji polikliniğine yönlendirildi.

► Takvim yaşı: 14 yıl / 5 ay Erkek

►

► Ağırlık : 36,0 kg < 3 p -2,56 SDS

►

► Boy : 139,0 cm < 3 p -3,63 SDS

►

► BgA (W/H) : 112 %

►

► BMI : 18,6 kg/m² 21 p -0,78 SDS



Growth Hormone Deficiency and Treatment in Childhood Cancer Survivors

Netanya I. Pollock¹ and Laurie E. Cohen^{1,2}*

¹ Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, Boston Children's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, United States, ² Dana-Farber/Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center, Boston, MA, United States

- Büyüme hormonu eksikliği, santral sinir sistemi tümörü olan çocuklarda en sık gelişen hipofiz hormon eksikliğidir.
- Nörocerrahi, kraniyal ışınlama ve çeşitli kemoterapi ajanları BH eksikliğine neden olabilirler.
- BH eksikliği olan çocukların boy uzamaları yeterli olmamakla birlikte kalp kası kütlesi normale göre daha az olabilir, lipid profilleri bozulabilir ve yağ kütleleri artabilir.

- BH ve IGF-1 mitojenik etkiye sahiptir. BH ve IGF-1 ile tümörögenez arasındaki olası ilişki yıllardır araştırılmaktadır.

-BH etkileri: hücre çoğalması, epitelyal-mezenkimal geçiş, anjiogenez ve apoptoz inhibisyonunu sağlar.

- Önceki yıllarda, hipofiz kaynaklı BH'nin tedavide kullanılmasıyla kolorektal kanser, lösemi ve kansere bağlı ölümlerin arttığı düşünölmekteydi.

- Tedavide rekombinan BH kullanımı ile yukarıda bahsedilen kanserlerin ilişkisi gösterilememiştir.

- Kanser tedavisi alan çocuklarda BH eksikliği tanısı için provokasyon testleri önerilmektedir.
- BH ve IGF-1: tümörojenik,
IGF-2 ve IGFBP-3: mitogenezi baskılar, apoptozu uyarır

CNS Primary Malignancy	Radiation Dose	GH Abnormality	Studies
<u>Non-pituitary brain tumors</u>	30-50 Gy	Dependent on radiation schedule, age, length of follow-up and diagnostic thresholds; incidence may be lower if proton RT used	(42)
	> 37.5 Gy	87% at 2.5 years with GHD	
	<37.5 Gy	33% at 2.5 years with GHD	
Pituitary tumors or suprasellar region	24-56 Gy	Commonly GHD on presentation due to tumor location	
-Pituitary adenoma	35-45 Gy	Universal GHD within 5 years	(43)
-Suprasellar glioma/optic chiasmatic-hypothalamic glioma	45-55 Gy	Almost all within 2-3 years	(44, 45)
-Craniopharyngioma	54 Gy	In almost all (92%) following treatment (surgery +/- post- operative radiation)	(46)
-Germ cell tumor	24-36 Gy	Limited evidence on documented GH levels. Growth retardation on presentation with no new cases after RT	(47)

CNS, central nervous system; Gy, gray; GH, growth hormone; GHD, growth hormone deficiency; RT, radiation treatment.

Non-CNS Primary Malignancy	Radiation Dose	GH Abnormality	Studies
Conditioning for hematopoietic stem cell transplant (leukemia, neuroblastoma)	7- 8 Gy single dose TBI 10-12 Gy TBI	No GHD Isolated GHD in some	(48, 49) (43, 48–50)
CNS prophylaxis or CNS disease in acute lymphoblastic leukemia	18-24 Gy cranial radiation; 12 Gy cranial radiation (for infants)	Pubertal GH insufficiency (reduced spontaneous GH secretion); Compensated GHD (reduced stimulated but normal spontaneous GH levels); Isolated GHD in < 30%	(51–54)
Nasopharyngeal carcinoma and tumors of skull base Retinoblastoma	45-66 Gy cranial radiation Estimated 13-65 Gy to HP axis	GHD in almost all adult patients (96.8%) in 5 years 30% with GHD; 50% GHD with 20-30 Gy to HP axis	(55, 56) (57)

Gy, gray; GH, growth hormone; TBI, total body irradiation; GHD, growth hormone deficiency; HP, hypothalamic-pituitary.

Long-term mortality after childhood growth hormone treatment: the SAGhE cohort study



Lars Säwendahl, Rosie Cooke, Anders Tidblad, Dominique Beckers, Gary Butler, Stefano Cianfarani, Peter Clayton, Joël Coste, Anita C S Hokken-Koelega, Wieland Kiess, Claudia E Kuehni, Kerstin Albertsson-Wikland, Annalisa Deodati, Emmanuel Ecosse, Ruth Gausche, Claudio Giacomozzi, Daniel Konrad, Fabienne Landier, Roland Pfaeffle, Grit Sommer, Muriel Thomas, Sally Tollerfield, Gladys R J Zandwijken, Jean-Claude Carel*, Anthony J Swerdlow*

Summary

Background Recombinant human growth hormone has been used for more than 30 years and its indications have increased worldwide. There is concern that this treatment might increase mortality, but published data are scarce. We present data from the entire dataset of all eight countries of the Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe (SAGhE) consortium, with the aim of studying long-term overall and cause-specific mortality in young adult patients treated with recombinant human growth hormone during childhood and relating this to the underlying diagnosis.

Lancet Diabetes Endocrinol
2020; 8: 683–92

See [Comment](#) page 651

*Contributed equally

Department of Women's and
Children's Health, Karolinska
Institutet, Stockholm, Sweden

- Rekombinant insan büyüme hormonu (BH) 30 yıldan fazla bir süredir kullanılmaktadır ve günümüzde BH tedavi endikasyonları, klasik replasman tedavisinden BH eksikliği dışında boy kısalığı ile giden çeşitli hastalıklarda tedaviye doğru genişlemiştir.

- Yıllardır tedavi edilen binlerce hastadan elde edilen genel sonuçlar, rekombinant insan büyüme hormonunun güvenli olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, Eylül 2013'e kadar yayınlanan makalelerin sistematik bir incelemesi ve meta-analizi, çocukluk ve ergenlik döneminde rekombinant insan büyüme hormonu ile tedavi edilen hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümlerde hafif ama önemli bir artış olduğunu gösterdi.

- Rekombinant insan büyüme hormonu tedavisinin uzun vadeli güvenliğini incelemek için sekiz ülkeyi (Belçika, Fransa, Almanya, İtalya, Hollanda, İsveç, İsviçre ve Birleşik Krallık) birleştiren Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe [SAGhE] isimli bir konsorsiyum kuruldu ve çocukluk ve ergenlik döneminde rekombinant insan büyüme hormonu ile tedavi edilen yaklaşık 24000 genç yetişkine ilişkin veri kümeleri birleştirildi.

Metot

- Her ülkede, 1991-95'ten önce doğmuş (ülkeye bağlı olarak), bu tedavinin ilk uygulandığı zamandan (1984-86) tedavi süresine bakılmaksızın, 2007-2009 (veya Fransa ve İsveç'te 1997) tarihine kadar herhangi bir zamanda çocukluk döneminde rekombinant insan büyüme hormonu ile tedavi edilmiş ve hiç insan hipofiz büyüme hormonu ile tedavi edilmemiş olan tüm yerleşik hastaları belirlenmiş ve mortalite açısından takip edilmiş.

Risk Gruplarının Belirlenmesi

- Büyüme hormonu tedavisine yol açan belirli teşhislerin, artan mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir; bu, idiyoPATİK kısa boylu sağlıklı bireylerden tedaviye başlamadan önce teşhis edilen beyin tümörü veya kronik böbrek yetmezliği olan hastalara kadar uzanan altta yatan teşhislerle karışık bir kohortta analizleri karmaşıktır.

Panel: Classification of patients

Risk group 1a*

- Isolated growth hormone deficiency
- Idiopathic short stature
- Mild skeletal dysplasia (hypochondroplasia or dyschondrosteosis)

Risk group 1b†

- Short stature in children born small for gestational age

Risk group 2

- Multiple pituitary hormone deficiency
- Severe cerebral malformation
- Short stature and severe extracerebral malformations
- Clinically defined syndromes, eg, Turner Syndrome, Noonan syndrome, neurofibromatosis type 1, and Prader-Willi syndrome
- Severe chronic paediatric diseases
- Long-term steroid use in chronic inflammatory diseases
- Benign pituitary tumours
- Cushing's syndrome

Risk group 3‡

- All malignancies
- Langerhans cell histiocytosis
- Chronic renal failure
- After bone marrow or solid transplantation
- Syndromes with known increased risk for malignancies, eg, Bloom syndrome, Fanconi syndrome, Down syndrome, and chromosomal breakage syndrome

For a more detailed description of the risk classifications, see Swerdlow et al.³ *Also when associated with minor childhood diseases such as asthma. †Excludes defined syndromes such as Silver-Russell syndrome. ‡Patients are assigned to this risk group irrespective of their endocrine deficiency (severe vs non severe growth hormone deficiency, isolated vs multiple).

	1a	1b	2	3	Not classified	Total
Belgium	336	168	607	271	0	1382
Switzerland	293	76	257	120	5	751
France	5043	1823	2180	1245	25	10 316
Germany	789	168	644	178	5	1784
Italy	980	143	167	54	20	1364
Netherlands	434	210	782	320	22	1768
Sweden	953	623	852	338	199	2965
UK	462	644	1699	1061	36	3902
Total	9290	3855	7188	3587	312	24 232

Table 1: Number of patients by country and risk group

	Risk group 1a				Risk group 1b				Risk group 2				Risk group 3			
	Obs	Exp	SMR (95% CI)	p _{trend}	Obs	Exp	SMR (95% CI)	p _{trend}	Obs	Exp	SMR (95% CI)	p _{trend}	Obs	Exp	SMR (95% CI)	p _{trend}
Overall	90	84.2	1.1 (0.9–1.3)	..	49	33.5	1.5 (1.1–1.9)	..	192	50.0	3.8 (3.3–4.4)	..	456	26.7	17.1 (15.6–18.7)	..
Sex																
Male	76	70.8	1.1 (0.9–1.3)	..	40	26.6	1.5 (1.1–2.0)	..	88	26.0	3.4 (2.7–4.2)	..	266	21.0	12.7 (11.2–14.3)	..
Female	14	13.4	1.0 (0.6–1.8)	..	9	6.9	1.3 (0.7–2.5)	..	104	24.0	4.3 (3.6–5.3)	..	190	5.7	33.2 (28.8–38.3)	..
Time since start of treatment (years)	..	..	..	0.051	..	..	..	0.38	..	..	..	0.042	..	..	..	<0.0001
0–4	15	19.3	0.8 (0.5–1.3)	..	10	8.3	1.2 (0.6–2.2)	..	47	16.3	2.9 (2.2–3.8)	..	149	6.4	23.2 (19.8–27.2)	..
5–9	21	23.2	0.9 (0.6–1.4)	..	14	8.3	1.7 (1.0–2.9)	..	45	10.9	4.1 (3.1–5.5)	..	137	7.4	18.4 (15.6–21.8)	..
10–14	30	23.3	1.3 (0.9–1.8)	..	9	9.2	1.0 (0.5–1.9)	..	51	11.6	4.4 (3.4–5.8)	..	91	7.2	12.6 (10.3–15.5)	..
15–19	19	15.2	1.3 (0.8–2.0)	..	13	6.1	2.1 (1.2–3.7)	..	36	8.2	4.4 (3.2–6.1)	..	60	4.3	14.1 (11.0–18.2)	..
20–24	5	3.0	1.7 (0.7–4.0)	..	3	1.6	1.9 (0.6–5.8)	..	12	2.8	4.3 (2.4–7.5)	..	19	1.3	14.7 (9.4–23.1)	..
25–29	0	0.1	0	..	0	0.1	0	..	1	0.2	4.6 (0.6–32.7)	..	0	0.1	0	..
Duration of treatment (years)	..	..	..	0.13	..	..	..	0.016	..	..	..	<0.0001	..	..	..	<0.0001
<2	26	16.3	1.6 (1.1–2.3)	..	14	5.6	2.5 (1.5–4.2)	..	48	5.1	9.5 (7.2–12.6)	..	126	3.9	32.6 (27.4–38.8)	..
2	12	15.0	0.8 (0.5–1.4)	..	9	5.6	1.6 (0.8–3.1)	..	21	4.2	4.9 (3.2–7.6)	..	71	3.6	19.9 (15.7–25.0)	..
3	15	13.9	1.1 (0.7–1.8)	..	8	5.0	1.6 (0.8–3.2)	..	24	5.1	4.7 (3.2–7.0)	..	56	3.9	14.4 (11.1–18.7)	..
4–5	14	15.4	0.9 (0.5–1.5)	..	8	6.4	1.3 (0.6–2.5)	..	31	8.8	3.5 (2.5–5.0)	..	81	5.7	14.2 (11.4–17.7)	..
6–9	12	11.0	1.1 (0.6–1.9)	..	5	5.8	0.9 (0.4–2.1)	..	40	10.6	3.8 (2.8–5.1)	..	71	5.4	13.3 (10.5–16.7)	..
≥10	4	5.7	0.7 (0.3–1.9)	..	3	3.4	0.9 (0.3–2.8)	..	9	10.8	0.8 (0.4–1.6)	..	12	2.0	5.9 (3.4–10.5)	..
Unknown	7	6.8	1.0 (0.5–2.1)	..	2	1.8	1.1 (0.3–4.5)	..	19	5.3	3.6 (2.3–5.6)	..	39	2.3	16.8 (12.3–23.0)	..
Time since end of treatment (years)	..	..	..	0.11	..	..	..	0.044	..	..	..	<0.0001	..	..	..	0.45
During	2	13.7	0.1 (0.0–0.6)	..	1	6.8	0.1 (0.0–1.1)	..	12	14.8	0.8 (0.5–1.4)	..	12	5.1	2.4 (1.3–4.2)	..
<1	12	3.7	3.3 (1.8–5.7)	..	3	1.5	2.1 (0.7–6.4)	..	25	2.1	11.7 (7.9–17.4)	..	93	1.3	70.0 (57.1–85.7)	..
1–2	8	3.9	2.0 (1.0–4.1)	..	7	1.5	4.7 (2.2–9.9)	..	12	2.2	5.5 (3.1–9.6)	..	59	1.4	43.0 (33.3–55.5)	..
2–4	13	13.5	1.0 (0.6–1.7)	..	10	5.2	1.9 (1.0–3.6)	..	35	6.9	5.1 (3.7–7.1)	..	94	4.4	21.2 (17.3–25.9)	..
5–9	19	21.7	0.9 (0.6–1.4)	..	13	8.6	1.5 (0.9–2.6)	..	46	9.9	4.6 (3.5–6.2)	..	95	6.7	14.2 (11.6–17.3)	..
10–14	23	15.0	1.5 (1.0–2.3)	..	10	5.9	1.7 (0.9–3.2)	..	33	6.2	5.4 (3.8–7.5)	..	47	4.0	11.8 (8.9–15.8)	..
15–19	5	5.4	0.9 (0.4–2.2)	..	4	2.3	1.7 (0.7–4.7)	..	13	2.4	5.4 (3.2–9.4)	..	19	1.4	13.3 (8.5–20.9)	..
20–25	1	0.4	2.9 (0.4–20.5)	..	1	0.3	3.2 (0.5–22.8)	..	0	0.4	0	..	3	0.2	12.4 (4.0–38.3)	..
Unknown	7	6.9	1.0 (0.5–2.1)	..	0	1.6	0	..	16	5.2	3.1 (1.9–5.0)	..	34	2.2	15.7 (11.2–21.9)	..

(Table 3 continues on next page)

	Risk group 1a				Risk group 1b				Risk group 2				Risk group 3			
	Obs	Exp	SMR (95% CI)	p _{trend}	Obs	Exp	SMR (95% CI)	p _{trend}	Obs	Exp	SMR (95% CI)	p _{trend}	Obs	Exp	SMR (95% CI)	p _{trend}
(Continued from previous page)																
Mean daily dose of recombinant human growth hormone (µg/kg/day)	..	..	..	0.85	..	..	..	0.60	..	..	..	0.78	..	..	..	0.68
<15	3	4.3	0.7 (0.2-2.1)	..	3	1.8	1.7 (0.5-5.2)	..	4	1.2	3.5 (1.3-9.2)	..	39	1.9	20.5 (15.0-28.0)	..
15-19	20	19.7	1.0 (0.7-1.6)	..	7	5.8	1.2 (0.6-2.5)	..	15	3.3	4.5 (2.7-7.4)	..	59	3.7	15.9 (12.3-20.6)	..
20-24	11	14.4	0.8 (0.4-1.4)	..	9	5.1	1.8 (0.9-3.4)	..	24	4.8	5.0 (3.4-7.5)	..	76	5.6	13.7 (10.9-17.1)	..
25-29	10	10.0	1.0 (0.5-1.9)	..	5	4.3	1.2 (0.5-2.8)	..	21	5.9	3.6 (2.3-5.5)	..	70	4.2	16.8 (13.3-21.3)	..
30-34	7	7.1	1.0 (0.5-2.1)	..	8	4.8	1.7 (0.8-3.3)	..	21	6.2	3.4 (2.2-5.2)	..	53	2.4	22.2 (17.0-29.0)	..
35-39	2	2.3	0.9 (0.2-3.5)	..	0	1.3	0	..	16	5.4	3.0 (1.8-4.8)	..	19	1.0	20.0 (12.7-31.3)	..
40-49	3	1.8	1.7 (0.5-5.2)	..	0	1.2	0	..	28	6.6	4.2 (2.9-6.1)	..	9	0.9	9.9 (5.2-19.1)	..
≥50	0	1.0	0	..	8	3.0	2.7 (1.4-5.4)	..	10	2.0	5.1 (2.7-9.5)	..	8	0.3	27.2 (13.6-54.3)	..
Unknown	34	23.6	1.4 (1.0-2.0)	..	9	6.3	1.4 (0.7-2.8)	..	53	14.6	3.6 (2.8-4.7)	..	123	6.9	17.9 (15.0-21.4)	..
Cumulative recombinant human growth factor dose (mg/kg)	..	..	..	0.77	..	..	..	0.40	..	..	..	0.48	..	..	..	0.0014
<25	31	35.2	0.9 (0.6-1.3)	..	20	13.7	1.5 (0.9-2.3)	..	50	13.6	3.7 (2.8-4.9)	..	171	8.7	19.7 (17.0-22.9)	..
25-49	17	18.5	0.9 (0.6-1.5)	..	15	7.7	1.9 (1.2-3.2)	..	40	11.3	3.6 (2.6-4.8)	..	120	7.7	15.7 (13.1-18.7)	..
50-99	10	9.6	1.0 (0.6-1.9)	..	4	6.0	0.7 (0.2-1.8)	..	45	11.5	3.9 (2.9-5.3)	..	59	4.5	13.2 (10.3-17.1)	..
≥100	2	2.4	0.8 (0.2-3.3)	..	3	2.2	1.4 (0.4-4.3)	..	24	5.5	4.4 (2.9-6.5)	..	11	0.9	12.8 (7.1-23.1)	..
Unknown	30	18.4	1.6 (1.1-2.3)	..	7	3.9	1.8 (0.9-3.8)	..	33	8.2	4.0 (2.9-5.6)	..	95	5.1	18.7 (15.3-22.8)	..

Obs=observed. Exp=expected. SMR=standardised mortality ratio.

Table 2: Overall mortality by risk group, sex, and treatment

Sonuçlar

- Kohort 24232 hastadan oluşuyordu. 13145 (%54.2) düşük riskli (grup 1a ve 1b), 7188 (%29.7) orta riskli (grup 2), 3587 (%14.8) yüksek riskli (grup 3) olarak sınıflandırıldı ve 312 (% 1,3) kişi sınıflandırılmadı.

	Total (n=24 232)*	1a (n=9290)	1b (n=3855)	2 (n=7188)	3 (n=3587)
Mean follow-up, years	16.5 (5.0)	16.3 (4.8)	17.2 (4.6)	17.0 (5.0)	15.4 (5.6)
Person-years at risk of death	400 229*	151 004	66 229	122 319	55 392
Sex					
Male	13 425 (55.4%)	6331 (68.1%)	2409 (62.5%)	2329 (32.4%)	2168 (60.4%)
Female	10 807 (44.6%)	2959 (31.9%)	1446 (37.5%)	4859 (67.6%)	1419 (39.6%)
Birthweight SD score†	-0.79 (1.32)	-0.35 (1.02)	-1.65 (1.35)	-0.98 (1.34)	-0.23 (1.15)
Height SD score at treatment start	-2.69 (1.53)	-2.71 (0.92)	-2.95 (2.23)	-3.03 (1.49)	-1.67 (1.40)
Age at treatment start, years	10.5 (3.6)	10.9 (3.3)	10.0 (3.5)	9.9 (3.9)	11.1 (3.2)
Treatment duration, years	5.0 (3.3)	4.5 (3.0)	4.8 (3.1)	6.0 (3.6)	4.8 (3.1)
Duration between growth hormone start and death, years	9.2 (5.7)	10.8 (5.4)	11.4 (5.6)	9.6 (5.7)	8.3 (5.5)
Attained age at death, years	20.1 (6.5)	22.2 (6.1)	23.6 (5.7)	20.2 (7.5)	19.1 (6.0)
Dose of growth hormone (µg/kg/day)	30.1 (12.7)	26.3 (11.0)	33.3 (17.4)	35.0 (10.8)	25.6 (8.6)
Data are mean (SD) or n (%), unless otherwise indicated. *In total, 312 patients (188 men and 124 women) could not be classified and were not included in the analyses (5285 person-years at risk of death excluded). †Missing data for 6510 (26.9%) participants.					
Table 3: Patient characteristics by risk group					

- Risk grubu 2 ve 3'teki hastalar için, genel mortalitenin belirgin şekilde arttığı görüldü ve ayrı olarak analiz edildiğinde, risk Fransa'da ve diğer yedi ülkenin toplamında benzerdi. Bu gruplardaki SMR, günlük doz veya kümülatif büyüme hormonu dozu ile ilişkili değildi ve daha uzun tedavi süresi ile azaldı. Risk grubu 2 ve 3'te altta yatan bir hastalığı olan hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalitenin arttığı görüldü.
- Tedavi başlamadan önce tümör teşhisi konan hastalarda en yüksek mortalite gözlemlendi ve mortalite önceden CNS tümörü olan hastalarda en yüksekti.

- Nedene özel ölümler tablo 4'te rapor edilmiştir. 1a ve 1b risk grupları için kazalar ve şiddet en yaygın bireysel ölüm nedeni olmasına rağmen, bu nedene bağlı ölüm oranı genel popülasyonla karşılaştırıldığında önemli ölçüde artmamıştı. Yine bu gruplar için neoplazm gelişmesi sonucu ölümün de artmadığı görüldü.

	Risk group 1a			Risk group 1b			Risk group 2			Risk group 3		
	Obs	Exp	SMR (95% CI)	Obs	Exp	SMR (95% CI)	Obs	Exp	SMR (95% CI)	Obs	Exp	SMR (95% CI)
Infectious and parasitic disease (A00–B99)	3	1.1	2.7 (0.9–8.2)	0	0.5	0	0	0.9	0	5	0.4	11.9 (5.0–28.7)
Neoplasms (C00–D48)	7	8.1	0.9 (0.4–1.8)	2	3.4	0.6 (0.1–2.4)	14	5.8	2.4 (1.4–4.1)	334	2.9	117.3 (105.4–130.6)
Diseases of blood and blood-forming organs (D50–D89)	3	0.4	8.2 (2.6–25.4)	1	0.2	6.4 (0.9–45.2)	8	0.3	30.9 (15.5–61.9)	7	0.1	56.8 (27.1–119.1)
Endocrine, nutritional, and metabolic disease (E00–E90)	1	1.2	0.8 (0.1–5.9)	1	0.6	1.8 (0.2–12.5)	18	1.1	16.6 (10.5–26.4)	4	0.5	8.1 (3.0–21.5)
Mental and behavioural disorders (F00–F99)	1	1.8	0.6 (0.1–3.9)	0	0.7	0	3	1.2	2.5 (0.8–7.9)	1	0.7	1.4 (0.2–9.7)
Diseases of nervous system, eye, and ear (G00–H95)	2	3.2	0.6 (0.2–2.5)	2	1.5	1.4 (0.3–5.5)	9	2.3	3.9 (2.1–7.6)	12	1.2	9.7 (5.5–17.2)
Diseases of circulatory system (I00–I99)	9	3.8	2.4 (1.2–4.6)	6	1.6	3.7 (1.7–8.3)	33	2.6	12.8 (9.1–18.0)	19	1.4	13.9 (8.9–21.8)
Diseases of respiratory system (J00–J99)	2	1.4	1.4 (0.4–5.7)	1	0.7	1.5 (0.2–10.7)	11	1.2	8.8 (4.9–16.0)	13	0.6	23.3 (13.5–40.2)
Diseases of digestive system (K00–K93)	1	0.9	1.1 (0.2–8.0)	0	0.4	0	3	0.8	3.7 (1.2–11.6)	8	0.4	20.1 (10.1–40.2)
Diseases of skin and subcutaneous tissue (L00–L99)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Diseases of musculoskeletal system and connective tissue (M00–M99)	0	0.2	0	0	0.1	0	5	0.2	26.9 (11.2–64.7)	4	0.1	49.6 (18.6–132.2)
Diseases of genitourinary system (N00–N99)	0	0.2	0	0	0.1	0	2	0.1	15.2 (3.8–60.7)	12	0.1	194.1 (110.2–341.7)
Pregnancy, childbirth and the puerperium (O00–O99)	0	0.1	0	0	0.0	0	0	0.2	0	0	0.0	0
Conditions originating in perinatal period (P00–P96)	0	1.2	0	0	0.8	0	0	1.8	0	0	0.3	0
Congenital anomalies (Q00–Q99)	2	2.4	0.8 (0.2–3.3)	2	1.3	1.5 (0.4–6.1)	33	2.8	11.9 (8.5–16.7)	10	0.9	11.6 (6.3–21.6)
Symptoms, signs, and ill-defined conditions (R00–R99)	13	7.1	1.8 (1.1–3.1)	10	2.7	3.7 (2.0–6.9)	25	4.1	6.1 (4.1–9.0)	13	1.6	7.9 (4.6–13.7)
Accidents and violence (V00–Y98)	45	50.0	0.9 (0.7–1.2)	24	18.3	1.3 (0.9–2.0)	28	22.5	1.2 (0.9–1.8)	14	15.1	0.9 (0.5–1.6)
Ischaemic heart disease	1	0.5	2.2 (0.3–15.7)	0	0.2	0	2	0.3	7.1 (1.8–28.3)	1	0.2	5.6 (0.8–39.5)
Cerebrovascular disease	4	0.9	4.7 (1.8–12.5)	1	0.4	2.8 (0.4–20.2)	4	0.6	6.7 (2.5–17.8)	4	0.3	13.3 (5.0–35.5)
Other circulatory disease	3	2.3	1.3 (0.4–4.1)	5	1.0	5.0 (2.1–11.9)	23	1.5	14.9 (9.9–22.4)	13	0.8	15.4 (8.9–26.5)

Obs=observed. Exp=expected. SMR=standardised mortality ratio.

Table 4: Cause-specific mortality by risk group

- Orta ve yüksek risk grupları (grup 2 ve 3) için muhtemelen bu risk gruplarında altta yatan bir hastalık olması nedeniyle, birkaç spesifik kategori için nedene özgü mortalitenin arttığı görüldü.

Tartışma

- ▶ İzole büyüme hormonu eksikliği ve idiyopatik boy kısalığından oluşan risk grubu 1a için genel mortalitede herhangi bir artış gözlemlenmedi.
- ▶ Çalışmada, en kısa tedavi süresine sahip hastalar için artan bir SMR bulundu, ancak 2 yıllık gecikmeli analizler bunun muhtemelen ağır hasta çocuklarda tedavinin kesilmesinin bir artefaktı olduğunu gösterdi. Ayrıca, günlük veya kümülatif doz ile genel mortalite arasında hiçbir ilişki bulunamadı.

- Risk grupları 2 ve 3'te genel mortalitede artış gözlemlendi, ancak bunun rekombinant insan büyüme hormonu tedavisine bağlı olduğu sonucuna varılamaz. Çünkü bu grupların altta yatan tanıları, tedavi edilmemiş hastalarda çok sayıda raporda açıklandığı gibi, mortalite artışıyla ilişkilidir.
- Ayrıca, grup 2 ve 3, artan SMR'ler ile günlük veya kümülatif büyüme hormonu dozu arasında herhangi bir ilişki göstermedi, bu da büyüme hormonu tedavisinin mortalite üzerinde hiçbir etkisi olmayabileceğini gösterdi.

- Risk grubu 2'deki ve özellikle risk grubu 3'teki hastalarda, şaşırtıcı olmayan ve muhtemelen altta yatan tanılarla ilişkili olan, neoplazmlar için nedene özgü mortalitenin arttığı bulundu.

Sonuç

- Sonuç olarak, bu Avrupa ortak çalışmasında, izole büyüme hormonu eksikliği veya idiyopatik boy kısalığı olan düşük riskli hastalarda genel mortalitede önemli bir artış bulunamadı, ancak belirli nedene özgü kardiyovasküler ve hematolojik mortalite riskleri olasılığının devam ettiği görüldü.
- Doğal olarak yüksek mortalite riski olan hastalarda, artan mortalite oranlarının muhtemelen altta yatan tanı ile ilişkili olduğu bulundu.
- Bu çalışmadaki mevcut veriler güven verici olsa da, çalışmanın bazı sınırlamaları mevcut ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde herhangi bir artan ölüm riskinin saptanmasına olanak sağlamak için rekombinant insan büyüme hormonu ile tedavi edilen hastaların çocukluk döneminde sürekli uzun süreli gözetimi öneriliyor.

► TEŞEKKÜRLER...