



ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 8(4): 586-591

Psoriasis ve Malignite Birlikteliği: 5 Yıllık Verilerin Retrospektif Analizi

Coexistence of Psoriasis and Malignancy: Retrospective Analysis of 5-Year Data

Fatmagül Gülbaşaran^{1*}, Kamer Gündüz²

¹ Salihli Devlet Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Manisa, Türkiye.

² Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye.

e-mail: fatmagulks@gmail.com, kamergunduz@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-7550-6052

ORCID: 0000-0002-1319-9237

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Fatmagül Gülbaşaran

Gönderim Tarihi / Received: 05.12.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 16.09.2021

DOI: 10.34087/cbusbed. 836350

Öz

Giriş ve Amaç: Kronik inflamatuvar bir hastalık olan psoriasisde, immünolojik değişiklikler ve uzun süreli kullanılan sistemik immünsüpresif tedaviler nedeniyle kanser riskinin arttığı düşünülmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiş, psoriasis ile malignite riski arasındaki ilişki henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada psoriasisli hastalarda malignite riskinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Manisa Celal Bayar Üniversite Hastanesi elektronik hasta kayıt sisteminden retrospektif tarama yapılarak, 2013 ile 2018 yılları arasında psoriasis tanısı olan 1669 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Aynı dönemde Dermatoloji polikliniğine başvuran ve psoriasis tanısı olmayan 3870 hasta kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Her iki grupta, dermatolojik tanı aldıkları tarihten 1 ay sonrasında başlayarak kanserin tipi ve kanser tanısı aldıkları zaman kaydedilmiştir.

Bulgular: Psoriasis ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları sırasıyla 40,33±17,58 ve 40,22±16,91 olarak bulunmuştur. Psoriasis grubunun %47,5'i (n=793), kontrol grubunun %48,9'u (n=1892) kadınlardan oluşmaktaydı. Kanser bulunma sıklığı psoriasis grubunda %3,62, kontrol grubunda %4,25 olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Psoriasisli hasta ve kontrol grubu arasında, kanser tanı yaşı, kanserli hastaların cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Herhangi bir immünsüpresif ilaç öyküsü bulunmasının genel olarak, ya da ilaçlardan herhangi birinin psoriasis hastalarında kanser riski üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır.

Sonuç: Sonuç olarak, beş yıllık takipte psoriasis ya da psoriasis tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı olarak artmış bir malignite riski saptanmamıştır. Retrospektif bir çalışma olduğu için kanser riskini artırabilecek her parametrenin tam kontrolünün sağlanamaması bu çalışmanın kısıtlılığıdır. Kısa süreli tedavi alan hastaların da birlikte analiz edilmesi, uzun süre tedavi alan hastalarda kanser riskini istatistiksel olarak maskeleyebilir. Bu nedenle uzun yıllar sürecek şekilde planlanmış, prospektif randomize kontrollü çalışmaların gerçekleştirilmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: İmmünsüpresif tedaviler, Kanser, Malignite, Psoriasis.

Abstract

Objective: Psoriasis is a chronic inflammatory disease and it is suggested that there may be an increased risk of malignancy because of immunological alterations and long-term immunosuppressive therapies. There are conflicting results and the association between psoriasis and malignancy is still unclear. The aim of this study was to investigate the risk of malignancy in patients with psoriasis.

Materials and Methods: In this retrospective study, 1669 patients diagnosed with psoriasis between January 2013 and January 2018 in the electronic patient registration system of Manisa Celal Bayar University Hospital were enrolled in the study. The control group consisted of 3870 non-psoriatic patients randomly determined among patients who admitted to the dermatology clinic within the same time period. In both groups, cancer type and the age of the cancer diagnosis were recorded for those who had cancer diagnosis at least 1 month after the dermatologic diagnosis.

Results: The mean age of the psoriatic group was 40.33 (\pm 17.58) and the control group was 40.22 (\pm 16.91); women in the psoriatic group were 47.5% (n = 793) and 48.9% (n = 1892) in the control group. Cancers were present in 3.62% of the psoriatic group and 4.25% of the control group without statistical significance. There was no significant difference between the two groups in terms of cancer age or gender distribution of cancer patients. No significant effect of immunosuppressive drugs on cancer risk in psoriasis patients were detected in general or with related to any of the drugs.

Conclusion: In conclusion, no increased risk of malignancy due to psoriasis or the drugs used in the treatment of psoriasis was found in the five-year follow-up. As a retrospective study, lack of full control of every parameter that may increase cancer risk is the limitation of this study. Analyzing the patients on short-term therapy together may have statistically masked the cancer risk in patients receiving long-term therapy. Therefore, prospective randomized controlled trials that will last for many years are needed.

Keywords: Cancer, Immunosuppressive treatments, Malignancy, Psoriasis

1. Giriş

Derinin kronik inflamatuvar bir hastalığı olan, çevresel ve genetik faktörler ile tetiklenen psoriasis, dünya nüfusunun yaklaşık % 2 ile % 3'ünü etkilemektedir [1,2]. Psoriasisin sadece deri ve eklemleri etkileyen bir hastalık olmadığı, kronik subklinik sistemik inflamasyon nedeniyle diyabet, obezite gibi çeşitli sistemik komorbiditelerle de ilişkili olduğu bilinmektedir [3].

Pek çok kanser türünde, immün sistem aracılı inflamatuvar değişiklikler ile ilişki gösterilmiştir [4-6]. Psoriasisde meydana gelen immün aracılı kronik inflamatuvar değişiklikler ile birlikte, hastaların uzun süreli kullandıkları sistemik immünsüpresif ilaçlar dikkate alındığında, psoriasisde kansere karşı olan immün denetimin zayıflayabileceği ve kanser oluşumunun kolaylaşabileceği düşünülmüştür. Ancak psoriasis ile artmış malignite riski arasındaki ilişki hala tam olarak aydınlatılmamıştır, bu konuda farklı merkezlerden bildirilerin sonuçları değişkenlik göstermektedir [2,7]. Bu çalışmanın amacı, psoriasisli hastalarda malignite riskinin araştırılmasıdır.

2. Materyal ve Metot

2.1. Etik Onay

Çalışma protokolu Manisa Celal Bayar Üniversitesi Yerel Etik Kurul Komitesi tarafından onaylanmıştır.

2.2. Çalışma tipi, veri kaynağı ve çalışma popülasyonu

Bu çalışma retrospektif hastane-temelli bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Manisa Celal Bayar Üniversite Hastanesi elektronik hasta kayıt sisteminden retrospektif tarama yapılmış ve 5 yıllık sürede (2013-2018) Dermatoloji başvuruları içerisinde psoriasis tanısı olan tüm hastalar (ayaktan ve yatan toplam 1669 hasta) çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubunu, aynı zaman aralığı içerisinde Dermatoloji kliniğine psoriasis ve melanom (MM)/non-melanom (NM) deri kanserlerinden farklı tanılarla başvuran hastalar arasından randomize seçilen yaş ve cinsiyet uyumlu 3870 kişi oluşturmuştur. Dermatolojik tanı almadan önce mevcut kanser tanısı olan hastaların kanser tanıları dahil edilmemiştir. Aranılan tanı kodları iki defadan az girilmiş olan hastalar, tanılar kesinleşmeme ihtimali nedeniyle çalışmadan dışlanmıştır. Her iki grupta da, dermatolojik tanıdan (psoriasis tanısı ve kontrol grubu için diğer dermatolojik tanılar) en az 1 ay sonra verilmiş olmak şartıyla, hastanede herhangi bir klinikte kanser tanısı almış olanların hasta bilgileri detaylıca taranarak

kanser tipleri, kanser tanı yaşları ve verilen tedaviler dikkate alınarak kanser tanı kodları teyit edilmiş, kanser tipleri ve tanı yaşları kaydedilmiştir. Psoriasis hastalarının immünsüpresif tedavileri, en az üç takipli reçete koşulu ile kaydedilmiştir.

2.3. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 24.0 kullanılarak yapılmış ve $P \leq 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir. Sürekli değişkenler, ortalama \pm standart sapma ve medyan, minimum-maksimum değerlerle tanımlanmıştır. Kategorik değişkenler yüzdeler ile karşılaştırılmış, normal dağılımın belirlenmesi için Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler için bağımsız grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki grup arasındaki kategorik değişkenler için ki-kare (Pearson ve Fisher's Exact), risk faktörlerinin belirlenmesinde lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1. Bulgular

Psoriasis ve kontrol hastalarının, yaşları 1 ile 84 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması psoriasis grubunda 40,33 (\pm 17,58), kontrol grubunda 40,22 (\pm 16,91) olarak saptanmıştır. Psoriasis grubunda kadınlar %47,5 (n=793) ve kontrol grubunda %48,9 (n=1892) olup, yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,827$, $p=0,347$).

Psoriasis grubunda toplam kanserlerin bulunma sıklığı %3,62 ve kontrollerde %4,25 olup, karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,27$).

Tek tek kanser tiplerinin bulunma yüzdeleri karşılaştırıldığında, dijital hasta kayıt sistemindeki tanı kodu verilerine göre, sadece kutanöz T hücreli lenfomalar (KTHL) psoriasis grubunda anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur (%0,66'ya karşın, %0,28) ($p=0,04$). Bununla birlikte, yöntemde de belirtildiği gibi; kanser tanı kodu çıkan tüm hastaların, kanser tanı kodlarının teyidi için, sonrasında dosyaları detaylıca taranmış ve bazı psoriasis lezyonlarının bir döneminde, bir KTHL olan mikozis fungoides (MF) düşünülerek MF tanı kodu girildiği, ancak takipte ardışık biyopsi sonuçlarında bunların sadece MF'i taklit eden psoriasis lezyonları olduğunun tespit edildiği saptanmıştır. MF ve psoriasisin ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar olmasından kaynaklanan bu durumun hatalı etkisini kaldırmak için, psoriatik grupta

mikozis fungoides tanısı girilen bu 5 hasta çıkartıldıktan sonra yapılan analizde; kutanöz T hücreli lenfomalar açısından da psoriatik ve non-psoriatik

grupta anlamlı farkın ortadan kalktığı gözlenmiştir (sırasıyla % 0,36 ve % 0,28, p= 0,62). (Tablo 1).

Tablo 1. Psoriasis ve Kontrol Grubunda Kanser Sıklıkları

	Psoriasis (n=1669) %	Kontrol (n=3870) %	P*
Tüm Kanserler (MM ve NM deri kanserleri hariç)	3,62	4,25	0,27
Tüm kanserler deri kanserleri hariç Yanlış Tanı MF' ler Çıkarılmış	3,32	4,25	0,12
Kutanöz T Hücreli Lenfoma	0,66	0,28	0,04*
Kutanöz T hücreli Lenfoma, Yanlış Tanı MF' ler Çıkarılmış	0,36	0,28	0,62
Bronş-Akciğer	0,48	0,26	0,19
Ürolojik	0,48	0,65	0,47
Hematolojik	0,42	0,85	0,08
Endokrin	0,42	0,49	0,73
Meme	0,36	0,49	0,5
Jinekolojik	0,24	0,16	0,5
Gastrointestinal Kanal (Mide, İnce ve Kalın Bağısak, Rektum)	0,18	0,26	0,58
Farinks-Larinks	0,18	0,21	0,84
Beyin	0,12	0,08	0,63
Karaciğer	0,06	0,05	0,9
Yumuşak Doku, Bağ Doku, Vasküler	0	0,10	0,19
Diğer	0	0,31	-

*Ki-kare testi.

Kanserin ortalama başlangıç yaşı psoriasis grubunda 54,6±14,3, kontrol grubunda 55,94±16,2, (p=0,204) ve kadın cinsiyet oranları; psoriatik kanserli grupta %54,5 ve kontrol grubunda kanserli hastalarda %60,5 (p=0,375) olup, iki grup arasında, kanser görülme yaşı açısından ya

da cinsiyetle kanser varlığı ilişkisi açısından anlamlı fark görülmemiştir. Herhangi bir immüsupresif ilaç öyküsü bulunmasının genel olarak, ya da tek tek kullanılan ilaçların psoriasis hastalarında kanser riski üzerine anlamlı etkileri saptanmamıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Sistemik İmmüsupresif Tedavilerin Psoriasis Hastalarında Kanser Riskine Etkisi

	Psoriasisli Hasta Grubu		P*
	Kanser Yok (n=1609)	Kanser Var (n=60)	
	n (%)	n (%)	
Metotreksat kullananlar (n=393)	385 (%98,0)	8 (%2,0)	0,06
Siklosporin kullananlar (n=50)	47 (%94)	3 (%6)	0,42
Biyolojik ajan kullananlar (n=189)	182 (%96,3)	7 (%3,7)	0,93
Herhangi bir sistemik ilaç öyküsü bulunanlar (n=506)	494 (%97,6)	12 (%2,4)	0,08

*Ki-kare testi.

Psoriasisde kanser riskinin belirli yaş gruplarına spesifik olup olmadığını anlamak için, hastalar yaşa göre

gruplandırıldığında herhangi bir yaş grubu ile psoriasis için artmış kanser riski saptanmamıştır. (Tablo 3)

Tablo 3. Yaş Gruplarında Kanser Sıklıkları

		Psoriasis n (%)	Kontrol n (%)	Total n (%)	P
0-19 yaş	Kanser +	0 (%0,0)	5 (%1,5)	5 (%0,9)	0,16
	Total n	216	331	547	
20-39 yaş	Kanser+	8 (%1,3)	28 (%1,6)	36 (%1,5)	0,64
	Total n	595	1733	2328	
40-69 yaş	Kanser +	26 (%4,3)	66 (%5,8)	92 (%5,3)	0,19
	Total n	599	1132	1731	
70-89 yaş	Kanser +	19 (%8,0)	57 (%11,2)	76 (%10,2)	0,19
	Total n	237	511	748	
90 yaş üstü	Kanser +	2 (14,3)	3 (%8,8)	5 (%10,4)	0,62
	Total n	14	34	48	

Yaş ve cinsiyetin, kanser sıklığı üzerine olası etkilerini kontrol etmek için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, psoriasis için rölatif kanser riski anlamlı bulunmamıştır. (Tablo 4)

Tablo 4. Psoriasisde Yaş ve Cinsiyet ilişkili Rölatif Kanser Riski

	p	O.R.	95% C.I.	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Psoriasis	0,06	0,73	0,53	1,00
Yaş	0,00*	1,05	1,04	1,06
Cinsiyet	0,68	1,06	0,80	1,42

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi

3.2. Tartışma

Psoriasis ve malignite ilişkisini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur [2,7-9]. En çok kutanöz T hücreli lenfomalar olmak üzere lenfomalar psoriasis ile ilişkilendirilmektedir [9]. Çalışmalar genellikle hastane elektronik kayıt sistemleri, sağlık sigorta kayıt taramaları ya da ulusal resmi sağlık verileri üzerinden yapılan elektronik tarama sonuçlarına dayanmakta [10], kutanöz lenfoma ve psoriasis ayırıcı tanı hatasının birebir hasta bilgileri ve takibi yapılarak düzeltilmesinin sağlanamaması bu konuda kısıtlılık oluşturmaktadır. Psoriasisde kanser riski üzerine epidemiyolojik çalışmaların geniş bir meta-analizi de [11] psoriasis ile kutanöz lenfomalar arasında bildirilmekte olan güçlü ilişkiyi tanısal karışıklık nedenine bağlamıştır. Bizim çalışmamızda da elektronik hasta kayıt sistemi tanı kodu

taraması ile, kutanöz lenfomalar açısından anlamlı farklılık ortaya çıkmış, fakat bu hastaların dosyalarının, patoloji raporlarının, tedavi takiplerinin detaylı incelenmesi sonucunda bu vakaların psoriasis vakaları olduğu anlaşılmıştır. Buna göre düzeltilerek yapılan analizde, kutanöz lenfomalar için de, psoriasis ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık ortadan kalkmıştır.

Çalışmamızda MM ve NM deri kanserleri hariç tutulduğunda, psoriatik grupta genel olarak kanser varlığı, herhangi bir özel kanser türünün görülme sıklığı, kanser görülme yaşı ve cinsiyet oranları kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Çalışmamızın sonuçları psoriasis hastalığı için artmış bir malignite riski göstermemektedir. Pek çok kanser insidans çalışmalarında olduğu gibi, psoriasis ve malignite birlikteliği çalışmalarında da, sayılarının nispeten bildirilenden çok daha fazla olduğunun düşünülmesi ve bu nedenle doğru sayılarla doğru karşılaştırmaların yapılmasının zor olacağı, nedeni ile MM ve NM deri kanserleri hariç tutulmuştur [12]. Bizim çalışmamızda da, dermatoloji kliniklerinde kronik takipli psoriasis hastalarında, olası deri kanserlerinin normal popülasyondan daha sık tanı alabileceği düşüncesi ile, yanlış veri yorumlanmasından kaçınmak için bu deri kanserleri analizlere alınmamıştır. Psoriasisde malignite risk artışı bildiren çalışmaların bir kısmında artan risk esas olarak lenfoproliferatif kanserler ve NM deri kanserleri için bildirilmiştir [13] ve bu, sonuçlardaki farklılığın sebeplerinden olabilir.

Psoriasisde malignite risk artışı bildiren çalışmalarda, esas olarak şiddetli psoriasislerde bu risk artışının anlamlı olduğu raporlanmıştır [13]. Bizim çalışmamızda

psoriasis hastaları şiddetlerine göre gruplanmamıştır. Bu şekilde bir ayrımın farklı sonuçlar doğurup doğurmadığının araştırılması istenen çalışmada, kronik ve oldukça değişken seyirli bir hastalık olan psoriasisin dönemsel olarak aynı hastada farklı şiddetlerde olabilmesi, buna ek olarak şiddetli hastalarda etik nedenlerden ötürü sistemik tedaviler devam edeceğinden, izole psoriasis etkisinin değerlendirilmesinin yine de mümkün olmayabileceği düşünülmüştür. Literatürde şiddetli psoriasis vakalarında artmış malignite riski bildiren çalışmalarda da tedavilerinden bağımsız tüm hastaların dahil edildiği, dolayısı ile sistemik tedavilerin etkilerinin de dışlanamayacağı göz önüne alınmalıdır.

Çalışmamızda psoriasis hastalarında immünesupresif geleneksel tedaviler ve biyolojik ajan kullanımı ile de kanser artışı saptanmamıştır. Literatürde bu sonuçlarla uyumlu yayınlar mevcuttur [8]. Ancak bu sonuçları değerlendirirken, normal koşullarda kanser insidansının genellikle yılda 10.000 kişide birkaç vakadan çok daha az olduğu [14]; tedavilerin de malignite ile ilişkisini güvenilir bir şekilde belgelemek için daha geniş bir hasta örnekleminin daha farklı sonuçlar doğurabileceği akılda tutulmalıdır. Psoriasisde geleneksel ajanlardan olan metotreksat kullanımı ve malignite riski ile ilgili çalışmalar metotreksat maruziyeti ile artmış bir riski göstermemiş ancak, çoğunlukla nispeten küçük vaka serilerinden oluşmaktadır [9]. Psoriasis tedavisinde kullanılan bu immünesupresif tedavilerin maligniteyi artırma etkilerinin bizim örneklem boyutumuzda göz önüne çıkacak kadar yüksek oranlarda olmadığı sonucuna varabiliriz. Bununla birlikte, mevcut verilerle ve literatür bilgisi ile, bu ilaçların malignite riskini hiçbir ölçüde arttırmadığı çıkarımı doğru olmayacaktır. Pek çok kanser türünde, çeşitli ajanlara maruziyetten itibaren kanser ortaya çıkana kadar geçen latent periyod ortalama 0,4-11 yıl olarak bildirilse de, 57 yıl sonunda maruziyete bağlı kanser bildirileri mevcuttur [15]. Psoriasisin sistemik tedavisi ile ilişkili uzun vadeli malignite riskine ilişkin veriler nispeten azdır [9]. Biyolojik ajanlardan ustekinumab ile yapılan PHOENIX I ve II çalışmalarının uzun vadeli takibinde, malignite oranlarının Ulusal Kanser Enstitüsü gözlemleri ve epidemiyolojik beklenen oranlarla benzer olduğu öne sürülmüştür [16]. Ancak bu çalışmalarda da takip 5 yıl ile sınırlıdır. Bizim çalışmamız da beş yıllık verilerin retrospektif analizini içermekte olup, sonuçları sadece kısa dönemde ortaya çıkabilecek olan kanserler için yorumlanabilir. Konu ile ilgili ileri çalışmalarda daha uzun yıllar hasta takipleri farklı sonuçları ortaya koyabilir.

Sonuçların yorumlanmasında dikkate alınması gereken bir başka nokta tedavide kalım süresidir. Ustekinumab, infliksimab, adalimumab, etanersept gibi biyolojik ajanlar ve diğer geleneksel sistemik ajanlarla tedavi edilen veya tedaviye aday olan psoriasisli hastalar için güvenlik ve klinik sonuçları değerlendiren longitudinal gözlemsel bir çalışma olan PSOLAR çalışmasının sonucunda sadece 12 ay ve daha uzun süre biyolojik ajan kullanımı olan hastalarda malignite risk artışı

bildirilmiştir [9]. Çalışmamızda kısa süreli tedavi alan hastaların da birlikte analiz edilmesi, uzun süre tedavi alan hastalarda kanser riskini istatistiksel olarak maskeleyebilir.

Retrospektif bir çalışma olduğu için kanser riskini arttıracak her parametrenin tam kontrolünün sağlanamaması bu çalışmanın kısıtlılığıdır. Bu konudaki belirsizliklerin giderilmesi için, oldukça büyük ölçekte, hasta dosyalarının birebir takip edildiği, uzun yıllar sürecek şekilde planlanmış, prospektif randomize kontrollü çalışmaların gerçekleştirilmesine ihtiyaç vardır.

4. Sonuç

Çalışmamızın sonucunda, beş yıllık takipte psoriasisde ya da tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı artmış bir malignite riski saptanmamıştır. Psoriasisde kanser riskinin arttığını söyleyebilmek için literatürde de yeterli ve kanıt düzeyi yüksek veriler mevcut değildir. Önceden yapılmış çalışmaların ve bu çalışmanın sonuçları; bazı çalışmalarda hesaplamalara deri kanserlerinin dahil edilmesiyle ortaya çıkan yanıltıcı veriler, kanserlerin seyrek insidansları, ortaya çıkma sürelerinin gecikebilmesi, tedavide kalım oranlarının değişebilmesi gibi faktörler dikkate alınarak yorumlanmalı ve psoriasisin ya da tedavilerinin malignite riskini hiçbir ölçüde arttırmayacağı çıkarımı da yapılmamalıdır. Daha büyük ölçekte ve daha uzun yıllar, hasta dosyalarının birebir takip edildiği çalışmalar, daha farklı insidanslar ortaya koyabilir.

References

1. Öztürk, F, Ermertcan, A.T, Gençoğlu, G, Temiz, P, İnanır, I, Isolated Face Involvement In Psoriasis, *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilim Enstitüsü Dergisi*, 2015, 2(4), 97-99.
2. Chen, Y.J, Wu, C.Y, Chen, T.J, et al., The risk of cancer in patients with psoriasis: A population-based cohort study in Taiwan, *The Journal of the American Academy of Dermatology*, 2011, 65(1), 84-91.
3. de Oliveira, M, de FSP, Rocha, B, de O, Duarte, G.V, Psoriasis: Classical and emerging comorbidities, *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2015, 90(1), 09-20.
4. Çiftçi, N, Tarihi, G, Üniversitesi, G, et al., Hücre İçi Kalsiyum Sinyali, Apoptoz ve Kanser Progresyonunda Kalsiyum Kanallarının (Voc, Trp ve Soc Kanalları) Rolü, *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2017, 4(3), 1021-1027.
5. Balçık, Erçin, P, SIX1 ve Kanser Kök Hücre Belirteçlerinin Hepatosellüler Karsinomada Kapsamlı Analizi, *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilim Enstitüsü Dergisi*, 2020, 7(3), 325-330.
6. Kabadayı, H, Kıvanç, M, Seda, Vatansever H, SALL4-STAT3 Relations In Primary And Metastatic Colon, Breast And Endometrial Cancer Cell Lines, *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2016, 3(4), 460-465.
7. Reddy, S.P, Martires, K, Wu, J.J, The risk of melanoma and hematologic cancers in patients with psoriasis, *The Journal of the American Academy of Dermatology*, 2017, 76(4), 639-647.
8. Kimball, A.B, Schenfeld, J, Accortt, N.A, Anthony, M.S, Rothman, K.J, Parisser, D, Cohort study of malignancies and hospitalized infectious events in treated and untreated patients with psoriasis and a general population in the United States, *British Journal of Dermatology*, 2015, 173(5), 1183-1190.
9. Fiorentino, D, Ho, V, Lebwohl, M.G, et al., Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry, *The Journal of the American Academy of Dermatology*, 2017, 77(5), 845-854.e5.
10. Fuxench, Z.C.C, Shin, D.B, Beatty, A.O, Gelfand, J.M, The risk of cancer in patients with psoriasis a population-based cohort study in the health improvement network, *JAMA Dermatology*, 2016, 152(3), 282-290.

11. Pouplard, C, Brenaut, E, Horreau, C, et al., Risk of cancer in psoriasis, A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies, *The Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2013, 27(SUPPL.3), 36-46.
12. Geller, S, Xu, H, Lebwohl, M, Nardone, B, Lacouture, M.E, Kheterpal M, Malignancy Risk and Recurrence with Psoriasis and its Treatments: A Concise Update, *The American Journal of Clinical Dermatology*, 2018, 19(3), 363-375.
13. Margolis, D, Bilker, W, Hennessy, S, Vittorio, C, Santanna, J, The risk of malignancy associated with psoriasis, *Archives of Dermatology* 2001, 137(6), 778-783.
14. Naldi, L, Malignancy concerns with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cyclosporin, and biologics: facts and controversies, *Clinics in Dermatology*, 2010, 28(1), 88-92.
15. Minimum Latency & Types or Categories of Cancer, <https://www.cdc.gov/wtc/pdfs/policies/wtchpminlatcancer2014-11-07-508.pdf>, 2014 (accessed 29.22.2020)
16. Langley, R.G, Lebwohl, M, Krueger, G.G, et al., Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up, *British Journal of Dermatology*, 2015, 172(5), 1371-1383.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazının CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

