

Saçlı Hücreli Lösemi Tedavisinde Kladrinin Prognosa Etkisi

Cladribine Treatment in Hairy Cell Leukemia

Senem MARAL, Murat ALBAYRAK, Hacer Berna AFACAN ÖZTÜRK, Abdulkemir YILDIZ, Pınar CÖMERT, Buğra SAĞLAM, Mesut TIĞLIOĞLU, Merih Reis ARAS

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara

Öz

Saçlı hücreli lösemi (SHL) nadir görülen kronik lenfoproliferatif hastalıklar arasında yer alan, relaps ve remisyonlar ile seyreden indolent bir lenfomadır. Tedavisinde purin analogu (PA) kullanımı ile hastaların prognoz ve sağ kalımında önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bu çalışmamızda ilk basamakta kullanılan purin analogu tedavisinin iki farklı protokol ile verilmesinin nüks ve sağ kalım üzerine etkisini araştırdık. Kliniğimizde 2009-2019 yılları arasında SHL nedeniyle PA ile tedavi edilen 20 vakayı retrospektif olarak inceledik. Bunlardan tek siklus PA uygulanan hastalar ile iki siklus ardışık PA tedavisi alan hasta gruplarını tanı anındaki klinik özellikleri, laboratuvar bulguları yanıt ve nüks oranları açısından karşılaştırdık. Her iki grupta yanıt oranları eşit olmakla birlikte, ilk basamak tedaviye tam yanıt oranı %90, kısmi yanıt oranı %10 olarak değerlendirilmiştir. Hastalarımızın median takip süresi 69 aydır ve bu süre içerisinde her iki gruptan birer hastada nüks izlenmiştir. Tek siklus tedavi alan hastalardan 1 tanesi hastalık dışı nedenle eks olmuştur. Ardışık iki siklus 2Cd-A uygulanmasının yanıt ve nüks oranı ilişkili üstünlüğü gösterilememiştir. İlk basamak tedavide uygulanan 2Cd-A, yüksek yanıt oranı ile etkili bir ajandır.

Anahtar Kelimeler: Kladrinin, Prognoz, Saçlı Hücreli Lösemi

Abstract

Hairy cell leukemia (HCL), which is a rare chronic lymphoproliferative disease, progresses with relapses and remissions. With the introduction of purine analogues (PA) in the treatment, significant improvements have been achieved in the prognosis and survival of patients. In this study, we investigated the effect of PA on relapse and survival in the first line treatment with two different protocols. We retrospectively analyzed 20 HCL patients who treated with PA between 2009-2019. We compared the patients who were treated with single cycle PA and two cyclic consecutive PA treatment according to clinical features at the time of diagnosis, laboratory findings, response and relapse rates. Complete Remission (CR) and Partial Remission (PR) were achieved with equal rates in both groups (90% and 10%, resp.). Relapse was observed in one patient in each group during the 69 months of median follow-up time. A patient who was treated with one cycle PA was exitus due to non-disease cause. The superiority of two consecutive cycle 2Cd-A administration could not be demonstrated in relation to the response and relapse rates. 2Cd-A is highly effective agent as a first-line treatment option with a high response rate.

Keywords: Cladribine, Prognosis, Hairy Cell Leukemia

Giriş

Saçlı Hücre Lösemi(SHL) tüm lösemilerin %2'sini oluşturan, nadir hematolojik maligniteler arasında yer alır (1). Düşük dereceli kronik bir lenfoproliferatif hastalık olan SHL, adını sitoplazmik saçsı çıkıntılara sahip olan malign B hücrelerinden almaktadır. Malign B hücrelerin kemik iliği, lenf nodu, dalak ve karaciğerde birikimi sonucunda sitopeni, organomegali, lenfadenopati kliniği gelişmektedir. Sonucunda hastalar halsizlik yorgunluk, kanama, sık enfeksiyon geçirme öyküsü, karında şişlik ve dolgunluk hissi, erken doyma, kilo kaybı ve ele gelen şişlik şikayetleri ile başvurmaktadır (2). Asemptomatik hastalar tedavisiz izlenirken, semptomatik hastalar için

tedavi gereksinimi doğmaktadır (3,4).

Özellikle purin analoglarının (PA) kullanıma girmesi ile hastalığın tedavisinde olumlu gelişmeler elde edilmiştir. Kladrinin (2-CdA) ülkemizde yaygın olarak kullanılan bir PA'dır. Literatür verileri 2-CdA monoterapisi ile %90 üzerinde tam yanıt oranı elde edilmekle birlikte, elde edilen yanıtın korunamadığını göstermektedir (5,6). İlk basamakta PA tedavisine yanıt alınan hastalarda bir süre sonra nüks nedeni ile tedavi ihtiyacı gerekmektedir (7-10). Bu hastalarda halen kür sağlanamamakta, yaşam boyu relaps ve remisyonlarla seyreden klinik izlenmektedir. Çalışmamızda ilk basamak tedavide kullanılan 2-CdA monoterapisinin iki farklı protokol ile verilmesinin yanıt ve nüks oranı üzerine etkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde 2009-2019 yılları arasında SHL tanısı ile takip edilen 24 hastadan, ilk basamakta PA ile tedavi edilen 20 vakayı retrospektif olarak inceledik. Bunlardan tek siklus 2-CdA uygulanan hastalar ile iki siklus ardışık 2-CdA tedavisi alan hasta gruplarını yanıt ve nüks oranları açısından karşılaştırdık. İki hasta grubunun demografik özellikleri, tanı anındaki başvuru şikayeti, fizik muayene bulguları ve laboratuvar değerleri incelendi.

	ORCID No
Senem MARAL	0000-0003-4766-1861
Murat ALBAYRAK	0000-0003-4025-741X
Hacer Berna AFACAN ÖZTÜRK	0000-0001-9386-7604
Abdulkemir YILDIZ	0000-0002-9596-4042
Pınar CÖMERT	0000-0003-3829-289X
Buğra SAĞLAM	0000-0001-8342-990X
Mesut TIĞLIOĞLU	0000-0002-4111-2004
Merih Reis ARAS	0000-0002-9161-5582

Başvuru Tarihi / Received: 17.04.2020
Kabul Tarihi / Accepted : 21.08.2020

Adres / Correspondence : Senem MARAL

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Şehit Halis Ömer Cad. Altındağ /Ankara

e-posta / e-mail : senemmaral@gmail.com.tr

SHL tanısı Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre kemik iliği veya perifer kandan yapılan morfolojik ve akım sitometrik yöntemlere göre konmuştur (11). Tedavi kararı alınan hastalarda sitopeni varlığı (hb<11 gr/dl, wbc<1000/mm³, plt<100000/mm³) sık enfeksiyon geçirme öyküsü, masif organomegali ve konstitüsyonel semptomların varlığı göz önünde bulundurulmuştur (5). Ardışık iki kür tedavi alan hastalar ilk kür sonrası yanıt değerlendirmesi yapılmaksızın 3 ay içerisinde 2. siklus 2-CdA tedavisi uygulandı. Yanıt değerlendirmesi için tüm hastalara son tedavi bitiminden 3-6 ay sonra kemik iliği aspirasyon ve biyopsi ile ultrason görüntüleme yapıldı. Tam yanıt (TY) hastalar değerlendirilirken; sitopeninin düzelmesi, organomegali ve lenfadenopatide gerileme, periferde saçlı hücre izlenmemesi kriterlerinin hepsini karşılaması göz önünde bulundurulmuştur. Kısmi yanıt (KY) ise kemik iliği ve periferde saçlı hücre sayısında %50 oranda azalma, sitopenide düzelmeye, organomegali ve LAP boyutunda %50 gerileme olarak belirlenmiştir.

İki grup tedavi sonrası nötropeni süresi, nötropenik ateş atağı geçirme öyküsü, granulosit stimule edici faktör (GCSF) kullanımını açısından ayrıca incelendi.

18.06.2019 tarih ve 65/14 sayılı etik kurul onayı Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan alınmıştır.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen (n=20) hastaların %30'u kadın (n=6), %70'i erkek (n=14) cinsiyete sahipti. Vakaların yaşları 34-79 arasında değişmekte ve yaş ortalaması 50.55±11.80 olarak saptanmıştır. Hastaların %70'inde halsizlik (n=14), %25'inde karında dolgunluk (n=5) ve %35'unda B semptomu (n=7) tanı anındaki şikayetler arasında yer almaktadır. Ayrıca 3 hasta (%15), herhangi bir şikayet olmaksızın kan tablosundaki düşüklük nedeni ile hematoloji bölümüne yönlendirilmesi sonucunda tanı almıştır. Splenomegali hastaların tümünde tanı anında saptanırken, 1 hastada periferik lenfadenopati saptanmıştır. Hastaların tanı anındaki demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de yer almaktadır. Detaylı laboratuvar verileri Tablo 2'de yer almaktadır.

Tablo 1. Demografik veriler

Parametre	Grup 1, n=10 (%)	Grup 2, n=10 (%)	Toplam, n=20 (%)
Cinsiyet			
Kadın	2 (%20)	4 (%40)	6 (%30)
Erkek(%)	8 (%80)	6 (%60)	14 (%70)
Yaş (ortalama±ss)	53.50±4.18	47.46±3.16	50.55±11.80
Komorbidite	3 (%30)	1 (%10)	4 (%20)
Başvuru şikayeti			
Halsizlik	8 (%80)	6 (%60)	14 (%70)
Karında dolgunluk hissi	1 (%10)	4 (%40)	5 (%25)
Konstitüsyonel semptomlar	5 (%50)	2 (%20)	7 (%35)
Asemptomatik	1 (%10)	2 (%20)	3 (%15)
Kemik iliği incelemesi			
Fibrozis skoru 1	0 (%0)	4 (%40)	4 (%20)
Fibrozis skoru 2	5 (%50)	4 (%40)	9 (%45)
Fibrozis skoru 3	4 (%40)	1 (%10)	5 (%25)
Periferde saçlı hücre varlığı	2 (%20)	3 (%30)	5 (%25)
Periferik LAP varlığı	1 (%10)	0 (%0)	1 (%5)
Tedavi Öncesi (ortalama±ss)			
Dalak boyutu, mm	166.9±34.01	195.7±42.8	181.10±40.43
Karaciğer boyutu,mm	155.7±10.0	174.9±38.4	165.30±29.40
Tedavi sonrası (ortalama±ss)			
Dalak boyutu,mm	132.0±12.65	136.7±26.38	134.60±20.22
Tedavi sonrası			
GCSF desteği ihtiyacı	6 (%60)	7 (%70)	13 (%65)
FEN atağı	6 (%60)	6 (%70)	12 (%60)

Tanısal amaçlı hastaların tümüne kemik iliği biyopsisi yapılmış, ayrıca 8 hastada kemik iliği aspirasyon örneğinden akım sitometrik yöntem ile

tanı doğrulanmıştır. BRAF-V600E mutasyonu 3 hastada araştırılmış ve pozitif bulunmuştur. Tanısal amaçlı bazı vakalara kemik iliği örneğinde TRAP

(n=8), aneksin (n=6) ve retikülün (n=20) histokimyasal boyamaları uygulanmıştır. Varyant SHL tanısı alan hastamız bulunmamaktadır.

Hastalarımızın tümünde ilk basamak tedavide seçilen PA, Kladrinin (2-CdA) olduğu gözlenmiştir. Protokolde 0.10 mg/kg 7 gün intravenöz(iv) veya subkutan(sk), 0.14 mg/kg 5 gün iv şeklinde uygulanmıştır. Hastaların yarısı (n=10) tek doz 2-CdA monoterapisi alırken, diğer hastalar (n=10) ardışık iki doz 2-CdA monoterapisi almıştır.

Her iki grup için ilk basamak tedaviye TY oranı %90, KY oranı %10 ve yanıtlar her iki grupta eşit

olarak değerlendirilmiştir. Hastalarımızın medyan takip süresi 69 aydır ve bu süre içerisinde nüks izlenen 2 hasta olup, 1 hasta SHL dışı nedenle eks olmuştur (Tablo 3).

Uzamış nötropeni vakalarının %65'inde (n=13) izlenmiş ve tümünde GCSF desteğine başvurulmuştur. Nötropenik olduğu süreçte febril nötropeni (FEN) atağı nedeni ile başvuran hasta oranı % 60 (n=12) olarak belirlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Laboratuvar özellikleri

Parametre	Grup 1	Grup 2	Toplam
Tedavi Öncesi Hemogram, Ortanca (min-max)			
Hemoglobin, gr/dl	7.55 (4.1-15.9)	9.45 (6.9-13.2)	9.2 (4.1-15.9)
Beyaz Küre, x10 ³ /µL	3050 (1070-2630)	2515 (1120-13900)	2735 (1030-26300)
Nötrofil, x10 ³ /µL	760 (130-8410)	815 (160-2700)	8150 (130-8410)
Lenfosit, x10 ³ /µL	1520 (810-12100)	1195 (800-10500)	1430 (800-12100)
Monosit, x10 ³ /µL	100 (0-5440)	250 (20-6100)	100 (0-610)
Trombosit, x10 ³ /µL	47500 (16000-130000)	69000 (19000-173000)	56500 (16000-175000)
Tedavi Sonrası Hemogram, Ortanca (min-max)			
Hemoglobin, gr/dl	14.5 (10.9-17.0)	13.2 (10.9-16.0)	13.65 (10.9-17.0)
Beyaz Küre, x10 ³ /µL	5035 (4360-7260)	3915 (400-9600)	5035 (400-9600)
Nötrofil, x10 ³ /µL	3175 (1210-5600)	2940 (100-7000)	3175 (100-7000)
Lenfosit, x10 ³ /µL	1480 (730-3200)	420 (200-1400)	1000 (200-3200)
Monosit, x10 ³ /µL	455 (280-1430)	350 (0-940)	400 (0-1430)
Trombosit, x10 ³ /µL	185000 (92000-254000)	122500 (72000-225000)	157000 (72000-254000)
Biyokimyasal Değerler, Ortanca (min-max)			
Vitamin B12, ng/L	307 (84-473)	180 (86-615)	218 (84-615)
Ferritin, ug/L	197 (20-492)	91.5 (24-300)	113 (20-493)
LDH, U/L	154 (130-385)	200 (115-258)	186 (118-389)
Sedimentasyon, mm/saat	70.5 (7-107)	22.5 (7-62)	26 (7-107)

Tablo 3. Yanıt, nüks ve yaşamsal veriler durumu

Parametre	Grup1 (n=10)	Grup 2 (n=10)
Yanıt		
Tam yanıt	9	9
Kısmi yanıt	1	1
Medyan takip süresi, ay	69	69
Takip süresi, ay (min-max)	69 (16-101)	57 (35-96)
Nüks olan vaka	1	1
Nükse kadar geçen süre, ay	25	31
Eksitus	1	0

Tartışma

Literatür verileri ile karşılaştırıldığında tedavi alan SHL hastalarımız demografik, morfolojik ve patolojik özellikler açısından benzer özellikler sergilemektedir (12,13). Klinik çalışmalar 1/4 hastanın rastlantısal tanı aldığını bildirmektedir. Merkezimizde takip ettiğimiz vakaların %15'inin asemptomatik olup, rastlantısal tanı almasına rağmen tedavi gereksinimi olduğunu gözlemledik. Splenomegali hastalarımızda en sık saptadığımız fizik muayene bulgusu iken halsizlik en sık başvuru şikayettir. Başvuru anında hemogram bulgularından en sık pansitopeni görülmektedir. Medyan sedimentasyon değerinin laboratuvar aralığımızın üstünde izlenmesi, lokopeni sonucunda

sık geçirilen enfeksiyon kliniği ile ilişkilendirilmiştir.

Hastalarımızın tedavi ihtiyacı ortalama 6. dekatta olmaktadır. Fakat genç yaşta tedavi alan hastalarımız da vardır. En genç tedavi ettiğimiz hastamız 34 yaşındadır. Literatürde 40 yaş altı hastaların verilerinin sunulduğu çalışmalarda dikkati çeken bu hasta grubunun yanıt süresinin kısa olmasıdır (14). 40 yaş altı tedavi alan iki hastamızda tam yanıt elde edilmiş ve yanıt korunmaktadır.

İlk basamak tedavide toplam yanıt oranı (TY+KY) %90'ın üzerinde ve TY oranı yaklaşık %80 kaydedilmektedir (9,10). Çalışmamızda gruplar arasında yanıt açısından farklılık olmamakla birlikte literatür verileri ile benzer bulunmuştur. Klinik pratikte, SHL tedavisinde 2Cd-A iv infüzyon ve sk olmak üzere 2 farklı şekilde uygulanmakta ve uygulanma şeklinin etkinlik açısından farklılık olmadığını göstermiştir (15,16). Vakalarımız sağ kalım ve nüks açısından incelendiğinde 2Cd-A tek siklus uygulanması ile ardışık iki siklus uygulanmasının yanıt ve prognoz açısından farklılık oluşturmadığı görülmüştür.

Else ve arkadaşlarının çalışmasında ilk basamakta PA ile tedavi edilen hastaların %4'ünde

yanıtsızlık, %20 sinde kısmi yanıt izlenmiştir (9,10). Ayrıca 2Cd-A ile tedavi sonrasında 10 yıllık izlemde hastaların %30-40 oranda nüks ettiği ve yeniden tedavi ihtiyacı doğduğu gösterilmiştir (7-10). Nüks vakalarda 2-CdA ile yeniden tedavi uygulandığı takdirde ortalama %40-75 oranda tam remisyon elde edilmektedir (17). Çalışmamızda takip süremiz içerisinde her iki gruptan birer hastamızda nüks gelişmiş ve yeniden aynı ajan ile tedavi uygulanmıştır. Nüks olan 2 hastamızda tedaviden 2 yıl sonra gelişmiş ve birisinde ilk basamak tedavi ile KY elde edildiği görülmüştür. TY elde eden hastaların, KY elde edenlere göre anlamlı derecede daha uzun medyan hastaliksiz sağkalm gösterilmiştir (18). Nüks nedeni ile yeniden tedavi alan hastalarımızda TY elde edilmiştir.

Tedavi edilen hastalarımızın anemi ve trombositopeni değerlerinin düzeldiğini gözlenmiştir. Lökopeni açısından tek siklus tedavi alan hastalarda lokosit düzeyi ilk 3 aylık period içerisinde normal sınırlara gelirken, iki siklus tedavi alan hasta grubunda uzamış lökopeni ve nötropeni gözlemlenmiştir. Bu durum hastalara uygulanan ardışık PA ile ilişkilendirilmiştir. Uzamış nötropeni iki siklus uygulanan hastalarda daha sık rastlanmasına rağmen her iki grupta GCSF ihtiyacı ve FEN atağı sayılarında farklılık izlenmemiştir.

2Cd-A tedavisinin uzun dönemde sekonder malignite gelişimine neden olabileceği konusunda tartışılabilir veriler mevcuttur (19,20). Medyan 5 yılın üzerindeki takip süremiz içerisinde hastalarımızda sekonder malignite gelişimi gözlenmemiştir.

Hematolojinin nadir görülen hastalıklardan olması nedeniyle az sayıda hastanın çalışmaya dahil edilmesi çalışmamızın kısıtlayıcı özelliğidir. Tek merkez verilerini kapsayan az sayıda veriler için istatistiksel olarak anlamlı yanıt oranları hesaplanamamıştır. Ayrıca çalışmamızın retrospektif dizaynı nedeni ile tanınasal amaçlı uygulanması gereken akım sitometrik incelemeler ve genetik mutasyon taraması her vakada gerçekleştirilememiştir. Hastalık prognozunda önemli olduğu gösterilen minimal kalıntılı hastalık değerlendirilmesi teknik yetersizlikler nedeni gösterilememiştir.

Sonuç olarak ilk basamak tedavide uygulanan 2Cd-A, yüksek yanıt oranı ile etkili bir ajandır. Ardışık iki siklus 2Cd-A uygulanmasının yanıt oranı ve hastaliksiz sağ kalım ilişkili üstünlüğü gösterilememiştir. Geniş sayıda vakanın dahil edildiği klinik çalışmaların sunulması verilemizin güçlendirilmesi açısından yol gösterici olacaktır.

Etik Kurul Onayı: Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan

18.06.2019 tarih ve 65/14 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

Kaynaklar

1. Bouroncle BA, Wiseman BK, Doan CA. Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood*. 1958;13(7):609-30.
2. Golomb HM, Catovsky D, Golde DW. Hairy cell leukemia: A clinical review based on 71 cases. *Ann Intern Med*. 1978;89(5 Pt 1):677-83.
3. Savoie L, Johnston JB. Hairy cell leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2001;2(3):217-24.
4. Allsup DJ, Cawley JC. The diagnosis and treatment of hairy cell leukemia. *Blood Rev*. 2002;16(4):255-62.
5. Saven A, Burian C, Koziol JA, Piro LD. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. *Blood*. 1998;92(6):1918-26.
6. Tadmor T, Polliack A. Epidemiology and environmental risk in hairy cell leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2015;28(4):175-9.
7. Goodman GR, Burian C, Koziol JA, Saven A. Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine. *J Clin Oncol*. 2003;21(5):891-96.
8. Maloisel F, Benboubker L, Gardembas M, et al. Long-term outcome with pentostatin treatment in hairy cell leukemia patients: a French retrospective study of 238 patients. *Leukemia*. 2003;17(1):45-51.
9. Else M, Ruchlemer R, Osuji N, et al. Long remissions in hairy cell leukemia with purine analogs: a report of 219 patients with a median follow-up of 12.5 years. *Cancer*. 2005;104(11):2442-8.
10. Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. *Br J Haematol*. 2009;145(6):733-40.
11. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
12. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2011;105(11):1684-92.
13. Grever MR. How I treat hairy cell leukemia. *Blood*. 2010;115(1):21-8.
14. Rosenberg JD, Burian C, Waalen J, Saven A. Clinical characteristics and long-term outcome of young hairy cell leukemia patients treated with cladribine: a single-institution series. *Blood*. 2014;123(2):177-83.
15. Juliusson G, Haldal D, Hippe E, et al. Subcutaneous injections of 2-chlorodeoxyadenosine for symptomatic hairy cell leukemia. *J Clin Oncol*. 1995;13(4):989-95.
16. Robak T, Błasińska-Morawiec M, Krykowski E, et al. 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) in 2-hour versus 24-hour intravenous infusion in the treatment of patients with hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 1996;22(1-2):107-11.
17. Tallman MS. Current treatment strategies for patients with hairy cell leukemia. *Rev Clin Exp Hematol*. 2002;6(4):389-450.
18. Dearden CE, Matutes E, Hilditch BL, Swansbury GJ, Catovsky D. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukaemia after treatment with pentostatin or cladribine. *Br J Haematol*. 1999;106(2):515-9.
19. Au WY, Klasa RJ, Gallagher R, Le N, Gascoyne RD, Connors JM. Second malignancies in patients with hairy cell leukemia in british columbia: a 20-year experience. *Blood*. 1998;92(4):1160-4.
20. Hisada M, Chen BE, Jaffe ES, Travis LB. Second cancer incidence and cause-specific mortality among 3104 patients with hairy cell leukemia: a population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(3):215-22.