

Ege Üniversitesi hastanesi veri tabanında çoklu primer kanserlerin analizi

The analysis of multiple primary cancers in Ege University hospital database

Ayfer Haydaroğlu¹ Fatma Sert¹ Ayşe Caner²

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi (EÜKAM), İzmir Türkiye

Öz

Amaç: Ege Üniversitesi Hastanesi (EÜH) kanser veri tabanında birden çok sayıda kanserleri olan Çoklu Primer Kanser (ÇPK)'li olguların sayıca artışı dikkat çekici bulunmuş, bu artışın istatistik olarak analizi planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: EÜH'de EÜKAM tarafından CANREG-4 özel bilgisayar programına kayıt edilen kanser verileri WHO ve Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır. İstatistik analizlerde Ki-kare, General Linear Model, Kaplan Meier sağkalım analizleri uygulanmıştır. Kaplan Meier Sağkalım analizinde Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmış, istatistik analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: EÜH veri tabanında 1992-2018 yılları arasında kaydedilmiş 124.321 kanser olgusunun 6.311'inde birden çok kanser (%5,1) saptanmıştır. ÇPK görülüşü erkeklerde daha belirgindir ($p < 0,0001$). ÇPK'de yıllara göre bir artış saptanmıştır ($p < 0,0001$). Her iki cinste en sık görülen Gastrointestinal sistem (GİS) kanserlerinde ÇPK genellikle yine GİS ile ilgili olmakta, bunu ürogenital sistem (ÜGS) kanserleri izlemektedir. Akciğer kanseri ile beraber görülen ÇPK'lerin başında diğer solunum sistemi kanserleri gelmekte, bunu mesane kanserleri izlemektedir. Meme kanserini izleyen ÇPK'ler endometriyum ve over kanseridir. ÇPK'lerde sağkalım tek primer kanserlilere göre daha kötü ve çoklu ÇPK sayısı arttıkça sağkalımlar daha kötü olmaktadır ($p < 0,001$). Olguların %18,2'si senkron, %81,8'i metakron olup sağkalım açısından istatistiksel olarak aradaki fark anlamlı değildir ($p = 0,506$).

Sonuç: EÜH Hastanesi veri tabanında %5,1 ÇPK saptanmış olup yıllara göre bir artış eğilimi vardır. Senkron veya metakron gelişen ÇPK'lar da sağkalım farkı bulunmamıştır. Çoklu primer kanserlerde sağkalım tekli kanserlere göre daha kötü olup ÇPK sayısı arttıkça GSK'lar daha kötü olmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Çoklu primer kanserler, epidemiyoloji, genel sağkalım

Abstract

Aim: To evaluate the remarkable increase in the incidence of multiple primary cancers (MPCs) in the cancer database of Ege University Hospital (EUH).

Materials and Methods: The data recorded in CANREG from EÜKAM, which is special computer program, were grouped on the basis of WHO and SEER systems and analyzes were performed. In statistical analysis, chi-square, General Linear Model, and Kaplan-Meier survival curves were used. Log-Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon), and Tarone-Ware statistics were applied for survival analysis. $p < 0.05$ was accepted statistically significant.

Results: The total number of recorded cancer patients between 1992-2018 years was 124,321. The proportion of patients with MPCs during the searched period was 5.1% ($n = 6,311$). MPCs were detected more common in men than in women ($p < 0.001$).

Sorumlu yazar: Ayşe Caner
Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama
Merkezi (EÜKAM), İzmir Türkiye
E-posta: ayecaner@gmail.com

There was an increase in the incidence of MPCs over years. MPCs were most commonly detected in the gastrointestinal system (GIS) in both sexes. GIS cancers were seen as a secondary for GIS itself and GIS cancers were followed by urogenital system (UGS) cancers. MPCs seen with lung cancer were other respiratory organ cancers, as well. Bladder cancers were other commonly detected MPCs with lung cancer. Endometrium and ovary cancers were cancers which were seen as MPCs after breast cancer. Survival in MPCs was worse than in single primary cancers. Additionally, Overall survival rates were getting worse accordingly to the increase in MPCs number ($p<0.001$). 18.2% of the cases are synchronous, 81.7% of them are metachronous and there is no statistically significant difference in survival ($p=0.506$).

Conclusion: *In EUH cancer database, 5.1 % MPCs were detected and there was an increasing trend over the years. There is no statistically significant difference in survival of synchronous and metachronous MPCs. Survival in MPCs was worse than in single primary cancers and Overall survival rates were getting worse accordingly to the increase in MPCs number.*

Keywords: *Multiple primary cancer, epidemiology, overall survival.*

Giriş

Kanser insidansında tüm global istatistiklerde yıllara göre bir artış olduğu görülmektedir (1,2). Bu artışa paralel olarak birden çok sayıda kanserin senkron ya da metakron bir arada görülmesinde artış da dikkat çekicidir (3,4). Xu ve Gu'nun retrospektif çoklu primer kanserleri (ÇPK) çalıştığı 170 olgulu serilerinde 167 olgu çift kanserli, 2 olgu 3 kanserli, bir olgu ise 4 kanserlidir. Toplam 170 olguda 344 malignite saptanmış olup ÇPK oranları %2,25'tir. ÇPK'leri senkron ve metakron olarak ayırmışlar, sonra görülen kanser 6 ay içinde geliştirse senkron, 6 aydan sonra geliştirse metakron ÇPK olarak kabul edilmiştir. Buna göre olgularının 46'sı senkron, 124'ü metakrondur. Median sağkalım ise 24 ay olup, 1, 3 ve 5 yıllık genel sağkalımlar sırasıyla %68,8, %39,1 ve %25, 2 bulunmuştur (3). Akciğer kanserlerinde ÇPK' araştıran bir SEER Analizinde ÇPK oranı %5,18 bulunmuştur (5). Cybulsky ve ark. ailesel yatkınlık gösterdiği bilinen ÇPKlerin heredite ile ilişkisini araştırmışlar, bu hastalarda yaklaşık 100 gende mutasyona rastlanabildiğini ifade etmişlerdir (6). Shibahara ve ark. ise otopsi ile ÇPK taraması ve analizi yapmışlardır. Otopsielerde saptanan ÇPK'lerin daha fazla olduğunu dikkat çekici bulmuşlar, çalışmalarında 164.211 otopside 17.803 (%10,8) ÇPK saptamışlardır. Bunların içinde meme kanserli ÇPK'lerin oranı %4,6'dır (7). Radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) alan olgularda hiç RT ve KT almayanlara göre daha fazla ÇPK geliştiğini gösteren pek çok kaynak vardır (7-10).

Bu çalışmanın bir bölümü 23. Ulusal Kanser Kongresi'nde sunulmuş, Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumunca "En İyi Onkolojik Araştırmalar" dalında birincilik ödülü ile ödüllendirilmiştir. Çalışma verileri yeni olgularla

güncellenerek burada sunulmaktadır. Ege Üniversitesi Hastanesi kanser verisi tabanında saptadığımız 6.311 ÇPK olgusu ele alınmış, olguların yaş, cinsiyet, artış eğilimi, hangi kanserlerin birbirini izlediği, nedenleri ve genel sağ kalım (GSK) özellikleri üzerinde durulmuş ve kaynaklarla karşılaştırılmıştır. Çalışmamız etik onay alınarak yayımlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

EÜH'de EÜKAM tarafından CANREG özel bilgisayar programına kayıt edilen kanser verileri Dünya Sağlık Örgütü ve SEER sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır. CANREG veri kayıt sisteminde ÇPK kaydı, Uluslararası kanser kayıt ajansı (IARC) yönergeleri doğrultusunda ve klinik, radyolojik ve patolojik bulgularla metastaz dışlandıktan sonra yapılmaktadır. Çalışmamızda ÇPK'lerde; görülen primer kanser sayıları, ilk kanserin tanı yaşı ve cinsiyeti, ilk kanserle arada geçen zaman, hangi kanserlerin bir arada görüldüğü, yıllara göre artış durumu değerlendirilmiştir. İstatistik analizlerde Ki-kare, General Linear Model, Kaplan Meier sağkalım analizleri uygulanmıştır. Kaplan Meier Sağkalım analizinde Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmış, istatistik analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

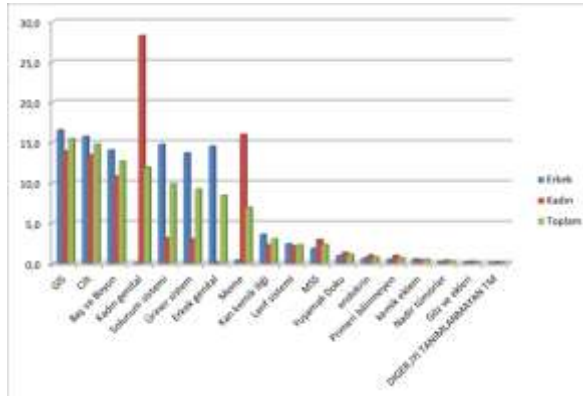
Bulgular

EÜH veri tabanında 1992-2018 arası kayda geçen ve geriye dönük olarak yeniden gözden geçirilen 124.321 kanser olgusunun 6.311'inde birden çok kanser (%5,1) saptanmıştır. Olguların çoğunluğu 2 primer kanserlidir. On olgumuz ise 5 primer kanserlidir (Tablo-1). Olguların cinsiyete, primer kanser sayısına ve topoğrafiye göre

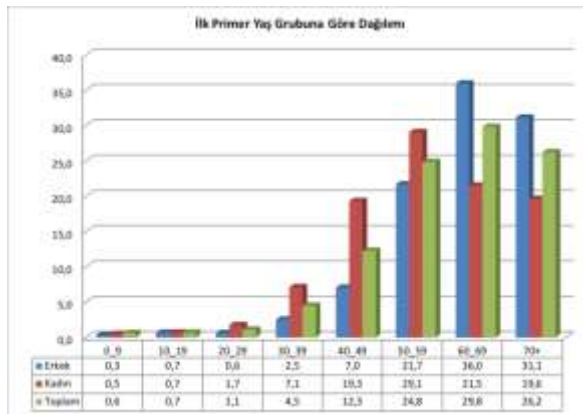
dağılımları (Şekil-1)'de görülmektedir. ÇPK görülüşü erkeklerde daha belirgin bulunmuştur (Ki-kare=211,618 p<0,0001).

Tablo-1. ÇPK'lı olguların cinsiyete ve primer sayılarına göre dağılımı (n=6311).

Çoklu Primer Sayısı	Erkek		Kadın		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
2 Primerli	3.379	93,4	2.516	93,5	5.895	93,4
3 Primerli	223	6,2	167	6,2	390	6,2
4 Primerli	12	0,3	4	0,1	16	0,3
5 Primerli	5	0,1	5	0,2	10	0,2
Toplam	3.619	100,0	2.692	100,0	6311	100,0



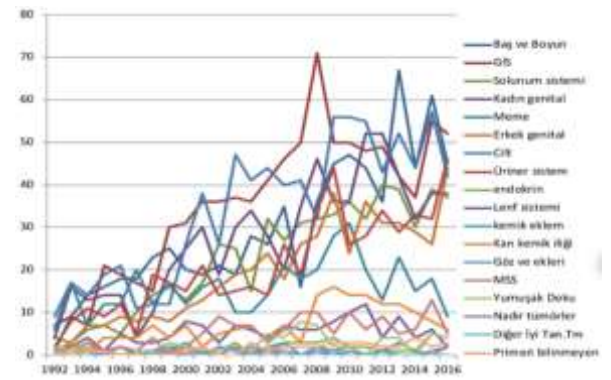
Şekil-1. Olguların cinsiyete, primer kanser sayısına ve topoğrafyeye göre dağılımları.



Şekil-2. ÇPK'de İlk Primerin Yaş Grubuna Göre Dağılımı.

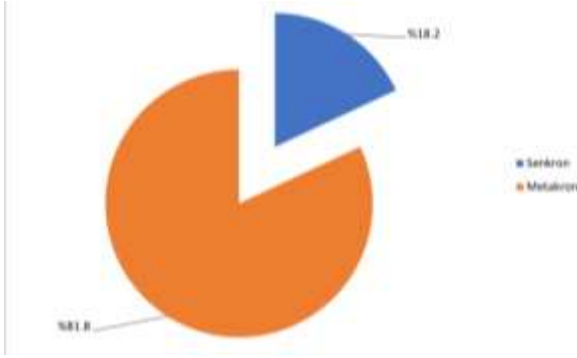
İlk primer yaş grubuna göre ÇPK'lı erkeklerde 60-69 yaşlarda saptanırken kadınlarda ise 50-59 yaşlarda daha çok görülmektedir (Ki-kare=211,618 p<0,0001) (Şekil-2). ÇPK'de yıllara göre bir artış

saptanmıştır (Şekil-3) (Tanı tarihi F=4,486 P<0,0001 Topografi F=0,735 P=0,820).

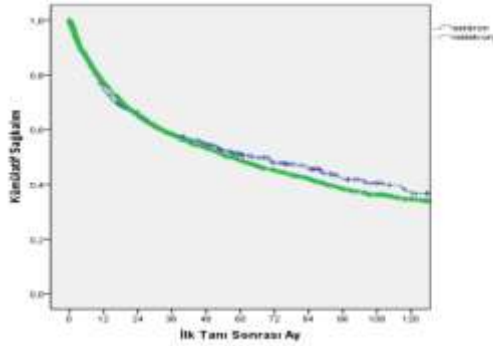


Şekil-3. ÇPK'de yıllara göre artış eğilimi.

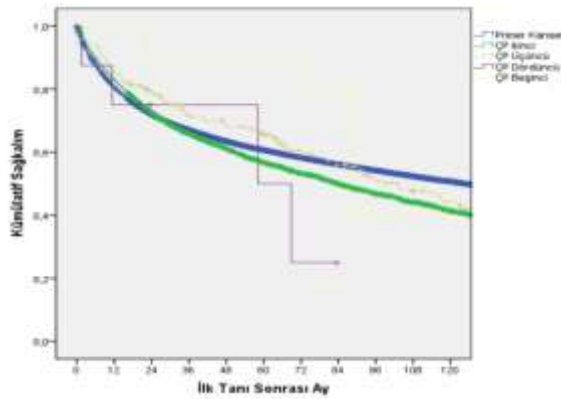
Her iki cinsten en sık görülen gastrointestinal sistem (GİS) kanserlerinde ÇPK'ler genellikle yine GİS ile ilgili olmakta, bunu ürogenital sistem (ÜGS) kanserleri izlemektedir. Erkeklerin en sık görülen kanseri olan akciğer kanseri ile beraber görülen ÇPK'lerin başında diğer solunum sistemi kanserleri gelmekte, bu grubu mesane kanserleri izlemektedir. Bunun ısrarlı sigara kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Tütündeki zararlı maddelerin kandan böbreklerde süzülüp idrarla mesanede beklemesi, bunun kronik irritasyon yapması mesane kanserine yol açan önemli etkenlerden biri olabilir. Kadınların en sık görülen kanseri olan meme kanserini izleyen çoklu kanserler endometrium ve over kanseridir. Burada hormonal ve genetik etkenlerin rol alabildiği düşünülmüştür. İlk primer kanser görülüşünden sonra ÇPK'lerin 6 aydan daha kısa bir zamanda veya eş zamanlı çıkması senkron çoklu primer kanser (SÇPK), 6 aydan sonra ÇPK çıkmasını ise metakron çoklu primer kanser (MÇPK) olarak kabul edilmiştir. Olguların %18,2'i senkron, %81,8'si metakron olup büyük çoğunluğu sonradan gelişmektedir. Çoklu primer kanserlerin senkron ve metakron oluşlarına göre dağılımı Şekil-4'de görülmektedir. SÇPK ve MÇPK'lerde genel sağkalımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,5) (Şekil-5). ÇPK'lerde sağkalım tek primer kanserlilere göre daha kötüdür ve çoklu kanser sayısı arttıkça sağkalımlar bekleneceği gibi daha kötü olmaktadır (Ki-kare=81,136; p<0,000) (Şekil-6). Radyoterapi (RT) alan (Ki-kare=551,811 p<0,0001) ve kemoterapi (KT) alan (Ki-kare=749,895 p<0,0001) olgularda hiç RT ve KT almayanlara göre çoklu kanserler daha fazla gelişmiştir.



Şekil-4. Senkron ve metakron çoklu primer kanserler.



Şekil-5. Senkron ve metakron çoklu primer kanserlerde sağkalım karşılaştırılması.



Şekil-6. Primer Kanser Sayısına Göre GSK karşılaştırması.

Tartışma

Kanser insidansında tüm global istatistiklerde yıllara göre bir artış olduğu belirtilirken EÜH kanser kayıtlarında da bir artış olduğu görülmektedir. Ege Üniversitesi Hastanesi veri tabanına kanser kayıtları 1992 de başlamış, 26 yıl içerisinde 124.321 kanser olgusu

kaydedilmiştir. Bu tek hastane olarak Türkiye'deki en geniş kanser serisidir. Bu veriler içinde ÇPK'lerin artışı dikkat çekici bulununca bu araştırmanın yapılmasına karar verilmiştir. Veri tabanımızdaki 124.321 kanser olgumuzun 6.311'inde birden çok kanser (%5,1) saptanmıştır. Xu ve Gu'nun retrospektif ÇPK çalıştığı seride ÇPK oranı %2,25'dir (3). Mao ve ark. akciğer kanserlerinde ÇPK oranını %5,18 bulmuştur. Otopsilerde saptanan ÇPK'ler her zaman daha fazla bulunmaktadır (7). Shibahara ve ark.'nın otopsi ile yaptıkları ÇPK tarama ve analizinde ÇPK'ler %10,8 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur. Bunların içinde meme kanserli ÇPK'lerin oranı ise %4,6'dır (7).

Xu ve Gu çalışmalarında ÇPK'ler 6 ay içinde geliyorsa senkron, 6 aydan sonra geliyorsa metakron olarak kabul etmişler, olgularının 46'sının senkron, 124'ünün metakron olduğunu saptamışlar, senkron ve metakron ÇPK'lerde sağ kalım farkı bulmamışlardır (P=0,558) (3). Baba ve ark.'nın çalışmasında ise senkron ÇPK'lar daha kötü prognozda bulunmuştur (P=0,032)(13). Bizim olgularımızda da %18,2'i senkron, % 81,7'si ise metakron olup aralarında sağkalım açısından fark bulunmamıştır (p=0,5).

Serimizde 5 ayrı primer kanseri olan 10 olgumuz vardır. Xu ve Gu çalışmalarında 170 ÇPK olgularının 167'sinin 2 primerli, 2 olgularının 3 primerli ve 1 olgularının 4 primerli olduğunu belirtmişlerdir (3). ÇPK'ler erkeklerde daha belirgin görülmüştür (Ki-kare=211,618, p<0,0001). İlk primer tümörün görülüş yaş grubuna göre ÇPK erkeklerde 60-69 yaşlarda, kadınlarda ise 50-59 yaşlarda daha çok görülmektedir (Ki-kare=211,618 p<0,0001).

GİS kanserlerinde ÇPK'ler genellikle yine aynı sistem içinde GİS ile ilgili olmakta, bunu ÜGS kanserleri izlemektedir. Bu bulgu kaynaklarla uyumludur (3). Erkeklerin en sık görülen kanseri olan akciğer kanseri ile beraber görülen ÇPK'lerin başında diğer solunum sistemi kanserleri gelmekte, bu grubu mesane kanserleri izlemektedir. Bunun ısrarlı sigara kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Sigara ve alkol tüketiminin çoklu kanserlere yol açtığını gösteren yayınlar vardır (11). Kadınların en sık görülen kanseri olan meme kanserini izleyen çoklu kanserler endometrium, over ve tiroid kanserleridir. Burada endometrium kanseri için hormonal ve over kanseri için genetik etkenlerin rol alabildiği düşünülmüştür. Corso ve ark.'nın sonuçları da benzerdir (12). Cybulski ve ark. ÇPK'lerin herediter özellikleri üzerinde durmuşlardır (6).

ÇPK'lerin yıllara göre artış eğiliminin hastanemiz verilerinde anlamlı bir şekilde arttığı görülmektedir (Tanı tarihi F=4,486 P<0,0001). Bu bulgumuz literatürle tamamen uyumludur (3,4). Serimizde; RT (Ki-kare=551,811 p<0,0001) ve KT alan (Ki-kare=749,895 p<0,0001) olgularda hiç RT ve KT almayanlara göre çoklu kanserler daha fazla gelişmiştir (14). Literatür de bizim bulgumuzu destekler şekildedir (4,7-10). Bizim bugüne kadarki gözlemlerimizde de hem RT hem de KT gibi adjuvan tedavilerle çoklu kanserlerin daha fazla arttığı görülmüş, bu tedavilerin çoklu kanserlere yol açabileceği düşünülmüştür (14). Serimizde ÇPK'lerde sağkalım tek primer kanserlilere göre daha kötü bulunmuştur ve çoklu kanser sayısı arttıkça sağkalımlar bekleneneği gibi daha kötü olmaktadır (Ki kare=81,136; p<0.001).

Sonuç

Ege Üniversitesi Hastanesi veri tabanında kayıtlı kanser olgularının %5,1'inde birden çok kanseri olan hasta saptanmış olup ilk primer yaş grubuna

Kaynaklar

1. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017 Apr 1; 3 (4): 524-48.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I and et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer J Clin* 2018; 68 (6):394-424
3. Xu LL and Gu KS. Clinical retrospective analysis of cases with multiple primary malignant neoplasms. *Genetics and Molecular Research* 2014; 13 (4): 9271-84
4. Weir KH, Johnson CJ et al. The effect of multiple primary rules on cancer incidence rates and trends *Cancer Causes Control* 2016 Mar; 27 (3): 377-90
5. Mao R, Chen T et al. The burdens of lung cancer involved multiple primary cancers and its occurring patterns—SEER Analysis between 1973 and 2006. *Sci Rep* 7, 6451 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06763-2>
6. Cybulski C, Nazarali S, Narod SA. Multiple primary cancers as a guide to heritability. *Int. J. Cancer* 2014; 135 (8): 1756-63
7. Shibahara Y, Sugawara Y et al. Analysis of multiple primary cancer autopsy cases associated with breast cancer: 2002-2010. *Pathology International* 2016; 66 (12): 695-700
8. Petru E, Schmähl D. Cytotoxic chemotherapy-induced second primary neoplasms: clinical aspects. *Neoplasma* 1991; 38 (2): 147-55
9. Warschkow R, Güller U, Cerny T, et al. Secondary malignancies after rectal cancer resection with and without radiation therapy: A propensity-adjusted, population-based SEER analysis. *Radiother Oncol* 2017 Apr; 123 (1): 139-46
10. Hegemann NS, Schlesinger-Raab A et al. Risk of second cancer following radiotherapy for prostate cancer: a population-based analysis. *Radiat Oncol* 2017 Jan 3; 12 (1): 2
11. Wynder EL, Mushinski MH, Spivak JC. Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers. *Cancer* 1977 Oct; 40 (4 Suppl): 1872-8.
12. Corso G, Veronesi P et al. Multiple primary non-breast tumors in breast cancer survivors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144:979-86
13. Baba Y, Yoshida N et al. Clinical and Prognostic Features of Patients With Esophageal Cancer and Multiple Primary Cancers. *Ann Surg* 2018; 267 (3): 478-83
14. Sert F, Caner A, Haydaroglu A: Trends in the incidence and overall survival of multiple primary cancers in Turkey. *J BUON* 2020; 25 (2): 1230-6

göre ÇPK erkeklerde 60-69 yaşlarda, kadınlarda ise 50-59 yaşlarda daha çok görülmektedir. Bizim serimizde ÇPK'de yıllara göre istatistik olarak anlamlı bir artış saptanmaktadır. Primer GİS kanseri sonrası diğer GİS ve ÜGS kanserleri, erkeklerde akciğer kanseri ile beraber diğer solunum sistemi kanserleri ve mesane kanseri, kadınlarda meme kanseri ile beraber endometriyum ve over kanseri görülüşü dikkati çekmiştir. Çoklu primer kanserlerde sağkalım tekli olanlara göre daha kötüdür ve çoklu kanser sayısı arttıkça sağkalımlar daha kötü olmaktadır. Çoklu kanserlerin gelişiminde primer kanserin etyolojisinde rol alan etkenlerin ısrarla devamı, beslenme, sigara kullanımı gibi alışkanlıkların değiştirilmemesi, hormonal ve genetik yatkınlıklar yanı sıra kanser tedavilerin de etkili olabileceği düşünülmüştür. ÇPK'lerde sağkalım tek primer kanserlilere göre daha kötü olup ÇPK sayısı arttıkça sağkalım beklentisi azalmaktadır.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.