










Ege Üniversitesi Hastanesinde testis kanserlerinin epidemiyolojisi ve genel sağ kalım özellikleri

Epidemiological and overall survival characteristics of testicular cancers in Ege University Hospital database

Pınar Gürsoy¹  Burcu Çakar¹  Erhan Gökmen¹  Banu Sarsık Kumbaracı² 
Bülent Semerci³  Ayşe Caner⁴  Fatma Sert⁵  Serdar Özkök⁵  Ayfer Haydaroglu⁵ 

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi, İzmir, Türkiye

⁵ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Ege Üniversitesi Hastanesinde 1992-Haziran 2018 arası kanser tanısı konan ve tedavi edilen 26 yıllık testis kanseri hastalarının genel özellikleri, tedavi modaliteleri ve sağ kalım sürelerinin tanımlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi tarafından toplanan testis kanseri verileri CANREG özel bilgisayar programına kaydedilmiş, DSÖ ve SEER sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır. İstatistik analizlerde Fisher's Exact Test, Kaplan-Meier sağ kalım analizleri uygulanmıştır. Sağ kalım analizinde Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmıştır. İstatistik analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Toplam 864 testis kanser (TK) hastanın patolojik verisine ve 831 hastanın sağ kalım verisine ulaşılmıştır. En sık görüldüğü yaş 26-32 olarak saptanmıştır. Sağ testis tutulumu %42, sol testis tutulumu %35,9 ve bilateral testis tutulumu %13,4 olarak gözlenmiştir. Hastaların %94,6'sını germ hücreli tümörler ve %5,3'ünü non-germ hücreli tümörler oluşturmaktadır. Germ hücreli tümörlerin ise seminomlar %49,2'sini, nonseminom tümörler ise %50,7'sini oluşturmaktadır. Nonseminomatöz tümörlerin %33,1'ini miks germ hücreli; %9,5'ini embriyonel karsinom; %3,6'sını yolk sak tümör; %2,3'ünü teratom, %0,85'ini koriyokarsinom ve %1,2'sini spermatositik seminom oluşturmaktadır. Hastaların %54,3'ü testise sınırlı hastalık ile başvururken %14 hasta ise metastatik hastalık ile başvurmuştur. Hastaların %94,8'i orşiektomi, %23,2'si radyoterapi ve %42,4'ü ise kemoterapi tedavisi almıştır. Sağ kalım analizinde seminom tanısı alanlarda 277 ay, yolk sak 211 ay, miks germ hücreli tümör 197 ay, teratom 176 ay ve koriokarsinom 25 ay saptanmıştır. Hastaların 5, 10 ve 15 yıllık sağ kalımları sırayla %88,1, %85,3 ve %81,1 bulunmuştur.

Sonuç: Verilerimize göre non-seminomatöz tümörler seminomlara göre daha sık gözlenmektedir. En sık görülen histolojik alt tip miks germ hücreli tümördür. Hastalarımızın büyük kısmı nonmetastatik olarak başvurmuştur. En iyi sağ kalım seminomlarda, en kötü sağ kalım koriyokarsinomlarda izlenmektedir.

Anahtar Sözcükler: Testis kanseri, epidemiyoloji, insidans, genel sağ kalım.

Abstract

Aim: The purpose of this study was to describe the general characteristics, treatment modalities and overall survival times of testicular cancer patients that diagnosed and treated in the period of 26 years (1992 – June 2018) at Ege University Hospital.

Yazışma Adresi: Pınar Gürsoy

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye

E-mail: pinargursoy77@gmail.com

Materials and Methods: Ege University Cancer Control, Research and Application Center registered the collected testicular cancer data in CANREG which is a special computer program for grouping and analyzing the data in WHO and SEER based systems. Fisher's Exact Test Kaplan Meier survival analyzing technique was used in statistical analysis. Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) and Tarone-Ware statistical techniques were used in survival analysis. $p < 0,05$ was considered significant in statistical analysis.

Results: Pathological data of 864 testicular cancer patients and survival data of 831 patients were obtained. The most common observed patient age range was 26-32 years old. Right testicular involvement was observed in 42%, left testicular involvement in 35,9% and bilateral testicular involvement in 13,4% ratio. 94,6% of the patients were germ cell tumors and 5,3% were non-germ cell tumors. 49,2% of the cases with testicular cancer were seminoma and 50,7% were nonseminoma. When subtypes of nonseminoma tumors were examined; Mixt germ cell tumors were in 33,1%, embryonal carcinoma were in 9,5%, yolk sak tumors were in 3,6%, teratoma were in 2,3%, choriocarcinoma were in 1,1% and spermatocytic seminoma were in 1,2% detected. While 54.3% of the patients presented with testicular limited disease, 14% presented with denovo metastatic disease. 94.8% of the patients treated with orchiectomy, 23.2% of them treated with radiotherapy and 42.4% of them treated with chemotherapy. According to histological subtypes, survival was 277 months in seminoma, 211 months in yolk sak, 197 months in mixt germ cell tumor, 176 months in teratoma and 25 months in choriocarcinoma. The 5, 10- and 15-year survival rates of the patients were detected 88.1%, 85.3% and 81.1% respectively.

Conclusion: According to our obtained data, nonseminoma tumors are more common than seminomas. Among these, the most common histologic subtype is mixt germ cell tumors. Most of our patients are nonmetastatic. The best survival was found in seminomas and the worst survival was found in cases with choriocarcinoma.

Keywords: Testicular cancer, epidemiology, incidence, overall survival.

Giriş

Testis kanseri erkeklerde tüm kanserlerin sadece %0,5'ini oluştursa da, 15-35 yaş erkeklerde en sık görülen solid tümördür (1, 2, 4). Testis kanserlerinin %95'ini germ hücreli tümörler oluşturmaktadır. %5'ini ise non-germ hücreli tümörler ve çeşitli non-spesifik stromal tümörler oluşturmaktadır. Germ hücreli tümörlerin seminom ve nonseminomatöz tümörler olmak üzere iki ana histolojik alt tipi bulunmaktadır. Seminom, testis kanserinin en sık görülen şeklidir ve tüm testis kanserlerinin %50'sini oluşturmaktadır. Nonseminomlar embriyonel karsinom, koryokarsinom, yolk sak tümör, teratom, miks germ hücreli tümörler olarak alt tiplere ayrılmaktadır. 2016 The World Health Organization (WHO) sınıflandırılmasında spermatositik tümörlerde germ hücreli tümörler sınıfındadır (3). Sadece diğer germ hücreli tümörlerden farkı germ hücre neoplazi insitu ile ilişkili olmayan grupta yer almasıdır. Nonseminomatöz tümörler 20-30 yaş arasında sık görülürken, seminomatöz tümörler tipik olarak 30-40 yaşları arasında görülür (4, 5). Testis kanseri insidansı, coğrafi bölgelere göre belirgin değişiklikler göstermektedir; İskandinav ülkelerinde insidans yüksek iken Asya ve Afrika ülkelerinde daha düşüktür (6). Son yıllarda görülen

insidanstaki artışın aksine testis kanserine bağlı mortalite oranları azalmaktadır.

Etyopatogenezi tam aydınlatılmamakla beraber, risk faktörleri arasında aile öyküsü (4-8 kat), kriptorşidizm (4-8 kat), kontralateral testis tümörü (12,5-27,5 kat), infertilite (20 kat) ve testiküler mikrolitiazis (12 kat) sayılmaktadır. Etyopatogenezin tam aydınlatılabilmesi için genetik, çevresel ve mesleki etkenleri araştıran geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Testis kanseri hastaları testiste ağrılı-ağrısız kitle, şişlik ya da endurasyon ile başvururlar. Testiküler ultrasonda kitle saptanırsa laktat dehidrogenaz (LDH), alfafetoprotein (AFP) ve β HCG'yi kapsayan serum tümör markerleri bakılmalıdır. Hastada ekstratestiküler tutulumu araştırmak açısından özellikle bilgisayarlı tomografi (BT) önerilir. Magnetik rezonans görüntüleme (MR) beyin metastazlarından şüphelenildiği durumlarda uygulanabilir. Pozitron emisyon tomografi (PET) yanlış negatifliğin sık olması nedeniyle evrelemedeki kullanımı sınırlıdır. Testis kanserinde PET daha çok tedavi sonrası rezidüel hastalığı değerlendirmede kullanılabilir.

Çalışmamızda Ege Üniversitesi Hastanesi (EÜH)'de 1992-Haziran 2018 arası kanser tanı ve

tedavisi yapılan 831 testis kanseri hastasının epidemiyolojik ve genel sağ kalım özelliklerini tanımlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

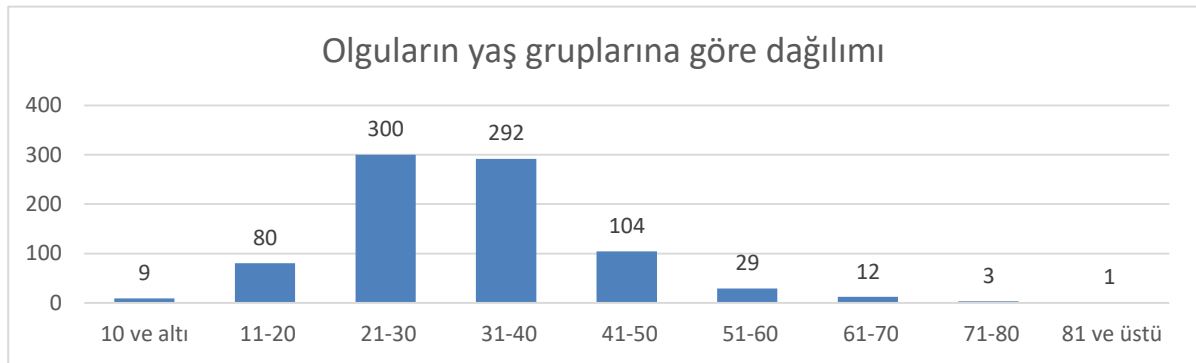
Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi tarafından toplanan testis kanseri verileri CANREG özel bilgisayar programına kayıt edilmiş, DSÖ ve SEER sistemleri temelinde gruplanarak analizler yapılmıştır. İstatistik analizlerde Fisher's Exact Test, Kaplan Meier sağ kalım analizleri uygulanmıştır. Sağ kalım analizinde Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) ve Tarone-Ware istatistikleri kullanılmıştır. İstatistik analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Olguların büyük çoğunluğu üroloji anabilim dalında ameliyat edilen, tedavileri hastanemizde yapılan olgular olup, dış hastanelerde tanı alıp radyoterapi ve kemoterapi için başvuran yalnız tedavisi yapılan olgular da bulunmaktadır. Çalışmanın etik kurul

onayı 19.10.1T/45 numarası ile Ege Üniversitesi etik kurulundan alınmıştır.

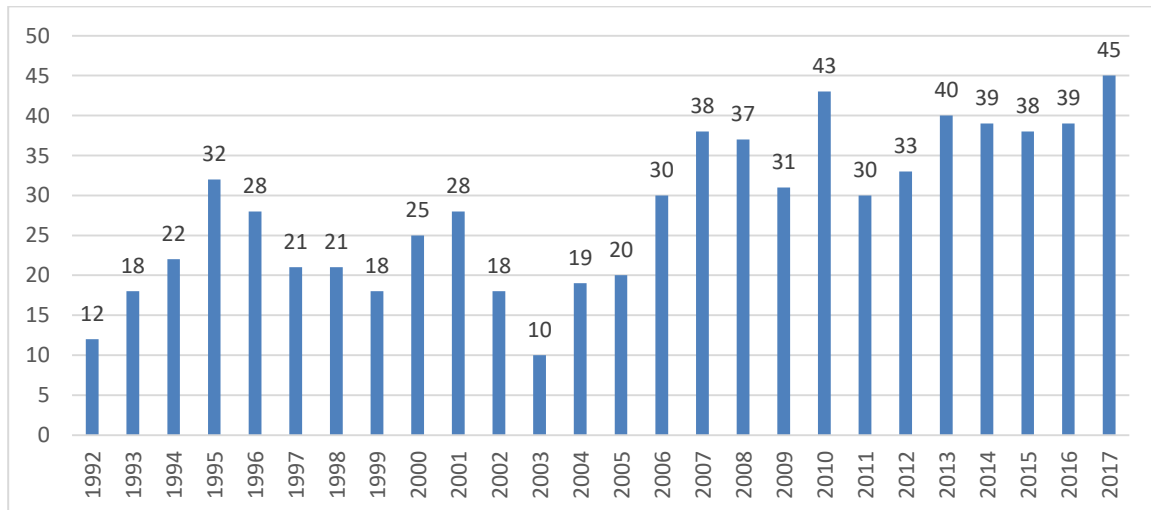
Bulgular

Toplam 864 testis kanser (TK) hastanın patolojik verisine ve 831 hastanın sağ kalım verisine ulaşılmıştır. EÜH kanser veri sisteminde bulunan 831 olgu değerlendirildiğinde testis kanserinin en sık görülme yaşı 26-32'dir (Şekil-1).

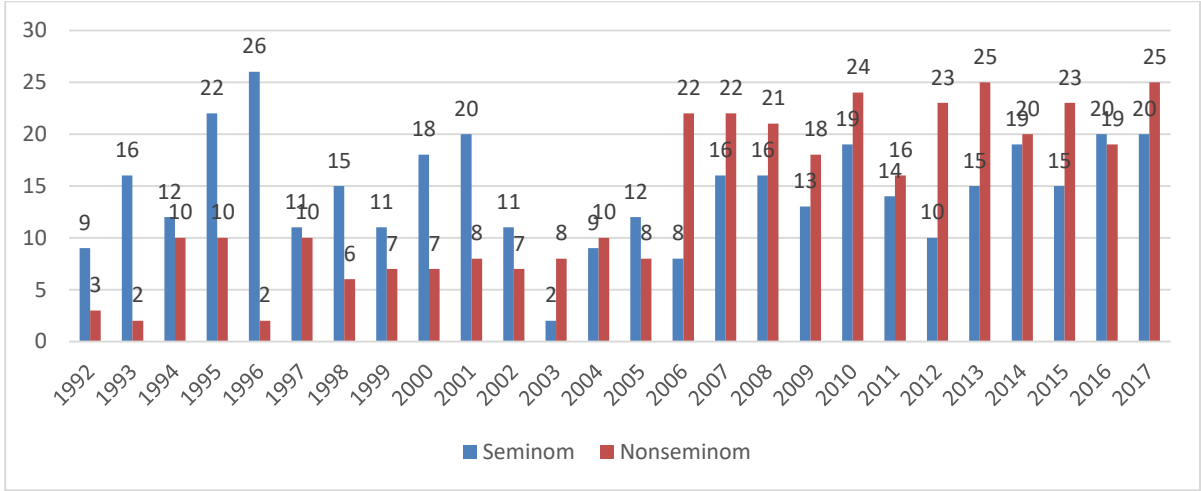
Seminom görülme yaşı 22-57 (ortalama 36,7), nonseminomatöz tümörlerin görülme yaşı 15-46 (ortalama 28,04) olarak saptanmıştır. Tanı yaşı açısından karşılaştırma yapıldığında nonseminomatöz tümörler istatistiksel olarak anlamlı olarak daha genç yaşta görülmektedir. ($p < 0,001$). Testis kanseri insidansında yıllara göre tüm dünyada artış olmakla beraber bizim verilerimizde de insidans artışı izlenmektedir (Şekil-2). Histolojik alt tipler açısından karşılaştırma yapıldığında 2000 yılından önce seminom daha sık görülürken 2000 yılından sonra nonseminomatöz tümörler artış eğilimini vardır (Şekil-3).



Şekil-1. Testis tümörlerinin yaşlara göre dağılımı.



Şekil-2. Testis tümörlerinin yıllara göre dağılımı.



Şekil-3. Seminom ve nonseminom tümörlerin yıllara göre dağılımı.

Hastalarımız başvuru anında en sık testise sınırlı hastalık (%54,3), daha sonra metastatik hastalık (%14,0) ile başvurmaktadır. Hastaların %9,7'si ise lokal ileri hastalık olarak tanı almaktadır (Tablo-1).

Tablo-1. Testis tümörlerinin tanı sırasında evrelere göre dağılımı.

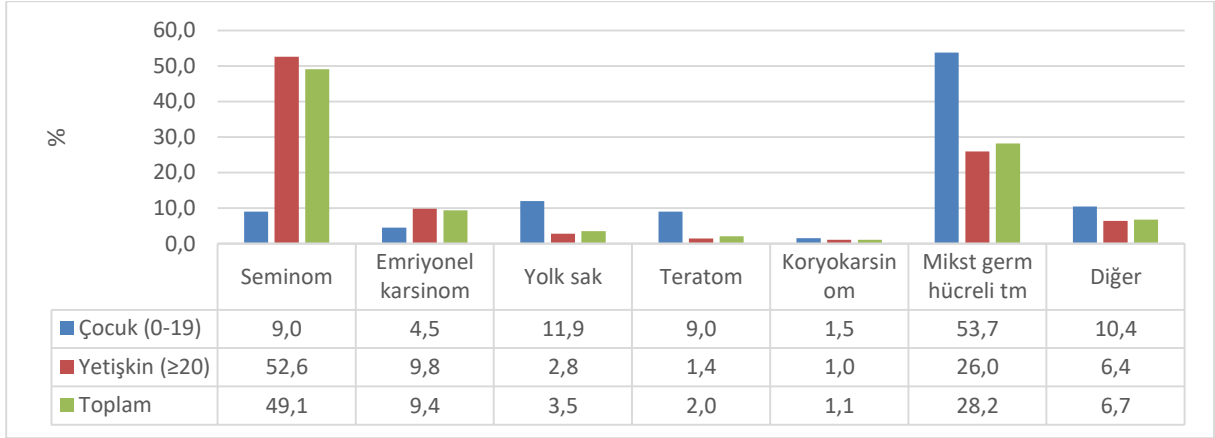
Evre	n	%
İnsitu	1	0,1
Lokalize (testis sınırlı)	424	54,3
Lokal ileri (Lenf nodu tutulumu)	76	9,7
Metastatik	109	14,0
Bilinmeyen	221	21,9
Total	831	100,0

Seminom tanısı alanların %59,3 evre 1 iken; metastaz ile başvuran hasta oranı ise %5,8'dir. Nonseminomatöz tümörlerde ise hastaların %46'sı evre 1 ve %19,6'sı metastatik evrede saptanmıştır. Hastaların %94,6'sını germ hücreli tümörler ve %5,3'ünü non-germ hücreli tümörler oluşturmaktadır. Germ hücreli tümörlerin ise seminomlar %49,2'sini, nonseminom tümörler ise %50,7'sini oluşturmaktadır. Nonseminomatöz tümörler içerisinde en sık %33,1 ile mikst germ hücreli tümör görülürken, embriyonel karsinom (%9,5), yolk sak tümörü (%3,6), teratom (%2,3), koryokarsinomlar (%0,85) ve spermatositik tümörler (%1,2) oranında daha nadir saptanmıştır (Tablo-2).

Tablo-2. Testis tümörlerinde histopatolojik dağılım.

Histopatoloji		n	%
Seminom (%49,2)		403	49,1
Nonseminom (%50,7)	Emriyonel karsinom	78	9,5
	Yolk sak	30	3,6
	Teratom	19	2,3
	Koryokarsinom	7	0,85
	Mikst germ hücreli tm	271	33,1,
	Spermatositik seminom	10	1,2
Diğer(non-germ hücreli tümörler)		46	5,3
Toplam		864	100,0

Hastalarımızın yaşam dönemlerine göre histopatolojik dağılımlarına bakıldığında erişkinlerde seminomların (%52,6), çocuklarda nonseminomatöz tümör alt tipi olan mikst germ hücreli tümörlerin (%53,7) en sık görüldüğü dikkati çekmektedir (Şekil-4).



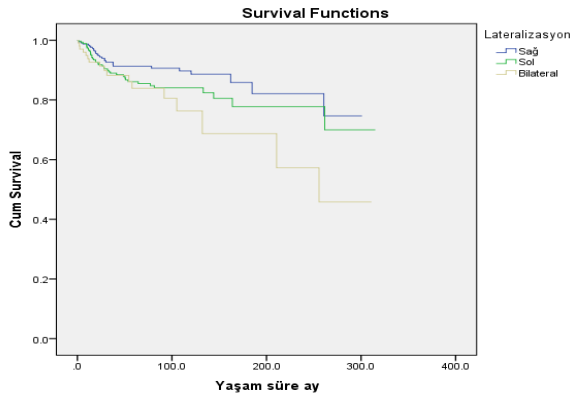
Şekil-4. Testis tümörlerinde yaşam dönemlerine göre histopatolojik dağılım.

Tablo-3. Testis tümörlerinde sağ kalım.

Testis tümörleri	n	Sağ kalım oranı			
		Ölüm N (%)	60 ay (5 yıl)	120 ay (10 yıl)	180 ay (15 yıl)
	831	94 (11,3)	88,1±0,13	85,3±0,16	81,1±0,23

Hastalarımız risk faktörleri açısından bakıldığında 9 hastamızda (%1,08) inmemiş testis saptanmıştır. Seminomlarda inmemiş testis sıklığının bir miktar daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Literatürde inmemiş testis daha çok sağ testiste görüldüğünden testis kanserinin sağ testiste görülme sıklığı bir miktar daha fazladır. Bizim çalışmamızda da seminomlar %52,7 oranında, nonseminomlarda %53,1 oranında sağ testiste daha fazla görülmektedir. Hastaların sadece %2-3'ü bilateral olup, tutulum açısından sağ kalıma bakıldığında bilateral olan olgularda sağ kalımın anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür (p=0,033) (Şekil-5).

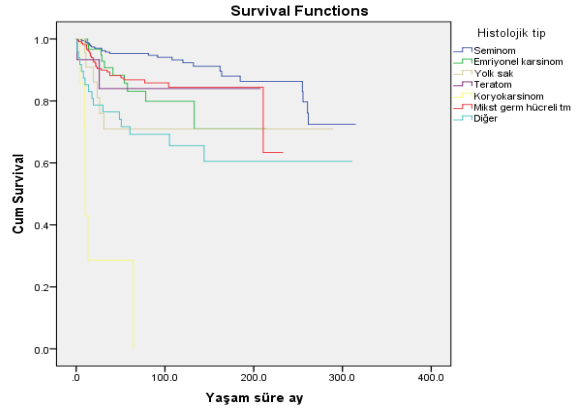


Şekil-5. Tutulum yeri açısından sağ kalım analizi.

Hastalarımızın %94,8'i cerrahi tedavi olmuş olup %4 hasta testis kanseri nedeniyle cerrahi yapılmamıştır. Geri kalan hastaların cerrahi verisine ulaşamamıştır. Hastaların %21,8'i

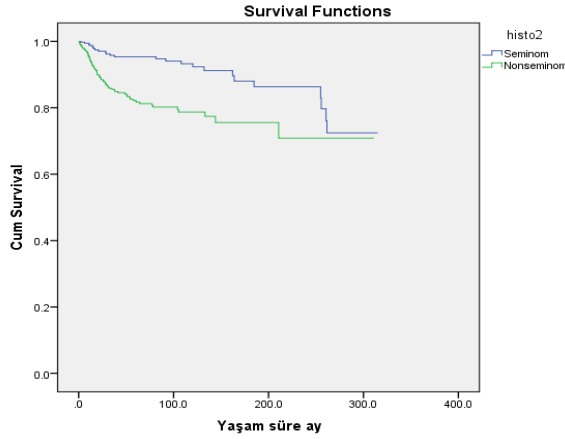
radoterapi (RT) almış olup kemoterapi (KT) alan hasta oranı ise %39,8'dir. Hasta sağ kalım verileri 2019 yılında güncellenmiş olup bu tarih itibarıyla %88,6 hasta yaşamakta, %11,3 hasta ise kaybedilmiştir.

Histolojik alt tiplere göre sağ kalım bakıldığında seminomda 277 ay, yolk sak 211 ay, mikst germ hücreli tümör 197 ay, teratom 176 ay ve koryokarsinom 25 aydır (Şekil-6).



Şekil-6. Histolojik tiplere göre sağ kalım analizi.

Seminomların genel sağ kalımları daha iyi olup nonseminomatöz tümörlerden istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. (p:0,000) (Şekil-7).



Şekil-7. Seminom ve nonseminom olmasına göre sağ kalım analizi.

Hastaların 5, 10 ve 15 yıllık sağ kalımları sırayla %88,1, %85,3 ve %81,1 olarak bulunmuştur (Tablo -3).

Tartışma

Testis kanseri tanısını yılda yaklaşık 9500 erkek hasta almış olup bu hastalardan 410 tanesi hastalık nedeniyle kaybedilmektedir (1, 2). Yeni testis kanseri vakaları oranları son 10 yılda her yıl ortalama %0,8 artmaktadır. Ölüm oranları 2007-2016 yılları arasında sabit kalmıştır.

Testis kanseri son 40 yıl içinde yaklaşık 2-3 kat artmasına rağmen 1970'lerin sonlarına doğru cisplatin içeren kemoterapi rejimlerinin kullanılmaya başlanması ve multidisipliner yaklaşımlar nedeniyle mortalite hızı gittikçe azalmaktadır. Özellikle gelişmiş ülkelerde mortalite hızı gittikçe azalmaktadır. En sık görüldüğü yaş 33 (20-34) yaş olup bizim verilerimizde bu yaş aralığı 26-32 olarak belirtilmiştir. Seminomlar literatürde 30-40 yaş, nonseminomatöz tümörler ise daha erken yaşlarda görülmektedir (4, 5). Bizim hastalarımızda da nonseminomatöz tümörlere biraz daha erken yaşta rastlanmış olup ve bu iki grup arasında istatistiki fark bulunmaktadır.

Güncel verilere göre seminom sıklığı nonseminomlara göre daha fazla olmakla beraber, bizim hastane verilerimizde nonseminomatöz tümörlere bir miktar daha sık rastlanmaktadır (5). Özellikle 2000'li yıllardan sonra nonseminom vakalarının sayısında artış mevcuttur. Ancak bu iki grup arasındaki hasta sayısı farkı çok azdır. Histolojik alt tip sıklığı literatürle benzer bulunmuştur.

Testis kanseri olan hastalar şişlik, ağrı gibi şikayetler ile başvurduğundan genellikle hastalık

tanı anında erken evrede olmaktadır. SEER analizinde hastaların %68'i lokalize hastalık, %19'u bölgesel tutulum ve %12 hasta uzak met ile başvurmuştur. Bizim 27 yıllık verimizde de hastaların çoğu erken evrede tanı almış olup denovo metastatik hastalık oranı daha düşüktür. Her ne kadar metastatik hastalık oranı diğer evrelere göre düşük olsa da literatür ile aynıdır.

Testis kanserinin primer tedavisi cerrahi olup, daha sonrasında patolojik evreleme sistemine göre izlem, radyoterapi ve kemoterapi seçenekleri söz konusu olmaktadır (8). RT özellikle erken evre hastalıkta, KT ise lokal ileri ve metastatik hastalıkta daha sık kullanılmaktadır. Bizim verilerimizde de %21,8 hasta RT, %39,8 hasta KT almıştır. Kemoterapi alan hastalardan %34,5'i testise sınırlı hastalık nedeniyle, %17,1'i lokal ileri hastalık nedeniyle ve %27,7'i metastatik hastalık nedeniyle kemoterapi almıştır.

Testis tümörlerinin yaklaşık %2-3'ü bilateral olup, inmemiş testis sıklığına bağlı olarak sağ testiste sola göre daha sık görülmektedir (3). Bizim verilerimizde literatürle benzer olup özellikle seminomlara sağ testiste daha sık rastlanmaktadır. Bilateral tutulumu olan hasta grubumuzda sağ kalım düşük olmakla beraber literatürde bunu destekleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bunun nedeni de hasta grupları arasındaki sayının eşit dağılım göstermemesi olabilir.

Histopatolojik tanıya göre sağ kalımlar kaynaklara uygun olarak seminom en iyi, koryokarsinom en kötüdür (9). SEER toplum tabanlı veri tabanında beş yıllık sağ kalım seminomda bütün evrelerde %90, nonseminomda lokalize hastalıkta %99,2, metastatik hastalıkta %72,8 olarak saptanmıştır. Bizim hastalarımızda 5, 10 ve 15 yıllık sağ kalımları sırasıyla %88,1, %85,3 ve %81,1 bulunmuştur.

Sonuç

Testis kanseri genç erkeklerde en sık görülen solid tümörlerden biridir. Yıllara göre sıklığı artmakla beraber erken tanı ve tedavi seçeneklerinin artması nedeniyle mortalite hızı gittikçe azalmaktadır. Nonseminomatöz tümörlere daha sık rastlanmaktadır. Sağ testis tutulumu sık olup, bilateral tutulumu olan vakalarda sağ kalım daha kötüdür. Hastaların çoğunda cerrahi yapılmış olup, RT ve KT ilavesi sağ kalım avantajı sağlamaktadır.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Jan;69(1):7-34. doi: 10.3322/caac.21551. Epub 2019 Jan 8.
2. McGlynn KA, Devesa SS, Sigurdson AJ, Brown LM, Tsao L, Tarone RE. Trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States. *Cancer.* 2003;97(1):63.
3. Williamson SR, Delahunt B, Magi-Galluzzi C, et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. *Histopathology.* 2017 Feb;70(3):335-346. doi: 10.1111/his.13102. Epub 2016 Dec 14.
4. SEER Cancer Statistics Factsheets: Testis Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2018. October 17, 2018.
5. Sarıcı H, Telli O, Erođlu M. Bilateral testicular germ cell tumors. *Turk J Urol.* 2013 Dec;39(4):249-52.
6. Gajendran VK, Nguyen M, Ellison LM. Testicular cancer patterns in African-American men. *Urology.* 2005 Sep;66(3):602-5.
7. Vasdev N, Moon A, Thorpe AC. Classification, epidemiology and therapies for testicular germ cell tumours. *Int J Dev Biol.* 2013;57(2-4): 133-9.
8. Richie JP, Sheinfeld J. International consultation on urologic diseases: testicular cancer: Societe Internationale d'Urologie/International Consultation on Urologic Diseases Consensus Meeting on Germ Cell Tumors (GCT), Shanghai 2009. *Urology.* 2011 Oct;78(4 Suppl):S425-6.
9. Oliver RT, Mason MD, Mead GM et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet.* 2005 Jul 23-29;366(9482):293-300.
10. Van Dijk MR, Steyerberg EW, Habbema JD. Survival of non-seminomatous germ cell cancer patients according to the IGCC classification: An update based on meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2006;42(7):820.