Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi

DOI: 10.14744/hnhj.2017.36855
Haydarpasa Numune Med J 2017;57(3):148–156

Klinik Çalışma Original Article



hnhtipdergisi.com

Metabolik Sendrom ve Mesane Tümörü Arasındaki İlişki

Emrah Yakut[1], Mehmet Yılmaz[2], Serdar Aykan[2], İsmail Ulus[2], Suhejb Sulejman[2], Engin Kandıralı[2], Atilla Semercioöz[2]

[1]Özel Tekirdağ Yaşam Hastanesi, Üroloji Kliniği, Tekirdağ
[2]Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

Özet

Giriş ve Amaç: Kanser gelişimi ve kansere bağlı ölümde yakın ilişkisi birçok çalışmada gösterilen metabolik sendromun (MetS) dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de insidansı her geçen gün artmaktadır. Kliniğimizde mesane tümörü nedeniyle değerlendirdiğimiz hastalarda MetS ve MetS bileşenlerinin; mesane kanserinin evresi, derecesi, CIS (Carsinoma in situ) varlığı ve nüks sayısına olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Üroloji Kliniği'nde, Temmuz 2010–Temmuz 2013 tarihleri arasında mesane kanseri ön tanısı ile sistoskopi ve doku rezeksiyonu yapılan hastalar değerlendirildi. İlk kez kliniğimizde mesane kanseri tanısı alan, 100'ü MetS'li ve 100'ü MetS olmayan toplam 200 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ailede kanser öyküsü, hipertansiyon (HT), MetS, MetS bileşenleri (bel çevresi, trigliserid, HDL [High Density Lipoprotein], kan basıncı, açlık kan şekeri), BMI (Body Mass Index) parametrelerinin; mesane kanseri evresi, derecesi, CIS varlığı ve nüks sayıları ile ilişkisi retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: MetS ve MetS bileşenlerinin mesane kanseri evresi, derecesi, CIS varlığı ve nüks sayısına olan etkilerini istatistiksel olarak değerlendirdiğimiz çalışmaya katılan hastaların 25'i kadın 175'i erkek olup yarısında MetS tanısı mevcuttu. Yaş ortalaması 63±12 yıl olan hastaların 40'ında diyabet, 70'inde hipertansiyon, 49'unda ailede kanser öyküsü, 125'inde sigara kullanım hikayesi mevcuttu. Hastaların ortalama; sistolik kan basıncı 127±10 mmHg, diyastolik kan basıncı 82±8 mmHg, bel çevresi 97±10 cm, BMI 25.5±2.3 kg/m^2, açlık kan şekeri 104±24 mg/dl, HDL 47±9 mg/dl, trigliserid 163±64 mg/dl olarak saptandı. Mesane tümörü patolojisi; 24 hastada Ta, 135 hastada T1 ve 41 hastada T2 iken tümör derecesi; 125 hastada düşük grade, 75 hastada yüksek grade saptandı. CIS (+)'liği 58 hastada saptandı. Ortalama 18±4.2 aylık takipte; 55 hastada mesane tümör nüksü gerçekleşmezken, 87 hastada 1 kez, 49 hastada 2 kez ve 9 hastada ise 3 kez nüks gerçekleşti.

Tartışma ve Sonuç: Mesane kanseri evresi için, 40 paket/yıl üzeri sigara kullanımı (p=0.001) ve 60 üstü yaş (p=0.024) bağımsız risk faktörleri olarak belirlenirken; mesane kanseri derecesi için ise aile öyküsü (p=0.003) ve 40 paket/yıl üzeri sigara kullanımı (p=0.012), bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi. 18±4.2 aylık takipte MetS'in tüm tanı kriterleri ile bir bütün olarak, mesane kanseri parametreleri ile ilişkisi saptanmamıştır. Fakat sistolik kan basıncı yükseklikleri, düşük trigliserid ve HbA1c düzeyleri, mesane kanseri seyrini olumsuz yönde etkilemektedir.

Anahtar sözcükler: Mesane tümörü; metabolik sendrom; metabolik sendrom bileşenleri.

İletişim (Correspondence): Dr. Emrah Yakut. Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul
Telefon (Phone): +90 555 821 21 40 **E-Posta (E-mail):** drserdaraykan@hotmail.com
Başvuru Tarihi (Submitted Date): 09.06.2017 **Kabul Tarihi (Accepted Date):** 07.07.2017

Copyright 2017 SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi | Bu CC BY-NC lisansı altında açık erişimli bir makaledir.
This is an open access article under the CC BY-NC license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Correlation of Metabolic Syndrome with Bladder Cancer

Abstract

Introduction: Metabolic syndrome is associated with a rising incidence of cancer and cancer-specific mortality. At the same time, the incidence of metabolic syndrome is increasing in our country and worldwide, as can be seen in recent studies. In this study, patients diagnosed with bladder cancer were retrospectively evaluated to assess the correlation of bladder cancer with metabolic syndrome and the effect on cancer stage, grade, presence of carcinoma in situ (CIS), and disease recurrence.

Methods: Patients with suspected bladder neoplasm who underwent cystoscopy and bladder tumor resection between July 2010 and July 2013 were analyzed. A total of 200 patients who were newly diagnosed with bladder cancer were included in the study. Two groups were created: 100 patients who had concomitant metabolic syndrome and 100 who did not. Patient age, sex, tobacco use, family cancer history, hypertension, presence of metabolic syndrome, metabolic syndrome components (waist circumference, triglycerides, high-density lipoprotein [HDL], blood pressure, and fasting glucose level), body mass index (BMI) parameters, and bladder cancer stage, grade, incidence of CIS, and recurrence rate were evaluated.

Results: Of the total, 25 patients were female and 175 were male. Metabolic syndrome was present in 50%. The average age was 63±12 years. In all, 40 patients had diabetes mellitus, 70 had hypertension, 49 had a positive family history of malignancy, and 125 had a positive history of tobacco use. The mean systolic blood pressure was 127±10 mmHg, diastolic pressure was 82±8 mmHg, waist circumference was 97±10 cm, BMI was 25.5±2.3 kg/m2, fasting blood glucose level was 104±24 mg/dL, HDL was 47±9 mg/dL, and triglyceride level was 163±64 mg/dL. Bladder cancer pathological stage reported was: 24 patients with Ta, 135 with T1, and 41 patients with T2 tumor; 125 patients had low-grade and 75 had high-grade tumors. CIS was determined in 58 patients. In a mean follow-up of 18±4.2 months, no tumor recurrence was seen in 55 patients, 87 patients had 1 recurrence, 49 had 2 instances of tumor recurrence, and 9 patients had 3 instances of recurrence.

Discussion and Conclusion: Tobacco use of >40 pack/years (p=0.001) and age over 60 years (p=0.024) were independent risk factors for bladder cancer stage, and positive family history of cancer (p=0.003) and tobacco use >40 pack/years (p=0.012) were independent risk factors for bladder cancer grade. In follow-up of 18±4.2 months, no correlation was found between metabolic syndrome criteria and bladder cancer parameters; however, high systolic blood pressure rate, and high triglyceride and glycated hemoglobin levels can negatively affect bladder cancer outcomes.

Keywords: Bladder cancer; metabolic syndrome; metabolic syndrome components.

Dünya genelinde yaklaşık 430.000 erkek ve kadın mesane kanseri tanısı almakta ve bu hastalıktan yaklaşık 165.000 ölüm olmaktadır [1]. Dünya genelinde en sık 9. kanser ve ölüm nedenleri arasında ise 13. sırada iken tanıdan ölüme kadarki tedavi masrafları ele alındığında, mesane kanseri hasta bazında tüm kanserler içinde en masraflı olanıdır [2]. Erkeklerde mesane kanseri gelişimi, büyük bir olasılıkla sigara içme ve çevresel toksinlere maruz kalma prevalanslarının yüksekliği nedeniyle, kadınlardan 3-4 kat daha fazladır. Erkekler arasında en yüksek mortalite oranı 100 bin de 12.8 ile Türkiye'de olup Avrupa (Litvanya'da 8.3 ve Polonya'da 8.0) ve Amerikadaki (4.0) oranların çok üstündedir [3]. Endüstriyel gelişimin insanları karsinojeniklere maruz bıraktığı az gelişmiş ülkelerde, insidans oranı artmakta iken gelişmiş toplumlarda stabil ya da azalmaktadır. İnsidanstaki farklılıklara rağmen mortalitesi azalma eğilimindedir [4]. Bunda hastalığın üzerindeki sır perdesinin her geçen gün biraz daha aralandığı gerçeği önemlidir.

Metabolik sendrom (MetS) obezite, hipertansiyon, aterojenikdislipidemi, hiperglisemi, protrombik ve proinfilamatuvar durumlarla karakterize kardiyometabolik risk faktörleri kümesidir [5]. Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES III) kriterleri yaklaşık 47 milyon insanın MetS'li olduğunu ve insidansın yaşla arttığını gösteriyor [6]. Elli yaş üstü popülasyona bakıldığında Amerika'da nüfusun %40'ından fazlası, Avrupa'da ise yaklaşık %30'u MetS'ten etkilenmekte [7]. Araştırmalar, MetS'in veya bileşenlerinin çeşitli hormonlar, büyüme faktörü ya da interleukin-6 (IL6) ve Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α) da dahil birçok inflamatuvar molekül üzerinden karsinognezisi tetikleyerek kanser gelişimi ve kanser nedenli mortaliteyle ilişkisini göstermektedir [8]. Ayrıca artan veriler MetS'li hastalarda meme, kolon, mide, özefagus, pankreas ve karaciğer kanserlerinin yaygın izlendiğini göstermektedir.

MetS ve bileşenleri ile mesane kanseri ilişkisi açısından elimizde birbiri ile korele olmayan az sayıda veri bulunmaktadır. Obezite, insülin direnci, glukoz intoleransı, dislipidemi, Hipertansiyon (HT) ve BMI ile mesane kanseri arasında tutarsız bir ilişki gösterilmiştir [9-13]. Birkaç çalışmada ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır [14-18].

Çalışmamızda ülkemizde insidansı her geçen gün yükselen MetS ve bileşenleri ile, mesane kanseri parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Bu amaçla MetS'li ve olmayan mesane kanseri tanılı hastalarda; yaş, cinsiyet, hipertansiyon (HT), MetS, MetS bileşenleri (bel çevresi, trigliserid, HDL, kan basıncı, açlık kan şekeri), BMI parametrelerinin; mesane kanseri evresi, derecesi, CIS varlığı ve nüks sayısına olan etkilerini istatistiksel olarak değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Çalışma protokolü için, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan onay sonrası (no: 2013-163) Üroloji Kliniği'nde, Temmuz 2010–Temmuz 2013 tarihleri arasında mesane kanseri ön tanısı ile sistoskopi ve doku rezeksiyonu yapılan hastalar değerlendirildi. İlk kez kliniğimizde mesane kanseri tanısı alan, 100 MetS'li ve 100 MetS'i olmayan toplam 200 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ailede kanser öyküsü, HT, MetS, MetS bileşenleri (bel çevresi, trigliserid, HDL, kan basıncı, açlık kan şekeri), BMI parametrelerinin; mesane kanseri evresi, derecesi, CIS varlığı ve nüks sayıları ile ilişkisi retrospektif olarak değerlendirildi.

Tüm olguların patoloji örnekleri Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'nde incelendi. Mesane kanseri evresi için UICC (Unionfor International Cancer Control) TNM 2009 evreleme sistemi kullanıldı. Mesane kanseri derecesi için, WHO 2004 mesane kanseri histopatolojik klasifikasyonu kullanıldı [19]. Kontrol sistoskopilerinde tümör rezeksiyonu yapılmış ve histopatolojik incelemesinde mesane kanseri saptanmış hastalar nüks olarak değerlendirildi. Hastalar nüks açısından ortalama 18±4.2 ay takip edildi (13-36 ay).

MetS tanısı alma kriterleri AdultTreatment Panel III (NCEP) raporuna göre belirlendi [20]:

1. Abdominal obezite = bel çevresi: erkeklerde >102 cm ve kadınlarda >88 cm
2. Hipertrigliseridemi: ≥150 mg/dl (≥1.69 mmol/l)
3. Düşük HDL kolesterol: erkeklerde <40 mg/dl (<1.04 mmol/l) ve kadınlarda <50mg/dl (<1.29 mmol/l)
4. Yüksek kan basıncı: sistolik ≥130 mmHg veya diastolik ≥85 mmHg
5. Yüksek açlık kan şekeri: ≥110 mg/dl (≥6.1 mmol/l)

Bel çevresi kişi ayakta dururken, alt kaburga sınırından sonraki belin en ince yerinden, sabit gerilimli, destekli mezura ile ve hastanın bu bölgesi çıplakken ölçüldü.

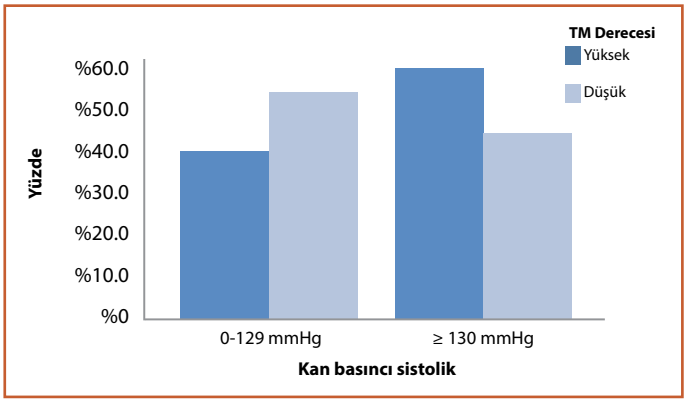
Kan basıncı kişiler sırtı destekli, dik şekilde otururken, sağ koldan, civalı tansiyon aleti ile ölçüldü. Ölçüm öncesi, kişi en az 5 dakika istirahat ettirildi. 30 dakika içinde sigara ve kafein (kahve, kola) almaması sağlandı.

BMI kilogram cinsinden vücut ağırlığı, metre cinsinden boyun karesine bölünerek hesaplandı ve WHO global referans değeri >30 anlamlı kabul edildi [21].

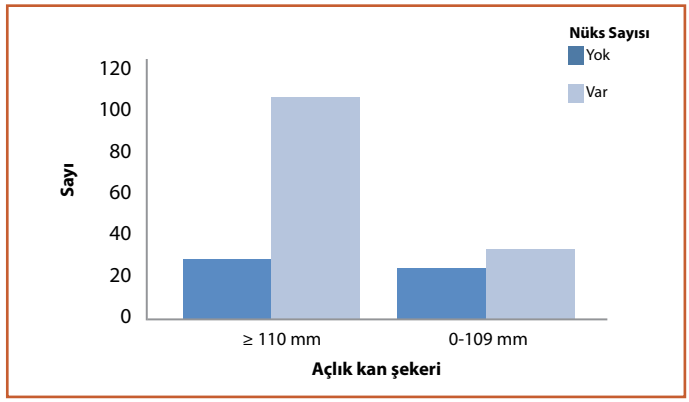
İstatistiksel analizler 200 hasta üzerinde SPSS (Statistical PackageforSocialSciences) for Windows 20.0 istatistik paket yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. İlk olarak, araştırmaya katılan katılımcıların demografik bilgileri ile ilgili özelliklerinin belirlenmesi amacıyla, betimsel istatistikler hesaplandı. Daha sonra belirlenen parametrelere göre mesane kanserinin derecesi, evresi, nüks sayısı ve CIS olma durumu açısından anlamlı bir farklılaşma olup olmadığını anlamak için, "normal dağılım ve varyansların eşitliği" varsayımları değerlendirilirken, istatistiksel analiz için ki-kare testi kullanıldı ve $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Mesane kanseri üzerine etkisi olan faktörlerin saptanması için lojistik regresyon analizleri kullanıldı.

Bulgular

25'i kadın ve 175'i erkek 200 mesane kanseri hastası MetS tanısı olan (n=100) ve olmayan (n=100) olarak 2 eşit gruba ayrıldı. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, sigara içme durumu ve ailede kanser öyküsü parametrelerine göre fark görülmedi ve grupların homojen olarak dağıldığı gözlendi. Yaş ortalaması 63±12 yıl olan hastaların 40'ında diyabet, 70'inde hipertansiyon, 49'unda ailede kanser öyküsü, 125'inde sigara kullanım hikayesi mevcuttu. Ortalama sistolik kan basıncı 127±10 mmHg, diyastolik kan basıncı 82±8 mmHg, bel çev-



Şekil 1. KBS ≥130 ve KBS <130 olan hastalarda TMD oranı.



Şekil 2. AKŞ ≥110 ve <110 olan hastalarda nüks oranı.

Tablo1. Hasta demografik bilgileri

	Metabolik sendrom (Var)		Metabolik sendrom (Yok)		
	Frekans (n)	Yüzde (%)	Frekans (n)	Yüzde (%)	P
Cinsiyet					
Kadın	14	56.0	11	44.0	0.549
Erkek	86	49.1	89	50.9	0.821
Yaş grubu (yıl)					
0-40 yaş	2	33.3	4	66.7	0.414
41-60 yaş	28	43.8	36	56.2	0.317
>60	70	53.8	60	46.2	0.380
Sigara içme durumu					
İçen	63	50.4	62	49.6	0.929
İçmeyen	37	49.3	38	50.7	0.908
Hipertansiyon					
Var	46	67.6	22	32.4	0.004
Yok	54	40.9	78	59.1	0.077
Aile öyküsü					
Var	23	44.2	29	55.8	0.405
Yok	77	52.0	71	48.0	0.622
KBS (mmHg)					
0-129	37	37.4	62	62.6	0.012
130 ve üzeri	63	62.4	38	37.6	0.013
KBD (mmHg)					
0-84	30	30.3	69	69.7	0.000
85 ve üzeri	70	69.3	31	30.7	0.000
AKŞ (mg/dl)					
0-109	49	35.5	89	64.5	0.001
110 ve üzeri	51	82.3	11	17.7	0.000
HDL (mg/dl)					
0-39	31	72.1	12	27.9	0.004
40-59	61	44.2	77	55.8	0.173
60 ve üzeri	8	42.1	11	57.9	0.491
Trigliserid (mg/dl)					
0-149	19	22.9	64	77.1	0.000
150 ve üzeri	81	69.2	36	30.8	0.000
BMI (kg/m^2)					
0-24.9	16	19.5	66	80.5	0.000
25-29.9	77	69.4	34	30.6	0.000
30 ve üzeri	7	100.0	0	0.0	-
TM grade derecesi					
Yüksek	34	45.3	41	54.7	0.419
Düşük	66	52.8	59	47.2	0.531
TM Evre					
Ta	14	58.3	10	41.7	0.414
T1	71	52.6	64	47.4	0.547
T2	15	36.6	26	63.4	0.086
Nüks					
Var	70	48.6	74	51.4	0.739
Yok	30	53.6	26	46.4	0.593
CIS					
Var	27	46.6	31	53.4	0.599
Yok	73	51.4	69	48.6	0.737

KBS: Kan basıncı sistolik; KBD: Kan basıncı diyastolik; AKŞ: Açlık kan şekeri; HDL: High density lipid; BMI: Body mass index; CIS: Carsinoma in-situ.

resi 97±10 cm, BMI 25.5±2,3 kg/m^2, açlık kan şekeri 104±24 mg/dl, HDL 47±9 mg/dl, trigliserid 163±64 mg/dl olarak saptandı. Gruplar arasında mesane kanseri evresi, derecesi, CIS ve nüks oranları açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Hastaların tümör evresi 24'ünde Ta, 135'inde T1 ve 41'inde T2 saptandı. Düşük ve yüksek gradeli tümör sırasıyla 125'e, 75 hastada saptanırken 58 hastada CIS (+)'liği görüldü. Ortalama 18±4.2 aylık takipte; 55 hastada mesane tümör nüksü gerçekleşmezken, 87 hastada 1 kez, 49 hastada 2 kez ve 9 hastada ise 3 kez nüks gerçekleşti. Hasta demografik bilgileri Tablo 1'te gösterilmiştir.

MetS'li olan ve olmayan gruplar arasında mesane kanseri evresi, derecesi, CIS ve nüks varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. MetS bileşenlerinden sistolik kan basıncı ≥130 mmHg olan olgularda high grade mesane kanserlerine istatistiksel anlamlı olarak (p= 0.037) daha sık (%60) rastlandı (Tablo 2) (Şekil 1).

MetS'in diğer bir parametresi olan açlık kan şekeri yüksekliği ile mesane kanseri nüksü arasındaki ilişki istatistiksel anlamlı (p=0.009) olup mesane kanseri nüksü, açlık kan şekeri ≥110 mg/dl olan olgularda daha sık (%74.3) saptandı (Tablo 3) (Şekil 2).

Cinsiyet, diyastolik kan basıncı, HDL seviyesi, BMI değerlerine göre mesane kanseri evresi, derecesi, CIS ve nüks varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da yüksek gradeli hastalık ve yüksek nüks oranları erkek cinsiyette, diyastolik kan basıncı >85 üzeri olan ve ileri yaş olgularda artış göstermekte, CIS varlığı yine istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte diyastolik kan basıncı >85 üzeri olan ve ileri yaş olgularda artmaktadır. MetS'in diğer bir bileşeni olan hipertrigliserideminin aksine trigliserid<150 mg/dl olan olgularda mesane kanserinde CIS gelişimi istatistiksel anlamlı olarak (p=0.002) daha sık izlendi (%58.6).

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi göstermiştir ki; mesane kanseri evresi için, 40 paket/yıl üzeri sigara içmek (p=0.001) ve 60 yaş üstünde olmak (p=0.024) bağımsız risk faktörleri iken, mesane kanseri derecesi için, aile öyküsü (p=0.003) ve 40 paket/yıl üzeri sigara içmek (p=0.012) bağımsız risk faktörleridir. Kırk paket/yıl üzeri sigara içmek ileri evre mesane kanserine yakalanma riskini 2.136 kat artırırken, ileri derecede yakalanma riskini ise 1.676 kat artırmaktadır. Altmış yaş üstünde olmak ileri evre mesane kanserine yakalanma riskini 1.301 kat arttırmaktadır. Aile öyküsüne sahip olmak ise ileri derecede mesane kanserine yakalanma riskini 4.949 kat arttırmaktadır (Tablo 4, Tablo 5).

Tartışma

Üriner sistemin en sık görülen malignitesi olan mesane kanseri en yüksek insidans oranına güney ve batı Avrupa ile Kuzey Amerika'da sahiptir [3,17]. Kanser gelişimi ve kansere bağlı ölümde yakın ilişkisi birçok çalışmada gösterilen MetS'in bahsi geçen bölgeler ve ülkemizde insidansı her geçen gün yükselmektedir [5,6]. Ayrıca üriner sistem hastalıkları özellikle de prostat kanseri patogenezi ve prognozu ile ilgili yakın ilişkisine rağmen MetS ve bileşenlerinin, ayrı ayrı ve kombine olarak mesane kanseri ile ilişkisi konusunda literatürde oldukça az veri mevcuttur.

Sha ve ark. [22] MetS'li hastaların daha yüksek evre ve grade'li mesane tümörü varlığı ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Ancak literatürde MetS'den ziyade bileşenlerinin mesane kanseri ile ilişkisi daha belirgindir. Me-Can projesinde mesane kanseri riski ile ilişkili olarak MetS kombinasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı etkileşim saptanmazken, HT ile erkeklerde mesane kanseri riskinde istatistiksel anlamlı artış ve kadınlarda yüksek glukoz seviyeleri ile istatistiksel anlamlı olmayan risk artışı saptanmıştır [23]. Bir milyondan fazla Korelinin tarandığı prospektif kohort çalışmada açlık glukoz seviyeleri artışı ile kanser riski arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir

Tablo 2. Sistolik kan basıncı, mesane kanseri evresi, derecesi, CIS ve nüks ilişkisi

KBS	TM Evresi				TM Derecesi			CIS			Nüks		
	Ta	T1	T2	P	Yüksek	Düşük	P	Var	Yok	p	Var	Yok	P
0-129 mmHg				0.000			0.000			0.000			0.000
Frekans N	16	61	22		30	69		27	72		70	29	
Satır Yüzde %	16.2	61.6	22.2		30.3	69.7		27.3	72.7	70.7	29.3		
Sütun Yüzde %	66.7	45.2	53.7		40.0	55.2		46.6	50.7	48.6	51.8		
>130 mmHg				0.000			0.274			0.000			0.000
Frekans N	8	74	19		45	56		31	70		74	27	
Satır Yüzde %	7.9	73.3	18.8		44.6	55.4		30.7	69.3		73.3	26.7	
Sütun Yüzde %	33.3	54.8	46.3		60.0	44.8		53.4	49.3		51.4	48.2	
P değeri	0.102	0.263	0.639	0.128	0.043	0.245	0.037	0.599	0.867	0.594	0.739	0.789	0.687

Pearson ki-kare testi.

Tablo 3. Açlık kan şekeri, mesane kanseri evresi, derecesi, CIS ve nüks ilişkisi

KBS	TM Evresi				TM Derecesi			CIS			Nüks		
	Ta	T1	T2	P	Yüksek	Düşük	P	Var	Yok	p	Var	Yok	P
0-109 mm				0.000			0.002			0.000			0.128
Frekans N	13	96	29		51	87		41	97		37	25	
Satır Yüzde %	9.4	69.6	21.0		37.0	63.0		29.7	70.3		59.7	40.3	
Sütun Yüzde %	54.2	71.1	70.7		68.0	69.6		70.7	68.3		25.7	44.6	
>110 mm				0.000			0.075			0.000			0.000
Frekans N	11	39	12		24	38		17	45		107	31	
Satır Yüzde %	17.7	62.9	19.4		38.7	61.3		27.4	72.6		77.5	22.5	
Sütun Yüzde %	45.8	28.9	29.3		32.0	30.4		29.4	31.7		74.3	55.4	
P değeri	0.683	0.000	0.008	0.246	0.002	0.000	0.813	0.002	0.000	0.741	0.000	0.423	0.009

Pearson ki-kare testi.

Tablo 4. Mesane Kanseri evresini etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analizleri ve bağımsız faktörlerin saptanması

İncelenen Bağımsız Faktörler (Evre)	p(sig.)	exp(B)	%95 güven aralığı CL (expB)	
			Alt	Üst
Yaş grubu (0-39) (yıl)	0.814	0.466	0.226	0.779
Yaş grubu (40-59) (yıl)	0.763	0.498	0.396	0.712
Yaş grubu (60-∞) (yıl)	0.024	1.301	0.426	2.853
Sigara (1-19) (paket/yıl)	0.494	0.552	0.307	1.086
Sigara (20-39)(paket/yıl)	0.079	0.617	0.427	0.982
Sigara (40-∞) (paket/yıl)	0.001	2.136	0.996	3.658
Aile öyküsü	0.062	0.759	0.075	0.895

Lojistik regresyon analizi.

Tablo 5. Mesane Kanseri evresini etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analizleri ve bağımsız faktörlerin saptanması

İncelenen Bağımsız Faktörler (Derece)	p(sig.)	exp(B)	%95 güven aralığı CL (expB)	
			Alt	Üst
Yaş grubu (0-39) (yıl)	0.756	0.327	0.215	0.624
Yaş grubu (40-59) (yıl)	0.235	0.462	0.198	0.742
Yaş grubu (60-∞) (yıl)	0.086	0.751	0.486	1.153
Sigara (1-19) (paket/yıl)	0.312	0.596	0.349	0.781
Sigara (20-39)(paket/yıl)	0.128	0.819	0.621	0.966
Sigara (40-∞) (paket/yıl)	0.012	1.676	0.722	2.272
Aile öyküsü	0.003	4.949	2.427	9.427

Lojistik regresyon analizi.

[17]. Bununla birlikte literatürde yüksek kan basıncı, BMI, glukoz, kolesterol ve trigliserid seviyelerinin, mesane kanseri ile ilişkisine yönelik çalışmaların sonuçları çelişkili olup her zaman anlamlı bir ilişki saptanmamıştır [10-16,24]. MetS kanser ilişkisi tam olarak anlaşılmamakla birlikte, MetS'in kendisinden çok MetS'e yol açan; azalmış fiziksel aktivite, yüksek kalorili yiyecek tüketimi, diyette aşırı yağ alımı, az lifli gıdalarla beslenme ve oksidatif stresin kanser riskinde artışa neden olabileceği öngörülebilir. Buna paralel olarak, aşırı yağlanmanın özellikle de visseral obezitenin; kronik, sistemik, düşük dereceli enflamasyona yol açtığı ve sonuçta üretilen inflamatuvar sitokinlerin protümörojenik bir ortam oluşturduğu da son dönemlerde popülerlik kazanan bir hipotezdir [25-29]. Çalışmamızda 18±4.2 aylık takipte, MetS olan ve olmayan gruplar arasında, mesane kanseri evre, derece, CIS varlığı veya nüks sayıları bakımından istatistiksel anlamlı farklılıklar izlenmemiştir. Çalışmamızda, MetS tanısı konan hastalar, mesane kanserleri içinden seçilmiş ve kanser etyopatogenezinde rol alan yukardaki bazı faktörler ve çevresel faktörler ayrıntılı olarak irdelenmemiştir. Seçilen MetS grubunun bir bölümü yeni tanı almış hastalardan (%57.3), yine büyük bir bölümü de MetS tanısını son 5 yıl içinde almış hastalardan (%20.8) oluşmaktadır. MetS kanser ilişkisinde üzerinde durulan fizyopatolojiler düşünülecek olursa, MetS ve bileşenlerinin kişide kanser oluşumuna neden olması veya zemin hazırlaması için uzun bir süre gerekeceği öngörülebilir. Esposito ve ark.nın [30] 2012 yılında yaptıkları çalışma bu öngörüyü destekler niteliktedir; kanser oluşumundaki relatif risk artışı, 10 yıldan uzun süredir MetS'li hastalarda anlamlı olarak artmaktadır. Bu veriler, çalışmamızda neden MetS ile mesane kanserini ilişkilendiremediğimizi açıklıyor olabilir.

Jee ve ark.nın [17] prospektif, kohort çalışmasında batı popülasyonlarında olduğu gibi, serum glikoz seviyesinin ve diyabetin varlığının kanser insidansı ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanlı bir metaanalizde ise diyabet, mesane kanserinde risk artışı ile beraber görülmüştür [31]. Literatür diyabetik olgularda, üriner sistem infeksi-

yonuinsidansının artmasını, mesane kanseri için olası bir neden olarak görmektedir [32-35]. Bununla birlikte, diyabetin karsinogenezisteki rolü için insülin ve IGF-1 reseptörleri yoluyla hücresel proliferasyonun artarak, apoptozisininhibisyonunu ileri süren çalışmalar da mevcuttur [36-39].

Çalışmamızdaki olguların glukoz seviyeleri sadece bir defa ölçülmüş olup, olgular AKŞ 110 mg/dl ve üzeri, 110 mg/dl altı olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. AKŞ ≥110 mg/dl olan olguların büyük bir çoğunluğu (%61) diyabet tanısı olmayan olgulardan oluşmaktadır. Bu olgularda, mesane kanseri nüksüne anlamlı olarak daha sık rastlanmıştır. Bu durum, glukozintoleransı ile mesane kanseri nüksü arasında bir ilişki olabileceği şüphesini doğurmuştur. Çünkü olguların büyük bir kısmında diyabet tanısı bulunmamaktadır ve dolayısıyla diyabete yönelik tedavi almamaktadırlar. Bir defa ölçülen AKŞ değerleri ile olguların diyabet olduklarını öne sürmek mümkün olmamakla beraber, tedavi almadıkları da düşünülecek olursa, glukoz intoleransına sahip olabilecekleri öngörülebilir. Literatürde AKŞ seviyeleri veya glukoz intoleransı ile mesane kanseri arasındaki ilişki net olarak ortaya koyulamamıştır. Yapılan bazı kohort çalışmaları, glukoz seviyeleri ve mesane kanseri riski arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bir çalışmada, glukoz intoleransı, mesane kanseri riskinde artış ile ilişkili saptanmıştır [40]. Yine glukoz seviyeleri ile mesane kanseri riski arasındaki bağlantıyı inceleyen iki geniş çaplı çalışmanın birinde, tip2 DM ile ileri evre mesane kanseri ilişkili bulunmuştur [41]. Diğerinde ise postmenapozal kadınlarda diyabet ve mesane kanseri riski arasında pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur [42]. Literatürde glukoz intoleransı ile mesane kanseri nüksünü irdeleyen çalışma ise bulunmamaktadır. Ancak yapılan az sayıdaki çalışmada, artmış glukoz seviyelerinin mesane kanseri riskinde artışa neden olduğu düşünülecek olursa, mesane kanseri nüksünü de arttırabileceği öngörülebilir.

Kan basıncındaki değişimler ile mesane kanseri arasında bir ilişki olduğunu gösteren pek fazla çalışma bulunmamaktadır. 2012 yılında yapılan geniş ölçekli bir çalışmada, erkeklerde ortalama kan basıncının artışı ile anlamlı olarak mesane kanseri riskinde artış saptanmıştır [23]. Yine Stocks ve ark.nın [43] yaptığı bir çalışmada, orofarenks, rektum, kolon, akciğer, mesane, böbrek ve malignmelanom hastalarında, ortalama kan basıncında anlamlı olarak 10 mmHg artış saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da, sistolik kan basıncının 130 mmHg üzeri olması, mesane kanseri derecesi ile anlamlı olarak ilişkili bulundu. Sistolik kan basıncı yüksek olan olgularda, high grade mesane kanserine daha sık rastlandı. Sistolik kan basıncı 130 mmHg üzeri olan olgularda, mesane kanseri evre ve nüks sayısında artış saptandı, CIS da daha çok izlendi, fakat istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Mesane kanseri parametrelerindeki bu artışları açıklamak için yapılan çok değişkenli istatistiksel analizler, sistolik kan basıncı 130 mmHg üzeri olan olgularda; sigara içenlerin (p=0.007) ve ailesinde mesane kanseri öyküsü olanların (p=0.019) anlamlı olarak daha fazla olduğunu gösterdi. Bu durum, sistolik kan basıncı 130 mmHg üzeri olan olgularda mesane kanseri evresi, derecesi, CIS ve nüks sayısındaki artışları açıklıyor gibi görünmektedir.

Kolesterol seviyeleri ile mesane kanseri ilişkisi küçük çaplı kohort çalışmalarında araştırılmıştır [23,43]. Bu zamana kadar ki en geniş çaplı çalışmada (303 olgu), yüksek kolesterol seviyelerinin, mesane kanseri riskinde azalmaya neden olduğuna dair anlamlı olmayan sonuçlara ulaşılmıştır [43]. Aynı çalışmada, kolesterol seviyelerindeki değişimlerin, mesane kanseri prognozunda anlamlı bir farklılık yaratmadığı tespit edilmiştir. Biz de çalışmamızda literatüre, kolesterol mesane kanseri ilişkisi bazında katkı sağlayabileceğimizi umduk. Fakat yaptığımız istatistiksel incelemelerde, HDL ve LDL değerleri ile mesane kanseri evresi, derecesi, CIS varlığı ve nüks oranı açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı. Mesane kanseri olgularının HDL ve LDL değerlerindeki değişmelerin, literatürdeki az sayıdaki çalışma ile de uyumlu olarak, kanser seyrini olumsuz etkilemediği görüldü.

Trigliserid seviyeleri ile mesane kanseri bağlantısı daha önce araştırılmamıştır. Ancak bazı çalışmalarda trigliserid seviyeleri, kolon ve meme gibi kanserlerle ilişkili bulunmuştur [44,45]. Bizim çalışmamızda, trigliserid düzeyleri 150 mg/dl altında olan olgularda mesane kanseri evresi, derecesi daha yüksek saptanırken CIS varlığı ve nüks sayısında da artış saptandı, fakat istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi. Düşük trigliserid düzeylerinin, daha ileri evreli ve yüksek nüksetme oranına sahip mesane kanserleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu durumu açıklamak için yapılan çok değişkenli istatistiksel analizlerde, trigliserid düzeyleri 150 mg/dl altında olan olguların %61'inde ailede mesane kanseri öyküsü bulunmaktadır. Ailede mesane kanseri öyküsü bulunan olguların daha ileri evreli ve daha sık nüks eden mesane kanserleri ile karşımıza çıktığı düşünülecek olursa, trigliserid düzeyleri ile mesane kanseri arasında çalışmamızda saptanan ilişki daha rahat anlaşılabilir.

Sonuç

Altmış yaş üstünde olmak, 40 paket/yıl üzeri sigara içmek ve aile öyküsü, yine 40 paket/yıl üzeri sigara içmek mesane kanseri derecesi için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. MetS'in tüm tanı kriterleri ile bir bütün olarak, mesane kanseri parametreleri ile ilişkisi saptanmamıştır. Fakat sistolik kan basıncı yükseklikleri, düşük trigliserid ve HbA1c dü-

zeyleri, mesane kanseri seyrini olumsuz yönde etkilerken, AKŞ yükselmelerinin de nüks oranı ile anlamlı olan ilişkisi, homojen gruplar oluşturularak ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak, literatürde bir çok kanser ile ilişkili olduğu belirlenen MetS, çalışmamızda her ne kadar mesane kanseri ile ilişkili olduğu saptanmasa da, bu ilişkiyi irdeleyecek daha geniş çaplı ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca mesane kanserinin seyrinde kalıtımın rolü incelenmeli, mesane kanserinden sorumlu genomlar saptanmalı ve kanserin ailevi yatkınlığı daha net olarak ortaya koyulmalıdır.

Etik Kurul Onayı: Etik kurul onayı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları: Konsept: E.Y.,A.S., Dizayn: E.Y., S.A., A.S., E.K., Veri Toplama veya İşleme: E.Y., S.S., Analiz veya Yorumlama: E.Y., S.A., İ.U., M.Y., Literatür Arama: E.Y., S.A., M.Y., İ.U., Yazan: E.Y., S.A., M.Y.

Kaynaklar

1. Chavan S, Bray F, Lortet-Tieulent J, Goodman M, Jemal A. International variations in bladder cancer incidence and mortality. Eur Urol 2014;66:59–73.
2. Avritscher EB, Cooksley CD, Grossman HB, Sabichi AL, Hamblin L, Dinney CP, et al. Clinical model of lifetime cost of treating bladder cancer and associated complications. Urology 2006;68:549–53.
3. Globocan 2012: Estimated cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 11. International Agency for Research on Cancer. Available at: http://globocan.iarc.fr. Accessed Oct 2, 2017.
4. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2015;65:87–108.
5. Uzunlulu M, Telci Caklili O, Oguz A. Association between Metabolic Syndrome and Cancer. Ann Nutr Metab 2016;68:173–9.
6. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002;287:356–9.
7. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. Endocrinol Metab Clin North Am 2004;33:351–75.
8. Gallagher EJ, LeRoith D. Epidemiology and molecular mechanisms tying obesity, diabetes, and the metabolic syndrome with cancer. Diabetes Care 2013;36 Suppl 2:S233–9.
9. Samanic C, Gridley G, Chow WH, Lubin J, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Obesity and cancer risk among white and black United States veterans. Cancer Causes Control 2004;15:35–43.
10. Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. Int J Cancer 2001;91:421–30.
11. Batty GD, Shipley MJ, Jarrett RJ, Breeze E, Marmot MG, Smith GD. Obesity and overweight in relation to organ-specific cancer mortality in London (UK): findings from the original Whitehall study. Int J Obes (Lond) 2005;29:1267–74.
12. Grove JS, Nomura A, Severson RK, Stemmermann GN. The association of blood pressure with cancer incidence in a prospective study. Am J Epidemiol 1991;134:942–7.
13. Morris DL, Borhani NO, Fitzsimons E, Hardy RJ, Hawkins CM, Kraus JF, et al. Serum cholesterol and cancer in the Hypertension Detection and Follow-up Program. Cancer 1983;52:1754–9.
14. Cantwell MM, Lacey JV Jr, Schairer C, Schatzkin A, Michaud DS. Reproductive factors, exogenous hormone use and bladder cancer risk in a prospective study. Int J Cancer 2006;119:2398–401.
15. Hiatt RA, Fireman BH. Serum cholesterol and the incidence of cancer in a large cohort. J Chronic Dis 1986;39:861–70.
16. Larsson SC, Andersson SO, Johansson JE, Wolk A. Diabetes mellitus, body size and bladder cancer risk in a prospective study of Swedish men. Eur J Cancer 2008;44:2655–60.
17. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. JAMA 2005;293:194–202.
18. Samanic C, Chow WH, Gridley G, Jarvholm B, Fraumeni JF Jr. Relation of body mass index to cancer risk in 362,552 Swedish men. Cancer Causes Control 2006;17:901–9.
19. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Compérat E, et al; European Association of Urology. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. Eur Urol 2013;64:639–53.
20. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486–97.
21. Grundy SM. Metabolic syndrome: part I. Endocrinol Metab Clin North Am 2004;33:ix-xi.
22. Sha N, Xu H, Chen T, Tian DW, Xie WQ, Xie LG, et al. The evaluation of the association between the metabolic syndrome and tumor grade and stage of bladder cancer in a Chinese population. Onco Targets Ther 2016;9:1175–9.
23. Häggström C, Stocks T, Rapp K, Bjørge T, Lindkvist B, Concin H, et al. Metabolic syndrome and risk of bladder cancer: prospective cohort study in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can). Int J Cancer 2011;128:1890–8.
24. Koebnick C, Michaud D, Moore SC, Park Y, Hollenbeck A, Ballard-Barbash R, et al. Body mass index, physical activity, and bladder cancer in a large prospective study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17:1214–21.
25. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and

Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009;120:1640–5.
26. Harvey AE, Lashinger LM, Hursting SD. The growing challenge of obesity and cancer: an inflammatory issue. Ann N Y Acad Sci 2011;1229:45–52.
27. Festa A, D'Agostino R Jr, Williams K, Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Tracy RP, et al. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. Int J Obes Relat Metab Disord 2001;25:1407–15.
28. Hilmy M, Bartlett JM, Underwood MA, McMillan DC. The relationship between the systemic inflammatory response and survival in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Br J Cancer 2005;92:625–7.
29. Andrews B, Shariat SF, Kim JH, Wheeler TM, Slawin KM, Lerner SP. Preoperative plasma levels of interleukin-6 and its soluble receptor predict disease recurrence and survival of patients with bladder cancer. J Urol 2002;167:1475–81.
30. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2012;35:2402–11.
31. Fang H, Yao B, Yan Y, Xu H, Liu Y, Tang H, et al. Diabetes mellitus increases the risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies. Diabetes Technol Ther 2013;15:914–22.
32. Larsson SC, Orsini N, Brismar K, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. Diabetologia 2006;49:2819–23.
33. Rapp K, Schroeder J, Klenk J, Ulmer H, Concin H, Diem G, et al. Fasting blood glucose and cancer risk in a cohort of more than 140,000 adults in Austria. Diabetologia 2006;49:945–52.
34. Janković S, Radosavljević V. Risk factors for bladder cancer. Tumori 2007;93:4–12.
35. Chow WH, Lindblad P, Gridley G, Nyrén O, McLaughlin JK, Linet MS, et al. Risk of urinary tract cancers following kidney or ureter stones. J Natl Cancer Inst 1997;89:1453–7.
36. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. Lancet Oncol 2010;11:530–42.
37. Rinaldi S, Cleveland R, Norat T, Biessy C, Rohrmann S, Linseisen J, et al. Serum levels of IGF-I, IGFBP-3 and colorectal cancer risk: results from the EPIC cohort, plus a meta-analysis of prospective studies. Int J Cancer 2010;126:1702–15.
38. Dunn SE, Kari FW, French J, Leininger JR, Travlos G, Wilson R, et al. Dietary restriction reduces insulin-like growth factor I levels, which modulates apoptosis, cell proliferation, and tumor progression in p53-deficient mice. Cancer Res 1997;57:4667–72.
39. Papa V, Pezzino V, Costantino A, Belfiore A, Giuffrida D, Frittitta L, et al. Elevated insulin receptor content in human breast cancer. J Clin Invest 1990;86:1503–10.
40. Tseng CH. Diabetes and risk of bladder cancer: a study using the National Health Insurance database in Taiwan. Diabetologia 2011;54:2009–15.
41. Newton CC, Gapstur SM, Campbell PT, Jacobs EJ. Type 2 diabetes mellitus, insulin-use and risk of bladder cancer in a large cohort study. Int J Cancer 2013;132:2186–91.
42. Prizment AE, Anderson KE, Yuan JM, Folsom AR. Diabetes and risk of bladder cancer among postmenopausal women in the Iowa Women's Health Study. Cancer Causes Control 2013;24:603–8.
43. Stocks T, Van Hemelrijck M, Manjer J, Bjørge T, Ulmer H, Hallmans G, et al. Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. Hypertension 2012;59:802–10.
44. McKeown-Eyssen G. Epidemiology of colorectal cancer revisited: are serum triglycerides and/or plasma glucose associated with risk? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1994;3:687–95.
45. Maiti B, Kundranda MN, Spiro TP, Daw HA. The association of metabolic syndrome with triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010;121:479–83.