

Onkolojik Hastalarda Vitamin D Düzeyleri Ve Prognostik Etkisi

Vitamin D Levels and Its Prognostic Effect in oncology Patients

Bayram Kızılkaya, Teslime Ayaz, Cemil Bilir

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği, Merkez-RİZE

Öz

Giriş: Kanser günümüzde hastalık kaynaklı mortalite istatistiklerinde kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada gelmektedir. Bu çalışmada kliniğimizde tedavi alan kanser hastalarında vitamin D düzeylerine ve onların prognostik etkisine baktık.

Metod: 2014-2015 tarihlerinde Tıbbi Onkoloji Kliniğimize ilk defa başvuran ve yeni kanser tanısı olarak tedavi planı yapılan hastalar çalışmaya dâhil edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 236 hastanın vitamin D düzeyleri ölçülmüştü. Hastaların yaş ortalaması 60 ± 12 olup 137 erkek (%58) 99 hasta kadın idi (%42). Evrelere göre ayrıldığında evre 1 kanser 44 hasta (%18,6), evre 2 kanser 81 hasta (%34,3), evre 3 kanser 33 hasta (%14) ve 78 hasta (%33) evre 4 kanserden oluşmaktaydı. Genel hasta popülasyonuna baktığımızda başlangıç vitamin D düzeyleri ile genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (PFS için $P=0,45$, HR 0,98-1,036, OS için $P=0,1$, HR 0,99-1,045). Ancak kolorektal kanser ile başlangıç vitamin D düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulduk ($p=0,027$, HR 1,11).

Sonuç: Vitamin D düzeyleri kolorektal kanser tanısı olan hastalarda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olarak bulundu, bu sonuçta kolorektal kanser tanılı hastalarda vitamin D düzeylerinin takibi ve replasmanının kanser gidişatı ile daha yakın ilgili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kanser, Kemoterapi, vitamin D, Sağkalım

Abstract

Introduction: Statistically, cancer is the second leading cause of mortality in the world after cardiovascular diseases and has an increasing rate of incidence. In this study, we investigated vitamin D levels and their prognostic effect in cancer patients who were treated in our clinic.

Methods: Between 2014 and 2015 we retrospectively investigated our clinical record of cancer patients.

Results: Vitamin D levels were measured for 236 patients in the study. The mean age of the patients was 60 ± 12 and 137 (58%) were male and 99 were female (42%). Stage 1 cancer consisted of 44 patients (18.6%), stage 2 cancer was 81 patients (34.3%), stage 3 cancer was 33 patients (14%) and 78 patients (33%) were stage 4 cancers. When we looked at the general patient population, there was no statistically significant relationship between baseline vitamin D levels and overall survival (OS) and progression free survival (PFS = 0.45, HR 0.98-1.036, P = 0.1, HR 0.99-1.045). However, we found a significant correlation between colorectal cancer and baseline vitamin D levels ($p = 0.027$, HR 1.11).

Discussion: Vitamin D levels were found to be associated with overall survival and progression-free survival in patients with colorectal cancer, suggesting that the follow-up and replacement of vitamin D levels in patients with colorectal cancer may be more closely related to cancer progression.

Key Words: Cancer, Chemotherapy, vitamin D, Survival

Giriş

Kanser günümüzde hastalıklardan kaynaklı mortalite istatistiklerinde kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada gelmektedir¹. Tüm dünyadaki kanser vakalarına bakıldığında yaklaşık 15 milyon yeni vaka görülmüştür. Bu süreç içerisinde ise yaklaşık 8.2 milyon ölüm gerçekleşmiş olup bunların yaklaşık 2/3'ü de gelişmekte olan ülkelerde görülmüştür. Bölgemiz kanser hastaları ülkemizdeki birçok bölgeye göre farklılıklar göstermektedir. Örneğin daha fazla yaşlı popülasyon olması, akciğer kanseri olan hastaların fazlalığı, benign tiroid patolojilerinin ve tiroid kanserlerinin fazlalığı dikkat çekici bulgular olup muhtemelen bu farklılığın kemoterapi yan etkilerinde farklılık yapabileceği görüşünü doğurmuştur. Vitamin D eksikliği ilk olarak Rickets hastalarında keşfedildikten sonra vitamin D'nin immün sistem, kemik sağlığı ve kanser üzerine birçok etkisinin olduğunu gösteren makaleler yayımlandı² ve bazı çalışmalarda özellikle <10 to 20 ng/mL [25 to 50 nmol/L]) değerler ile artmış ölüm riski bildirilmiştir³. Bu çalışma ile kemoterapi alan hastalarda vitamin D düzeylerini ve prognostik etkisini retrospektif olarak araştırması planlanmıştır.

Metod

Çalışmaya Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde tanı alıp tedavi olan hastalar dâhil edildi. Hastaların takibi aynı onkoloji uzmanı tarafından yapıldı. Çalışma ile ilgili Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 20.11.2015 tarihinde 45/2015 sayılı etik kurul kararı alındı. Çalışmaya Ocak 2014 ile Ağustos 2015 tarihleri arasında tedavi alan toplam 236 hasta dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması 60±12 olup 137 erkek (%58) 99 hasta kadın idi (%42).

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir:

1. Yeni tanı olarak kanser tanısının konulması
2. Daha önceden herhangi bir kanser tedavisi almamış olmak

Çalışma dışında bırakılma kriterleri aşağıdaki gibidir:

1. İkincil veya üçüncül kanser tanısı olması,
2. Çalışmaya dâhil olmak istememesi,

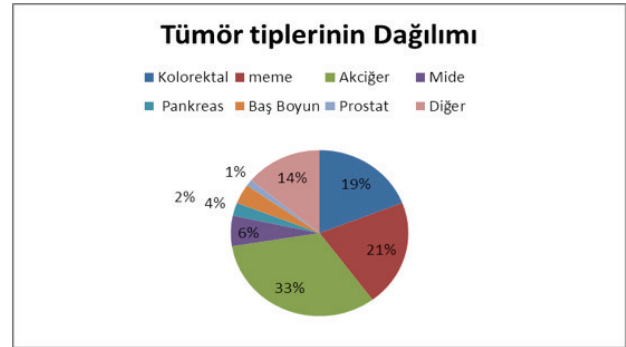
İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı ve temel veriler, normal dağılım gösterenlerde ortalama ve standart sapma ve normal dağılım göstermeyenlerde median ve düşük-yüksek aralık olarak belirtildi. Grup karşılaştırmalarında, yine veri dağılımına göre parametrik test olarak Student's t-test

veya non-parametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası değerler Paired Sample test ile hesaplandı. Sağkalım analizi için ise Kaplan Meier Egiris Cox regresyon analizi kullanıldı. Tüm P değerleri çift yönlü olarak hesaplandı. İstatistik hesaplamalarda SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, p<0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

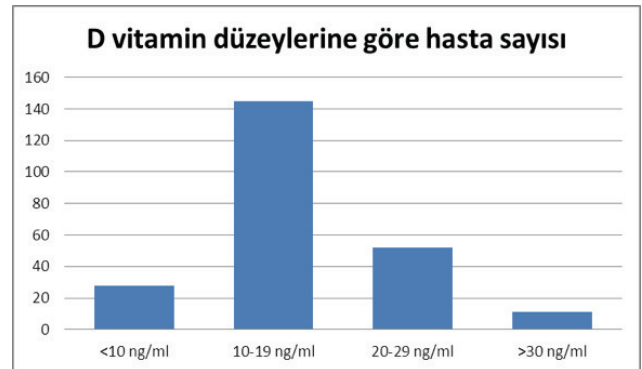
Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların 236 hastanın vitamin D düzeyleri ölçülmüştü. Hastaların yaş ortalaması 60±12 olup 137 erkek (%58) 99 hasta kadın idi (%42). Hasta popülasyonunda en sık akciğer kanseri 77 hasta (%32), meme kanseri 49 (%21) ve kolorektal kanser 45 hasta (%19) sıklıkta iken 14 hasta (%6) mide, 9 hasta prostat, 6 hasta pankreas ve 36 hasta (%15) diğer kanser tiplerinden oluşmaktaydı. Evrelere göre ayrıldığında evre 1 kanser 44 hasta (%18,6), evre 2 kanser 81 hasta (%34,3), evre 3 kanser 33 hasta (%14) ve 78 hasta (%33) evre 4 kanserden oluşmaktaydı.



Şekil 1. Araştırma grubunun evrelere göre dağılımı

Hasta popülasyonumuzun %90'ında tanı anında vitamin yetersizliği saptandı.



Şekil 2. D vitamini değerlerine göre hasta sayısı

Genel olarak progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) değerlerine bakıldığında PFS medyan 5,3 (0,5-96) ay iken OS ise 8,4 (1-98) ay olarak saptandı.

Hastaların genel karakteristik bulguları ve laboratuvar değerleri (hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, hormon değerleri) ile vitamin D düzeyleri arasında ilişkiye bakıldığında; vitamin D düzeyi ile cinsiyet, boy ve hematokrit düzeyleri arasında anlamlı ilişki bul-

duk (Tablo 1). Vitamin D düzeyleri kadın hastalarda erkeklere göre daha düşük saptandı, kısa boylu olanlarda da uzun boya göre daha düşük bulundu. Kan hematokrit düzeyleri yüksek hastalarda ise serum vit D düzeyleri daha yüksek bulundu. Yaş, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyonları ile anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Genel hasta popülasyonuna baktığımızda başlangıç vitamin D düzeyleri ile genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS)

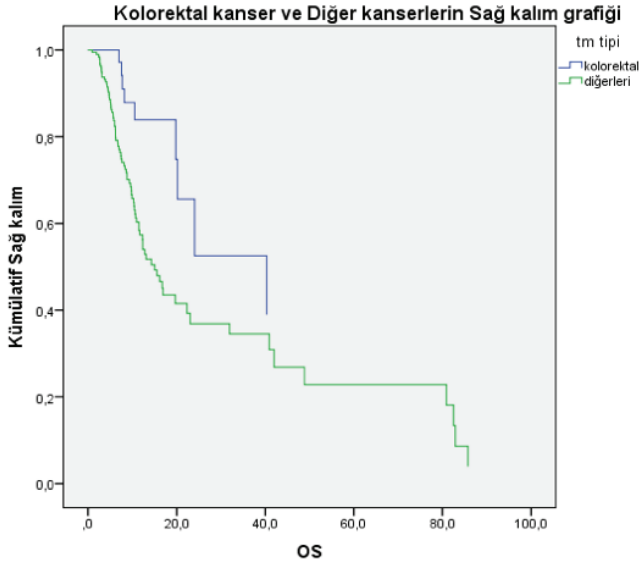
Tablo 1. Araştırma grubunun D vitamin ve diğer biyokimya değerleri

	N	Ortalama	Standart Sapma	Yüzdellikler		
				25	50	75
D VİT(ng/mL)	236	17,4741	8,25340	12,5750	16,2500	20,4000
AKŞ(mg/dl)	236	110,12	34,387	90,00	101,50	116,25
KREATİNİN(mg/dL)	236	1,1172	4,11811	,7100	,7850	,9600
AST(U/L)	236	25,35	38,393	15,00	18,00	23,00
ALT(U/L)	236	26,16	39,395	11,00	16,00	26,00
LDH(U/L)	236	278,10	346,492	182,75	209,50	254,75
ALP(U/L)	236	104,56	100,101	68,00	86,00	109,00
GGT(U/L)	236	54,51	107,488	18,00	28,00	44,25
KALSİYUM(mg/dL)	236	9,3588	,85558	9,1000	9,4000	9,8000
HCT(%L)	236	36,707	5,0398	33,400	36,700	39,775
PLT(K/mm3)	236	291817,797	110809,5388	220000,000	273500,000	349750,000

arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (PFS için P=0,45, HR 0,98-1,036, OS için P=0,1, HR 0,99-1,045). Tüm kanser tipleri beraber değerlendirildiğinde kanser ile vit-D düzeyi arasında ilişki yok iken kanser tipleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise kolorektal kanser ile başlangıç vitamin D düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulduk ($p=0,027$, HR 1.11). Sağkalım eğrisi Şekil 3'te belirtilmiştir. Diğer kanser tipleri için ise istatistiksel anlamlı bir değer bulunamadı (Meme, akciğer, prostat, mide ve diğer tipler). Genel sağkalımda PFS ile benzer şekilde, bazal vitamin D düzeyleri sadece kolorektal kanserler ile OS arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($P=0,037$, HR 1,1). Diğer kanser tiplerinde anlamlı bir ilişki bulunamadı. Özetle vitamin D düzeyleri kolorektal kanser tanısı olan hastalarda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olarak bulundu, bu sonuçta kolorektal kanser tanılı hastalarda vitamin D düzeylerinin takibi ve replasmanının kanser gidişatı ile daha yakın ilgili olabileceğini düşündürmektedir.

		D-VİT	CİNSİYET	BOY	HCT
D-VİT	Pearson Correlation	1	-,235 ^{**}	,236 ^{**}	,158 [*]
	Sig. (2-tailed)		,000	,001	,015
	N	236	236	178	236
CİNSİYET	Pearson Correlation	-,235 ^{**}	1	-,611 ^{**}	-,223 ^{**}
	Sig. (2-tailed)	,000		,000	,001
	N	236	236	178	236
BOY	Pearson Correlation	,236 ^{**}	-,611 ^{**}	1	,019
	Sig. (2-tailed)	,001	,000		,806
	N	178	178	178	178
HCT	Pearson Correlation	,158 [*]	-,223 ^{**}	,019	1
	Sig. (2-tailed)	,015	,001	,806	
	N	236	236	178	236

Tablo 2. Vitamin D düzeyi ile ilişkili durumlar



Şekil 3. Genel sağkalım grafiği

Tartışma

Vitamin D eksikliği ilk olarak Rickets hastalarında keşfedildikten sonra vitamin D'nin immün sistem, kemik sağlığı ve kanser üzerine birçok etkisinin olduğunu gösteren makaleler yayımlandı [2] ve bazı çalışmalarda özellikle <10 to 20 ng/mL [25 to 50 nmol/L]) değerler ile artmış ölüm riski bildirilmiştir³. Diğer bazı çalışmalar ise vit-D eksikliği ile kanser arasında da bağlantı olsa da bu ilişki vit-D düzeyi ile daha fazla ilişkili olabileceği şeklinde yorumlandı. Ancak şu ana dek hiçbir çalışmada vit-D desteği ile kanser sıklığında azalma gösterilemedi⁴. İlk olarak 1940'larda yükseklerde yaşam ile kanser arasında yüksek risk saptanması sonrasında ultraviyole-B ışını ve vit-D ile kanser ilişkilendirilmesi başlamış oldu. Literatürde yüzlerce çalışma invitro ortamda vit-D ile hücre proliferasyonu ve kanser ilişkisini göstermişti. Hayvan çalışmalarında da vit-D reseptör naive farelerde meme ve barsak kanseri öncü lezyonlarının geliştiği gösterildi⁴⁻⁶.

Gözlemsel çalışmalarda vit-D düşüklüğü ile nerdeyse tüm kanserler arasında ilişki bulunmasına karşın Dünya Sağlık Örgütü'nün bu konu ile ilgili ayrıntılı analizlerinde aslında en büyük riskin kolon kanseri ile olduğu ortaya konuldu⁴⁻⁶. Bu bulgu daha sonra bir meta-analizle de desteklenmişti. Bu çalışmada her 4 ng/mL (10 nmol/L) vit-D yükselmesi ile kolorektal kanser riskinde %6'lık bir azalma olduğu ortaya çıktı^{1,4,5}. Bu meta-analizdeki en yüksek hasta sayılı çalışmada yaklaşık 2500 hasta incelenmiş ve vit-D düzeyi 10-20

ng/mL (25-50 nmol/L) ile 20-30 ng/mL (50-75 nmol/L) arası hastalar kıyaslandığında düşük olan grupta 1.28 kat daha fazla kolorektal kanser saptanmıştı [146]. Bazı çalışmalarda da diğer kanser türlerinde (örneğin pankreas) artmış risk saptanmıştır⁷.

Vitamin-D ile kanser sıklığı arasındaki prospektif gözlemsel çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Meme kanserinde yapılan bir meta-analizde serum vit-D düzeyi ile meme kanser arasında postmenopozal kadınlarda ters bir ilişki varken premenopozal kadınlarda anlamlı bir ilişki ortaya çıkmamıştır⁸. Postmenopozal kadınlarda vit-D düzeyleri 27 ve <35 ng/mL ise meme kanser riskinde azalma varken 35 üzeri değerlerde böyle bir ilişki yoktur. Prostat kanseri ile de tutarsız sonuçlar yayınlanmıştır. Bazı çalışmalarda risk azalması saptanırken bazılarında risk artışı ve daha agresif tümör seyri belirtilmiştir^{9,10}.

Vitamin-D desteği alan kişilerde yapılan çalışmalarda da kanser riski sonuçları tutarsız çıkmıştır. Women's Health Initiative (WHI) çalışmasında günlük 400 ünite vit-D replasmanının kolorektal kanser riskinde azalma yapmadığı ortaya çıkmışken çok daha küçük çaplı bir çalışmada 1100 ünite vit-D3 replasmanının genel kanser sıklığında azalma yaptığı sonucu bulunmuştur. Ancak bu konudaki geniş bir meta-analizde vit-D replasmanının kanser sıklığını azaltmadığı sonucuna varılmıştır¹¹⁻¹³.

Peki, bizim hastalarımızda durum nasıldı? Vit-D eksiklik ve yetersizliği birlikte değerlendirdiğimizde bölgemiz kanser hastalarında yaklaşık %90 eksiklik ve yetersizlik görülmekteydi. Bunun en muhtemel sebeplerinden birisi Doğu Karadeniz Bölgesi'nin iklimsel özellikleri olabirdi. Onkolojik sonuçları baktığımızda ise vit-D düzeyi ile genel sağkalım ve PFS arasında anlamlı bir ilişki bulamadık, bu bulgu aslında literatür ile uyumluydu. Ancak alt grup analizlerine baktığımızda yine literatür ile uyumlu olarak KRK'lerinde vit-D ile sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlam bir ilişki bulundu. KRK hastalarında sağkalım diğer kanser türlerine göre daha yüksek bulundu. Bu nedenle vit-D düzeyi ile KRK arasındaki ilişki muhtemelen daha tutarlı olup belki evrelere göre ayrı ayrı yapılarak replasman tedavisi ile KRK riskinde azalma saptanabileceği görüşü savunulabilir.



References

1. Jemal, A., Clegg, L.X., Ward, E., Ries, L.A., Wu, X. and Jamison, P.M., 2004. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. *Cancer* 2004; 101(1): 3-27.
2. Prentice, A., 2008. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev.* 2008;66(10 Suppl 2):S153.
3. Jia, X., Aucott, L.S. and McNeill, G., 2007. Nutritional status and subsequent all-cause mortality in men and women aged 75 years or over living in the community. *Br J Nutr.* 2007;98(3):593.
4. 141. IARC, 2008. Vitamin D and Cancer. Lyon, France IARC Working Group Reports Vol.5.
5. Hollowell, JG., Staehling, NW., Flanders, WD., Hannon, WH., Gunter, EW., Spencer, CA. and Braverman, LE., 2002. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87 489-499. (doi:10.1210/jc.87.2.489)
6. Garland, CF., Comstock, GW. and Garland, FC., 1989. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet* 1989, 2:1176.
7. Stolzenberg-Solomon, RZ., Vieth, R. and Azad, A., 2006. A prospective nested case-control study of vitamin D status and pancreatic cancer risk in male smokers. *Cancer Res* 2006; 66:10213.
8. 148. Bauer, SR., Hankinson, SE., Bertone-Johnson, ER. and Ding, EL., 2013. Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92:123.
9. Gilbert, R., Martin, RM. and Beynon, R., 2011. Associations of circulating and dietary vitamin D with prostate cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2011; 22:319.
10. Bouillon, R., Van Schoor, NM. and Gielen E., 2013. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab* 2013,98:E1283.
11. Trivedi, DP., Doll R. and Khaw KT., 2003. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326:469.
12. Chlebowski, RT., Johnson, KC. and Kooperberg, C., 2008. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1581.
13. Bjelakovic, G., Gluud, LL. and Nikolova, D., 2014. Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD007469.