

Kolorektal kanserli hastalarda serum gastrin seviyeleri

Serum gastrin levels in patients with colorectal cancer

Dr. Ahmet UYGUN¹, Dr. Can UYGURER¹, Ecz. Namık K. NAZAROĞLU², Dr. Cengiz KAYAHAN³, Dr. Ergun SARAÇOĞLU¹, Dr. Celalettin ÇETİN¹, Dr. Necmettin KARAEREN¹.

GATA Gastroenteroloji¹, Biyokimya², Genel Cerrahi Anabilim Dalı³, Ankara

ÖZET: Son yıllarda yapılan çalışmalarda gastrinin kolorektal kanser büyümesini stimüle ettiği ileri sürülmektedir.

Bu araştırma, histopatolojik olarak kolorektal kanser tanısı konulan 30 hasta ile dispeptik semptomları olup organik patoloji saptanmayan 20 kişilik kontrol grubunda yapıldı.

Çalışmaya alınan kolorektal kanserli hastaların 9'u kadın, 21'i erkek olup yaş aralığı 24-80 (ort. 63.2), kontrol grubundaki hastaların 6'sı kadın, 14'ü erkek olup yaş aralığı 38-68 (ort. 59.5) idi. Verilerin değerlendirilmesi sonucunda; kolorektal kanserli hastalar (ort. 125.81 ± 108.9 pg/ml) ile kontrol grubu (37.86 ± 8.4 pg/ml) arasında gastrin seviyeleri yönünden çok anlamlı bir fark ($p=0.0005$) bulunmuştur. Serum gastrin seviyesi 1.5-2 kat yüksek olan bütün olguların karaciğerinde metastaz vardı.

Kolorektal kanserli hastalar 60 yaş üstü ve altı şeklinde iki gruba ayrılıp değerlendirildiğinde; 60 yaş üzerindeki grupta ($n=21$) bulunan değerler, 60 yaş altındaki grupta ($n=9$) bulunan değerlerden anlamlı olarak ($p=0.005$) daha yüksekti.

Kadın ve erkek hastalar gastrin seviyeleri yönünden karşılaştırıldığında ise cinsiyet ile gastrin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0.44$).

Sonuç olarak, kanserli hastalardaki gastrin seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu, yaşla bu değerlerin daha da arttığını ve cinsiyetle ilişkisi olmadığını söyleyebiliriz.

Anahtar sözcükler: Gastrin, kolorektal kanser

SUMMARY: In recent studies it has been suggested that gastrin has trophic effect on the development of colorectal cancer.

Thirty patients (21 male, nine female) with histopathologically confirmed colorectal cancer and a control group of 20 subjects (14 male, nine female) with non-organic dyspepsi were included in this study. The mean age of patients with colorectal cancer was 63.2 years (range 24-80 years) and of control group patients was 59.5 years (range 38-68 years).

Serum gastrin levels were determined in both the patient and control groups. Results showed a significant difference between the colorectal cancer group (mean 125.81 ± 108.9 pg/ml) and the control group (mean 37.86 ± 8.4 pg/ml)

Liver metastases were found in all patients with a 1.5-2 fold increase of serum gastrin levels.

When the colorectal cancer patients were subgrouped into above and below 60 years of age. Those over 60 years old ($n=21$) had significantly higher gastrin levels than those under the age of 60 ($p=0.005$). There was no significant relationship between male and female patients ($p=0.44$) with respect to serum gastrin levels.

To conclude, serum gastrin levels were found to be significantly high in patients with colorectal cancer. These levels increased further with advancing age but were not related to gender.

Key words: Gastrin; colorectal cancer

Kolorektal kanserler endüstrileşmiş toplumlarda en sık görülen malignitelerdir. Akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada yer alırlar. Tüm malignitelerin %15'ini oluşturur. Birleşik Devletlerde her yıl yaklaşık olarak 150.000 yeni vaka ortaya çıkmakta ve 58.000 kişi bu kanserden ölmektedir(1).

Kolorektal kanserlerin etiyolojisi kesin olarak bilinmiyor. Ancak yüksek proteinli, yağdan zengin, az lifli diyetle beslenmenin, ileri yaşın, birinci derece akrabasında kolon kanseri, inflamatuvar

bağırsak hastalığı, ailesel poliposis sendromu bulunan kişilerde kolon kanser riskinin arttığı kabul edilmektedir. Son yıllarda gastrinin kolon kanserlerinde artmış olduğu bildirilmektedir.

Gastrin, midenin antrumundaki G hücreleri tarafından salınan bir gastrointestinal sistem (GİS) hormonudur. Bilindiği gibi gastrinin primer fizyolojik etkisi, midenin paryetal hücrelerinden sektire edilen asit salgısını stimüle etmektedir (2). Ayrıca GİS'in mukozal hücreleri üzerine de trofik etkisi vardır (3).

Son zamanlarda, gastrinin hem insan kolon kanser hücre kültürlerinde, hem de farelerde kolorektal kanser büyümesini stimüle ettiği gösterilmiştir (4-6). Smith ve arkadaşları 45 kolorek-

kolorektal kanserli hastanın serum gastrin seviyelerinde, 28 vakalık kolonoskopisi normal kontrol grubuna oranla anlamlı bir yükseklik tespit etmişlerdir (7).

Seitz ve arkadaşları ise 190 vakalık bir seride bunu destekler sonular yayınlamışlar (8). Öte yandan bir Japon grubu, 44 kolorektal kanserli, 36 kontrol grubu içeren araştırmalarında kanserli grupta kontrol grubuna göre serum gastrin seviyelerinde anlamlı bir yükseklik tespit etmişlerdir. Kolorektal kanser ile hipergastrinemi arasındaki bu farklılığın, belkide bölgesel özellikler ve farklı beslenmeden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir (9).

Kolorektal kanserli bazı hastalarda, serum gastrin seviyelerinin yükselmiş olduğu ve bu yüksekliğin kolorektal kanser insidansında bir artışla ilişkili olduğu rapor edilmesine rağmen, bu malign hücrelerin büyümesini stimüle eden mekanizma hala açık değildir (10). Biz bu çalışmada kolon ve rektumda malignite tespit edilmeyen bireyler ile kolorektal kanserli hastaların serum gastrin seviyelerini araştırdık

MATERYAL VE METOD

Bu araştırma Şubat 1993 - Mart 1996 tarihleri arasında GATA Gastroenteroloji ve Genel Cerrahi Kliniklerine başvuran ve histopatolojik olarak kolorektal kanser tanısı konulan 36 hasta ile dispeptik semptomları olup organik patoloji saptanmayan 20 kişilik kontrol grubunda yapıldı. Hasta grubunda peptik ülser hastalığı bulunan 2, H2 reseptör blokleri alan 2, juvenil polip tespit edilen 1, gastrik cerrahi geçiren 1, toplam 6 hasta çalışmadan çıkarıldı.

Her iki grubunda serum gastrin seviyelerini tespit etmek için 5 ml düz kan alındı. Alınan kanlar aynı gün radioimmunoassay yöntemle "DPC, Los Angeles" kiti kullanılarak ($n < 90$ pg/ml) G.A.T.A. Nükleer Tıp A.B.D. Laboratuvarlarında çalışıldı. Gastrin seviyeleri arasında ilişkiyi araştırmak için hastalar 60 yaş üstü ve altı, kadın ve erkek şeklinde gruplara ayrıldı.

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi iki ortalamaya arasındaki farkın önemlilik testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışma grubumuzdaki kolorektal kanserli olguların 9'u kadın, 21'i erkek olup yaş aralığı 24-80 (ort. 63.2), kontrol grubundaki hastaların 6'sı kadın, 14'ü erkek olup yaş aralığı 38-68 (ort.59.5) idi. Hasta ve kontrol grubunun serum gastrin seviyeleri Tablo 1'de verilmiştir.

Kanserli 30 olgunun 14'ünde serum gastrin

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubu serum gastrin düzeyleri

No	Serum gastrin seviyeleri ($n = < 90$ pg/mL)	
	Hasta grubu	Kontrol grubu
1	27.9	32.3
2	69.6	39.4
3	27.	35.6
4	145.9	38.5
5	75.7	57.1
6	94.6	38.9
7	104.6	40.3
8	82.6	47.5
9	478.3	35.6
10	329.4	36.3
11	34.2	42.5
12	67.9	48.8
13	129.4	20.1
14	84.9	27.4
15	105.1	35.3
16	23.9	38.7
17	37.5	35.4
18	51.6	40.8
19	268.5	44.9
20	76.3	23.7
21	122.5	
22	351.2	
23	70	
24	160.9	
25	22	
26	240	
27	87.4	
28	183.3	
29	61.6	
30	160.5	

seviyesi normal seviyenin üzerinde idi. Verilerin değerlendirilmesi sonucunda; kolorektal kanserli hastalar (ort. 125.81 ± 108.9 pg/ml) ile kontrol grubu (37.86 ± 8.4 pg/ml) arasında serum gastrin seviyeleri yönünden çok anlamlı bir fark ($p=0.0005$) bulunmuştur.

Hastalar 60 yaş sınır alınarak iki gruba ayrılıp değerlendirildiğinde; 60 yaşın üzerindeki ($n=21$) grupta bulunan değerler, 60 yaş ve altındaki ($n=9$) gruptaki değerlerden anlamlı olarak ($p=0.005$) daha yüksekti. Kadın ($n=9$) ve erkek ($n=21$) hastalar karşılaştırıldığında cinsiyet ile gastrin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0.44$).

Histopatolojik olarak hastaların tümü adenokarsinoma olarak rapor edildi. Olguların 13'ü rektum, 8'i rektosigmoid ve sigmoid kolon, 5'i inen kolon, 4'ü çekum bölgesinden orijin almakta idi. 14 olguda karaciğer metastazı tespit edildi. Bu 14 olgunun 10'unda serum gastrin seviyeleri norma-

ların hepsinde karaciğer metastazı vardı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Son yıllarda, hayvan deneyleri ve hücre kültürü çalışmalarında gastrinin kolorektal kanser hücreleri üzerinde trofik etkisi olduğu ileri sürülmüştür (3-5,15-17). Ancak serum gastrininin kolorektal kanserli hastalarda yüksekliği konusunda tartışmalar sürmektedir.

Çeşitli araştırma grupları bu kanserlerde gastrinin yüksek olduğunu ileri sürmelerine rağmen (7-8,10-13), bazıları ise tersine iddialar ileri sürmektedir (9-14).

Biz çalışmamızda kolorektal kanserli hastalarda kontrol grubuna göre serum gastrin seviyelerinde anlamlı bir yükseklik tespit ettik. İlave olarak, bizim hasta grubumuz yaş sınırı gözönüne alındığında, 60 yaşın üstündekilerde altındakilere oranla serum gastrin seviyelerinde anlamlı yükseklik vardı. Ayrıca gastrin seviyesi yüksek olan 14 olgunun 10'unda karaciğer metastazı vardı. Charnley ve ark. yaptığı çalışmada (11), gastrin seviyeleri yüksek bulunan hasta yüzdeleri yaklaşık olarak bizimki ile benzer idi. Fakat yaşlı ve metastazlı hastalarda bizim bulduğumuz gastrin yüksekliğini tespit etmemişlerdir. Aynı grup, kolorektal kanserli hastalarda tümör çıkarıldıktan sonra gastrin seviyelerinde anlamlı bir düşme olduğunu bulmuşlar. Fakat Haosein ve arkadaşları tümörün çıkarılmadan önceki serum gastrin seviyelerindeki yüksekliğin çıkarıldıktan sonra da devam ettiğini gözlemişlerdir. Yazarlar bunu hasta seçiminin iyi yapılmadığına bağlamaktadırlar. Çünkü, seçilen hastalar arasında akloridi, pernisiöz anemi, atrofik gastrit gibi olguların olduğunu ve bu hastaların gastrik kanser gibi kolorektal kanser gelişimi içinde predispozan olabileceğini ileri sürmektedirler. Suzuki ve ark. ise, çalışmalarında tespit ettikleri anlamlı olmayan ufak yüksekliğin kolon mukozasının hücre proliferasyonuna trofik etki eden gastrinin dışında başka fizyolojik faktörlerin rol oynayabileceğini ileri sürmektedirler (9). Wong ve ark. bu sonuç farklılığının beslenme ve iklimsel farklardan kaynaklandığını ileri sürmektedirler (12). Kikendall grubu (14), farklı sonuçlar alınmasında başlıca 3 faktörün etken olduğunu bildirmektedirler. Birincisi yaştır. Bu grubun hasta popülasyonunun yaş ortalaması 60.8, Smith ve grubunda 66.4 (7), Seitz ve grubunda 70.2 (8), Charnley ve grubunda ise 69 (11), diğer farklı sonuç bildiren Suzuki ve grubunun yaş ortalaması 54.1'dir (9). Bizim olgularımızın yaş ortalaması 63.2 idi. İkinci hasta seçimidir. Kikendall ve Suzuki grubunun hiperplastik ve adenomatöz polipleri

araştırmaya dahil ettikleri görülmektedir. Halbuki bizim tüm olgularımız histopatolojik olarak adenokarsinoma idi. Seitz ve Smith grubunda bu tür poliplerin araştırma dışı bırakıldığı görülmektedir. Bilindiği gibi kolorektal kanserlerin biyolojisinde çevresel faktörlerin ve genetik delasyonların duyarlı alana etkisi ile anormal fenotip, takiben displazik adenoma, karsinoma insitu, invaziv karsinoma ve metastatik karsinoma meydana gelmektedir. İşte bu farklı sonuç bildiren gruptaki hasta popülasyonlarının displazik adenoma, hiperplastik poliplerin sayısının yaklaşık tüm olguların yarısını oluşturduğu görülmektedir. Biz de bu farklılığın hasta seçiminden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Üçüncüsü hastalığın evresidir. Kikendall grubundaki hastalarının Dukes evrelemesine göre %31'i B,C,D evresindedir. Halbuki bizim sadece %30 olgumuz evre D'dir. Daha önce yapılan araştırmalarda olguların %55'i (7), %61'i (8) evre C ve D'dir. Karaciğerin metastatik tümörlerinin 2/3'ü kolorektal kökenlidir (18). Bizim çalışmamızda bunu destekler nitelikte idi, gastrin seviyesi yüksek 14 vakanın 10'unda karaciğere metastazı vardı. Gastrin seviyesi 1.5-2 kat yüksek olan olguların hepsinde karaciğer metastazının olması, bize gastrin seviyesi ile karaciğer metastazı arasında doğru bir orantının olduğunu düşündürdü. Kameyama grubu 102 olgunun 38'de karaciğer metastazı ve metastazlı olguların anlamlı hipergastrinemi tespit etmişlerdir (13). Bu nedenle hipergastrinemide metastazın ve kanserin evresinin önemli rol oynadığını ve farklılığın bundan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Ülkemizde kolorektal tümörlü olguların lokalizasyonu ile ilgili 1106 vakalık retrospektif bir çalışma Sivri ve ark. tarafından yayınlanmıştır (19). Bu makaleye göre kolorektal kanserlerin lokalizasyonu daha çok proksimal yerleşimli tespit edilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda olgular daha çok distal yerleşimli idi. Biz bu farklılığın vaka sayımızın az olmasından kaynaklanabileceğini düşündük.

Sonuç olarak, kolorektal kanserli hastalarda gastrin seviyesinin anlamlı olarak yüksek olduğunu, yaşla yüksekliğin daha da arttığını, cinsiyetle ilişkisinin olmadığını, kanserin evresinin hipergastrinemide önemli olduğunu, serum gastrin seviyelerindeki yüksekliğin karaciğer metastazı için prediktör olarak kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Sugarbaker PH, Gunderson LL, Wittes RE: Colorectal Cancer. In Cancer Principles and Practice of Oncology. VR De vita, S. Heilman, S.A.Rassenberg (eds). Philadelphia, Lippencott, 1985, pp 795-884.
2. Johnson LR. Regulation of gastrointestinal mukosal Growth. Physiological Reviews, 1988, pp : 461-74.
3. Smith JP, Soloman TE: Effects of gastrin, proglumide and somatostation on growth of human colon cancer. Gastroenterology 1988; 95:1541-8.
4. Watson SA, Durrant LG, Morris DL, Growth - promoting action of gastrin on human colonic and gastric tumor celis cultured in vitro. Br.J.Surg. 1988; 75:342-5.
5. MC Grego DB, Jones RD, Karlin DA, Romsdahl MM. Trophic effects of gastrin on colorectal neoplasms in the rat. Ann. Surg. 1982; 195 : 219-23.
6. Watson SA, Durrant LG, Crosbie JD, Morris DL. The invitro growth response of primary human colorectal and gastric cancer cells to gastrin, Int.J.Cancer 1989; 43: 692-6.
7. Smith JP, Wood JG, Soloman TE. Elevated gastrin levels in patient with colon cancer. Dig. Dis. Sci. 1989; 34: 171-4.
8. Seitz JP, Giovannini M, Gouvernet J, Elevated serum gastrin levels in patient colorectal neoplasia. J. Clin. Gastroenterology 1991; 13: 541-5.
9. Suzuki H, Matsomoto K, Terashima HP, Serum levels of gastrin in patient colorectal neoplasia. Dis.Colon Rectum. 1988; 31:716-7.
10. Smith Jp, Kramer St, Laurence MD, Effects of gastrin and Difluoromethylarnithine on growth of human colorectal cancer. Dig. Dis.Scie. 1993; 38:520-8.
11. Charnley MR, Thomas WM, Stanley J, Morris LD, Serum gastrin concentrations in colorectal cancer patients. Ann.Surg.1992; 74:138-41.
12. Wong K, Beardshall K, Waters LM, Calan J, Poston GJ. Post Prandial Hypergastrinaemia in patient with colorectal cancer Gastroenterology 1990; 1352-4.
13. Kameyama M, Furuda I, Imooka S, Iwanaga T, Lewel of serum Gastrin as a predictor of liver metastasis from colorectal cancer, Dis. Colon Rectum 1993; 363:497-500.
14. Kikendall JW, Allan RG, Sobin HL, Phyllis EB. Serum Gastrin in not hiper in subjects with colonic neoplasia. Am. J. of Gastroenterology 1992; 87:1394-7.
15. Winsett OE, Townsend CM, Glass EJ, Thompson JL. Gastrin Stimulates growth of colon cancer. Surgery 1986; 90:302-7.
16. Kusyle CJ, Me Niel NO, Johson LR, Stimulation of a colon cancer cell line by gastrin. The Am. Physiol. Soc. 1986; 251:597-601.
17. Ryberg B, Axelsan J, Hakanson R; Sundler F, Mattsson H, Trophic Effects of Continuous infusion of (Lev15) - Gastrin - 17 in the Rat. Gastroenterology 1990; 98:33-8.
18. Ackerman NB, Experimental studies on the rol of the portal circulation in hepatic tumor vaskularity . Cancer. 1986; 58 : 1653-7.
19. Sivri B. kolorektal kanserlerde epidemiyoloji ve risk faktörleri. T.Klin.J.Surgery. 1997; 2: 1-5.