

Özofagus ve Mide Kanserli Hastalarda Serum Gastrin ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1) Düzeyleri

Haluk DÜLGER*, Mustafa İZMİRLİ**, M. Ramazan ŞEKEROĞLU*, Süleyman ALICI***, Süleyman ÖZEN****, Serpil ÖZCAN*

* Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı

** Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, VAN

*** Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniği, ANKARA

**** Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, VAN

ÖZET

Gastrin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) memelilerde hücre proliferasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmada özofagus ve mide kanserli hastalarda serum gastrin ve IGF-1 düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Mide kanserli 40 özofagus kanserli 28 olmak üzere toplam 68 hasta ve 30 sağlıklı bireyde serum gastrin, IGF-1, karsinoembriyonik antijen (CEA), CA 19-9, CA 125 ve büyüme hormonu düzeyleri tayin edilmiştir. Her iki kanser (mide ve özofagus) grubunda da, bu parametrelerin tümünün kontrol grubuna göre arttığı ve serum gastrin, CEA, CA 125 ve büyüme hormonu düzeyleri için bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Sonuç olarak, özofagus ve mide kanserli hastalarda serum gastrin seviyesinin arttığı ve gastrin seviyesindeki bu artışın özofagus ve mideden kaynaklanan tümörlerin gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Gastrin, IGF-1, Mide kanseri, Özofagus kanseri

ABSTRACT

Serum Levels of Gastrin, and Insulin-like Growth Factor (IGF-1) in Patients with Gastro-Esophageal Cancer

Gastrin and insulin-like growth factor (IGF-1) seem to play a significant role in cell proliferation of mammalian. In this study, we were aimed at investigating the serum levels of gastrin and IGF-1 in patients with gastric cancer and esophagus cancer. In 68 patients with gastric (40 patients) and esophagus (28 patients) cancer and 30 healthy adults were measured serum levels of gastrin, IGF-1, CEA, CA 19-9, CA 125 and growth hormone. All these parameters have been increased in both cancer groups (gastric and esophagus) than those of control group and these increase were significantly for serum levels of gastrin, CEA, CA 125 and growth hormone ($p<0.05$). It is concluded that in patients with gastric and esophagus cancer a significant increase of serum gastrin can be found and increased gastrin levels play a role in gastric and esophageal carcinogenesis.

Key Words: Gastrin, IGF-1, Gastric cancer, Esophagus cancer

GİRİŞ

Özofagus, mide, barsaklar, karaciğer, biliyer sistem ve pankreastan oluşan gastrointestinal sistemden birçok kanser köken almakta, dolayısıyla vücudun diğer herhangi bir sistemine göre daha fazla kanserden ölümlere neden olmaktadır (1-3). Özofagus kanseri dünyada en yaygın görülen 9. malign hastalıktır (4). Mide kanseri, ülkeler ve bölgeler arasında insidansı önemli oranda değişkenlik gösteren kanserlerden biridir. Son yıllarda prevalansında belirgin azalma olmasına rağmen, halen dünyada kanserden ölümlerin ikinci en yaygın nedenidir (5).

Gastrointestinal hormonlar hücrenin proliferasyonunu, diferansiyasyonunu, apoptozis ve gen ekspresyonunu etkileyerek, gastrointestinal homeostazisi düzenlerler. Bu biyolojik sürecin kontrolündeki bozukluklar gastrointestinal neoplazmaların oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Mide antrumundaki G hücreleri tarafından üretilen gastrin, parietal hücrelerden asit sekresyonunu uyaran bir hormon olarak dolaşımda bulunur (6,7). Gastrin ayrıca potent bir büyüme faktörü olarak mide mukozasının devamlılığı, enterokromaffin benzeri (ECL) hücre proliferasyonu ve neoplastik dönüşüm gibi normal ve anormal biyolojik olaylarda rol oynar. Ayrıca yüksek plazma gastrin konsantrasyonları, parietal hücre artışı ve histamin üreten ECL hücrelerinin hiperplazisi ile ilişkilidir (6,8). Diğer yandan insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) de insan karsinogenezisi ile ilişkilidir. Bazı araştırmacılar IGF-1 ve onun reseptörü (IGF-1R)'nin mitoz ve tümör oluşumunun anahtar düzenleyicileri olarak rol oynadıklarını ileri sürmüşlerdir (9,10). Biz de bu çalışmada, özofagus ve mide kanserli hastalarda serum gastrin ve IGF-1 düzeylerini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Çalışma Araştırma Hastanesine müracaat eden mide kanseri ve özofagus kanseri teşhisi konulmuş hastalarda gerçekleştirilmiştir. Klinik ve patolojik olarak mide kanseri tanısı konmuş olan 40, özofagus kanseri tanısı konmuş 28 birey olmak üzere toplam 68 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca bu hasta gruplarıyla karşılaştırmak amacıyla 30 adet sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu oluşturulmuştur.

Yöntem

Çalışmaya alınan hastalardan ve kontrol grubundan herhangi bir tedaviye başlamadan önce sabah aç karına 5 ml venöz kan alındı. Venöz kanlar düz tüplere boşaltılıp, oda ısısında 20 dakika pıhtılaşması beklendi. Pıhtılaşan kan 5 dakika süreyle 900 xg'de santrifüj edilip serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar çalışma gününe kadar -70°C'lik derin dondurucuda saklandı. Her üç gruba ait serumlarda serum gastrin, IGF-1, karsinoembriyonik antijen (CEA), CA 19-9, CA 125 ve insan büyüme hormonu (hGH) düzeyleri ölçüldü. Serum gastrin, IGF-1, CEA, CA 19-9, CA 125 ve hGH düzeyleri, Immulite marka ticari kitler kullanılarak, kemilüminesans immünoimetrik yöntemle Immulite 2000 marka hormon analizöründe ölçüldü.

İstatiksel Analizler

İstatiksel analizler için önce grupların dağılımının normal olup olmadığını incelemek amacıyla One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı ve dağılımın normal olmadığı görüldü. Daha sonra non-parametrik varyans analizi olan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Veriler, ortalama $\pm$ standart hata ortalaması (Ort $\pm$ SHO) şeklinde ifade edildi.

BULGULAR

Özofagus ve mide kanserli hastalardan oluşan gruplar ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo 1'de görülmektedir. Gruplardaki bireylerin yaş ve cinsiyet dağılımlarının birbiriyle uyumlu olduğu, sadece daha fazla birey içeren mide kanseri grubunda erkek hasta sayısının daha fazla olduğu izlenmektedir.

Tablo 2'de Özofagus ve mide kanserli hasta gruplarına ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuna ait serum gastrin, IGF-1, CEA, CA 19-9, CA 125 ve hGH düzeylerinin ortalama ve standart hataları verilmiştir. Görüldüğü gibi, gerek mide kanseri gerekse özofagus kanserli hasta gruplarında serum gastrin düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.01$).

Bunun yanında serum hGH seviyelerindeki artışın her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.001$) görülmüştür. Diğer tümör belirteçlerinden CEA ve CA 125'in mide kanserli hasta grubunda anlamlı düzeyde ($p<0.001$) artış gösterdiği, keza özofagus kanserli hasta grubunda da anlamlı artış

Tablo 1. Özofagus ve Mide Kanserli Hastaların ve Sağlıklı Bireylerin Yaş ve Cinsiyet Dağılımları.

	Kontrol (n: 30)	Mide kanseri (n: 40)	Özofagus kanseri (n: 28)
Yaş	49.9 (36 - 64)	56.3 (25 - 83)	52.5 (28 - 72)
Cinsiyet			
Erkek	14	28	14
Kadın	16	12	14

gösterdiği (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.01$) tespit edilmiştir. Özofagus ve mide kanserli hasta grupları birbirleri ile karşılaştırıldığında ise CEA'nın mide kanserli hastalarda anlamlı olarak arttığı bulunmuştur ($p<0.05$).

Diğer yandan, IGF-1 ve CA 19-9 değerleri gerek mide kanserli, gerekse özofagus kanserli hastalarda kontrol grubuna göre artmış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Gastrin mide mukozasının büyümesini kontrol eder ve histamin üreten ECL hücrelerini, asit salgılayan parietal hücreleri, santral sinir sistemi nöronlarını, bazı tümör hücrelerini ve bazı düz kas hücrelerini etkiler (6,12,13). Gastrin üreten tümörlü hastalarda ve gastrin infüzyonu yapılan ratların mide mukozasında hipertrofi gözlenir (6,14).

Diğer yandan, büyüme hormonunun birçok memeli hücre tiplerinin metabolizmasını ve farklılaşması-

Tablo 2. Özofagus ve Mide Kanserli Hastalarda ve Sağlıklı Bireylerde Serum Gastrin, IGF-1, Büyüme hormonu ve Bazı Tümör Belirteçleri Düzeyleri (Ort. $\pm$ SH).

	Kontrol (n=30)	Mide kanseri (n=40)	Özofagus kanseri (n=28)
Gastrin (pg/ml)	60.02 $\pm$ 3.73	116.09 $\pm$ 14.43 ^{a**}	139.02 $\pm$ 25.78 ^{a**}
IGF-1 (μ g/ml)	62.64 $\pm$ 3.64	65.35 $\pm$ 5.51	72.81 $\pm$ 5.81
hGH (ng/ml)	0.98 $\pm$ 0.26	2.29 $\pm$ 0.35 ^{a***}	2.89 $\pm$ 0.70 ^{a***}
CEA (ng/ml)	1.84 $\pm$ 0.24	12.89 $\pm$ 2.91 ^{a***}	2.99 $\pm$ 0.52 ^{a* b*}
CA 19-9 (U/ml)	8.41 $\pm$ 0.87	54.55 $\pm$ 13.50	43.06 $\pm$ 25.70
CA 125 (U/ml)	7.06 $\pm$ 1.45	53.85 $\pm$ 13.35 ^{a***}	20.18 $\pm$ 5.43 ^{a**}

^a. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında,

^b. Mide Kanseri ile karşılaştırıldığında

* $p<0.05$; ** $p<0.01$; *** $p<0.001$

nı çeşitli mRNA türlerinin sentezini düzenleyerek etkilediği ve parakrin ya da otokrin mekanizmayla büyümenin uyarılmasında ve kontrolünde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (15).

Triantafillidis ve ark. (16) yaptıkları çalışmada mide ve kolorektal kanserli hastalarda serum gastrin ve büyüme hormonu seviyelerinin arttığını ve bu artışın da mide ve kolorektal karsinogeneizde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da, Triantafillidis ve ark. (16)'nın çalışmasına benzer şekilde özofagus ve mide kanserli hastalarda serum gastrin ve büyüme hormonu seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı ($p<0.01$) tespit edilmiştir. Bu artış özofagus kanserli hastalarda daha çok olmasına rağmen mide kanserli grupla özofagus kanserli grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Zhao ve ark. (9), 56 mide kanserli hastayı içeren bir başka çalışmada, IGF-1/IGF-1R ve gastrin / kolelistokinin B reseptörü (CCK-BR)'nin ekspresyonunun arttığını ve bunun da mide mukoza epitelinin proliferasyonunun bozukluğuna yol açarak mide kanserinin gelişiminde önemli bir rolünün olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, bizim çalışmamızda serum IGF-1 seviyelerinde, gerek mide gerekse özofagus kanserli hastalarda bir artış olmasına rağmen, bu artışın anlamlı olmadığı ($p>0.05$) tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının artırılması durumunda bu artışın anlamlı bulunabileceği düşünülebilir. Keza Triantafillidis ve ark. (16)'nın mide kanserli 16 hastayı içeren çalışmasında da, bizim sonuçlarımızı destekler şekilde IGF-1 seviyelerinin mide ve kolorektal kanserli hastalarda arttığı, ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir.

Gastrointestinal kanserli hastalarda CEA, CA19-9 ve CA125 gibi bazı tümör belirteçlerinin serum düzeyleri yükselir. Tümör belirteçleri spesifite ve sensitivitelerinin düşüklüğü nedeniyle tanı ya da tarama amaçlı kullanılmaz. Bununla birlikte ileri evre mide tümörlü hastalarda bir prognostik faktör olarak tümör belirteçlerinin değeri bilinmektedir. Yüksek CEA, CA19-9 ve CA125 seviyelerinin ileri evre mide kanserli hastalarda %30-60 oranında tespit edildiği bildirilmiştir (17,18). Bizim çalışmamızda da, serum CEA, CA19-9, CA125 seviyelerinin gerek mide gerekse özofagus kanserli hastalarda kontrol grubuna göre arttığı, ancak bu artışın sadece

CEA ve CA125 seviyelerinde anlamlı olduğu görülmüştür. Diğer yandan söz konusu üç belirtecin mide kanserli hastalarda özofagus kanserli hastalardaki değerlerden daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin serum CEA düzeylerinde anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Sonuç olarak, özofagus ve mide kanserli hastalarda serum gastrin ve IGF-1 düzeylerinin arttığı ve bu artışın gastrin için anlamlı olduğu bulunmuştur. Gastrin seviyesindeki bu artışın özofagus ve mide kanserlerinin gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Callard RE Cytokines and B Lymphocytes, 1st Ed, Academic Press Limited, London, 1990: 11-34.
2. Sites DP. Basic and clinical immunology. 8th Ed, Appleton and Lange .Connecticut, 1994: 105-123.
3. Male D. Advanced immunology. 3rd. Ed, Mosb-Times Mirror international publishers Limited, London, 1996: 10:1-14.
4. Klein. Immunology. 1st Ed, Blackwell Scientific Publications, Massachussets, 1990: 227-245.
5. Abbas Abul K. Cellular and molecular immunology 2nd WB. Saunders Company, Pensylvania, 1994: 239-260.
6. Hur K, Kwak MK, Lee HJ, et al. Expression of gastrin and its receptor in human gastric cancer tissues, J Cancer Res Clin Oncol 132: 85-91, 2006.
7. Rozengurt E, Walsh JH. Gastrin, CCK, signaling, and cancer, Annu Rev Physiol 63: 49-76, 2001.
8. Bordi C, D'Adda T, Azzoni C, et al. Hypergastrinemia and gastric enterochromaffin-like cells. Am J Surg Pathol 19 (Suppl 1): S8-19, 1995.
9. Zhao MD, Hu XM, Sun DJ, et al. Expression of some tumor associated factors in human carcinogenesis and development of gastric carcinoma. World J Gastroenterol 11(21):3217-21, 2005.
10. Baserga R. The IGF-I receptor in cancer research. Exp Cell Res 253:1-6, 1999.
11. Harris JC, Clarke PA, Awan A, et al. An antiapoptotic role for gastrin and the gastrin/CCK-2 receptor in Barrett's esophagus. Cancer Res 64:1915-9, 2004.

12. Johnson LR. Regulation of gastrointestinal mucosal growth. *Physiol Rev* 68:456–502, 1988.
13. Kopin AS, Lee YM, McBride EW, et al. Expression cloning and characterization of the canine parietal cell gastrin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:3605–3609, 1992.
14. Ryberg B, Axelsson J, Hakanson R, et al. Trophic effects of continuous infusion of [Leu15]-gastrin-17 in the rat. *Gastroenterology* 98:33–38, 1990.
15. Lincoln DT, Kaiser HE, Raju GP, Waters MJ. Growth hormone and colorectal carcinoma: localization of receptors. *In Vivo* 14(1):41-9, 2000.
16. Triantafyllidis JK, Merikas E, Govosdis V, et al. Increased fasting serum levels of growth hormone and gastrin in patients with gastric and large bowel cancer. *Hepatogastroenterology* 50 Suppl 2:cclvi-cclx, 2003.
17. Yamao T, Kai S, Kazami A, et al. Tumor Markers CEA, CA19-9 and CA125 in Monitoring of Response to Systemic Chemotherapy in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 29(11): 550-5, 1999.
18. Grem J. The prognostic importance of tumor markers in adenocarcinomas of the gastrointestinal tract. *Curr Opin Oncol* 9:380-7, 1997.

Yazışma Adresi

Doç. Dr. Haluk DÜLGER
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı
65300 VAN

e-mail: halukdulger@yahoo.com