

MİDE KANSERLİ HASTALARDA PREOPERATİF SERUM CRP VE IL-6'NİN PROGNOSTİK DEĞERİ**PROGNOSTIC VALUE OF PREOPERATIVE CRP AND IL-6 LEVELS IN GASTRIC CARCINOMA PATIENTS**Buket ALTUN ÖZDEMİR¹, H. Belma KOÇER², Mustafa BALCI³**ÖZET**

AMAC: İnterlökin-6 (IL-6) inflamasyon ve tümör oluşumunda anjiogenesisiz yollarında rol oynar. C-reaktif protein (CRP) inflamasyon belirteçidir ve birçok kanserin progresyonuna eşlik etmektedir. Bu çalışmada, mide kanseri tanısı ile ameliyat edilen hastalarda preoperatif CRP ve IL-6 düzeylerinin prognoza etkisi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Kliniğimizde mide kanseri tanısıyla elektif koşullarda ameliyat edilen 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik, histopatolojik ve klinik özellikleri değerlendirildi. Preoperatif dönemde alınan kan örneklerinde CRP ve IL-6 düzeyleri ölçüldü.

BULGULAR: IL-6 düzeyinin tanıdaki metastaz, mortalite ve CRP düzeyi ile anlamlı ilişkisi saptandı. CRP düzeyine etki eden faktörler ise, uzak metastaz, mortalite, CEA ve IL-6 olarak belirlendi. Multivaryant analizde CRP yüksekliğinin IL-6 düzeyini başka faktörlerden bağımsız olarak artırdığı saptandı. Hastalısız sağkalımı etkileyen faktörler; CA 19-9, IL-6, CRP yüksekliği, kötü differensiyasyon, ileri tümör evresi, Lauren sınıflandırması, preoperatif metastaz varlığı olarak saptandı. IL-6, CRP, CEA yüksekliği, differensiyasyon, evre, duvar invazyon kalınlığı, Lauren sınıflamasında diffüz tip bulunması, lenfatik invazyon varlığı, preoperatif metastaz varlığı ve hastanın kemoterapi tedavisi alması toplam sağkalıma etki eden faktörler olarak saptandı. Nüks ve/veya metastaz gelişme riski; tanıda CRP değeri yüksek olan hastalarda 6.8 kat, hastalığa bağlı mortalite riski IL-6 değeri yüksek olan hastalarda 15.9 kat fazladır.

SONUÇ: Mide kanserinde, preoperatif serum CRP ve IL-6 düzeylerinin ölçülmesi, hastalığın malignite potansiyelini ve progresyonunu yansıtır. Bu nedenle hastaların takibi ve tedaviye yanıtını monitörize etmede yararlı tümör belirteçleri olarak kullanılabilirler.

Anahtar kelimeler: Mide kanseri, prognostik faktörler, IL-6, CRP

ABSTRACT

AIM: Interleukin-6 (IL-6) plays a role in pathways in inflammation and angiogenesis in tumor formation. C-reactive protein (CRP) is a marker of inflammation and accompanies the progression of many cancers. In this study, the effect of preoperative CRP and IL-6 levels on the prognosis of patients with gastric cancer was investigated.

MATERIALS AND METHODS: Forty-five patients who underwent elective surgery for gastric cancer in our clinic between January 2002 and April 2004 were included in the study. Demographic, histopathological and clinical characteristics of the patients were evaluated. CRP and IL-6 levels were measured in preoperative blood samples.

RESULTS: IL-6 levels were significantly correlated with preoperative metastasis, mortality, and CRP levels. Factors affecting CRP levels were preoperative and postoperative metastasis, mortality, CEA, and IL-6. Multivariate analysis showed that CRP elevation increased IL-6 levels independently of other factors. Factors affecting disease-free survival were; CA 19-9, IL-6, CRP, differentiation, tumor stage, Lauren classification, and presence of preoperative metastasis. Factors affecting total survival were; IL-6, CRP, CEA elevation, differentiation, stage, wall invasion thickness, presence of diffuse type in Lauren classification, presence of lymphatic invasion, presence of preoperative metastasis, and chemotherapy treatment.

CONCLUSION: Measurement of preoperative serum CRP and IL-6 levels in gastric cancer reflects the malignant potential and progression of the disease. Therefore, they can be used as useful tumor markers in monitoring patients and monitoring their response to treatment.

Keywords: Gastric carcinoma; Prognostic factors; IL-6; CRP

¹ Ankara Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

³ Transmed Özel Tıp Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi / Submitted : Eylül 2020 / September 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Kasım 2020 / November 2020

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Buket ALTUN ÖZDEMİR

Ankara Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği Bilkent, Çankaya, Ankara, Türkiye

Gsm: +90 530 510 26 18

E-posta: drbuketozdemir@yahoo.com

Yazar Bilgileri / Author Information:

Buket ALTUN ÖZDEMİR (ORCID: 0000-0002-1043-8108),

H. Belma KOÇER (ORCID: 0000-0002-9888-0661) Gsm: +90 532 647 97 63

E-posta: kocerb@yahoo.com,

Mustafa BALCI (ORCID: 0000-0003-2950-2074) Gsm: +90 532 653 89 04

E-posta: balci.m@hotmail.com

Bu çalışma 2003 Yılında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tez İnceleme Kurulu tarafından onaylanmış ve aynı hastanenin 2. Genel Cerrahi Kliniği'nde uzmanlık tezi olarak gerçekleştirilmiştir. İlgili hastane kapanmış olduğundan onay numarasına ulaşılamamıştır.

GİRİŞ

Prognostik faktörlerin, kanserde önemli bir yeri vardır. Günümüzde bu faktörler, özellikle yüksek riskli alt grupların belirlenmesi ve klinik sonuçların tahmininde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda mide kanseri için araştırılan başlıca prognostik faktörler; tümörün büyüklüğü, duvar invazyon derinliği, lokalizasyonu, yaş, cins, lenf nodu metastazı varlığı ile sayısı, histolojik tip ve diferansiyasyon derecesi gibi kriterlerdir (1,2).

Son yıllarda yeni prognostik değişkenler bulunmuştur. Belli onkojen, tümör supresör genler ve diğer moleküller mekanizmalar üzerinde çalışılmaktadır. Biz de çalışmamızda, preoperatif serum C-reaktif protein (CRP) ve İnterlökin-6 (IL-6) düzeylerinin bilinmesinin, hastanın takibi ve sağkalımında önemli birer prediktif faktör olarak kullanıp kullanılmayacağını araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mide kanseri tanısıyla elektif koşullarda ameliyat edilen 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma prospektif olarak tasarlandı ve etik kurul onayı alındı. Hastalar preoperatif dönemden başlamak üzere tüm detayları içeren özel takip formları düzenlendi. Erken postoperatif dönemde (1ay) ölümcül seyreden ve takipleri 1 yıldan daha az olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Anamnez ve fizik muayene bulguları ile mide tümörü düşünülen hastalara, laboratuvar ve radyolojik incelemeler yapıldı. Tüm hastalara endoskopik girişim uygulanarak biyopsi alındı. Biyopsi sonucu ile mide kanseri tanısına varıldı. Tümörün lokalizasyonu ve preoperatif klinik evrelemeye göre uygulanacak olan cerrahi yöntem belirlendi. Uzak metastazı olmayan ve palyatif rezeksiyon yapılmayan hastalara D2 lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Operasyon sırasında inoperatif kabul edilen hastalara ise biyopsi alınarak operasyona son verildi.

Çalışma için hastaların yaşı, cinsiyeti, tümör yerleşim yerleri, tümör çapı, yapılan ameliyat tipleri, histopatolojik sonuçları, preoperatif serum IL-6 ve CRP düzeyleri, preoperatif tümör belirteçleri (CEA, CA-19-9, CA-15-3), kemoterapi (KT), radyoterapi (RT) tedavileri ve postoperatif hastaliksız sağkalım süreleri ve toplam sağkalım süreleri incelendi.

Hastalar 60 yaş ve altı, 60 yaş üzeri olmak üzere iki grupta incelendi. Tümör yerleşimleri kardial, korpus, antrum ve diffüz tip olarak incelendi. Tümör çapı 0-5cm, 5-10cm ve >10cm olarak üç grupta incelendi. Histopatolojik parametreler içerisinde tümörün histolojik tipi, diferansiyasyon derecesi, TNM evrelemesi, duvar invazyon derecesi, lenf nodu metastaz varlığı, lenfatik invazyon, venöz invazyon, perinöral invazyon, taşlı yüzük hücre içermesi, Ming sınıflandırması (infiltratif tip, genişleyen tip) ve Lauren sınıflandırması (intestinal tip, diffüz tip) araştırıldı (3,4).

Postoperatif takipte metastaz ve/veya nüks zamanı araştırıldı. Hastaliksız sağkalım olarak operasyon zamanın-

dan metastaz/nüks ortaya çıkma zamanına kadar geçen süre, toplam sağkalım olarak operasyon zamanından son takip süresi veya ölüme kadar geçen süreye kadar geçen süre alınmıştır. Hastalar, ilk yıl üç ayda bir, ikinci yıl altı ayda bir ve sonrasında yılda bir kez takip edildiler.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan preoperatif dönemde kan örnekleri alınarak serumları laboratuvarında -80°C' de saklandı. Bu kan örneklerinde CRP ve IL-6 düzeyleri çalışıldı. CRP düzeyi immunonefelometrik yöntemle çalışıldı (BN 100 system, Dade-Behring, Almanya). CRP düzeyi için referans olarak 3 mg/L kabul edildi ve üzerindeki değerler yüksek olarak alındı. IL-6 düzeyleri ise ELISA yöntemi ile ölçüldü (Bender MedSystems, Austria). IL-6 düzeyi için standart kurve oluşturularak, optik dansitometrede ölçülen değerler pg/ml değerinden hesaplandı. Referans değeri olarak 1,4 pg/ml değeri alındı ve üzerindeki değerler yüksek olarak saptandı.

Hastaların bilgileri "SPSS for Windows (10.5)" bilgisayar programına kaydedildi. Parametreler ile CRP, IL-6 değeri arasındaki değerlendirmelerde; independent sample T-test veya Kruskal Wallis testi uygulandı. CRP ve IL-6 yüksekliği ile parametreler arasındaki korelasyonu saptamada univariant analizler olarak Chi-square (Ki-kare) yöntemi kullanıldı. Univariant analizlerde anlamlı çıkan faktörlerin multivariant analizle incelemesinde Logistic regresyon modeli uygulandı. Hastaların sağkalımları Kaplan-Meier testi uygulandı, sağkalıma ve hastaliksız sağkalıma etki eden faktörler multivariant analizde Cox regresyon testi ile değerlendirildi. Bu analizler sonucunda p değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ortalama hasta yaşı 59.42 ± 13.75 'di. Hastalara ait demografik özellikler Tablo-1'de gösterilmiştir. Tümör lokalizasyonları; 9 (%20) olguda kardial, 11 (%24,4) olguda korpus, 15 (%33,3) olguda antrum ve 10 (%22,2) olguda ise diffüz idi. Olguların 11'i (%24,4) iyi diferansiyasyonlu adenokarsinom, 6'sı (%13,4) orta diferansiyasyonlu adenokarsinom, 18'i (%40) az diferansiyasyonlu adenokarsinom, 1'i (%2,2) müsinöz, 2'si (%4,4) taşlı yüzük hücreli, 1'i (%2,2) nöroendokrin ve 6'sı (13,4) histolojik tip belirlenemeyen tümörlerdi.

Olguların 19'una (%42,2) total gastrektomi, 16'sına (%35,6) subtotal gastrektomi, 7'sine (%15,5) tanısal laparotomi uygulanırken ve 3'üne (%6,7) cerrahi yapılmadı.

Tümörlerin ortalama çapı 7.46 ± 3.70 cm (2-15 cm) olarak bulundu. TNM evrelerine göre hastalar gruplandırıldığında; Evre I' de 4 hasta (%8,9), Evre II' de 8 hasta (%17,8), Evre III' de 20 hasta (%44,4), Evre IV' de 13 hasta (%28,9) vardı.

Hastalar duvar invazyon derinliğine göre değerlendirildiğinde; T1: 4 hasta (% 8,9), T2: 1 hasta (%2,2), T3: 18

hasta (%40), T4: 22 hasta (%48,9) olarak bulunmuştur. Lenf nodu metastazı 31 hastada (%68,9), lenfatik damar invazyonu 10 hastada (%22,2), sinir invazyonu 15 hastada (%33,3), venöz invazyon ise 13 hastada (%28,9) mevcuttu. On (%22,2) hasta ise inoperabl olduğundan lenfatik damar, sinir ve venöz invazyonları belirlenemedi.

Histopatolojik değerlendirmede 45 hastanın 39'unun tümörünün histolojik olarak dağılımı **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Hastalardan 6'sının histolojik tipi belirlenememiştir. Ming sınıflandırmasına göre; 13 hasta (%28,9) infiltratif patern, 22 hastada (%48,9) ise ekstanşif yayılım mevcuttu. On (%22,2) hasta inoperabl olduğundan değerlendirme yapılamadı.

CA 15-3 ölçülen 34 hastanın, 28'inde (%82,4) normal iken hastaların 6'sında ise yüksek (%17,6) bulundu. Hastaların 7'sinde (%17,9) CA19-9 yüksekliği ve 9'unda (%22,5) ise CEA yüksekliği saptanmıştır. CRP hastaların 16'sında (%35,6) normal, 29'unda ise (%64,4) yüksek olarak bulunurken, IL-6 ölçülen 45 hastanın; 23'ünde (%51,1) normal, 22'sinde ise (%48,9) yüksek olarak saptandı.

Tanıda 13 (%28,9) hastada metastaz saptanırken, postoperatif takiplerde 10 (%22) hastada daha metastaz saptandı. Postoperatif takipte 3 hastada (%6,7) nüks saptandı. Postoperatif dönemde 30 hastaya (%66,7) KT uygulanırken, 15 (%33,3) hasta komorbiditeleri nedeniyle dolayı KT almadı. RT alan hasta sayısı 17 (%37,8) iken; almayan hasta sayısı ise 26 (% 62,2) idi.

Hastalar ortalama 14,4 (1-45) ay takip edildi. Ortalama hastalısız sağkalım 10,75 (0-42) ay, ortalama toplam sağkalım ise 14,4 (1-45) aydır. Çalışma sonunda 45 hastanın 20'si (%44,4) halen yaşamakta iken, 25 hasta (%55,6) ölmüştür.

Klinikopatolojik Parametreler İle IL-6 Değerinin Karşılaştırılması:

IL-6 düzeyi ile sadece; tanıdaki metastaz ($p=0,018$), mortalite ($p=0,085$) ve CRP ($p=0,000$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Preoperatif metastaz varlığında, CRP yüksekliğinde IL-6 seviyeleri yüksek bulunmuştur. IL-6 düzeyleri yüksek olanlarda postoperatif mortalite daha yüksek saptanmıştır. Diğer parametreler ile IL-6 düzeyi arasında ilişki yoktur (**Tablo-1**). Multivaryant analiz ile CRP yüksekliğinin IL-6 düzeyini başka faktörlerden bağımsız olarak artırdığı saptanmıştır. CRP yüksekliği olan hastalarda IL-6 değerinin yüksek olma insidansı 15 kat daha fazladır ($p=0,001$).

Kliniko-patolojik Parametreler İle CRP Değerinin Karşılaştırılması:

CRP düzeyi ile sadece; tanıdaki metastaz ($p=0,012$), mortalite ($p=0,017$), takip sürecindeki metastaz ($p=0,047$), CEA ($p=0,046$) ve IL-6 ($p<0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (**Tablo-2**). CRP yüksekliğini bağımsız olarak etkileyen faktörler, multivaryant analiz sonucu CEA yüksekliği ve IL-6

yüksekliği olarak bulunmuştur. CEA yüksekliği olan hastalarda CRP yüksekliği olma riski 14 kat, IL-6 yüksekliği olan hastalarda CRP yüksekliği olma insidansı ise 18 kat daha yüksektir.

Sağkalıma Etki Eden Faktörlerin Belirlenmesi:

Hastalısız sağkalımı etkileyen faktörler; CA 19-9 ($p=0,031$), IL-6 ($p=0,049$), CRP ($p=0,0003$) düzeyi, histopatolojik tip ($p=0,06$), TNM evresi ($p<0,001$), Lauren sınıflandırması ($p=0,055$), tanıda metastaz ($p<0,001$) varlığı olarak saptandı.

Toplam sağkalımı etkileyen faktörlerin; IL-6 ($p=0,0327$), CRP ($p=0,003$), CEA ($p=0,0335$) yüksekliği, histopatolojik tip ($p=0,0002$), TNM evresi ($p<0,001$), duvar invazyon kalınlığı ($p=0,0006$), Lauren sınıflamasında diffüz tip bulunması ($p=0,0344$), lenfatik invazyon varlığı ($p=0,022$), tanıda metastaz varlığı ($p=0,000$) ve hastanın KT alması ($p=0,05$) olduğu saptandı.

Nüks ve/veya metastaz gelişme riski; tanıda CRP değeri yüksek olan hastalarda 6,8 kat, Lauren sınıflandırmasına göre diffüz tipte büyüme paterni gösteren hastalarda ise 5,3 kat daha fazladır (**Tablo-3**).

Preoperatif serum IL-6 değerinin yüksekliği, CEA değerinin yüksekliği, ileri evre, Lauren sınıflandırmasına göre diffüz tip yayılımının olması ve hastalarda tanıda metastaz varlığının olması toplam sağkalıma başka faktörlerden bağımsız olarak etki etmektedir.

Hastalığa bağlı mortalite riski IL-6 değeri yüksek olan hastalarda 15,9 kat, CEA değeri yüksek olan hastalarda 11,7 kat, ileri evrede bulunan hastalarda 0,1 kat, diffüz tip Lauren sınıflandırmasına sahip olan hastalarda 13,9 kat ve preoperatif metastazı olan hastalarda 1,5 kat daha fazladır (**Tablo-4**).

TARTIŞMA

Prognostik faktörlerin çoğunluğu özel hasta gruplarında klinik sonuçları, özellikle riskli hasta gruplarında tekrarlamayı önceden saptamada kullanılmaktadır. Son yıllarda; yeni prognostik değişkenlerin bulunması yönüne çabalar artmıştır.

Bizim çalışmamızda da olduğu gibi, mide tümörleri en çok 50-70 yaşları arasında görülür (5,6). İleri yaşın mide kanseri olgularında anlamlı bir kötü prognostik faktör olduğu öne sürülürken, bunun tersi yönde fikirler vardır (1,7,8). Gastrik kanser insidansı gelişmiş ülkelerde 75-84 yaşta pik yapmaktadır. Bizim çalışmamızda yaşın sağkalıma etki eden bir faktör olmadığı saptanmıştır. Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da hastaların çoğunluğu erkektir (6). Kadın cinsiyetin mide kanserinde daha iyi prognoz ile ilişkili olduğu yönünde bilgiler mevcuttur (2). Ancak bizim çalışmamız bu sonucu desteklemedi. Mide kanserinin insidans ve mortalite oranlarının düşmesine rağmen gastrik kanser tanı hastaların %30'undan azı 5 yıldan fazla sağkalıma sahiptir (9).

Tablo-1: Hastaların demografik ve tümöre ait özellikleri ile IL-6'nın klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırılması

PARAMETRELER	IL-6 normal (n, %)	IL-6 yüksek (n,%)	P değeri
Cinsiyet			0,309
Erkek	12 (46,4)	15 (53,6)	
Kadın	10 (58,8)	7 (41,2)	
Yaş			0,317
<60	11 (57,9)	8 (42,1)	
>60	12 (46,2)	14 (53,8)	
Tümör çapı			0,297
0-5cm	8 (72,7)	3 (27,3)	
5-10cm	10 (47,6)	11 (52,4)	
>10cm	5 (71,4)	2 (28,6)	
Evre			0,39
1	2 (50,0)	2 (50,0)	
2	3 (37,5)	5 (62,5)	
3	13 (65,0)	7 (35,0)	
4	5 (38,5)	8 (61,5)	
Duvar invazyonu			0,170
T1	2 (50,0)	2 (50,0)	
T2	1 (100,0)	0 (0)	
T3	10 (55,6)	8 (44,4)	
T4	10 (45,5)	12 (54,5)	
Lenfatik invazyon			0,215
Var	8 (80,0)	2 (20,0)	
Yok	13 (52,0)	12 (48,0)	
Venöz invazyon			0,112
Var	10 (76,9)	3 (23,1)	
Yok	11 (50,0)	11 (50,0)	
Sinir invazyonu			0,637
Var	9 (60,0)	6 (40,0)	
Yok	12 (60,0)	8 (40,0)	
İnfiltratif patern			0,311
Var	9 (69,2)	4 (30,8)	
Yok	12 (54,5)	10 (45,5)	
Lenf nodu metastazı			0,546
Var	16 (53,3)	10 (45,5)	
Yok	7 (50,0)	14 (46,7)	
Preoperatif metastaz			0,018
Var	3 (23,1)	10 (76,9)	
Yok	10 (43,5)	12 (37,5)	
Postoperatif metastaz			0,227
Var	10 (43,5)	13 (56,5)	
Yok	13 (59,1)	9 (40,9)	
CEA			0,636
Normal	17 (54,8)	14 (45,2)	
Yüksek	5 (55,6)	4 (44,4)	
CA-19-9			0,182
Normal	18 (56,3)	14 (43,8)	
Yüksek	2 (28,6)	5, (%71,4)	
CA-15-3			0,220
Normal	17 (60,7)	11 (39,3)	
Yüksek	2 (33,3)	4, (66,7)	
CRP			0,000
Normal	14 (87,5)	2, (12,5)	
Yüksek	9 (31,0)	20 (69,0)	
Mortalite			0,085
Yaşayan	13 (65,0)	7 (35,0)	
Exitus	10 (40,0)	15 (60,0)	
Lauren			0,420
İntestinal	10 (62,5)	6 (37,5)	
Diffüz	9 (52,9)	8 (47,1)	

Tablo-2: CRP'nin klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırılması

Parametreler	CRP normal N (%)	CRP yüksek N (%)	P değeri
Cinsiyet			0,175
Erkek	8 (28,6)	20 (71,4)	
Kadın	8 (47,1)	9 (52,9)	
Yaş			0,136
<60	19 (47,2)	10 (52,6)	
>60	7 (26,9)	19 (73,1)	
Tümör apı			0,159
0-5cm	7(63,6)	4 (36,4)	
5-10cm	6 (28,6)	15 (71,4)	
>10cm	3 (42,9)	4 (57,1)	
Evre			0,157
1	3 (75,0)	81 (25,0)	
2	3 (37,5)	5 (62,5)	
3	8 (40,0)	12 (60,0)	
4	2 (15,49)	11 (84,6)	
Duvar invazyonu			0,156
T1	3 (75,0)	1 (25,0)	
T2	1 (100,0)	0 (0)	
T3	6(33,3)	12 (66,7)	
T4	6 (27,3)	16 (72,7)	
Lenfatik invazyon			0,479
Var	4 (36,4)	7 (63,6)	
Yok	11(44,0)	14 (56,0)	
Venöz invazyon			0,482
Var	5 (38,5)	8 (61,5)	
Yok	10 (45,5)	12 (54,5)	
Sinir invazyon			0,521
Var	6 (40,0)	9 (60,0)	
Yok	9 (45,0)	11 (55,0)	
İnfiltratif patern			0,226
Var	4 (30,8)	9 (69,2)	
Yok	11 (50,0)	11(50,0)	
Lenf nodu metastazı			0,388
Var	10 (33,3)	20 (66,7)	
Yok	6 (42,9)	8 (57,1)	
Preoperatif metastaz			0,012
Var	1 (7,7)	12 (92,3)	
Yok	15 (46,9)	17 (53,1)	
Postoperatif metastaz			0,047
Var	5 (21,7)	18 (78,3)	
Yok	11 (50,0)	11 (50,0)	
CEA			0,048
Normal	15 (48,4)	16 (51,6)	
Yüksek	1 (11,1)	8 (88,9)	
CA-19-9			0,154
Normal	14 (43,8)	18 (56,3)	
Yüksek	1 (14,3)	6 (85,7)	
CA-15-3			0,389
Normal	14 (50,0)	14 (50,0)	
Yüksek	2 (33,3)	4 (66,7)	
IL-6			0,000
Normal	14 (60,9)	9 (39,1)	
Yüksek	2 (9,1)	20 (90,9)	
Mortalite			0,017
Yaşayan	11 (55,0)	9 (45,0)	
Ölen	5 (20,0)	20 (80,0)	
Lauren			0,012
İntestinal	8 (50,0)	8 (50,0)	
Diffüz	4 (23,5)	13 (%76,5)	

Tablo-3: Hastaliksız sağkalımı etkileyen faktörlerin multivaryant analizle değerlendirilmesi

Parametreler	B	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
CRP değeri	1,90	0,043	6,8	1,058	43,693
Lauren sınıflandırması	1,68	0,052	5,3	0,980	32,72

Tablo-4: Toplam sağkalımı etkileyen faktörlerin multivaryant analizle değerlendirilmesi

Parametreler	B	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
IL-6	2,76	0,014	15,94	1,755	144,847
CEA	2,46	0,012	11,73	1,732	79,546
Evre	4,62	0,019	0,010	0,000	0,469
Lauren sınıflandırması	2,63	0,036	13,98	1,192	164,103
Preoperatif metastaz	0,436	0,036	1,54	0,040	60,278

Tümör lokalizasyonu oranlarımız literatür ile uyumlu bulundu (10,11). Proksimal yerleşimli mide kanserleri daha kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir, ancak bizim çalışmamız bu sonucu desteklememiştir (12).

Tümör büyüklüğü 5cm'den küçük, 5-10cm arası ve 10cm'den büyük olan olgularda 5 yıllık sağkalım oranı sırasıyla; %67, %36, ve %16 olarak bildirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 10cm'den büyük tümörü olan hastalarda toplam sağkalım, diğerlerine göre daha düşük bulundu.

Cerrahi rezeksiyon yapılan mide kanserli olgularda lenf nodu metastazının bağımsız bir faktör olduğu saptanmıştır (13). Lenf nodu tutulum sayısı arttıkça sağkalımın azaldığı bildirilmektedir (14). Ayrıca metastatik lenf nodu sayısının, çıkarılan lenf nodu sayısına oranının %25'ten fazla olmasının prognozu kötü yönde etkilediği belirtilmiştir (1,14). Birçok çalışmada özellikle genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun uzun dönem sağkalım ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (15,16). Evre II ve IIIA mide kanseri hastaları için ≥ 26 lenf nodunun çıkartılması ile tanımlanan radikal lenf nodu diseksiyonunun bağımsız prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (15). Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda istatistiksel anlamlı çıkmaya da lenf nodu metastazı olan hastaların daha kötü prognoza sahip olduklarını saptadık.

Lauren sınıflamasının sağkalımla ilişkili olmadığını bildirenlerin yanı sıra, sadece opere edilen hasta grubunda ilişkili olduğunu bildirenler de bulunmaktadır (1,17,18). Bizim çalışmamızda da diffüz tip tümörü olan hastalarda sağkalımın, intestinal tipte tümörü olanlara göre daha az olduğu saptandı.

Tümör hücre diferansiyasyonunun prognostik önemini vurgulayan ve prognozla ilişkisi olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (1,12,19-21). Çalışmamızda da diferansiyasyon derecesi azaldıkça prognozun kötüleştiği bulunmuştur.

Literatürde tümörün duvar invazyon derinliği ile sağ-

kalım arasında ilişki tespit edilmiştir (1,17). Bizim çalışmamızda da bu ilişki doğrulanmıştır. Literatürde lenfatik ve perinöral invazyon varlığının, ileri evre mide kanserlerinde daha sık olarak bulunduğu ve bu tümörlerin kötü diferansiye olduğu bildirilmiştir (18,22). Tümörün vasküler invazyonunun kötü sağkalım ile ilişkisi olabileceğini söyleyenlerin yanı sıra, bu görüşe karşı olanlar da mevcuttur (2,19,21). Çalışmamızda da bu hastaların toplam sağkalımlarının daha kısa olduğu bulunmuştur.

Makroskopik ve mikroskopik olarak tamamen cerrahi rezeksiyonun gerçekleştirilebilmesinin sağkalımı kesin olarak belirlediği konusunda hiçbir şüphe yoktur.(19) Bununla birlikte total gastrektomi yapılan hastalar ile subtotal gastrektomi yapılanların sağkalım oranlarının arasında anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (17). Bizim sonuçlarımız da benzerlik göstermektedir.

Evre II ve III hastalarda küratif tümör rezeksiyonu sonrası uzun hastaliksız sağkalım veya toplam sağkalım sürelerinin adjuvan KT ile arttığı gösterilmiştir (23,24). Neo-adjuvan KT'nin mide kanseri ileri evrelerinde küratif rezeksiyon şansını sağlayarak sağkalımı arttırabilme potansiyeli olabilir (25). Çalışmamızda hiçbir hastaya neoadjuvant KT verilmemiştir. Adjuvan KT'nin toplam sağkalımı uzattığı, ancak hastaliksız sağkalıma etkisi bulunmadığı görülmüştür.

Mide kanseri için bağımsız prognostik etkileri gösterilmiş olan CEA, CA 19-9 ve CA 72-4'ün ölçümü takipte relapsın saptanmasında yardımcı olabilir (20,26). Çalışmamızda yüksek CEA değerinin toplam sağkalımı kötü yönde etkileyen bağımsız bir faktör olduğu, yüksek CA 15-3 ve CA 19-9 değerlerinin ise hastaliksız sağkalımı etkileyen faktörler olduğu bulunmuştur.

IL-6; proinflatuar bir sitokin olup immün cevabın başlamasında temel rol oynar (27). Ancak kanser gelişimi, metastaz ve patogenezindeki rolü net olarak bilinmemektedir (28).

IL-6, sistemik stres yanıtı ve immünregulasyonda

önemli bir sitokindir. IL-6 esas olarak T hücreleri, B hücreleri ve makrofajlardan salınır. Travma, cerrahi veya stres sırasında seviyesi önemli ölçüde yükselir (26). IL-6 ve CRP'nin malignitelerin patogenezinde ve büyümesinde potansiyel bir rol oynadığı öne sürülmüştür. CRP, inflamatuvar sitokinlere; özellikle IL-6'ya yanıt olarak hepatositler tarafından üretilir. Bu sitokin ayrıca tümör hücrelerinde parakrin ve otokrin tarzında da etki gösterebilir. Kolorektal, akciğer, over ve mide kanseri olan hastaların kanında yüksek IL-6ve CRP konsantrasyonları tespit edildi. IL-6 ve CRP düzeylerinin mide kanserinin tümör evresi, tümör invazyon derinliği ve lenf nodu metastaz varlığı gibi klinikopatolojik özellikleri ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bazı klinik araştırmalar, sağkalım için prognostik faktör olarak IL-6'nın potansiyel önemini ortaya koymuştur (28). Malignitede inflamasyon ve anjiogenezis mekanizmalarından biri de IL-6 yoludur. Ayrıca CRP'de inflamasyon için bilinen belirteçlerdendir. Birçok kanser tipinin progresyonu ile ilişkili bulunmuştur (29).

Gastrik kanserin tümör evresi, tümör invazyon derinliği, metastatik lenf nodlarının varlığı gibi klinikopatolojik özellikleri IL-6ve CRP düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Bazı çalışmalar CRP ve IL-6'nın gastrik kanser hastalarının sağkalımı için prognostik bir faktör olacağını göstermektedir (30-34).

Çalışmamızda IL-6'nın 1,4pg/ml'nin üzerinde olması gastrik kanser hastaları için sağkalım süresini azaltan bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Çalışmamıza paralel olarak Ashiva ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, IL-6 düzeyinin 1,97pg/ml 'nin üzerinde olması, hastalısız (1-3 yıl) sağkalım sürelerini azalttığını göstermişlerdir (34). Ayrıca bu çalışmada hepatik metastazlı hastalarda yüksek IL-6 düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

Kim ve arkadaşları yaptığı 115 mide kanseri hastası içeren çalışmada IL-6ve CRP düzeyleri tümör invazyon derinliği, lenf nodu metastazı ve TNM evresi ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca peritoneal metastaz IL-6 düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (29). Bizim çalışmamızda uzak metastaz varlığı ile IL-6 düzeylerinin yüksekliği ile ilişkilidir. Bu çalışmada IL-6 eşik değeri 6,77pg/dl olarak alınmış. Bu değerın üstünde olan hastalarda hastalığın progresyon süresinin anlamlı olarak daha kısa olduğu univaryant analizde gösterilmiştir. Ancak multivaryant analizde IL-6 yüksekliği ile progresyon süresi ve total sağkalım arasında ilişki bulunamamıştır. Ayrıca bu çalışmada bizim çalışmamızla paralel olarak IL-6 ve CRP düzeylerinin pozitif koreolasyon gösterdiği saptanmıştır (29).

Mide kanserli hastalarda serum IL-6 düzeylerinin hastalığın durumu ile ilişkili olduğu; rezeksiyon sonrası azaldığı ve rekürrens ile arttığı gösterilmiştir (26,35). Bağımsız bir prognostik faktör olduğunu bildirenlerin yanı sıra, bunu kabul etmeyenler de bulunmaktadır (26,36). Bizim çalışmamızda; mide kanserinde IL-6

seviyesi kontrol sağlıklı kişilere göre daha yüksekti ve sağkalımla ilişkisi desteklendi. Bununla birlikte IL-6, hastalısız sağkalımda bağımsız bir faktör değildi.

IL-6 ve CRP düzeylerinin pozitif korelasyonu literatürde olduğu gibi çalışmamızda da gösterilmiştir (35). Mide kanserinde serum CRP yüksekliği ile azalmış sağkalım arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (6). Küratif mide cerrahisi sonrasında CRP değerleri düşerken, tümörün nüksü ile birlikte tekrar yükselmektedir (31). Çalışmamızda CRP'nin hem hastalısız sağkalım hem de toplam sağkalımı etkileyen bir parametre olduğu saptanmıştır.

Guo ve arkadaşları, 1058 gastrik kanser hastasında yaptıkları çalışmada CRP ve nötrofil lenfosit oranının gastrik kanserin postoperatif sağkalımda bağımsız prediktif faktör olduğunu bulmuşlardır (30). CRP>4,29gr/dl olan mide kanserli hastalarda mortalitenin bağımsız risk faktörüdür. Bizim çalışmamızda CRP'nin 3gr/dl'nin üzerinde olması univaryant analizde mortaliteyi arttıran bir faktör olarak bulunmasına rağmen, multivaryant analizde toplam sağkalıma etkisi gösterilememiştir. Ancak hastalısız sağkalımı etkileyen bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Nozoe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada preoperatif serum CRP yüksekliği gastrik kanserli hastalar için 5 yıllık sağkalımı azaltan bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu çalışmada CRP değeri 5mg/lt üzerinde pozitif kabul edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada tümör evresinin yüksekliği, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı varlığı da yüksek serum CRP düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (31). Ancak bu iki çalışmada evre 4 hastalar çalışmaya dahil edilmediğinden CRP yüksekliği ve uzak metastaz ilişkisi belirtilmemiştir. Bizim çalışmamızda CRP yüksekliği uzak metastazla da ilişkili bulunmuştur. Jiang ve arkadaşları 268 evre 4 mide kanserli hastaları içeren çalışmalarında çalışmamızla uyumlu olarak yüksek CRP düzeylerinin hastalığın ileri evresi ile ilişkili olduğunun bulmuşlardır (33).

SONUÇ

Preoperatif ölçülen IL-6 ve CRP değerleri mide kanserinin malign potansiyelini gösteren bir tümör belirteçidir. IL-6 toplam sağkalıma etki eden bağımsız bir faktör, CRP ise hastalısız sağkalıma etki eden bağımsız bir faktördür. IL-6 ve CRP, mide kanserli hastaların tedaviye cevabını takip etmek için uygun ve duyarlı tümör belirteçleri olarak kullanılabilir. Bu belirteçlere bakılarak preoperatif malign potansiyeli yüksek tümörler belirlenerek daha agresif bir cerrahi ve adjuvant tedavi uygulanabilir, hasta daha yoğun bir kontrol altında tutulabilir.

Etik Beyannameesi: Bu çalışma hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

KAYNAKLAR

1.)Roder JD, Böttcher K, Siewert JR, et al. Prognostic factors in gastric carcinoma. Results of the German Gastric Carcinoma Study 1992. Cancer. 1993; 72: 2089-97.

- 2.)Korenaga D, Haraguchi M, Okamura T, et al. DNA ploidy and tumor invasion in human gastric cancer. Histopathologic differentiation. Arch Surg. 1989; 124: 314-8.
- 3.)Ming SC. Gastric carcinoma. A pathological classification. Cancer. 1977; 39: 2475-85.
- 4.)Cimerman M, Repse S, Jelenc F, et al. Comparison of Lauren's, Ming's and WHO histological classifications of gastric cancer as a prognostic factor for operated patients. Int Surg. 1994; 79: 27-32.
- 5.)Moore JR. Gastric carcinoma: 30-year review. Can J Surg. 1986; 29: 25-8.
- 6.)Layke JC, Lopez PP. Gastric cancer: diagnosis and treatment options. Am Fam Physicians. 2004; 69: 1133-40.
- 7.)Yokota T, Kunii Y, Saito T, et al. Prognostic factors for gastric cancer in the elderly. Eur J Surg Oncol. 2001; 27: 451-3.
- 8.)Guggenheim D.E, Shah MA. Gastric cancer epidemiology and risk factors. J Surg Oncol. 2013; 107: 230-6.
- 9.)den Hoed CM, Kuipers EJ. Gastric Cancer: How Can We Reduce the Incidence of this Disease?. Curr Gastroenterol Rep. 2016; 18: 34.
- 10.)Korenaga D, Moriguchi S, Orita H, et al. Trends in survival rates in Japanese patients with advanced carcinoma of stomach. Surg Gynecol Obstet. 1992; 174: 387-93.
- 11.)Lawrence W Jr, Menck HR, Steele GD Jr, et al. The National Cancer Data Base Report on gastric cancer. Cancer. 1995; 75: 1734-44.
- 12.)Böttcher K, Becker K, Busch R, et al. Prognostic factors in stomach cancer. Results of a uni- and multivariate analysis. Chirurg. 1992; 63: 656-61.
- 13.)Msika S, Chastang C, Houry S, et al. Lymph node involvement as the only prognostic factor in curative resected gastric carcinoma: a multivariate analysis. World J Surg. 1989; 13: 118-23.
- 14.)Okusa T, Nakane Y, Boku T, et al. Quantitative analysis of nodal involvement with respect to survival rate after curative gastrectomy for carcinoma. Surg Gynecol Obstet. 1990; 170: 488-94.
- 15.)Siewert JR, Böttcher K, Roder JD, et al. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Carcinoma Study Group. Br J Surg. 1993; 80: 1015-8.
- 16.)Gall FP, Hermanek P. Systematic lymph node dissection in curative therapy of stomach cancer. Chirurg. 1993; 64: 1024-31.
- 17.)Compan AF, Medrano J, Calpena R, et al. Gastric carcinoma: study of the most eminent prognostic factors. Eur J Surg Oncol. 1993; 19: 533-8.
- 18.)Steälä LP, Kosma VM, Marin S, et al. Prognostic factors in gastric cancer: the value of vascular invasion, mitotic rate and lymphoplasmacytic infiltration. Br J Cancer. 1996; 74: 766-72.
- 19.)Gabbert HE, Meier S, Gerharz CD, et al. Tumor-cell dissociation at the invasive front: a new prognostic parameter in gastric cancer patients. Int J Cancer. 1992; 50: 202-7.
- 20.)Nakane Y, Okamura S, Akehira K, et al. Correlation of preoperative carcinoembryonic antigen levels and prognosis of gastric cancer patients. Cancer. 1994; 73: 2703-8.
- 21.)Heiss MM, Babic R, Allgayer H, et al. Tumor -associated proteolysis and prognosis: new functional risk factors in gastric cancer defined by the urokinase-type plasminogen activator system. J Clin Oncol. 1995; 13: 2084-93.
- 22.)Lisborg P, Jatzko G, Horn M, et al. Radical surgery (R2 resection) for gastric cancer. A multivariate analysis. Scand J Gastroenterol. 1994; 29: 1024-8.
- 23.)Kubota T. New chemotherapy strategies for gastric cancer. In Vivo. 2008; 22: 273-8.
- 24.)Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. J Clin Oncol. 2011; 29: 4387-93.
- 25.)Plukker JT, Mulder NH, Sleijfer DT, et al. Chemotherapy and surgery for locally advanced cancer of the cardia and fundus: phase II to study with methotrexate and 5-fluorouracil. Br J Surg. 1991; 78: 955-8.
- 26.)De Vita F, Romano C, Orditura M, et al. Interleukin-6 serum correlates with survival in advanced gastrointestinal cancer patients but is not an independent prognostic indicator. J Interferon Cytokine Res. 2001; 21: 45-52.
- 27.)Komoda H, Tanaka Y, Honda M, et al. Interleukin-6 levels in colorectal cancer tissues. World J Surg. 1998; 22: 895-8.
- 28.)Łukaszewicz-Zajac M, Mroczko B, Szmikowski M. Rola interleukiny 6 oraz białka C-reaktywnego w raku żołądka [The role of interleukin-6 and C-reactive protein in gastric cancer]. Pol Merkur Lekarski. 2010; 29: 382-6.
- 29.)Kim DK, Oh SY, Kwon HC, et al. Clinical significances of preoperative serum interleukin-6 and C-reactive protein level in operable gastric cancer. BMC Cancer. 2009; 9: 155.
- 30.)Guo J, Chen S, Chen Y, et al. Combination of CRP and NLR: a better predictor of postoperative survival in patients with gastric cancer. Cancer Manag Res. 2018; 10: 315-21.
- 31.)Nozoe T, Iguchi T, Adachi E, et al. Preoperative elevation of serum C-reactive protein as an independent prognostic indicator for gastric cancer. Surg Today. 2011; 41: 510-3.
- 32.)Shrotriya S, Walsh D, Bennani-Baiti N, et al. C-Reactive Protein Is an Important Biomarker for Prognosis Tumor Recurrence and Treatment Response in Adult Solid Tumors: A Systematic Review. PLoS One. 2015; 10: e0143080.
- 33.)Jiang X, Hiki N, Nunobe S, et al. Prognostic importance of the inflammation-based Glasgow prognostic score in patients with gastric cancer. Br J Cancer. 2012 Jul 10; 107: 275-9.
- 34.)Ashizawa T, Okada R, Suzuki Y, et al. Clinical significance of interleukin-6 (IL-6) in the spread of gastric cancer: role of IL-6 as a prognostic factor. Gastric Cancer. 2005; 8: 124-31.
- 35.)Wu CW, Wang SR, Chao MF, et al. Serum interleukin-6 levels reflect disease status of gastric cancer. Am J Gastroenterol. 1996; 91: 1417-22.
- 36.)Kim HK, Song KS, Park YS, et al. Elevated levels of circulating platelet microparticles, VEGF, IL-6 and RANTES in patients with gastric cancer: possible role of a metastasis predictor. Eur J Cancer. 2003; 39: 184-91.

Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg. (Med. J. Ankara Tr. Res. Hosp.), 2020 ; 53(3) : 188-195

Bu çalışma 2003 Yılında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tez İnceleme Kurulu tarafından onaylanmış ve aynı hastanenin 2. Genel Cerrahi Kliniği'nde uzmanlık tezi olarak gerçekleştirilmiştir. İlgili hastane kapanmış olduğundan onay numarasına ulaşılamamıştır.