

## İleri Evre Kanserde Tedaviye Yanıt ve Prognozun Değerlendirilmesi

### Evaluation of The Response to Treatment and Prognosis in Advanced Cancer

Mehmet ÇÖLBAY<sup>1</sup>, Binnaz DEMİRKAN<sup>2</sup>, Rüksan ÇEHRELİ<sup>3</sup>, Tefvik DEMİR<sup>4</sup>, Zekiye ALTUN<sup>5</sup>, Abdurrahman ÇÖMLEKÇİ<sup>4</sup>, Sena YEŞİL<sup>4</sup>, Hüray İŞLEKEL<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Afyonkarahisar

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yetişkin Hematoloji-Onkoloji BD, İzmir

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsü Beslenme ve Diyet BD, İzmir

<sup>4</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji-Metabolizma BD, İzmir

<sup>5</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya BD, İzmir

**ÖZET: Amaç:** İleri evre kanser hastasına (İEKH) sistemik tedavi mi yoksa destek tedavisi mi verileceğini belirlemek için prognostik faktörlere ve eğer sistemik tedavi verilecekse yanıtın önceden belirlenmesinde prediktif faktörlere ihtiyaç vardır.

Bu amaçla C-Reaktif Protein (CRP), interlökin-6 (IL-6) ve reseptörü (IL-6R), albumin ve prealbumin, lenfosit ve lökosit sayımı, lenfosit yüzdesi ve Biyoelektrik Empedansmetre Analizi (BEA) İEKH'da değerlendirildi.

**Gereç ve Yöntem:** Toplam 24 yeni tanı İEKH çalışmaya alındı. Tüm hastalardan bazal ve üç siklus kemoterapi verilmesinden sonra hayatta kalan 15 hastadan da kontrol olarak; hemogram ve biyokimya yanı sıra IL-6, IL-6R, CRP ve prealbumin analizleri çalışıldı. Ayrıca BEA ile vücut kompozisyonları belirlendi.

**Bulgular:** Kemoterapi uygulanan ve tedaviye yanıt alınan (stabil hastalık veya parsiyel yanıt) hastalarda enflamasyonun (akut faz yanıtı-CRP) azalmasıyla visseral proteinde (prealbumin), kilo ve vücut kitle indeksinde (BMI) artış saptandı. Özellikle yağ kitlesi ve yağ oranındaki artışla beraber kiloda artış olması, enflamasyonun baskılanmasıyla birlikte yağ asidi oksidasyonu ve yağ depolarının mobilizasyonundaki azalma ile açıklanabilir. Çalışmamızda hastanın beslenme durumunu değerlendirmede tek başına prealbuminin yetersiz kaldığı ve BEA'nın mutlaka yapılması gerekliliği görülmektedir. Aynı zamanda IL-6, CRP ve prealbumin birbirleriyle koreyken, CRP ve prealbuminin prognozu belirlemede anlamlılığa ulaşmadığı saptanmıştır. BEA ölçümleriyle saptanan vücut kompozisyon parametreleri de prognozu belirlemede yetersiz kalmıştır.

**Sonuç:** Hastalarımızda prognoz ve mortaliteyi belirleyen ana faktörler; IL-6, IL-6R ve lenfosit yüzdesidir. Enflamatuvar sitokinlerdeki (IL-6 ve IL-6R) artma ve immün sistemin baskılanmasını yansıtan lenfosit yüzdelilerindeki azalma mortaliteyi artırmaktadır. Fakat farklı hasta gruplarında yaptığımız bu çalışma, spesifik malignitelerde ve belli tedavilerin verildiği hasta alt gruplarında tekrarlanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** ileri evre kanser, prognostik ve prediktif faktör, akut faz reaktanı

**ABSTRACT: Aim:** In advanced cancer, prognostic factors are needed to define the patients who will only receive supportive care or specific cancer treatment according to their prognosis. As well as predictive factors determining the response of therapy are necessary.

For this purpose CRP, IL-6 and IL-6R, albumin and prealbumin, lymphocyte and white blood cell counts and percentage of lymphocytes and BEA were studied in advanced cancer.

**Material and Method:** Totally 24 patients with advanced stage were evaluated. Blood samples were collected for the analyses of IL-6, IL-6R, CRP and prealbumin besides hematologic and biochemical parameters from all the patients at baseline but also after three cycles of chemotherapy from 15 patients. Body composition was measured with BEA.

**Results:** The patients who received and responded to the chemotherapy, gained weight and had an increased BMI and visceral protein stores (prealbumin) with the decreased inflammation (CRP). Especially, the increase in fat mass and fat proportion with the weight and BMI can be explained by the suppression of the inflammation with the decrease in fatty acid oxidation and fat store mobilization.

In our study, we observe that the level of prealbumin is insufficient alone for the evaluation of patients' nutritional status and it is necessary to do BIA measurement. At the same time, although the levels of IL-6, CRP and prealbumin correlated with each other, CRP and prealbumin did not reach significance for the determination of prognosis. Body composition parameters were also insufficient and insignificant for the evaluation of prognosis.

**Conclusion:** The major determinant factors for the mortality and prognosis of our patients were the increase in the inflammatory cytokine (IL-6) levels and the suppression of immune system (percentage of lymphocyte).

**Key Words:** advanced cancer, prognostic and predictive factor, acute phase reactant

## GİRİŞ

Kanserin insidans ve mortalitesi artmaktadır. Kanserin kemoterapiye cevap verip vermeyeceği, tedaviyle veya tedavisiz süreci önceden objektif verilerle belirlenmelidir. Bu amaçla yeni prognostik ve prediktif faktörler araştırılmaktadır (1).

İki serum markeriyle (CRP ve alfa-1 asit glukoprotein; AAG) iki beslenme markerinin (albumin ve prealbumin) bir araya getirildiği bir puanlama sistemiyle (Prognostik İnflamatuvar Nutrisyonel İndeks-PINI) travma, yanıklar ve enfeksiyonlarda beslenme durumu ve prognoz belirlemeye çalışılmıştır (2). PINI kanser hastalarında değerlendirildiğinde, tüm hastalarda kilo kaybı ve anoreksi olduğu, PINI, AAG, CRP ve IL-6'nın çok arttığı ve bunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir (3).

Triceps deri kıvrım kalınlığı (TSF), üst-orta kol kas alanı (AMA), BMI, istirahat enerji tüketimi (BMR) ve CRP'nin değerlendirildiği bir başka çalışmada erkeklerde daha fazla olmak üzere hastaların çoğunda ciddi kilo kaybı olduğu, tanıdan ölüme kadar geçen süre ile bir ay önce kaybedilen kilo arasında önemli korelasyon olduğu saptanmıştır (4).

CRP enflamasyonun duyarlı fakat spesifik olmayan bir belirteçidir. Vücudun kansere cevabı enflamasyonla paralel olduğundan (5), hastada yükselen CRP hastalığın progresyonunu veya tekrarlandığını gösterir. Farklı kanserlerde CRP'nin ilk değerinin total mortaliteyle direkt ilişkisi gösterilmiştir. Sağkalımda CRP'nin belirleyiciliği Multiple myeloma (6), lenfoma (7), kolorektal (8), pankreatik kanser (9) gibi malignitelere gösterilmiştir. Fakat CRP ile beslenme durumu arasındaki ilişki açık değildir.

İki ayrı yapılan çalışmada kilo kaybı ile IL-6'nın birbiriyle paralel değiştiği gösterilmiştir (10). Diğer bir çalışmada sistemik enflamatuvar cevabın kilo kaybıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (11). Bu çalışmalarda hipermetabolik hastaların normo metabolik hastalara göre CRP seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu, kilo kayıplarının IL-6 ve CRP seviyeleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bir diğer prognostik faktör olan serum albumin, morbidite ve mortalitenin güvenilir bir göstergesidir. Fakat birçok faktörden etkilendiğinden ve yarı ömrü uzun olduğundan beslenme durumundaki değişiklikleri yansıtmada düşük sensitivite ve spesifiteye sahiptir (12). Bu sebeple, visseral protein depolarını değerlendirmede albumine göre yarı ömrü çok daha kısa olan serum prealbumin tercih edilmektedir.

Sitokinlerin incelendiği bir çalışmada kilo kaybı ile korele olmadıkları belirtilmiştir (13). Diğer iki çalışmada düşük leptin ve yüksek proenflamatuvar sitokinlerin seviyesinin bilhassa IL-6'nın sağkalımın kısalığıyla korele olduğu gösterilmiştir (14).

Yapılan çok sayıdaki çalışma değerlendirildiğinde, İEKH'da beslenme durumunu, tedaviye yanıtı ve prognozu yansıtacak kapsamlı bir formül ortaya konamamıştır. Çünkü çalışmalarda genel olarak sadece laboratuvar değerleri kullanılmış, antropometrik ölçümlerle kombine edilmemiş, ya da prognoz semptomlarla değerlendirilmiştir. Bu çalışmada tedaviye yanıt ve prognozu belirlemek için akut faz proteini olan CRP'yi, proenflamatuvar sitokin olan IL-6 ve IL-6R'yi, visseral protein depolarını gösteren albumin ve prealbumini, immün fonksiyon belirteci olan lenfosit sayımını ve ucuz, objektif, güvenilir ve invaziv olmayan nutrisyonel durum değerlendirme aracı olan BEA'yı kombine ederek inceledik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Aralık 2003 ve Haziran 2004 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi İç hastalıkları AD. Hematoloji-Onkoloji BD. Kemoterapi Polikliniği ve Göğüs Hastalıkları Servisinde primer malignite nedeniyle adjuvan tedavi sonrası takibi sırasında yeni metastaz ortaya çıkan veya tanı anında metastatik olan hastalardan araştırmaya dahil olma kriterleri (Tablo 1) uygun olanlar çalışmaya alındı. Çalışma için lokal etik kurul kararı ve hastalardan yazılı onam alındı. Yirmi dört hasta çalışmaya alındı. RECIST kriterlerine (15) göre radyolojik olarak tedaviye yanıt değerlendirilmesi yapıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, primer hastalığı, komorbid hastalıkları ve metastaz yerleri belirlendi. Yirmi dört hastadan bazal ve bunlardan üç siklus kemoterapiyi tamamlayan 15'inden kontrol serum ve plazma örnekleri alındı. Kan alma işleminin ardından BEA ile (Body Composition Analyzer, TBF-300, Tanita) vücut kasa yağ dağılımları değerlendirildi. Alınan kan örnekleri bekletilmeden 1500 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri -70 °C'de analiz edileceği güne kadar saklandı. Rutin hemogram, biyokimya yanısıra CRP, prealbumin (Cobas, Integra 400 Oto Analizör ile), IL-6 (BioSource International Inc. California, 0-500 pg/ml aralığında ölçüm yapabilen ELISA ile) ve IL-6 reseptörü (BioSource International Inc. California, 0-4000 pg/ml aralığında ölçüm yapabilen ELISA ile) çalışıldı. Çalıştığımız laboratuvarın normal Prealbumin ve CRP değerleri sırasıyla 20-40 pg/dl ve 0-5 pg/l dir.

**Tablo 1. a- Araştırmaya dahil olma kriterleri:**

- 18 yaşından büyük olması
- Performans status (ECOG\*)  $\leq 2$
- kanserin histopatolojik kanıtı,
- metastazın görüntüleme yöntemleriyle belirlenmesi
- Primer malignite nedeniyle remisyonda olup takibi sırasında yeni metastaz ortaya çıkan veya tanı anında metastatik olan hastalar
- Tedavi öncesi hemoglobin  $>10$  mg/dl, beyaz küre sayısı  $>3000$ /dl, platelet sayısı  $>100.000$ /dl olan hastalar
- Herhangi bir infeksiyon odağının olmaması
- Yazılı bilgilendirilmiş olur alınması
- Yeterli renal fonksiyonu (kreatinin değeri normal sınırlarda olması)
- Yeterli Karaciğer fonksiyonu (bilirubin ve transaminaz değerlerinin normal sınırlarda olması)

**b- Araştırmaya alınmama kriterleri:**

- Hastalığıyla ilgili tedavi almakta olan hastalar
- Performans status (ECOG)  $\geq 2$

**c- Araştırmadan çıkarılma kriterleri**

- Kendi isteğiyle araştırmadan çıkmak istemesi.
- BEA tetkiki için uygun olmayanlar (ortopedik sorunlar)

\* ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu (24)

**Tablo 2. Sağ kalan ve ölen hastalarda ölçümlerin karşılaştırılması**

| Bazal laboratuvar değerleri |     |                     | BEA parametreleri                |     |                      |
|-----------------------------|-----|---------------------|----------------------------------|-----|----------------------|
| Değişkenler                 |     | Mean $\pm$ SD       | Değişkenler                      |     | Mean $\pm$ SD        |
| Yaş                         | Sağ | 60,13 $\pm$ 11,45   | Boy ( cm)                        | Sağ | 157,40 $\pm$ 6,53    |
|                             | Ex  | 59,22 $\pm$ 11,33   |                                  | Ex  | 161,25 $\pm$ 11,88   |
| Cinsiyet                    | Sağ | 15 hasta            | Kilo ( kg)                       | Sağ | 60,87 $\pm$ 10,10    |
|                             | Ex  | 9 hasta             |                                  | Ex  | 64,13 $\pm$ 5,24     |
| IL-6                        | Sağ | 24,53 $\pm$ 18,96   | BMI                              | Sağ | 24,69 $\pm$ 4,28     |
|                             | Ex  | 92,43 $\pm$ 102,28  |                                  | Ex  | 24,90 $\pm$ 3,11     |
| IL-6R                       | Sağ | 81,31 $\pm$ 22,08   | BMR ( kcal)                      | Sağ | 1270,73 $\pm$ 133,88 |
|                             | Ex  | 108,74 $\pm$ 27,28  |                                  | Ex  | 1346,75 $\pm$ 130,81 |
| Prealbumin                  | Sağ | 21,15 $\pm$ 8,05    | Empedans ( $\Omega$ )            | Sağ | 540,73 $\pm$ 76,78   |
|                             | Ex  | 19,48 $\pm$ 19,01   |                                  | Ex  | 549,38 $\pm$ 74,58   |
| CRP                         | Sağ | 35,45 $\pm$ 48,97   | Yağ oranı                        | Sağ | 28,35 $\pm$ 9,79     |
|                             | Ex  | 114,45 $\pm$ 102,58 |                                  | Ex  | 26,55 $\pm$ 10,71    |
| Albumin                     | Sağ | 4,29 $\pm$ 0,56     | Yağ kitlesi ( kg)                | Sağ | 17,83 $\pm$ 8,24     |
|                             | Ex  | 3,69 $\pm$ 0,52     |                                  | Ex  | 16,96 $\pm$ 6,64     |
| LDH                         | Sağ | 454,40 $\pm$ 238,57 | FFM ( kg) (Yağsız vücut kitlesi) | Sağ | 43,05 $\pm$ 6,28     |
|                             | Ex  | 723,50 $\pm$ 810,66 |                                  | Ex  | 47,16 $\pm$ 8,34     |
| Lenfosit yüzdesi            | Sağ | 22,59 $\pm$ 9,69    | TBW ( kg) (Toplam vücut sıvısı)  | Sağ | 31,51 $\pm$ 4,59     |
|                             | Ex  | 9,71 $\pm$ 3,78     |                                  | Ex  | 34,53 $\pm$ 6,13     |
| Lenfosit sayısı             | Sağ | 1,84 $\pm$ 0,94     | İdeal kiloya göre kayıp %        | Sağ | -5,71 $\pm$ 16,96    |
|                             | Ex  | 1,21 $\pm$ 0,51     |                                  | Ex  | -4,81 $\pm$ 13,42    |

**Tablo 3.** Üç siklus kemoterapi tedavisini tamamlayan 15 hastanın bazal ve tedavi sonrası laboratuvar ve BEA değerlerinin karşılaştırılması

| <i>Değişken</i>         |         | <b>Mean± SD</b>  |
|-------------------------|---------|------------------|
| <b>IL-6</b>             | Bazal   | 24,53 ± 18,96    |
|                         | Kontrol | 24,10 ± 28,27    |
| <b>IL-6R</b>            | Bazal   | 81,31 ± 22,08    |
|                         | Kontrol | 61,40 ± 24,59    |
| <b>Prealbumin</b>       | Bazal   | 21,15 ± 8,04     |
|                         | Kontrol | 22,23 ± 8,94     |
| <b>CRP</b>              | Bazal   | 35,45 ± 48,97    |
|                         | Kontrol | 23,77 ± 34,33    |
| <b>Albumin</b>          | Bazal   | 4,29 ± 0,56      |
|                         | Kontrol | 4,05 ± 0,35      |
| <b>Lenfosit yüzdesi</b> | Bazal   | 22,59 ± 9,69     |
|                         | Kontrol | 25,75 ± 14,88    |
| <b>Lenfosit sayısı</b>  | Bazal   | 1,84 ± 0,94      |
|                         | Kontrol | 1,37 ± 1,06      |
| <b>Kilo</b>             | Bazal   | 60,87 ± 10,10    |
|                         | Kontrol | 58,50 ± 11,14    |
| <b>BMI</b>              | Bazal   | 24,69 ± 4,28     |
|                         | Kontrol | 23,77 ± 4,52     |
| <b>BMR</b>              | Bazal   | 1270,73 ± 133,88 |
|                         | Kontrol | 1244,00 ± 136,62 |
| <b>Empedans</b>         | Bazal   | 540,73 ± 76,78   |
|                         | Kontrol | 501,47 ± 66,44   |
| <b>Yağ oranı</b>        | Bazal   | 28,35 ± 9,79     |
|                         | Kontrol | 24,82 ± 12,33    |
| <b>Yağ kitlesi</b>      | Bazal   | 17,83 ± 8,24     |
|                         | Kontrol | 15,51 ± 9,16     |
| <b>FFM</b>              | Bazal   | 43,05 ± 6,28     |
|                         | Kontrol | 42,99 ± 5,77     |
| <b>TBW</b>              | Bazal   | 31,51 ± 4,59     |
|                         | Kontrol | 31,48 ± 4,23     |

**Tablo 4. a)** Tedaviyle değişen ve istatistiksel olarak anlamlı olan parametreler (Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi)

| <i>Değişkenler</i> | Tedavi öncesi hastaların<br>Mean± SD | Tedavi sonrası hastaların<br>Mean± SD | Wilcoxon<br>p değerleri |
|--------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| <b>Kilo</b>        | 60,87 ± 10,10                        | 58,50 ± 11,14                         | 0,009                   |
| <b>BMI</b>         | 24,69 ± 4,28                         | 23,77 ± 4,52                          | 0,010                   |
| <b>BMR(kcal)</b>   | 1270,73 ± 133,88                     | 1244,00 ± 136,62                      | 0,011                   |
| <b>Yağ oranı</b>   | 28,35 ± 9,79                         | 24,82 ± 12,33                         | 0,013                   |
| <b>Yağ kitlesi</b> | 17,83 ± 8,24                         | 15,51 ± 9,16                          | 0,005                   |

**Tablo 4. b)** Tedaviye yanıtla ilişkili saptanan ve istatistiksel olarak anlamlı olan parametreler (Mann-Whitney U testi)

| <i>Değişkenler</i>         | Tedaviye cevap veren<br>Hastaların Mean± SD | Tedaviye cevap vermeyen<br>hastaların Mean± SD | Mann-Whitney U<br>p değerleri |
|----------------------------|---|--|-------------------------------|
| <b>Kontrol prealbumin</b>  | 24,85 ± 8,65                                | 15,10 ± 5,58                                   | 0,026                         |
| <b>Kontrol CRP</b>         | 7,71 ± 7,96                                 | 67,95 ± 41,71                                  | 0,004                         |
| <b>Kontrol kilo</b>        | 62,41 ± 9,47                                | 47,75 ± 8,38                                   | 0,037                         |
| <b>Kontrol BMI</b>         | 25,2182 ± 4,12                              | 19,7750 ± 3,10                                 | 0,050                         |
| <b>Kontrol yağ oranı</b>   | 29,1000 ± 9,20                              | 13,05 ± 13,26                                  | 0,037                         |
| <b>Kontrol yağ kitlesi</b> | 18,65 ± 7,71                                | 6,88 ± 7,61                                    | 0,026                         |

**Tablo 5.** Sağkalımla ilişkili saptanan ve istatistiksel olarak anlamlı olan parametreler  
(Mann-Whitney U testi)

| <i>Değişkenler</i>            | <b>Sağ kalan hastalarda</b><br><b>Mean± SD</b> | <b>Ex olan hastalarda</b><br><b>Mean± SD</b> | <b>Mann-Whitney U</b><br><b>p değerleri</b> |
|-------------------------------|--|--|---|
| <i>Bazal IL-6</i>             | 24,53 ± 18,96                                  | 92,43 ± 102,28                               | 0,025                                       |
| <i>Bazal IL-6R</i>            | 81,31 ± 22,08                                  | 108,74 ± 27,28                               | 0,022                                       |
| <i>Bazal Albumin</i>          | 4,29 ± 0,56                                    | 3,69 ± 0,52                                  | 0,018                                       |
| <i>Bazal lenfosit yüzdesi</i> | 22,59 ± 9,69                                   | 9,71 ± 3,78                                  | 0,001                                       |
| <i>Bazal lenfosit sayısı</i>  | 1,84 ± 0,94                                    | 1,21 ± 0,51                                  | 0,045                                       |

Bu hastalarda, çalışma öncesi ve çalışma boyunca yapılan takipleri sırasında enfeksiyon bulgularına rastlanmadı. Hiçbir hastada asit veya plörezi saptanmadı.

Bazal ve kontrol değerlerden istatistiksel olarak anlamlı değişkenler, Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi ile tesbit edildi (Tablo-4a). Tedaviye cevap verenlerle vermeyenler arasında istatistiksel olarak farklı olan parametreler Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi (Tablo-4b). İzlem boyunca sağ kalan hastalarla ölenlerin (ex) bazal değerlerinden istatistiksel olarak farklı olanlar yine Mann-Whitney U testi ile gösterildi (Tablo-5). Birden fazla bağımsız değişkenin sağ kalma veya ex olma değişkeni üzerindeki sağkalım sürecine etkisi Cox Regresyon Analizi ile değerlendirildi. Spearman Sıra Korelasyon Analiziyle de değişkenler arasındaki korelasyon incelendi. P <0.05 olması anlamlı kabul edildi. Tüm istatistikler SPSS 10.0 (Windows) ile yapıldı.

### BULGULAR

Çalışma süresince 35 hasta değerlendirildi. Altı hasta ikinci kontrole gelmedi (kendi isteğiyle). İki hasta tanı sonrası tedaviye başka bir merkezde devam edeceklerinden çalışmadan çıkarıldı. Üç hastaya ortopedik sorunları sebebiyle BEA tetkiki yapılamadığından çalışmaya alınmadı. Toplam 24 (9 erkek, 15 kadın) hasta değerlendirildi. Tablo-2'de sağ kalan ve ölen hastalarda ölçümlerin karşılaştırılması, Tablo-3'de üç siklus kemoterapi tedavisini tamamlayan 15 hastanın bazal ve tedavi sonrası laboratuvar ve BEA değerlerinin karşılaştırılması, Tablo-4a'da tedaviye değişen ve istatistiksel olarak anlamlı olan parametreler, Tablo-4b'de tedaviye yanıtla ilişkili saptanan ve istatistiksel olarak anlamlı olan parametreler, Tablo-5'de sağkalımla ilişkili saptanan ve istatistiksel olarak anlamlı olan parametreler yer almaktadır.

### TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde yaşamları boyunca insanların 1/3'ü kanser tanısı alacakları ve bunların yarısının aktif tedavinin yaşamı uzatmayacağı bir evrede olacağı öngörülmektedir. Birçok yazar ölüme kadar geçen bu süreyi terminal kanser dönemi olarak belirtmektedir (16). Terminal kanser fazı günler ya da aylarca sürebilir. Fakat bu sürenin uzunluğunu yeterince ön göreceğ geçerli kriterler yoktur (17). Bu prognostik belirsizlik sağlık personelinin, hastanın ve ailesinin klinik kararlar vermesini zorlaştırmakta ve gereksiz kaynak tüketimine veya potansiyel olarak yararlı olabilecek bir tedavinin reddine neden olabilmektedir (18). Amerika (19) ve Kanada'da, devletin finanse ettiği hastane bakımı veya Palyatif Bakım Programları'na katılmak için klinisyenlerin hayat beklentisi 6 ay veya daha kısa olan hastaları belirlemesi gerekmektedir.

Prognozun semptomla ilişkisini değerlendiren bir çalışmada başvurudan sonra sağkalımın kısalığını belirleyen parametrelerin erkek cinsiyet, kötü performans durumu, disfaji ve erken doyma olduğu belirtilmiştir (20).

Kanser hastalarında morbidite ve mortalitenin esas kaynağı yetersiz beslenme ve antineoplastik tedavi öncesi beslenme durumu prognoz açısından önemlidir (21).

Kanser hastasında besinlerin barsaktan emiliminde azalma, diyet ve iştah değişiklikleri, hormonlarla indüklenen metabolik değişiklikler ve kanserle ilişkili immün sistem aktivasyonu ile sitokin salınımı sonucu; hastanın iyilik halinde, antineoplastik tedaviye tolerans ve prognozda azalma, tümör hücrelerinin immünojenik yanıtlarında ve enfeksiyona karşı dirençte azalma, postoperatif komplikasyonlara duyarlılık, günlük aktivite yetersizliğinde ve tüm bakım harcamalarında artış olduğu gösterilmiştir (21). Ayrıca beslenme yetersizliği olan hastaların, operasyon stresi karşısında IL-6 cevabı daha fazlayken reseptör düzeyleri çok düşük bulunmuştur. Ciddi hücrel immünite bozukluğu olan

kanserli hastalarda total parenteral beslenme güvenle verilebilir. Böylece pek çok olguda immün yanıtın geliştiği ve antineoplastik tedavinin tamamlanabildiği bildirilmiştir (22).

IL-6, prealbumin ve CRP'nin bazal değerlerini, hem sağ kalanlarda hem ölenlerde, birbirleriyle anlamlı olarak korele saptadık. Tedaviye yanıtla CRP ve prealbumin değerlerinde oluşan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, IL-6'da oluşan fark anlamlı değildi. Tedaviye yanıt veren hastalarımızda anlamlı olarak visseral protein göstergesi olan prealbumin yüksek, enflamasyon belirteci olan CRP düşük bulundu (p değerleri sırasıyla; 0,026 ve 0,004). Daha önce yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır. 50 hastayla yapılan ve PINI'nin değerlendirildiği bir çalışmada, PINI veya bundan bağımsız olarak sadece CRP'nin beslenme durumu göstergesi ve kemoterapiye cevabın takibinde kullanılabilceği belirtilmiştir (23). Daha sonra IL-6'nın da ilave edilmesiyle yeniden düzenlenen aynı çalışmada IL-6 değerlerinin CRP ve PINI ile korele olduğu, beslenme durumu ve prognoz belirlenmesine yönelik yapılacak çalışmalarda kullanılabilceği belirtilmiştir (3). Kolorektal kanserde yapılan çalışmalarda CRP'nin artmasıyla; lokal tümör invazyonunun, anatomik evrenin ve rekürrens artmasının ilişkili olduğu gösterilmiştir (24).

IL-6; IL-1 ve TNF- $\alpha$  ile beraber enflamasyona akut faz protein cevabı oluşumunda merkezi roledir. Ayrıca bunların iskelet kas kaybindan ve ekzojen alınan besinlerin kullanılmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu düşünceye paralel olarak da gelecekte bulunacak olan, sitokin aktivitesini düzenleyen farmakolojik ajanlarla, ekzojen alınan besinlerin verimli kullanılabilir hale getirileceği belirtilmiştir (25).

Çalışmamızda Spearmen Korelasyon analizi ile IL-6R'nin, IL-6'nın korelasyon gösterdiği parametrelerle korele olmadığı gösterildi. IL-6 akut-faz protein cevabı ile ilişkili iken, IL-6R ilişkisi görülmedi. Zaten IL-6R ileri evre kanserde IL-6 sinyalini iletmede temel yol değildir. IL-6R'ya bağlı IL-6, gp130 yoluyla olan sinyal iletiminde kullanışsız olabilir veya in vivo hepatosit bu mekanizmaya dirençli olabilir. Ayrıca, sIL-6R'nın serum seviyesi doku seviyesini tam yansıtmayabilir (26). Yoğun stres karşısında beslenme durumu kötü olan hastalarda, antagonist reaksiyonların azalmasıyla beraber proenflamatuar sitokin ağı belirgin aktive olup IL-6R tüketimini artırabilir (27).

Çalışmamızda IL-6, IL-6R, albumin, lenfosit yüzdesi ve lenfosit sayısı sağkalımla ilişkili bulunurken, IL-6 ve IL-6 reseptörü (enflamatuar sitokin)

ile lenfosit oranı (immün disfonksiyon) mortaliteyi belirleyen parametreler olarak saptandı.

Beslenme durumunu değerlendirmede bilinen parametreler yetersiz kaldığından birçok faktörün katıldığı değerlendirme araçları geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu bağlamda prealbuminin, yarılanma ömrü kısa olan bir protein olmasına karşın, İEKH'da nutrisyonel risk göstergesi olarak kullanılması tartışmalıdır. Albumin kadar olmasa da, enfeksiyon ve enflamasyon varlığından etkilenmektedir. Çalışmamızda tedaviye yanıtla ilişkili olarak CRP düşerken, BMI ve prealbumin arttı (sırasıyla p=0,004, 0,050 ve 0,026). Tedaviye yanıtla birlikte enflamasyon baskılanmış ve kilo artışı olmuştur. Fakat BEA ile alınan kilonun yansıdığı vücut komponentleri değerlendirildiğinde yağ oranı ve yağ kitlesinin anlamlı olarak arttığı görüldü (p değerleri sırasıyla; 0,013 ve 0,005). Yine BEA ile yağsız vücut kitlesinin tedaviye değişmediği görüldü. Bu veriler; kilo artışı ile beraber protein katabolizmasının bir yandan da devam ettiğini göstermektedir. Tedaviye yanıt veren hastalarımızda prealbuminin artması enflamasyonun baskılanmasının bir sonucudur. Bu nedenle prealbuminin tek başına kanser hastalarında nutrisyonel durumun göstergesi olarak kullanılması yanıltıcı olabilir (28).

Kanser hastasında ödeme bağlı su kitlesinin arttığı bilinmektedir. Çalışmamızda ise BEA ölçümlerinde su kitlesinde önemli bir değişiklik olmadığını gördük. Aynı zamanda tedaviye iyi yanıt veren hastalarda yağ kitlesinin belirgin artışı enflamasyonun azalmasıyla ve yağ metabolizmasında oluşan değişiklikler sonunda de novo yağ asit sentezinin artmasına bağlı olarak gerçekleşmektedir.

Sonuçta; bazal parametrelerden IL-6'daki bir birim artış ölüm riskini %2,4 oranında (p=0.005), IL-6R'deki bir birim artış ölüm riskini %7,3 oranında (p=0.007) arttırmaktadır. Lenfosit yüzdesindeki bir birim artış ölüm riskini %33 azaltmaktadır (p=0.016).

Farklı hasta gruplarında yapılan bu çalışma spesifik malignitelerde belli tedavilerin verildiği hasta alt gruplarında tekrarlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Geissbuhler P, Mermillod B, Rapin CH. Elevated serum vitamin B12 levels associated with CRP as a predictive factor of mortality in palliative care cancer patients: a prospective study over five years. *J Pain Symptom Manage*,2000;20:93-103.
2. Bonnefoy M, Ayzac L, Ingenbleek Y, et al. Usefulness of the prognostic inflammatory and

- nutritional index (PINI) in hospitalized elderly patients. *Int J Vitam Nutr Res*, 1998;68:189-195.
3. Declan W, Fade M, Barbara B. Assessment of nutritional status and prognosis in advanced cancer: interleukin-6, C-reactive protein, and the prognostic and inflammatory nutritional index *Support Care Cancer*, 2003;11:60-62.
  4. Sarhill N, Mahmoud F, Walsh D, et al. Evaluation of nutritional status in advanced metastatic cancer. *Support Care Cancer*, 2003;11:652-659.
  5. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*, 2001;357:539-545.
  6. Pelliniemi TT, Irjala K, Mattila K et al. Immunoreactive interleukin-6 and acute phase proteins as prognostic factors in multiple myeloma. Finnish Leukemia Group. *Blood*, 1995;85:765-771.
  7. Legouffe E, Rodriguez C, Picot MC, et al. C-reactive protein serum level is a valuable and simple prognostic marker in non Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 1998;31:351-357.
  8. Huang A, Tsavellas G. Acute phase protein, survival and tumor recurrence in patients with colorectal cancer *Br J Surg*, 2001;88:1128.
  9. Barber MD, Fearon KG, Ross JA. Relationship of serum levels of interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor and tumour necrosis factor receptors to the acute-phase protein response in advanced pancreatic cancer. *Clin Sci (Colch)*, 1999;96:83-87.
  10. Scott HR, McMiiian DC, CrillyA, et al The relationship between weight loss and interleukin 6 in non-small- cell lung cancer. *Br J Cancer*, 1996;73:1560-1562.
  11. Staal-van den Brekel AJ, Dentener MA, Schols AM, et al. Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. *J Clin Oncol*, 1995;13:2600-2605.
  12. Fuhrman MP. The albumin-nutrition connection: separating myth from fact. *Nutrition*, 2002;18:199-200.
  13. Maltoni M, Fabbri L, Nanni O, et al. Serum levels of tumour necrosis factor alpha and other cytokines do not correlate with weight loss and anorexia in cancer patients. *Support Care Cancer*, 1997;5:130-135.
  14. Giovanni M, Antonio M, Clelia M, et al. Serum values of proinflammatory cytokines are inversely correlated with serum leptin levels in patients with advanced stage cancer at different sites *J Mol Med*, 2001;79:406-414.
  15. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, JNCI, 2000; 92: 205-216.
  16. Twycross RG, Lichter I. The Terminal Phase. In: Doyle D, Hanks G, MacDonald N. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. New York:Oxford University Press, 1993: 649-661.
  17. Den Daas N. Estimating length of survival in end-stage cancer: a review of the literature. *J Pain Symptom Manage*, 1995; 10: 548-555.
  18. Vigano A, Bruera E, Jhangri GS, et al. Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. *Arc Int Med*, 2000; 160: 6.
  19. Kinzbrunner BM. Ethical dilemmas in hospice and palliative care. *Support Care Cancer*, 1995;3:28-36.
  20. Walsh D, Donnelly S, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. *Support Care Cancer*, 2000;8:175-179.
  21. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal P. M, Camilo M. E. Nutritional Deterioration in Cancer: The Role of Disease and Diet. *Clin Onc*, 2003; 15: 443-450.
  22. Copeland EM, Daly JM, Ota DM, Dudrick SJ. Nutrition, cancer, and intravenous hyperalimentation. *Cancer*, 1979; 43: 2108-116.
  23. Nelson KA, Walsh D. The Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: A Survey of the Prognostic Inflammatory and Nutritional Index (PINI) in Advanced Disease. *J Pain Symptom Manage*, 2002 Oct;24(4):424-8.
  24. Nozoe T, Matsumate T, Sugimachi K. Preoperative elevation of serum C-reactive protein is related to impaired immunity in patients with colorectal cancer. *Am J Clin Oncol*, 2000; 23:263-266.
  25. Moldawer LL, Edward M. Proinflammatory Cytokines, Nutritional Support, and the Cachexia Syndrome Interactions and Therapeutic Options. 1997 American Cancer Society
  26. Barber MD, Fearon KCH, Ross JA. Relationship of serum levels of interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor and tumour necrosis factor receptors to the acute-phase protein response in advanced pancreatic cancer. *Clin Sci*, 1999;96: 83-87.
  27. Hatada T and Miki C. Nutritional status and postoperative cytokine response in colorectal cancer patients. *Cytokine*, 2000;12:1331-1336.
  28. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2002 Jan-Feb;26(1 Suppl):1SA-138SA.

