

PANKREATİK ADENOKANSERDE SİRKÜLASYONDAKİ PROİNFLAMATUAR SİTOKİN DÜZEYLERİNİN KLİNİK ÖNEMİ

CLINICAL SIGNIFICANCE OF CIRCULATING PROINFLAMMATORY CYTOKINE

LEVELS IN PATIENTS WITH PANCREATIC ADENOCARCINOMA

Senem KARABULUT*, Mehmet KARABULUT**, Çiğdem Usul AFŞAR*, Halil ALIŞ**, Murat Emin GÜVELİ*, Mustafa Gökhan ÜNSAL**, Fatma AYDOĞAN*, Elif BİLGİN*, Faruk TAŞ*

ÖZET

Amaç: Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve interlökin 1 beta (IL-1 β) pankreatik adenokanser (PA) oluşumunda anahtar rol oynamaktadır. Bu çalışmada PA'lı hastalarda bu moleküllerin serum düzeylerinin klinik önemini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza patolojik olarak konfirme edilen PA tanılı 33 hasta ile yaş-cinsiyet olarak eşleştirilmiş 30 sağlıklı kontrol alındı. Serum proinflatuar sitokin düzeyleri, ELISA yöntemiyle değerlendirildi.

Bulgular: Ortanca tanı yaşı 59 (aralık, 32-84) olarak saptandı. Cerrahi girişim uygulanan %27 hastanın; %15'ine pankreatikoduodenektomi operasyonu ve %12'sine palyatif cerrahi uygulandı. Serum proinflatuar sitokin düzeyleri, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (her iki belirteç için; $p < 0,001$). Ayrıca, sarılığı, büyük tümörü, metastatik hastalığı veya karaciğer metastazı olan hastalarda IL-1 β düzeyi yüksek olarak tespit edildi (sırasıyla, $p=0,008$, $p=0,002$, $p=0,008$ ve $p=0,03$). Ancak, PA'lı hastalarda serum proinflatuar sitokin düzeyleri ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuçlar: Serum proinflatuar sitokin düzeylerinin PA'lı hastalarda tanısız değeri bulunmaktadır ancak prognostik önemi saptanamamıştır.

Anahtar kelimeler: Pankreatik adenokarsinom; TNF- α ; IL-1 β ; tanı

ABSTRACT

Objective: Tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin 1 β (IL-1 β) play key roles in pathogenesis of patients with pancreatic adenocarcinoma (PA). The objective of this study was to determine the clinical significance of serum levels of these molecules in PA patients.

Materials and Methods: A total of 33 patients with a pathologically confirmed diagnosis of PA and age- and sex-matched 30 healthy controls were enrolled in this study. Serum proinflammatory cytokine concentrations were determined by the ELISA method.

Results: The median age at diagnosis was 59 years, range 32 to 84 years. Of the patients who had undergone surgical intervention (27%), 15% had had pancreaticoduodenectomy and palliative surgery was performed in the remaining 12%. The baseline serum proinflammatory cytokine levels were significantly higher in patients with PA than in the healthy control group (both for TNF- α and IL-1 β ; $p < 0.001$). Additionally, serum IL-1 β levels of the patients with jaundice, large tumor size, metastasis or liver metastasis were detected to be significantly higher compared with others ($p=0.008$, $p=0.002$, $p=0.008$, and $p=0.03$, respectively). However, serum proinflammatory cytokine levels had no prognostic role for outcome in PA patients.

Conclusions: Serum levels of proinflammatory cytokines were diagnostic markers in PA patients but not prognostic.

Key words: Pancreatic adenocarcinoma; TNF- α ; IL-1 β ; diagnosis

Date received/Dergiye geldiği tarih: 22.10.2015 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 27.11.2015

* İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,

** Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE
(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: drsenemkarabulut@gmail.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 78 • Sayı / Number: 4 • Yıl/Year: 2015

GİRİŞ

Pankreatik adenokanser (PA), fetal seyreden gastrointestinal malignitelerdendir ve insidansı batı toplumlarında artma eğilimindedir. PA ile ilişkili risk faktörleri; erkek cinsiyet, ileri yaş, obezite, kronik pankreatit, ailesel pankreas kanseri öyküsü ve genetik eğilimdir (1). Geniş araştırmalara rağmen bu hastalığın etyopatogenezi ve hastalığın progresyonu ile ilgili bilgilerimiz sınırlıdır.

İmmün sistem hormonları olarak da tanımlanabilecek olan sitokinler, uyaran etkisi ile immün ve nonimmün hücrelerden sentezlenir ve hedef hücre davranışını etkiler. Glikoprotein yapısındaki bu mediatörler arasında immün hücreler arası stimülatör veya inhibitör uyarılar taşıyanlar interlökinler, lökosit kemotaksisini tetikleyenler kemokinler önemli iki grubu oluşturur. Sitokinlerin başlıca etkileri arasında endotel hücresi aktivasyonu ile adezyon molekülü ekspresyonu, lökosit endotel yapışması ve etkileşimi, lökositlerin endoteli geçip enflamasyon bölgesine kemotaksisi, lökosit aktivasyonu, prokoagülan aktivite, sitokin sentezini yeniden aktive etme, endojen mediatör salınımı, ateş, akut faz reaksiyonu, spesifik olmayan konakçı reaksiyonu ile ilişkili koloni stimülan faktör artışı, natürel killer hücre aktivasyonu, T hücre çoğalması, B hücre aktivasyonu, sitotoksik T hücre artışı sayılabilir. Bu arada diğer proinflatuar mediatörler endotelden tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve interlökin 1beta (IL-1 β) etkisi ile salınırlar; vazodilatatör veya vazokonstriktör etki yaparlar. Ayrıca, antiinflatuar sitokinlerin, doğal sitokin inhibitörleri olan IL-1ra ve solubl TNF reseptörlerinin üretimini tetiklerler. Böylece aşırı sitokin yanıtı dengelenir. Anlaşılacağı üzere immün yanıt yararlıdır; ama aşırı olduğunda ölüme yol açabilir (2).

TNF- α , başta makrofaj olmak üzere konakçı immün sistem hücreleri ve tümör hücresi tarafından infeksiyona ve tümör invazyonuna cevap olarak üretilir. Protümör ve antitümör aktivitesi vardır. Ayrıca, kanserle ilişkili kaşeksiden sorumlu proinflatuar bir sitokindir (3). Bir çok çalışmada serum TNF- α düzeylerinin solid tümörlerde bir belirteç olarak kullanılabilceği bildirilmiş ve PA'da yapılmış çalışmalarda benzer şekilde etkin bir belirteç olabileceği ortaya konmuştur (4, 10).

IL-1 β 17 kilo Dalton büyüklüğünde, kronik inflamasyonla ilişkili bir proinflatuar sitokindir (11). IL-1 β nın; Fas, natürel killer-kappaB ve nitrik oksit oluşumunu tetikleyerek, PA'da adhezyon, invazyon ve kemorezistansda etkili olduğu bildirilmiştir (12). Böbrek hücreli karsinomlarda serum IL-1 β düzeylerinin yüksek olduğu ve prognostik öneme sahip olduğu, gastroözofageal kanserlerde kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (13,14). Benzer şekilde kolorektal kanserlerde kötü prognoz, CEA ve CA 19-9 ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (15). PA'da yapılmış çalışmalar da serum IL-1 β düzeylerinin etkin bir belirteç olarak kullanılabilceğini desteklemiştir (16,17).

Çalışmamızda PA'da kullanılacak diagnostik, prediktif ve prognostik bir belirteç olarak spesifik olmayan immunité ve proinflatuar yanıtta sorumlu moleküller arasında önemli fonksiyonları olan TNF- α

ve IL-1 β serum düzeylerinin klinik önemini araştırmayı planladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Şubat 2010 ile Temmuz 2013 tarihleri arasında, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'ne başvuran, histolojik olarak PA tanısı almış ve inflamasyon bulguları olmayan 33 hasta ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 30 sağlıklı kontrol alındı. Çalışma öncesi İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nden Etik Kurulu onayı alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu, kilo kaybı, sarılık, tümör büyüklüğü, tümör lokalizasyonu, metastaz varlığı ve kemoterapi cevabına ait bilgiler hasta dosyalarından kayıt edildi. Tümör lokalizasyonu, cerrahi, endoskopik veya radyolojik olarak belirlendi. Patolojik değerlendirme, cerrahi rezeksiyon ve/veya ince iğne aspirasyon biyopsi materyalinden yapıldı. Metastatik PA'lı hastalarda görüntüleme yöntemi olarak; bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve/veya pozitif emisyon tomografi (PET/CT) kullanıldı. Hastalık evrelemesi, the International Union Against Cancer TNM sınıflandırmasına göre yapıldı.

Metastatik hastalığı olan 23 PA'lı hastanın %87'sine (n=20) kemoterapi, tek ajan ya da kombinasyon şeklinde uygulandı. Tek ajan veya kombinasyon kemoterapisi uygulama kararı, hastanın performans durumuna ve/veya hastalık yaygınlığına göre verildi. Hastaların 5'ine gemsitabin-platin, 1'ine gemsitabin-kapesitabin, 1'ine kapesitabin-oksalipatin kombinasyonu ve 13'üne ise tek ajan gemsitabin tedavisi verildi. Tedavi cevap değerlendirmesi, 2-3 sıklus kemoterapi sonrası RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterleri versiyon 1.1'e göre radyolojik olarak yapıldı. Parsiyel yanıt (PY); hedef lezyonların çaplarının toplamında en az %30'luk azalma, progresif hastalık (PH); hedef lezyonların çaplarının toplamında %20 ve daha fazla artış olması veya yeni lezyon ortaya çıkması, stabil hastalık (SH) ise; ne kısmi yanıt kadar azalan ne de progresif hastalık kadar artma gösteren hastaları tanımlamak için kullanıldı. PY veya SH cevabı alınan hastalar, tedaviye cevaplı olarak kabul edildi. Metastatik PA'lı hastaların takipleri klinik, laboratuvar, BT veya MRG bulguları ile yapıldı. Çalışmalarda klinik değeri olabileceği bildirilen laboratuvar parametreleri, çalışmamızda değerlendirildi. Serum karsinoembryonik antijen (CEA) ve karbonhidrate antijen (CA) 19-9 düzeyleri micro particle enzyme immuno assay (Abbott Diagnostics, Chicago, IL) ile belirlendi. Serum LDH aktivitesi, 37°C'de kinetik metod kullanılarak Targa-3000 otoanalizer (Pointe Scientific Inc., Lincoln Park, MI, U.S.A.) cihazı ile değerlendirildi. Tüm laboratuvar parametreleri kurumumuzdaki normal sınırlara göre belirlendi.

Hasta ve sağlıklı kontrollerden tedavi öncesi; sabah 08.00-10.00 saatleri arasında, antekubital bölgeden 10 ml, 1/9 sitrat kan oranında kan örneği ve 5 ml antikoagülansız kan örnekleri alındı. 10 dakika santrifüj edilerek, plazma veya serum örnekleri ayrıldı. Her

örnekten 0,5ml'lik plazma ve serum örnekleri eppendorf tüplere konularak gerekli test sayısı tamamlanincaya kadar -80°C'de saklandı.

Hastaların serum TNF- α düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Assaypro, MO, USA) ve IL-1 β düzeyleri ELISA (İnvitrogen, USA) yöntemiyle belirlendi. Standartlar, hasta ve kontrol grubuna ait örnekler duplike olarak çalışıldı. Tüm antikor kaplı kuyucuklara serum örnekleri standartlar ve biotin konjugat otomatik pipet yardımıyla uygulandı. Mikrokuyucuklar oda sıcaklığında, 1 saat boyunca inkübasyona bırakıldı. Yıkama solüsyonu ile yıkama yapıp, iyice kurutulduktan sonra Streptavidin-HRP işaretleyicisi eklendi ve antikor-antijen-antikor kompleksinin oluşması için oda sıcaklığında, 30 dakika süresince inkübasyona bırakıldı. Bağlanmayan antikor yıkama işlemi ile uzaklaştırıldıktan sonra kromojen eklenerek, 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Oluşan renk reaksiyonu durdurma solüsyonu ilavesiyle durduruldu. 450 nm'de ELISA okuyucuda (ChroMate 4300 Microplate Reader; Palm City, FL, USA) örneklerin absorbansları ve konsantrasyonları ayrı ayrı okundu. Absorbansları okunan ve değerleri bilinen standartlar yardımıyla çizilen standart eğriden hesaplanan konsantrasyon değerleri otomatik olarak okunan konsantrasyonlarla karşılaştırıldı. TNF- α düzeylerinin birimi ng/ml ve IL-1 β düzeylerinin birimi pg/ml'dir

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan değişkenler için, ortanca ve aralık olarak verildi. Değişkenler, gruplar arasında Mann-Whitney U testi, Student-T testi ve X^2 testi kullanılarak karşılaştırıldı. Genel sağkalım (GS) süresi, tedavi başlangıç tarihinden son kontrol tarihi veya ölüm tarihine kadar geçen süre olarak belirlendi. Sağkalım analizi ve sağkalım ile histopatolojik bulguların karşılaştırılması için, Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Sağkalım farkları log-rank testi ile analiz edildi. P değeri $\leq 0,05$ olduğu durumlar, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Bu çalışmada yer alan hastaların klinikopatolojik ve laboratuvar özellikleri, Tablo-1'de özetlendi. Hastaların ortanca yaşının 59 (aralık, 32-84) olduğu saptandı. Hastaların %61'i erkek, %70'inin performans durumu iyi (0-1) ve %68'inde tümör, pankreas başında lokalizedi. Cerrahi uygulanan 9 (%27) hastanın; 5 (%15)'ine pankreatikoduodenektomi operasyonu, 4 (%12)'üne ise palyatif cerrahi uygulandı. Metastaz bölgesi dağılımının sırasıyla, karaciğer, n=19 (%83); periton, n=5 (%22); batin içi lenfadenopati, n=4 (%17); kemik n=2 (%9), akciğer n=2 (%9), sürrenal n=1 (%4) ve cilt/ciltaltı n=1 (%4) olduğu belirlendi. Metastatik evredeki (n=23, %70) hastaların büyük bir kısmına (n=20, %87) kemoterapi verildi. Tedavi cevap değerlendirmesi, 2-3 sıklus kemoterapi sonrası RECIST kriterleri versiyon 1.1'e göre radyolojik olarak yapıldı. PY veya SH cevabı alınan hastalar, tedaviye cevapl

olarak kabul edildi ve hastaların %45'i kemoterapiye cevaplıydı.

Tablo-1: Hasta ve hastalık özellikleri

Değişkenler	n
Hasta sayısı	33
Yaş, yıl	
Ortanca (aralık)	59 (32-84)
Cinsiyet	
Erkek/kadın	20/13
Performans durumu	
0/1/2/3	4/19/5/5
Kilo kaybı	
Var/yok	26/4
Sarılık	
Var/yok	9/22
Tümör boyutu	
Küçük (<40 mm)/büyük (≥ 40 mm)	14/14
Lokalizasyon	
Baş/korpus-kuyruk	21/10
Kemoterapiye cevap	
Var (PY veya SH)/yok (PH)	9/11
Metastaz	
Var/yok	23/10
Beyaz kan hücresi (WBC)	
Normal (<10.000/mm ³)/yüksek (>10.000/mm ³)	19/11
Hemoglobin (Hb)	
Düşük (<12 g/dl)/normal (>12g/dl)	9/22
Platelet sayısı (PLT)	
Düşük (<150.000/mm ³)/normal (>150.000/mm ³)	5/26
Laktat dehidrogenaz (LDH)	
Normal (<450 IU/ml)/yüksek (>450 IU/ml)	21/8
Albumin	
Düşük (<4 gr/dl)/normal (>4 gr/dl)	10/17
Karsinoembryonik antijen(CEA)	
Normal (<5 ng/ml)/yüksek (>5 ng/ml)	19/10
Karbonhidrate antijen (CA 19-9)	
Normal (<38 U/ml)/yüksek (>38 U/ml)	7/22

PY: parsiyel yanıt, SH: stabil hastalık, PH: progresif hastalık

PA'lı hastaların incelenen bütün serum proinflatuar sitokinlerinin düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu (her iki proinflatuar sitokin için; $p < 0,001$) (Tablo-2). Serum IL-1 β düzeyleriyle sarılık, büyük tümör, metastatik hastalık ve karaciğer metastazı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi; bu grup hastalarda serum markır düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla, $p=0,04$, $p=0,02$, $p=0,01$ ve $p=0,05$) (Tablo-3). Ortanca 26 (aralık, 1-184) haftalık takip süresinin sonunda, tüm hastalar hastalık nedeniyle yaşamını yitirdi. Ortanca GS 42 (%95 Güven Aralığı (GA): 26-58) hafta, 1 yıllık GS oranı ise %24 (%95 GA: 10-39) olarak hesaplandı. İleri yaş,

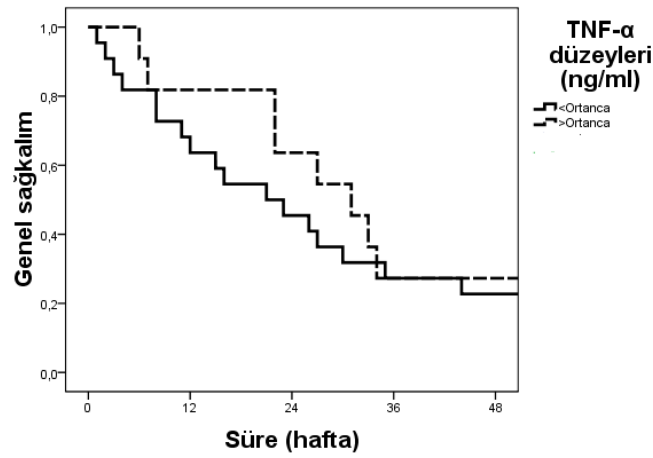
Pankreas adenokarsinomu ve proinflamatuvar sitokinler

performans durumu düşüklüğü, metastatik hastalık ve kemoterapi cevapsızlığının GS süresi üzerine olumsuz etkili faktörler olduğu belirlendi (sırasıyla, $p=0,008$, $p=0,002$, $p=0,008$ ve $p=0,03$) (Tablo-4). Serum TNF- α

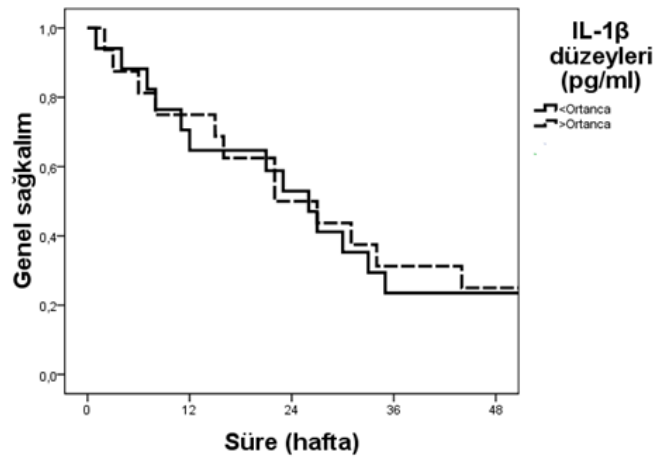
ve IL-1 β düzeylerinin, GS üzerine etkisi olmadığı saptandı (sırasıyla, $p=0,34$ ve $p=0,86$) (Şekil-1,2).

Tablo-2: Serum proinflamatuvar sitokin düzeyleri

Belirteç	Hasta grubu (n=33)		Kontrol grubu (n=30)		P
	Ortanca	Aralık	Ortanca	Aralık	
TNF- α (ng/ml)	0.05	0.03-0.09	0.03	0.00-0.06	<0.001
IL-1 β (pg/ml)	1.86	1.76-2.95	0.20	0.01-17.67	<0.001



Şekil-1: Serum TNF- α düzeylerinin genel sağkalım üzerine etkisi ($p=0,34$)



Şekil-2. Serum IL-1 β düzeylerinin genel sağkalım üzerine etkisi ($p=0,86$)

Tablo-3: Serum sitokin düzeylerinin klinikopatolojik değişkenlere göre değerlendirilmesi

Değişkenler	Markır düzeyleri	
	TNF- α Ortanca (aralık) (ng/ml)	IL-1 β Ortanca (aralık) (pg/ml)
Yaş, yıl (p)	0.63	0.71
Genç (<60)	0.05 (0.04-0.09)	1.86 (1.77-2.95)
Yaşlı (>60)	0.05 (0.03-0.08)	2.00 (1.76-2.40)
Cinsiyet (p)	0.73	0.52
Erkek	0.05 (0.03-0.09)	2.05 (1.76-2.95)
Kadın	0.05 (0.03-0.06)	1.86 (1.76-2.50)
Performans durumu (p)	0.11	0.87
İyi (0-1)	0.04 (0.03-0.09)	1.86 (1.77-2.50)
Kötü (2-3)	0.05 (0.04-0.08)	1.86 (1.76-2.95)
Kilo kaybı (p)	0.43	0.58
Var	0.05 (0.03-0.08)	1.85 (1.76-2.95)
Yok	0.06 (0.04-0.09)	2.10 (1.77-2.50)
Sarılık (p)	0.95	0.04
Var	0.05 (0.03-0.09)	2.30 (1.78-2.95)
Yok	0.05 (0.03-0.08)	1.85 (1.76-2.50)
Lokalizasyon (p)	0.60	0.72
Baş	0.05 (0.03-0.09)	2.00 (1.76-2.95)
Gövde-kuyruk	0.05 (0.04-0.08)	1.86 (1.76-2.50)
Tümör büyüklüğü	0.57	0.02
Küçük	0.05 (0.04-0.07)	2.19 (1.77-2.95)
Büyük	0.05 (0.03-0.08)	2.85 (1.76-2.40)
Metastaz (p)	0.45	0.01
Var	0.05 (0.03-0.08)	2.35 (1.79-2.50)
Yok	0.05 (0.04-0.09)	1.85 (1.76-2.95)
Karaciğer metastazı (p)	0.67	0.05
Var	0.05 (0.03-0.08)	2.19 (1.85-2.95)
Yok	0.05 (0.04-0.07)	1.85 (1.76-2.40)
Hb (p)	0.77	0.86
Düşük	0.05 (0.04-0.08)	1.93 (1.76-2.95)
Normal	0.05 (0.03-0.07)	1.86 (1.76-2.50)
WBC (p)	0.56	0.33
Yüksek	0.05 (0.04-0.08)	1.85 (1.76-2.50)
Normal	0.05 (0.03-0.07)	1.93 (1.78-2.95)
PLT (p)	0.62	0.28
Düşük	0.05 (0.03-0.05)	1.80 (1.78-2.10)
Normal	0.05 (0.03-0.08)	1.86 (1.76-2.95)
Albumin (p)	0.26	0.13
Düşük	0.05 (0.04-0.07)	2.25 (1.76-2.95)
Normal	0.04 (0.03-0.08)	1.85 (1.76-2.40)
LDH (p)	0.94	0.28
Yüksek	0.05 (0.03-0.08)	1.82 (1.76-2.40)
Normal	0.05 (0.03-0.07)	2.00 (1.76-2.95)
CEA (p)	0.23	0.77
Yüksek	0.04 (0.03-0.06)	1.93 (1.78-2.45)
Normal	0.05 (0.03-0.08)	1.86 (1.76-2.95)
CA 19-9 (p)	0.78	0.64
Yüksek	0.05 (0.03-0.08)	1.86 (1.76-2.95)
Normal	0.05 (0.04-0.07)	2.00 (1.78-2.40)
Kemoterapiye cevap (p)	0.60	0.88
Var	0.04 (0.04-0.07)	1.85 (1.77-2.95)
Yok	0.05 (0.03-0.07)	1.86 (1.78-2.40)

Tablo-4: Serum sitokin düzeylerinin genel sağkalım üzerine etkileri

Değişkenler	Ortanca Sağkalım (±SD) (hafta)	1-yıllık Sağkalım (%) (±SD)	P
Yaş, yıl			
Genç (<60)	58.3 (13.1)	38.9 (11.5)	0.008
Yaşlı (>60)	21.8 (6.6)	NR	
Cinsiyet			
Erkek	49.9 (12.6)	30.0 (10.2)	0.21
Kadın	29.0 (7.5)	NR	
Performansdurumu			
İyi (0-1)	53.6 (10.9)	34.8 (9.9)	0.002
Kötü (2-3)	15.6 (3.6)	NR	
Kilo kaybı			
Var	36.7 (6.6)	23.1 (8.3)	0.34
Yok	74.5 (41.5)	NR	
Sarılık			
Var	41.6 (18.8)	22.2 (13.9)	0.46
Yok	41.9 (7.8)	27.3 (9.5)	
Lokalizasyon			
Baş	48.3 (11.8)	28.6 (9.9)	0.54
Gövde-kuyruk	34.4 (10.4)	NR	
Tümörbüyükülüğü			
Küçük	42.1 (9.4)	21.4 (11.0)	0.37
Büyük	36.4 (8.9)	NR	
Metastaz			
Var	26.5 (5.9)	NR	0.008
Yok	76.7 (20.3)	50.0 (15.8)	
Karaciğer metastazı			
Var	30.0 (6.8)	NR	0.02
Yok	9.5 (4.6)	NR	
Hb			
Düşük	41.1 (11.5)	NR	0.66
Normal	32.1 (7.0)	NR	
WBC			
Yüksek	38.2 (12.2)	NR	0.67
Normal	34.5 (7.2)	22.7 (8.9)	
PLT			
Düşük	27.5 (9.0)	NR	0.59
Normal	37.2 (7.1)	23.1 (8.3)	
Albumin			
Düşük	30.9 (8.8)	NR	0.79
Normal	32.8 (8.7)	NR	
LDH			
Yüksek	24.5 (12.2)	NR	0.06
Normal	38.3 (6.8)	23.8 (9.3)	
CEA			
Yüksek	30.1 (9.4)	NR	0.66
Normal	36.8 (7.7)	26.3 (10.1)	
CA 19-9			
Yüksek	32.5 (6.0)	NR	0.63
Normal	40.8 (16.0)	NR	
Kemoterapiye cevap			
Var	48.1 (11.4)	NR	0.03
Yok	23.1 (8.9)	NR	
TNF-α			
<Ortanca	35.1 (7.7)	22.7 (8.9)	0.34
>Ortanca	48.9 (15.7)	NR	
IL-1β			
<Ortanca	37.4 (8.8)	NR	0.86
>Ortanca	42.2 (12.1)	NR	

TARTIŞMA

Kronik inflamasyon PA'nın etyopatogenezinde sorumlu tutulmuştur (18). Bu nedenle proinflamatuvar sitokinlerden olan TNF- α ve IL-1 β 'in serum düzeylerinin klinik önemini araştırmayı amaçladık.

Birçok çalışmada TNF- α 'nın tek nükleotid polimorfizimli yüksek ekspirasyon alleleriyle (-238A, -308A, -1031C) kansere eğilim arasında ilişki gösterilmiştir (19); ancak PA'da yapılan çalışmalarda polimorfizmle hastalık riski arasında ilişki tespit edilmemiştir (20,21). Amerika'da prospektif ve geniş hasta katılımıyla yapılan bir çalışmada TNF- α 'nın içinde bulunduğu inflamatuvar sitokinler değerlendirilmiş; PA gelişiminde sirkülasyondaki TNF- α düzeylerinin risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (22). Bir çalışmada PA'da gemcitabin kemoterapisine TNF- α inhibitörü olan etanercept eklenmiş; güvenli toksisite profili oluşturmuş; fakat sağkalım ve klinik yarar oranları gibi onkolojik sonuçlar açısından etkinlik gösterilememiştir (23). Bir diğer çalışmada lokal ileri PA'da TNF- α 'nın intratümoral enjeksiyonunun T₁₋₃ tümörlü hastalarda güvenli tolerabilite ve sınırlı bir sağkalım avantajı sağladığı bildirilmiştir (24). Anlaşıldığı gibi TNF- α 'nın PA'da risk faktörü olması ve TNF- α inhibitörlerinin klinik açıdan kullanımına ilişkin literatür bilgileri net değildir.

PA'da serum TNF- α düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalara bakılacak olursa bir çalışmada serum tumour necrosis factor receptor 1 (TNF-R1) düzeylerinin pankreasın hem intraduktal müsinöz tümörlerinde hem de adenokanserlerinde kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve serum TNF-R1 düzeyleri ile metastaz varlığı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (p=0,03) (7). Bir diğer çalışmada da serum TNF- α düzeylerinin PA'yı sağlıklı kontrollerden, pankreasın diğer tümörlerinden ve benign hastalıklarından ayırt etmekte etkin bir belirteç olduğu desteklenmiştir (8). Avrupa'da bulunan 23 onkoloji merkezi ve geniş hasta katılımı ile yapılmış (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition [EPIC]) bir kohort çalışmasında serum C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6), solubl TNF-R1 ve solubl TNF-R2 düzeyleri değerlendirilmiştir. Serum sTNF-R1 ve 2 düzeyleri dışında diğer sitokin düzeyleri ile PA riski arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Yüksek sTNF-R1 düzeyleri olan hastalarda PA riskinin yüksek olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca, yüksek serum sTNF-R2 düzeylerinin obez ve diabetli alt gruplarda PA riskini artırdığı bildirilmiştir (9). Küçük hasta grubunun değerlendirildiği bir çalışmada ise, 36 PA hastasında TNF- α ve diğer proinflamatuvar sitokinlerle beraber değerlendirilmiş; serum TNF- α düzeylerinin diagnostik değeri olduğu, CEA ve CA19-9 ile arasında korelasyon olduğu, yüksek düzeylerin kötü sağkalımla ilişkili olduğu bildirilmiştir (10). Literatürde inflamasyon bulguları olmayan PA'da serum TNF- α düzeylerinin bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir ve bizim çalışmamız da bu sonucu desteklemektedir.

Bir çalışmada anti anjiogenetik tedavi alan kanser hastalarında IL-1 β inhibitörlerinin tedaviye eklenmesinin hastalığın tedavisinde etkin olabileceği ortaya konmuştur (16). Japonya'da PA'lı 60 hasta

katılımı ile yapılan serum IL-1 β ve IL-6 düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada, yüksek IL-1 β ve IL-6 düzeylerinin gemsitabin bazlı kemoterapiye direnç, progresyonsuz ve genel sağkalım sürelerinde kısalmayla ilişkili olduğu bildirilmiştir (17). Biz çalışmamızda inflamasyon bulguları olmayan PA hastalarında serum IL-1 β düzeylerinin diagnostik değerinin olduğunu (p<0,001), yüksek düzeylerin sarılık, büyük tümör, metastatik hastalık ve karaciğer metastazı varlığı arasında anlamlı ilişki olduğunu gösterdik (sırasıyla, p=0,008, p=0,002, p=0,008 ve p=0,03); ancak IL-1 β 'ın prognostik değeri saptanmadı. Bu sonuç diğer çalışmalardakine oranla çalışmamızdaki hasta sayımızın az olması ile ilgili olabilir.

Sonuç olarak, biz çalışmamızda inflamasyon bulguları olmayan PA'lı hastalarda serum proinflamatuvar sitokinlerden olan TNF- α ve IL-1 β düzeylerinin diagnostik değeri olduğunu; ancak sağkalımı öngörmekte etkin olmadığını gösterdik. Araştırma sonuçlarımız daha geniş hasta katılımıyla yapılan çalışmalarla desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013;144:1252–61.
2. Chapel H, Haeney M, Misbah S, Snowden N, et al. *Essentials of Clinical Immunology*. Oxford, Blackwell Science Ltd, UK, 4th ed., 1999;p.1-31.
3. Karayiannakis AJ, Syrigos KN, Polychronidis A, Pitiakoudis M, Bounovas A, Simopoulos K. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha and nutritional status in pancreatic cancer patients. *Anticancer Res*. 2001;21(2):1355-8.
4. Erturk K, Tastekin D, Serilmez M, Bilgin E, Bozbey HU, Vatanserver S. Clinical significance of serum interleukin-29, interleukin-32, and tumor necrosis factor alpha levels in patients with gastric cancer. *Tumour Biol*. 2015 doi:10.1007/s13277-015-3829-9.
5. Roselli M, Guadagni F, Martini F, Spila A, Mariotti S, D'Alessandro R, et al. Association between serum carcinoembryonic antigen and endothelial cell adhesion molecules in colorectal cancer. *Oncology*. 2003;65:132–8.
6. Wang YY, Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Lin CK, Hsu PI. Increased serum concentrations of tumor necrosis factor-alpha are associated with disease progression and malnutrition in hepatocellular carcinoma. *J Chin Med Assoc*. 2003;66:593–8.
7. Pezzilli R, Corsi MM, Barassi A, Morselli-Labate AM, Dogliotti G, Casadei R, et al. The role of inflammation in patients with intraductal mucinous neoplasm of the pancreas and in those with pancreatic adenocarcinoma. *Anticancer Res*.2010;30(9):3801-5.
8. Błogowski W, Deskur A, Budkowska M, Salata D, Madej-Michniewicz A, Dąbkowski K, et al. Selected cytokines in patients with pancreatic cancer: a preliminary report. *PLoS One*. 2014;9(5):e97613.

9. Grote VA, Kaaks R, Nieters A, Tjønneland A, Halkjær J, Overvad K, et al. Inflammation marker and risk of pancreatic cancer: a nested case-control study within the EPIC cohort. *Br J Cancer*. 2012;106(11):1866-74.
10. Dima SO, Tanase C, Albulescu R, Herlea V, Chivu-Economescu M, Purnichescu-Purtan R, et al. An exploratory study of inflammatory cytokines as prognostic biomarkers in patients with ductal pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*. 2012;41(7):1001-7.
11. Chen G, Hohmeier HE, Newgard CB. Expression of the Transcription Factor STAT-1a in Insulinoma Cells Protects against Cytotoxic Effects of Multiple Cytokines. *J Biol Chem* 2001;276:766-72.
12. Verma G, Bhatia H, Datta M. Gene expression profiling and pathway analysis identify the integrin signaling pathway to be altered by IL-1 β in human pancreatic cancer cells: role of JNK. *Cancer Lett*. 2012;320(1):86-95.
13. Yoshida N, Ikemoto S, Narita K, Sugimura K, Wada S, Yasumoto R, et al. Interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and interleukin-1beta in patients with renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2002;86:1396-400.
14. Deans DA, Wigmore SJ, Gilmour H, Paterson-Brown S, Ross JA, Fearon KC. Elevated tumour interleukin-1beta is associated with systemic inflammation: a marker of reduced survival in gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2006;95:1568-75.
15. Abdul M, Hoosein N. Relationship of the interleukin-1 system with neuroendocrine and exocrine markers in human colon cancer cell lines. *Cytokine* 2002;18:86-91.
16. Dinarello CA. Why not treat human cancer with interleukin-1 blockade? *Cancer Metastasis Rev* 2010;29:317-29.
17. Mitsunaga S, Ikeda M, Shimizu S, Ohno I, Furuse J, Inagaki M, et al. Serum levels of IL-6 and IL-1 β can predict the efficacy of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2013;108(10):2063-9
18. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA*. 2001;286(8):921-9.
19. Anderson GM, Nakada MT, DeWitte M. Tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis and treatment of cancer. *Curr Opin Pharmacol*. 2004;4:314-20.
20. Duell EJ, Casella DP, Burk RD, Kelsey KT, Holly EA. Inflammation, genetic polymorphisms in proinflammatory genes TNFA, RANTES, and CCR5, and risk of pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2006;15:726-31.
21. Wu GY, Lu Q, Hasenberg T, Niedergethmann M, Post S, Sturm JW, Keese M. Association between EGF, TGF- β 1, TNF- α gene polymorphisms and cancer of the pancreatic head. *Anticancer Res*. 2010;30:5257-61.
22. Bao Y, Giovannucci EL, Kraft P, Qian ZR, Wu C, Ogino S, et al. Inflammatory plasma markers and pancreatic cancer risk: a prospective study of five U.S. cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(5):855-61.
23. Wu C, Fernandez SA, Criswell T, Chidiac TA, Guttridge D, Villalona-Calero M, et al. Disrupting cytokine signaling in pancreatic cancer: a phase I/II study of etanercept in combination with gemcitabine in patients with advanced disease. *Pancreas*. 2013;42(5):813-8.
24. Ahmed WB, Ng J, Wazer DE, Saif MW. New tools and novel approaches in treating locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *JOP*. 2012;13(4):354-7.