

Karaciğer Metastazlı Kolon Kanserli Hastalarda İnterlökin-6 Düzeyleri

Özgür Kemik^{*}, Ahu Sarbay Kemik^{**}, A.Cumhur Dülger^{***}, İsmail Hasırcı^{*}
Ertuğrul Daştan^{*}, M. Kadir Bartın^{*}, Sevim Purisa^{****}, Sefa Tüzün^{*****}

Özet

Amaç: Sitokinler, angiogenezde önemli rol oynarlar. Çalışmamızdaki amacımız kolon kanserli hastalarda interlökin-6 düzeylerini incelemek ve angiogenezdeki önemini vurgulamaktır.

Yöntem: Çalışmamızda, serum interlökin-6 düzeylerini, 89 karaciğer metastazlı kolon kanserli hastada ve 90 metastazı olmayan kolon kanserli hastada enzim immunassay yöntemi ile inceledik.

Bulgular: Karaciğer metastazlı hastalarda interlökin-6 düzeylerini yüksek bulduk.

Sonuçlar: Sonuç olarak, serum interlökin-6 düzeylerinin kolon kanserli hastalarda önemli bir belirteç olabileceği kanısındayız.

Anahtar kelimeler : Kolon kanseri ; Metastaz ; İnterlökin-6.

Sitokinler, inflamatuvar cevapta ve kanserin patogenezinde önemli rol oynarlar. Bu gruba en iyi örneklerden biri de, interlökin-6 (IL-6)'dır.

IL-6, diğer akut faz proteinleri gibi, karaciğerde sentezlenir. IL-6, lipoprotein lipaz aktivitesini, yağ asidlerinin sentezini ve yağ depolanmasını azaltır (1).

IL-6, multi-poietik bir sitokindir. Tümör hücrelerinin büyümesini ve differansiyonunu sağlar (3-7). Aynı zamanda, diğer sitokinlerin ekspresyonuna üretimine katkıda bulunur(4). IL-6 görevini JAK adı verilen reseptörü aracılığı ile yapmaktadır(8,9). Günümüzde yapılan çalışmalarda IL-6'nın bu reseptörünün hipermetilasyonu ile pek çok kanser tipinin gelişiminin durdurulabileceği kanıtlanmıştır (10).

IL-6'nın, deneysel kanserin önemli bir markeri olduğu vurgulanmıştır(2). Bazı kanser hastalarında IL-6 düzeylerinin arttığı belirtilmiştir (3,4). Bununla birlikte, kolon kanserli hastalarda, artmış IL-6 düzeyleri hala tartışılmaktadır (5).

Bütün bunlardan yola çıkarak biz, karaciğer metastazlı kolon kanserli hastalarda IL-6 düzeylerini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metot

Cerrahi müdahale altındaki 89 karaciğer metastazlı kolon kanserli hastanın ve 90 metastazı olmayan kolon kanserli hastanın kanları alınarak, serumlarından ayrıldı ve tüplere nakledildi. Analiz gününe kadar bekletilmek üzere, - 80 °C'a kaldırıldılar.

Hiçbir hastanın kemoterapi ve radyoterapi almadığı belirlendi. Tüm kolon kanserli hastaların tümör evreleri, cerrahiden sonra patolojik rapordan elde edildi.

IL-6 düzeyleri, enzim immunassay yöntemi ile tayin edildi. Kitin sensitifliği, %95'tir. Bu değer tüm örnekler için geçerliydi.

İki hasta grubu arasındaki istatistiksel değerlendirmede Mann-Whitney-U testi uygulandı. p değerlerinin 0.05'ten büyük değerleri anlamlı olarak kabul edilmedi.

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD.

** İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyokimya ABD.

*** Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ABD.

**** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyoistatistik ABD.

*****Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Cerrahi Kliniği

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Özgür Kemik.

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD., Van.

Tlf: 05055566969

Email: ozgurkemik@hotmail.com

Bulgular

Tüm hastaların genel karakteristikleri tablo 1’de verilmiştir. Tüm hastalar yaş ve vücut ağırlık indeksi (BMI) (kg/m²) bakımından incelendiğinde anlamlı farklılık bulunamadı (p>0.005). Hastalarımızın yaş aralığı, 34-76 yaşdır. Metastazlı kolon kanserli hastalarda yaş ortalamasını 56.9 yaş; metastazı olmayan kolon kanserli hastalarda yaş ortlamasını ise, 58.3 olarak bulduk. Ancak bu iki grubumuz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık (p>0.05).

Tüm hastalarımızın cinsiyet dağılımı şöyledir: Metastazı olan kolon kanserli hastalarda 44 kadın, 45 erkek; metastazı olmayan kolon kanserli hastalarda ise, 47 kadın, 43 erkek şeklindedir. Bu iki grubumuzu istatistiksel olarak incelediğimizde ise, önemli farklılık bulamadık (p>0.05).

Tüm hastalarımızın hemoglobin düzeyini incelediğimizde, metastazı olan kolon kanserli hastalar ile metastazı olmayan kolon kanserli hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık (p>0.05).

Tablo 1 : Tüm hastaların genel karakteristikleri (X = mean ± SD)

	Metastazlı kolon kanserli hastalar	Metastazı olmayan hastalar	p
Yaş (y)	56.9 ± 19.8	58.3 ± 18.2	> 0.05
Cinsiyet (K/E)	44/45	47/43	
BMI (kg/m ²)	18.1 ± 2.8	18.6 ± 1.6	> 0.05
Operasyon öncesi			
Komplikasyon varlığı	4	7	
Operasyon sonrası septik komplikasyon varlığı	1	2	
Evre	I-3.8 IIa-10.7 IIb-11.4 III-10.7 IV-41.3	I-4.1 IIa-6.4 IIb-7.9 III-10.2 IV-29.8	
Hemoglobin (g/dl)	12.7 ± 0.2	12.4 ± 0.7	> 0.05

p > 0.05 (Anlamlı değil).

Tüm hastaların IL-6 düzeyleri, tablo 2’de verilmiştir. IL-6 düzeylerini incelediğimizde ise, önemli sonuçlar elde ettik. Karaciğer metastazlı kolon kanserli hastalarda IL-6

düzelelerini, metastazı olmayan hastalara göre anlamlı şekilde yüksek bulduk (p<0.01).

Tablo 2 : Tüm hastaların IL-6 düzeyleri (X = mean ± SD)

	Metastazlı hastalar	Metastazı olmayan hastalar	p
IL-6 (pg/ml)	186.9 ± 8.7	121.7 ± 3.6	< 0.01

p < 0.01 (Anlamlı).

Tartışma

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuca göre, karaciğer metastazlı kolon kanserli hastalarda serum IL-6 düzeyleri, metastazı olmayan hastalara göre yüksek bulunmuştur (p< 0.01). Bizim bulduğumuz bu sonuçlar, Yanagawa ve arkadaşlarının bulduğu sonuçlarla orantılıdır (6).

IL-6, kanserli hastalarda önemli bir faktördür (3,4,7). IL-6 düzeylerinin kanserin patogenezinde rol oynadığı vurgulanmıştır (4).

IL-6'nın kanserli hastalarda artmasının nedeni olarak, nötrofil aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır (5). Bu yüzden, kolon kanserli hastaların mortalitesini etkilemektedir.

IL-6, bağımsız bir prognostik faktördür. Çalışmamız bunu doğrulamaktadır. IL-6, metastazın en önemli hücrel mekanizmasıdır. Bunu hücrel otokrin ve parakrin yolla yapmaktadır. Otokrin yol, IL-6 reseptörü ile tümör hücreleri tarafından IL-6'nın üretiminin aktivasyonudur. Parakrin yol ise, vaskular endotelial growth faktör adı verilen bazı moleküllerin ve adezyon moleküllerinin tümör büyümesinin sekresyonunu stimüle etmesidir (11, 13).

IL-6 pek çok durumda artabilir. Örneğin; kronik inflamasyon, viral ve bakteriyel infeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, iskemi, diabetes mellitus gibi (10, 14). Ancak, bu hastalıklarda kayıt edilen en fazla değer, 86 pg/ml olarak bulunmuştur. Bizim bu çalışmamızda ve diğer araştırmacıların çalışmalarında kayıt edilen değerler, 100-350 pg/ml arasındadır (4, 8, 10-13). Bunun nedeni henüz açıklanmış değildir. Ancak bizim görüşümüz, tümör hücrelerinin büyümesini stimüle etmesi ve diğer sitokinleri ve aynı zamanda growth ve adezyon moleküllerinin salınımını stimüle etmesi olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kolon kanserli hastalarda IL-6 düzeyleri 121 pg/ml olarak bulunmuştur. Oysa ki, karaciğer metastazlı kolon kanserli hastalarda ise, bu düzey artmıştır "186 pg/ml".

Bu sonuçlar, bize IL-6 düzeylerinin kolon kanserli hastalarda ne kadar önemli olduğunu göstermiştir.

The Serum Levels Of Interleukin-6 In Colon Cancer Patients With Liver Metastasis

Abstract

Purpose: Cytokines play an important role in angiogenesis. The aim of this study is to investigate serum Interleukin-6 levels in colon cancer patients and to describe the importance of this parameter.

Methods: In our study, we investigated serum Interleukin-6 levels by enzyme immunoassay in 89 colon cancer patients with liver metastasis and in 90 colon cancer patients without liver metastasis.

Results: We found higher levels of serum Interleukin-6 in patients with liver metastasis.

Conclusion: In conclusion, we suggested that the serum Interleukin-6 levels may be an important marker in colon cancer patients.

Key words : Colon cancer; Metastasis ; Interleukin-6.

Kaynaklar

1. Greenberg AS, Nordan RP, McIntosh J, Caluo JC, Scow PO, Jablons D. IL-6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T3-L1 adipocytes : A possible role for IL-6 in cancer cachexia. Cancer Res 1992; 52:4113-4116.
2. Strassmann G, Fong M, Kenney JS, Jacob CO. Evidence for the involvement of IL-6 in experimental cancer cachexia. J Clin Invest 1992; 89:1681-1684.
3. Oka M, Yamamoto K, Takahashi M, Hakozaiki M, Abe T, et al. Relationship between serum levels of IL-6, various disease parameters and malnutrition in patients with esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Res 1996; 56:2776-2780.
4. Martin F, Santolaria F, Batista N, Milena A, Gonzalez-Reimers E, Brito MJ, et al. Cytokine levels (IL-6 and IFN-gamma), acute phase response and nutritional status as prognostic factors in lung cancer. Cytokine 1999; 11:80-86.

5. Hatada K, Miki C. Nutritional status and postoperative cytokine response in colorectal cancer patients. *Cytokine* 2000; 12:1331-1336.
6. Yanagawa H, Sone S, Takahashi Y, Yano H, Shinohara T, Oguna T. Serum levels of IL-6 in patients with lung cancer. *Br J Cancer* 1995; 71:1095-1098.
7. Dosquet C, Schaetz A, Faucher C, Lepage E, Wautier JL, Richard F, et al. Tumor necrosis factor-alpha, IL-1 β and IL-6 in patients with renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 162-167.
8. Watanabe S, Mu W, Kahn A, Jing N, Li JH, Lan HY, et al. Role of JAK/STAT pathway in IL-6-induced activation of vascular smooth muscle cells. *Am J Nephrol* 2004; 24(4):387-392.
9. Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA. The JAK/STAT signaling pathway. *J Cell Sci* 2004; 117(8):1281-1283.
10. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, et al. Principles of IL-6-type signaling and its regulation. *Biochem J* 2003; 374(1):1-20.
11. Ashizawa T, Okada R, Suzuki Y, et al. clinical significance of IL-6 in the spread of gastric cancer: role of IL-6 as a prognostic factor. *Gastric cancer* 2008; 14:428-434.
12. Chung YC, Chang YF. Serum IL-6 levels reflect the disease status of colorectal cancer. *J surg Oncol* 2003; 83:222-226.
13. Ilhan N, Ilhan Y, Akbulut H, Kucuksu M. C-reactive protein, procalcitonin, IL-6, VEGF and oxidative metabolites in diagnosis of infection and staging in patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2004; 10:1115-1120.
14. Schelle J, Ohnesorge N, Rose-John S. IL-6 trans-signaling in chronic inflammation and cancer. *Scand J Immunol* 2006; 63:321-329.