

Vrijednosti bazalne gastrinemije u bolesnika s tumorima debelog crijeva

**Aleksandar Včev, Dražen Lung,
Andrijana Vegar, Ivan Čandrlić,
Dubravko Božić, Boris Pospihalj,
Branko Dmitrović, Miroslav Plažanin,
Miroslav Volarić, Nikola Mićunović i
Ivica Čandrlić, ml.**

Izvorni znanstveni rad
UDK 616.345-006-07
Prispjelo: 13. veljače 1992.

Klinička bolnica Osijek

U radu je učinjena usporedba glede vrijednosti bazalne gastrinemije u 46 bolesnika s kolorektalnim tumorima u životnoj dobi od 27 do 78 godina s kontrolnom skupinom koju je činilo 25 zdravih osoba prosječne životne dobi 54,9 godina.

Vrijednosti bazalne gastrinemije u svih ispitanih bolesnika u usporedbi s vrijednostima u kontrolnoj skupini su statistički značajno više ($P < 0,05$).

Ključne riječi: bazalna gastrinemija, tumori debelog crijeva

UVOD

Karcinom debelog crijeva pripada najčešćim karcinomima gastrointestinalnog trakta, po učestalosti odmah iza karcinoma želuca. U USA on je drugi najčešći karcinom u muškaraca i treći u žena, a 138 000 novih slučajeva i 60 000 mrtvih je zapaženo u 1985. godini (2,16). Karcinom kolona razvije se u 6% američke populacije i 6 milijuna Amerikanaca koji danas žive umrijet će od ove bolesti (13). Njegova učestalost se i u našoj zemlji povećava. Stopa učestalosti po podacima iz 1974/75. godine bila je 18,7, a u Sloveniji 22,7 (5). Samo rana detekcija i radikalna kirurška terapija pružaju šansu za uspješno liječenje. U uznapredovaloj fazi bolesti dolazi u obzir samo palijativni zahvat. Zbog toga se posljednjih godina pozornost usmjerila na proučavanje endogenih faktora koji bi mogli biti značajni za rast i širenje tumora. Rast normalne sluznice je hormonski ovisan, a vjerojatno isto tako i rast malignoma. Među hormonima gastrinu pripada jedno od središnjih mjesta u tim zbivanjima (4). Gastrin je peptidni hormon kojeg secerniraju G-stanice antruma želuca, a primarna uloga mu je stimulacija sekrecije HCl od strane parijetalnih stanica (19). Poznata je i trofična uloga gastrina na

normalnu sluznicu želuca, crijeva i gušterače (4). Otkriveni su i gastrinski receptori (membranski) u karcinomima želuca i crijeva, čija funkcija nije još dovoljno istražena (11). Pojavljuje se i mogućnost tretmana ovih malignoma uporabom antagonista gastrina koji bi mogli suprimirati njihov rast (7). Objavljene su i kliničke studije u kojima je određivana gastrinemija kod benignih i malignih tumora želuca i crijeva, ali postoje različita zapažanja s obzirom na nivo gastrinemije. Glede toga cilj našeg rada bio je da proučimo nivoe bazalne gastrinemije u bolesnika s benignim i malignim tumorima kolona u odnosu na zdrave osobe kontrolne skupine.

BOLESNICI I METODE RADA

Ispitano je ukupno 46 bolesnika s kolorektalnim tumorima u dobi od 27 do 78 godina. 20 bolesnika s adenokarcinomom, 8 s viloznim adenomom i 18 s adenomatoznim polipima. Kontrolnu skupinu sačinjavalo je 25 zdravih osoba, 13 muškaraca i 12 žena, prosječne životne dobi 54,9 godina. Svi bolesnici i osobe iz kontrolne skupine podvrgnuti su ispitivanjima koja su eliminirala metabolička i gastrointestinalna oboljenja koja bi

TABLICA 1.
Učestalost i lokalizacija pojedinih vrsta kolorektalnih tumora
TABLE 1.
Frequency and localization of various types of colorectal tumours

VRSTA TUMORA	n	LOKALIZACIJA				
		rektum	sigma	descendens	transverzum	cekoascendens
Adenomatozni polipi	18	2	2	8	4	2
Vilozni adenomi	8	2	5	1	0	0
Adenokarcinomi	20	5	6	3	3	3

mogla utjecati na vrijednosti bazalne gastrinemije. U dijagnostici kolorektalnih tumora primjenjivana je totalna kolonoskopija uz histopatološku analizu uzetih biopsija makroskopski viđenih tumora. Indikacije za kolonoskopski pregled bile su rektoragije, dijareja, opstipacija, sideropenična anemija i anamneza o prethodnim polipektomijama. Klasifikacija tumora učinjena je po kriterijima SZO. Učestalost pojedinih vrsta tumora i njihova lokalizacija prikazani su u tablici 1. Svi bolesnici i osobe iz kontrolne skupine bili su bez medikamentozne terapije i ujutro natašte uzimana je krv za određivanje bazalne gastrinemije. Vrijednosti gastrina u serumu određivane su metodom radioimunoeseja (RIA). Korišten je komercijalni »Gastrin radioimmunoassay kit« (GASK-PR) tvrtke CEA SOTIN-CIS, osjetljivosti 10 mU/L.

REZULTATI

TABLICA 2.

Broj bolesnika s kolorektalnim tumorima, omjer muškaraca prema ženama, srednja životna dob i vrijednosti bazalne gastrinemije

TABLE 2.

The number of patients with colorectal tumours, the ratio of men to women, average age of patients and levels of basal blood gastrin

	N	M:Ž	dob (\bar{x})	Bazalna gastrinemija (mU/L)
Kontrolna skupina	25	13:12	54,9	43,9 ± 9,6
Adenokarcinomi	20	12:8	58,8	89,5 ± 39,9
Vilozni adenomi	8	5:3	42,7	98,7 ± 41,5
Adenomatozni polipi	18	12:6	59,7	50,7 ± 11,9
Svi tumori zajedno	46	29:17	53,7	79,6 ± 31,1

Tablica 2. prikazuje broj bolesnika s kolorektalnim tumorima, omjer muškaraca prema ženama, srednju životnu dob i vrijednosti bazalne gastrinemije. Vrijed-

nosti bazalne gastrinemije u svih ispitanih bolesnika u usporedbi s vrijednostima u kontrolnoj skupini bile su statistički značajno više ($P < 0,05$). Bolesnici s adenokarcinomima debelog crijeva imali su statistički značajno više vrijednosti bazalne gastrinemije u odnosu na vrijednosti kontrolne skupine ($P < 0,05$). Bolesnici s adenomatoznim polipima imali su više vrijednosti bazalne gastrinemije u odnosu na kontrolnu skupinu, ali razlika nije bila statistički značajna. Bolesnici s viloznim adenomima debelog crijeva imali su najviše vrijednosti bazalne gastrinemije u odnosu na kontrolnu skupinu ($P < 0,01$). Vrijednosti bazalne gastrinemije u bolesnika s adenokarcinomima i bolesnika s viloznim adenomima statistički značajno su više ($P < 0,05$, $P < 0,01$) od vrijednosti u bolesnika s adenomatoznim polipima. U bolesnika s adenomatoznim polipima bilo je sedam bolesnika s dvostrukim polipima. Vrijednosti bazalne gastrinemije u tih bolesnika nisu se značajnije razlikovale od vrijednosti u bolesnika s jednim adenomatoznim polipom. Svi adenomatozni polipi bili su manji od 2 cm u promjeru, a svi adenokarcinomi su bili veći od 2 cm. Dva od osam bolesnika s viloznim adenomom imali su tumor manji od 2 cm u promjeru, ali vrijednosti bazalne gastrinemije nisu se značajnije razlikovale u odnosu na vrijednosti bazalne gastrinemije u ostalih šest bolesnika. Samo jedan bolesnik s adenokarcinomom imao je metastaze u jetri.

RASPRAVA

Uočeno je da gastrin ima trofičke učinke na kolorektalne neoplazme u štakora (9), da stimulira rast humanih karcinomskih stanica in vitro (21), a da antagonist gastrinskih receptora – Proglumid inhibira rast kolorektalnog karcinoma u miša (1). Ispitan je također i utjecaj gastrina, proglumida i somatostatina na rast humanih adenokarcinomskih stanica (tri vrste) kolona koje su transplantirane miševima. Velika doza pentagastrina stimulirala je signifikantan rast tumora u miša. Proglumid nije dao nikakav značajan učinak, ali je usporavao rast stanica stimuliranih gastrinom. Somatostatin je značajno inhibirao rast dvije vrste stanica

tumora (10). Otkriveni su gastrinski receptori i u humanih kolorektalnih karcinoma (12). Uočene su i značajno više vrijednosti serumskog gastrina u bolesnika s benignim i malignim tumorima kolona i rektuma u odnosu na kontrolnu skupinu (8,17), ali i suprotna zapažanja, tj. da nema značajne razlike u vrijednostima serumskog gastrina u bolesnika s benignim i malignim kolorektalnim tumorima u odnosu na kontrolnu skupinu (18). Dobiven je i značajan trofički odgovor (in vitro) u 55% kolorektalnih i 69% želučanih tumora nakon davanja gastrina. Pri fiziološkim koncentracijama gastrina odgovor je dobiven u 35% kolorektalnih i 55% želučanih tumora (20). Za razliku od gore navedenih rezultata Chirkov je prilikom određivanja gastrinemije kod gastrointestinalnih bolesti uočio niže vrijednosti bazalnog gastrina u serumu bolesnika s karcinomom želuca u odnosu na razinu gastrina u drugih skupina bolesnika i kontrolne skupine (3).

Rezultati našeg istraživanja pokazuju značajno više vrijednosti bazalne gastrinemije u bolesnika s benignim i malignim tumorima debelog crijeva u odnosu na kontrolnu skupinu što se podudara s istraživanjima Smitha i sur. (17), te Kostićeve i sur. (8). O vrijednostima bazalne gastrinemije kod pojedinih vrsta tumora debelog crijeva postoje oprečni rezultati. Smith i Suzuki (17,18) ne nalaze značajne razlike između skupine bolesnika s benignim adenomatoznim polipima i skupine s adenokarcinomima, dok Seitz nalazi značajno više vrijednosti bazalne gastrinemije u skupini s adenokarcinomima debelog crijeva (14,15). Naši rezultati su slični rezultatima Seitz i sur. U istraživanju Kostićeve i sur. (8) statistički značajna razlika vidi se tek u bolesnika s metastatskim širenjem karcinoma. Osobito su zanimljive vrijednosti bazalne gastrinemije u bolesnika s viloznim adenomima debelog crijeva, koji se smatraju prijelaznim oblikom k adenokarcinomu. Vrijednosti bazalne gastrinemije u bolesnika s viloznim adenomima još su više u odnosu na vrijednosti u bolesnika s adenomatoznim polipima ($P < 0,01$). Slične rezultate imaju Kostićeva i sur. (8). Moglo bi se pretpostaviti da se analogno adenomima želuca, za koje je imunohistochemijski dokazana nazočnost endokrinih stanica, i vilozni adenomi debelog crijeva ponašaju po tipu sekretorno aktivnih tumora (6).

Uloga gastrina u razvoju kolorektalnih tumora zahijeva daljnja razjašnjenja. Uopćeno se može reći da je značaj gastrointestinalnih hormona na rast tumora u ljudi i dalje nedovoljno poznat. Ako se razjasni utjecaj hormona na rast tumora u ljudi to bi značilo puno u terapijskom i prognostičkom smislu kao u bolesnika s karcinomom prostate, bolesnika s karcinomom dojke i dr.

LITERATURA

1. Beanchamp R.D., Toensend C.M., Singh P., Glass E.J. Proglumide, a gastrin receptor antagonist, inhibits growth of colon cancer and enhances survival in mice. *Ann Surg* 1985, 202:303-9.
2. Bresalier R.S., Kim Y.S.: Diet and colon cancer. *N Engl J Med* 1985; 313:1413.
3. Chirkov Ju.V.: Serum gastrin levels in various diseases of the digestive organs. *Sov Med* 1989, 9:119-20.
4. Gardner J.D.: Receptors for gastrointestinal hormones. *Gastroenterology* 1978; 76:202-14.
5. Hadžić N.: Karcinom debelog crijeva. U: Hadžić N., Radonić M., Vrhovac B., Vucelić B.: Priručnik interne medicine: dijagnostika i terapija; treće izdanje. Zagreb, JUMENA, 1989:576-9.
6. Ito H., Hata J., Yokozaki H., Nakatani H. et al. Tubular adenoma of the human stomach. *Cancer* 1986, 58:2264-72.
7. Johnson L.R., Guthrie P.D.: Proglumide inhibition of trophic action of pentagastrin. *Ann J Physiol* 1984; 246:62-6.
8. Kostić N., Božanić M., Lavelić S.: Odnos gastrina u serumu i pojedinih vrsta kolorektalnih tumora. *Gastroenterohepatol Arh* 1990, 9 (No 4), 191-3.
9. McGregor, Jones R.D., Karlin D.A., Romsdahl M.M. Trophic effects of gastrin on colorectal neoplasms in the rat. *Ann Surg* 1982; 2:219-23.
10. Palmer Smith J. and Solomon T.E.: Gastroinestinale Hormone und Karzinome des Magen-Darm-Traktes. *Z Gastroenterol* 1989; 27:233.
11. Rae-Venter B., Towsend C.M., Thompson J.C., Simon P.M.: Gastrin receptors in cultured human cells derived from carcinoma of the colon, stomach and pancreas. *Endocrinology* 1981, 180:A153.
12. Rae-Venter B., Towsend C.M., Thompson J.C.: Gastrin receptors in human colon carcinoma. *Gastroenterology* 1981, 80:A1256.
13. Seidman H., Mushinski M., Gelb S. et al.: Probabilities of eventually developing or dying of cancer – United States, 1985., *CA* 1985; 35:36.
14. Seitz J.F., Giovannini M., Gauthier A.: Elevated gastrin levels in patients with colorectal cancer. *J Clin Gastroenterol* 1989, 11:362-3.
15. Seitz J.F., Giovannini M., Delpero J.R., Gauthier A.P.: Gastrin levels and colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1989, 32:449-50.
16. Silveberg E.: Cancer statistics 1985. *CA* 1985, 35:19.
17. Smith J.P., Wood J.G., Solomon T.E.: Elevated gastrin levels in patients with colorectal cancer and adenomatous polyps. *Gastroenterology* 1987, 92:1646-51.
18. Suzuki K., Matsumoto K., Terashima H.: Serum levels of gastrin in patients with colorectal neoplasma. *Dis Colon Rectum* 1988, 31:716-7.
19. Thompson J.C., Marx M.: Gastrointestinal Hormones. *Current Prob Surg* 1984; 21:1-80.
20. Watson S.A., Durrant L.G., Crosbie J.D., Morris D.L.: The in vitro growth response of primary human colorectal and gastric cancer cells to gastrin. *Int J Cancer* 1989; 43:692-6.
21. Winsett O., Towsend C.M., Glass E.J., Thompson J.C.: Gastrin stimulates growth of colon cancer. *Surgery* 1986; 3:302-6.

Abstract

LEVELS OF BASAL BLOOD GASTRIN IN PATIENTS WITH TUMOURS OF COLON

**Aleksandar Včev, Dražen Lung,
Andrijana Vegar, Ivan Čandrlić,
Dubravko Božić, Boris Pospihalj,
Branko Dmitrović, Miroslav Plažanin,
Miroslav Volarić, Nikola Mićunović i
Ivica Čandrlić, ml.**

Clinical Hospital Osijek

A comparison between values of basal blood gastrin in 46 patients with colorectal tumours aged between 27 and 78 years and those of a control group consisting of 25 healthy age- and sex-matched subjects has been made.

The values of basal blood gastrin in all examined patients were significantly higher than those observed in the control group. ($p < 0,05$)

Key words: basal gastrinaemia, tumours of the large intestine

Received: 13th February, 1992