



C. Casella, F. Palmieri, M.G. Fontana, G. Ruggeri\*,  
A. Albertini\*, B. Salerni

\*Università degli Studi di Brescia, Cattedra di Chirurgia generale, Cattedra (Dir. Prof. B. Salerni) \*Cattedra di Chimica Applicata alle Scienze Biomediche III Servizio di Analisi Chimico-Clinica. (Dir. Prof. A. Albertini).

## Introduzione

La dimostrazione di un'ormono-dipendenza per i tumori colo-rettali è stato l'oggetto di studio di numerosi lavori scientifici negli ultimi anni (3, 8, 11, 14, 16, 20, 23, 24, 25, 29, 30, 31, 32, 38, 39).

Particolare interesse ha suscitato la gastrina (5) per la sua azione trofica sulle cellule epiteliali del tratto gastro-enterico (6, 9, 12, 37), che si svolge per mezzo di recettori specifici della membrana cellulare (7, 26).

È stato ipotizzato che tale ormone possa avere un'azione favorente lo sviluppo e la crescita di adenocarcinomi colo-rettali sia "in vitro" che "in vivo" (8, 11, 14, 24, 27, 28, 30, 31, 34, 38).

La validità di questa affermazione comporterebbe conseguenze di notevole importanza terapeutica, data la disponibilità di specifici antagonisti recettoriali della gastrina (2, 10, 35, 36).

A tutt'oggi, peraltro, il ruolo dell'ormone nella patogenesi del cancro colo-rettale rimane controverso (3, 16, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 25, 29, 32, 33, 39, 40).

La gastrina potrebbe rappresentare sia un fattore di rischio (19, 29) sia un agente trofico (3, 20, 22, 34) nella cancerogenesi colo-rettale.

È stata inoltre sottolineata la possibile produzione dell'ormone da parte del tumore colo-rettale (21).

Al contrario, in altre Esperienze (16, 18, 25, 32, 40), non si è riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa dei livelli sierici di gastrina tra pazienti con adenocarcinomi colo-rettali e soggetti di controllo (16, 18, 25, 32, 40), né tantomeno alcuna variazione dei valori ematici dell'ormone dopo resezione chirurgica (18, 40). L'obiettivo del nostro Studio è di verificare la possibile relazione tra gastrinemia e tumori colo-rettali e di valu-

## Abstract

### GASTRIN AND COLO - RECTAL CANCER

*The aim of present study was to assess preoperative/postoperative serum gastrin level variations and their prognostic value in patients with colo-rectal cancer. Levels have been evaluated in 66 subjects undergoing colo-rectal cancer surgery, with curative intent, from may 1990 to february 1994.*

*Preoperative gastrin analysis was performed on peripheral blood samples in starred patient just prior surgery.*

*Postoperative gastrin assessment was performed 7 day after surgery in starred patients as well. Follow-up ranged from 5 to 8 years. No association between preoperative gastrin levels and tumor site, stage or grading was observed.*

*No significant variation of preoperative gastrin levels ( $p>0.05$ ) was ascertained postoperatively neither in the whole patient series nor after correction for tumor stage. Postoperative levels were therefore not affected by surgical removal of cancer.*

*Neither preoperative nor postoperative serum gastrin levels influenced significantly the 5 - year survival.*

*In our exeperience, with the limitation of a small series assessment, serum gastrin levels do not seem to have any prognostic value in colo - rectal cancer.*

**Key words:** Gastrin, colo - rectal neoplasm.

tare il significato prognostico dei livelli sierici dell'ormone nell'ambito della casistica da noi osservata nel periodo compreso tra il maggio 1990 e il febbraio 1994, presso la I Divisione di Chirurgia Generale (Cattedra di Chirurgia Generale - Direttore: Prof. B. Salerni).

## Casistica e Metodi

Abbiamo analizzato i dati relativi a 66 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico potenzialmente curativo in quanto affetti da carcinoma colo-rettale, nel periodo compreso tra il maggio 1990 ed il febbraio 1994.

Si è compiuto una selezione all'interno della nostra casistica di chirurgia oncologica colo-rettale escludendo: - pazienti affetti da neoplasie maligne di tipo non adenocarcinomatoso;

- pazienti affetti da neoplasie già metastatizzate (stadio D di Dukes);
- pazienti sottoposti ad intervento chirurgico palliativo;
- pazienti in precedenza sottoposti ad intervento chirurgico di vagotomia o di resezione gastrica (ad esempio duodenogastroresezione, gastrectomia subtotala, gastrectomia totale);

- pazienti con anamnesi positiva per ulcera peptica;
- pazienti affetti da sindrome di Zollinger - Ellison;
- pazienti con insufficienza renale;
- pazienti affetti da feocromocitoma;

Tra i criteri di esclusione abbiamo inoltre considerato i pazienti in terapia cronica oppure perioperatoria con anti-secretori gastrici (H2-antagonisti, inibitori della pompa protonica) e/o con antiacidi.

Della popolazione in studio abbiamo considerato il sesso, l'età, la sede della neoplasia, il tipo di intervento chirurgico eseguito, l'istologia e lo stadio dei tumori suddivisi secondo la classificazione di Dukes (4).

Sono stati registrati i dosaggi sierici preoperatori della gastrina eseguiti, a paziente digiuno, su sangue periferico la mattina stessa dell'intervento chirurgico.

Abbiamo proceduto alla valutazione della gastrinemia ottenuta in settimana giornata post-operatoria, sempre a paziente digiuno.

I dosaggi della gastrina sono stati eseguiti "in cieco" presso il III Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche, Tossicologia ed Endocrinologia, Spedali Civili di Brescia (Cattedra di Chimica - Direttore: Prof. A. Albertini).

La gastrina è stata dosata con metodo radioimmunometrico CA - 1570 della ditta Diasorin (Stillwater, Minnesota, 55082 - 0285, USA), utilizzando un range di normalità variabile da non dosabile (n.d.) a 108 pg/ml. Abbiamo ricercato una correlazione statistica fra i dosaggi pre- e post-operatori della gastrina, la sede e lo stadio delle neoplasie osservate, e la sopravvivenza globale a distanza.

I test statistici utilizzati nello studio sono stati il test t di Student e il chi quadrato.

## Risultati

La casistica in esame risulta costituita da 66 pazienti, di cui 42 maschi (63.6%) e 24 femmine (36.4%), con sex-ratio M/F pari a 1.75. L'età media è risultata di 72.4 anni, con un minimo di 47 ed un massimo di 92 anni. La composizione della casistica per quanto riguarda la sede dei tumori maligni è risultata la seguente: 11 neoplasie erano localizzate al colon ascendente (16.7%), 4 al colon trasverso (6.1%), 8 al colon discendente (12.1%), 28 al sigma (42.4%) e 15 al retto (22.7%).

Abbiamo eseguito in 11 casi un'emicolecotomia destra (16.7%), in 4 casi una resezione segmentaria del colon trasverso (6.1%), in 10 un'emicolecotomia sinistra (15.1%), in 17 una resezione di sigma (25.8%), in 11

una resezione anteriore (16.7%) e in 13 una amputazione del retto per via addomino-perinale sec. Miles (19.6%).

Le neoplasie stadiate secondo la classificazione di Dukes (37) sono risultate così distribuite: 11 in stadio A (16.7%), 32 in stadio B (48.5%) e 23 in stadio C (34.8%).

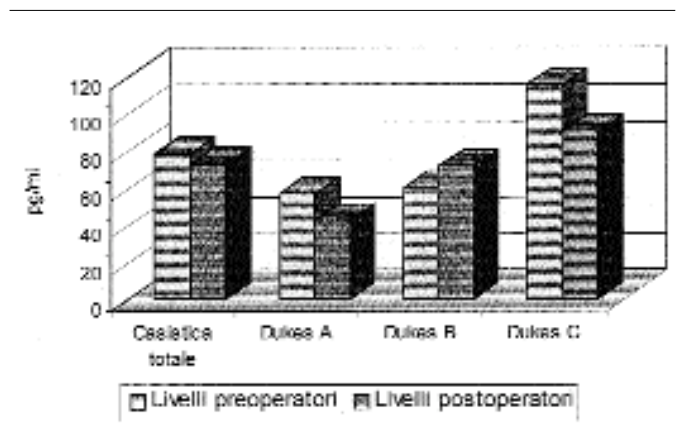
In base al grading istopatologico 5 tumori erano ben differenziati (G1) (7.6 %), 53 mediamente differenziati (G2) (88.0%) e 8 scarsamente differenziati (G3) (12.1%). Non si è registrata alcuna differenza significativa tra i livelli ematici di gastrina pre- e postoperatoria in funzione del sesso e dell'età.

Il valore medio preoperatorio della gastrina è risultato di 57.2 pg/ml (range 27 - 160 pg/ml) nello stadio A, di 60.2 pg/ml (range 23 - 207 pg/ml) nello stadio B, di 115.4 pg/ml (range 21 - 824 pg/ml) nello stadio C e di 78.9 nella casistica totale, Tab. I.

I livelli ematici preoperatori di gastrina correlati con il grado di differenziazione cellulare della neoplasia sono riportati in Tab. II.

Nel postoperatorio (settimana giornata postoperatoria) la gastrinemia è stata di 42.7 pg/ml (range 31 - 69 pg/ml) nello stadio A, di 71.5 pg/ml (range 20 - 168 pg/ml) nello stadio B, di 90.2 pg/ml (range 27 - 532 pg/ml) in stadio C e di 73.3 pg/ml nella casistica totale Tab. I.

Tab. I - LIVELLI SIERICI PRE- E POST- OPERATORI DI GASTRINA IN RELAZIONE ALLO STADIO DELLE NEOPLASIE OSSERVATE.



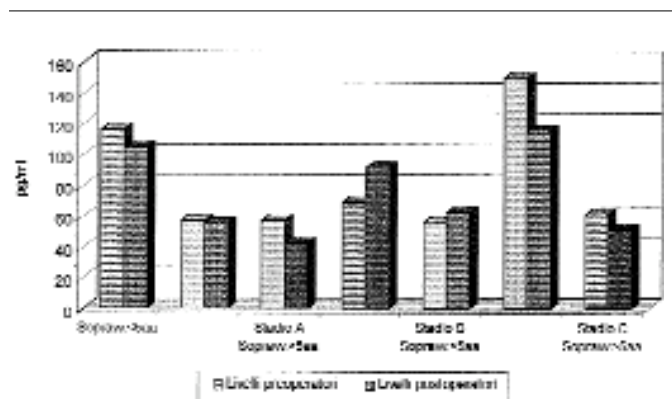
Tab. II - LIVELLI SIERICI PREOPERATORI DI GASTRINA IN RELAZIONE AL GRADO DI DIFFERENZIAZIONE CELLULARE DELLE NEOPLASIE OSSERVATE.

Grado di differenziazione	Livelli sierici preoperatori di gastrina (pg/ml)	
	Valore medio	Range
Ben differenziati (G1)	41,6	32-54
Mediamente differenziati (G2)	88,0	26-824
Scarsamente differenziati (G3)	42,1	21-83

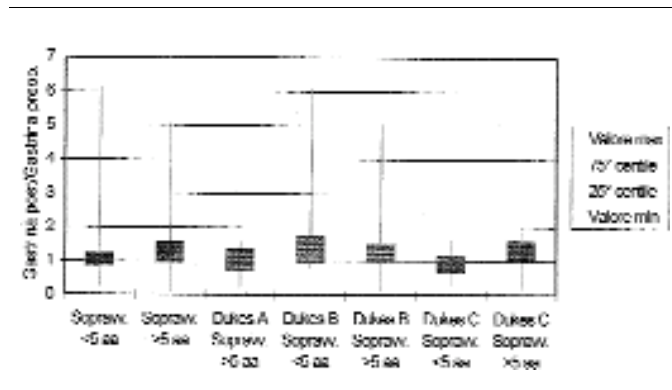
Tab. III - LIVELLI SIERICI PREOPERATORI DI GASTRINA IN RELAZIONE ALLA SEDE DELLE NEOPLASIE OSSERVATE.

Sede della neoplasia	Livelli sierici pre-operatori di gastrina (pg/ml) Valore Medio	Range
Colon ascendente	60,1	21-217
Colon trasverso	85,5	35-163
Colon discendente	64,8	30-207
Sigma	103,4	26-824
Retto	51,2	27-92

Tab. IV - CORRELAZIONE TRA I LIVELLI SIERICI PRE- E POST-OPERATORI DELLA GASTRINA E LA SOPRAVVIVENZA A DISTANZA, SIA GLOBALE SIA IN FUNZIONE DELLO STADIO DELLE NEOPLASIE.



Tab. V - CORRELAZIONE TRA IL RAPPORTO DELLA GASTRINEMIA POST-/PRE-OPERATORIA E LA SOPRAVVIVENZA A DISTANZA, SIA GLOBALE CHE IN FUNZIONE DELLO STADIO DELLA NEOPLASIA, CALCOLATA IN QUARTILI.



In Tab. III sono riportati i valori preoperatori della gastrina correlati con la sede delle neoplasie. La correlazione tra i livelli sierici pre- e postoperatori della gastrina e la sopravvivenza a distanza (il follow-up è variato da 5 a 8 anni), sia globale sia in funzione dello stadio dei tumori, è rappresentato nelle Tab. IV e V.

**Discussione e Conclusioni**

Numerose Ricerche hanno dimostrato che la gastrina svolge un'azione trofica sulla mucosa colo-rettale normale (6, 9, 12, 37).

Tali esperienze hanno rappresentato il punto di partenza di Studi volti ad evidenziare l'azione favorente della gastrina sulla crescita "in vitro" e "in vivo" di cellule di adenocarcinoma del colon-retto (8, 11, 14, 24, 27, 28, 30, 31, 34, 38).

È stato valutato con particolare attenzione il possibile significato clinico, e prognostico, della gastrinemia nei pazienti con carcinoma colo-rettale (3, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 29, 31, 32, 33, 34, 39, 40).

Una gastrinemia significativamente aumentata è stata riscontrata in pazienti con tumore maligno colo-rettale rispetto sia a soggetti di controllo sia a pazienti con polipi adenomatosi colici (1, 20, 21).

Negli stessi Studi (1, 20, 21) i portatori di adenomi colici hanno presentato livelli ematici dell'ormone significativamente più elevati se paragonati ai soggetti di controllo.

Per contro altre Esperienze (16, 18, 25, 32, 40) hanno registrato nei pazienti affetti da carcinoma colo-rettale una gastrinemia simile a quella riscontrata nei controlli. Thorburn (29) afferma che l'ipergastrinemia si correla ad un aumentato rischio di cancro colo-rettale.

L'associazione ipergastrinemia-cancro appare più marcata per i tumori del retto rispetto a quelli colici (13).

L'ipergastrinemia endogena, secondaria a gastrite cronica autoimmune o a sindrome di Zollinger-Ellison, produce alterazioni proliferative della mucosa rettale paragonabili a quelle osservate in condizioni ad alto rischio di cancro rettale (rettocolite ulcerosa, adenomi) (19).

Altri Autori (24, 17) non hanno evidenziato un possibile nesso causale tra ipergastrinemia ed insorgenza di adenocarcinoma colo-rettale, sia negli animali che nell'uomo.

La dimostrazione della diminuzione della gastrinemia dopo trattamento curativo (chirurgico od endoscopico) delle neoplasie colo-rettali sembra deporre per una secrezione autocrina di gastrina (21).

Al contrario, la registrazione di uguali livelli ematici dell'ormone nelle vene mesenteriche ed in quelle periferiche al momento dell'intervento escluderebbe un'origine tumorale della gastrina (16).

Yapp (40) sottolinea come non vi sia una produzione autocrina di gastrina da parte delle cellule neoplastiche in quantità tale da poter essere dosata nel sangue periferico.

Niv (16) ha trovato livelli di gastrinemia inferiori in campioni di mucosa colica neoplastica rispetto a quelli misurati su mucosa colica normale.

L'espressione genica della gastrina è aumentata nella mucosa colica neoplastica, ma la maggior parte dei tumori colo-rettali produce peptidi biologicamente inattivi derivati dalla progastrina piuttosto che l'ormone biologi-

camente attivo, in quanto le cellule neoplastiche difettano del corredo enzimatico necessario per le modificazioni post-traduzionali (15, 33).

Nemeth (15) suggerisce che solo una piccola percentuale di neoplasie sarebbe in grado di produrre elevate quantità di gastrina biologicamente attiva.

È stata documentata un'ipergastrinemia preoperatoria in pazienti con tumori colo-rettali soprattutto post-prandiale (39).

Wong (39) ipotizza che elevati livelli sierici della gastrina non siano prodotti dal tumore ma che questo produca fattori che stimolano la sintesi e la secrezione dell'ormone da parte della mucosa gastrica.

Nella nostra casistica non è stata valutata l'incidenza di infezione da *Helicobacter Pylori* per il fatto che in pazienti con carcinoma colo-rettale i livelli ematici dell'ormone non risultano correlati con tale infezione (3). Nella nostra esperienza, in accordo con la Letteratura (15, 20, 32), non appare alcuna correlazione statisticamente significativa tra i livelli sierici preoperatori della gastrina e la sede, lo stadio ed il grado di differenziazione cellulare delle neoplasie ( $p > 0.05$ ). Tab. I, Tab. II, Tab. III.

In alcuni Studi (21) è stata dimostrata una significativa diminuzione della gastrinemia dopo intervento curativo (chirurgico o endoscopico) per adenocarcinoma colo-rettale.

Altri Autori (16, 40) non hanno registrato alcuna variazione dei livelli ematici post-operatori della gastrina dopo resezione chirurgica.

Non abbiamo osservato alcuna modificazione statisticamente significativa della gastrinemia postoperatoria ( $p > 0.05$ ) nei pazienti della nostra casistica globalmente considerati. Tab. I.

L'analisi statistica dei livelli sierici postoperatori di gastrina in funzione dello stadio delle neoplasie è risultata non significativa ( $p > 0.05$ ). Tab. I.

A tale risultato sono pervenuti anche altri Autori (19, 21).

In 1 (9.1%) paziente in stadio A, in 2 (6.3%) in stadio B e in 2 (8.3%) in stadio C abbiamo riscontrato una diminuzione della gastrinemia postoperatoria al di sotto del valore di normalità (108 pg/ml). Di questi solo uno dei due pazienti in stadio C è deceduto per malattia neoplastica entro 5 anni dall'intervento.

In un sottogruppo di pazienti in stadio B di Dukes (5/32 pazienti, 15.6%) la concentrazione ematica postoperatoria dell'ormone era aumentata in maniera significativa ( $p < 0.001$ ) rispetto al dato preoperatorio. Due pazienti tra questi sono deceduti per malattia tumorale entro 5 anni dall'intervento.

Nei pazienti con neoplasia in stadio C di Dukes sopravvissuti oltre i 5 anni abbiamo registrato un'aumento della gastrinemia postoperatoria nel 66.7% dei casi (6/9 pazienti).

L'esiguità del numero dei casi non consente considerazioni definitive.

Nell'ambito della nostra casistica la sopravvivenza a 5 anni non si è in alcun modo correlata con i livelli ematici di gastrina pre- e postoperatori. Tab. IV.

A tale conclusione si giunge anche considerando il rapporto tra gastrinemia postoperatoria/gastrinemia preoperatoria. Tab. V.

I valori sierici postoperatori dell'ormone non appaiono in alcun modo influenzati dalla resezione chirurgica della neoplasia: la gastrinemia, infatti, risulta indifferentemente aumentata, diminuita, o invariata dopo l'intervento chirurgico. Riteniamo pertanto, in accordo con Yapp (40), che la maggior parte dei tumori colo-rettali non produca gastrina in quantità tali da poter essere dosata nel sangue periferico.

Alla luce della nostra esperienza, seppure numericamente limitata, la gastrinemia non riveste alcun significato prognostico nell'ambito delle neoplasie colo-rettali.

## Riassunto

Gli Autori hanno verificato la possibile relazione tra gastrinemia e tumori colo-rettali e valutato il significato prognostico dei livelli sierici dell'ormone analizzando i dati relativi a 66 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico potenzialmente curativo per carcinoma colo-rettale nel periodo compreso tra il maggio 1990 ed il febbraio 1994. I dosaggi sierici preoperatori della gastrina sono stati eseguiti, a paziente digiuno, su sangue periferico la mattina stessa dell'intervento chirurgico. La gastrinemia postoperatoria è stata ottenuta in settima giornata postoperatoria, sempre a paziente digiuno. Il follow-up è variato da 5 ad 8 anni. Non si è registrata alcuna correlazione statisticamente significativa tra i livelli sierici preoperatori della gastrina e la sede, lo stadio e il grado di differenziazione cellulare delle neoplasie. Non si è osservata alcuna modificazione significativa della gastrinemia postoperatoria ( $p > 0.05$ ) sia nella casistica globalmente considerata sia in funzione dello stadio dei tumori. La sopravvivenza a 5 anni non si è in alcun modo correlata con i livelli sierici pre- e postoperatori della gastrina. La gastrinemia postoperatoria non appare in alcun modo influenzata dalla resezione chirurgica della neoplasia. Alla luce dell'esperienza riportata, seppure numericamente limitata, la gastrinemia non riveste alcun significato prognostico nell'ambito delle neoplasie colo-rettali.

Parole chiave: gastrina, adenocarcinoma colo-rettale.

## Bibliografia

- 1) Anastasios A., Mihas, Maliakkal R., Mehahen S., Achord J.L.: *Serum gastrin levels in patients with colorectal cancer and adenomatous polyps: a prospective study*. Res Comm Mol Pathol Pharmacol, 90(2): 301-304, 1995.
- 2) Beachamp F.D., Townsend C.M., Singh P., Glass E. J., Thompson J.C.: *Proglumide, a gastrin receptor antagonist inhibits*

- growth for colon cancer and enhances survival in mice. *Ann Surg*, 202, 303, 1985.
- 3) Ciccotosto G.D., McLeish A., Hardy K.J., Shulkes A.: *Expression, processing, and secretion of gastrin in patients with colorectal carcinoma*. *Gastroenterology*, 109, 1142-1153, 1995.
- 4) Dukes C.E.: *The classification of cancer of the rectum*. *J Pathol Bacteriol*, 50, 527, 1940.
- 5) Edkins J.S.: *On the chemical mechanism of gastric secretion*. *Proc R Soc Lond (Biol)* 76:376, 1905.
- 6) Enochs M.R., Johnson L. R.: *Changes in protein and nucleic acid synthesis in rat gastric mucosa after pentagastrin*. *Am J Physiol* 223, E223-E228, 1977.
- 7) Gardner J.D.: *Receptors for gastrointestinal hormones*. *Gastroenterology*, 76:202, 1978.
- 8) Johnson L.R., Guthrie P.D.: *Mucosal DNA synthesis: a short term index of the trophic action of gastrin*. *Gastroenterology*, 67:423, 1974.
- 9) Johnson L.R.: *New aspects of the trophic action of gastrointestinal hormones*. *Gastroenterology*, 72:788, 1977.
- 10) Johnson L.R., Guthrie P.D.: *Proglumide inhibition of trophic action of pentagastrin*. *Am J Physiol*, 246, 9, 1984.
- 11) Karlin D.A., McBath M., Jones R.D., et al.: *Hypergastrinemia and colorectal carcinogenesis in the rat*. *Cancer Lett*, 29:73-78, 1985.
- 12) Lichtenberger L.M., Miller L.R., Erwin D.M., Johnson L.R.: *The effect of pentagastrin on adult rat duodenal cells in culture*. *Gastroenterology*, 65:242-251, 1973.
- 13) Malecka-Panas E., Fligel S.E., Jaszewski R., Majumdar A.P.: *Differential responsiveness of proximal and distal colonic mucosa to gastrin*. *Peptides*, 18, 559-565, 1997.
- 14) McGregor D.B., Jones R.D., Karlin D.A., Romsdahl M.M.: *Trophic effects of gastrin on colorectal neoplasms in the rat*. *Ann Surg*, 195,219-223, 1982.
- 15) Nemeth J., Taylor B., Pauwels S., Varro A., Dockray G.J.: *Identification of progastrin driven peptides in colorectal carcinoma extracts*. *Gut*, 34:90-95, 1993.
- 16) Niv Y., Heizeracht N., Lamprecht S.A., Sperber A.D., Fraser G.M., Schwartz B.: *Gastrin levels in colorectal cancer*. *Isr J Med Sci*, 33:186-189, 1997.
- 17) Orbuch M., Venzon J., Lubenski I.A., Weber H. C., Gibril F., Jensen R.T.: *Prolonged hypergastrinemia does not increase the frequency of colonic neoplasia in patients with Zollinger-Ellison syndrome*. *Dig Dis Sci*, 41(3):604-613, 1996.
- 18) Penman I.D., El-Omar E., Ardill J.E., McGregor J.R., Galloway D.J., O'Dwyer P.J., McColl K.E. L.: *Plasma gastrin concentrations are normal in patients with colorectal neoplasia and unaltered following tumor resection*. *Gastroenterology*, 106:1263-1270, 1994.
- 19) Renga M., Brandi G., Paganelli G.M., Calabrese C., Papa S., Tosti S., Tomassetti P., Miglioli M., Biasco G.: *Rectal cell proliferation and colon cancer risk in patients with hypergastrinemia*. *Gut*, 41:330-332, 1997.
- 20) Seitz J.F., Giovannini M., Gouvernet J., Gauthier A. P.: *Elevated serum gastrin levels in patients with colorectal neoplasia*. *J Clin Gastroenterol*, 13 (5):541-545, 1991.
- 21) Seitz J.F., Giovannini M., Monges G., Sauvan R., Wartelle C., Martin P.: *La gastrinémie dans les cancers colorectaux*. *Gastroenterol Clin Biol*, 16:385-387, 1992.
- 22) Singh P., Walker J.P., Townsend C.M. Jr., Thompson J.C.: *Role of gastrin and gastrin receptors on the growth of a transplantable mouse colon carcinoma (MC-26) in BALB/c mice*. *Cancer Res*, 46:1612-1616, 1986.
- 23) Smith J.P., Wood J.G., Solomon T.E.: *Elevated gastrin levels in patients with colon cancer or adenomatous polyps*. *Dig Dis Sci*, 34:171-174, 1989.
- 24) Sobhani I., Lehy T., Laurent-Puig P., Cadiot G., Rasmowski P., Mignon M.: *Chronic endogenous hypergastrinemia in humans: evidence for a mitogenic effect on the colonic mucosa*. *Gastroenterology*, 105:22-30, 1993.
- 25) Suzuki H., Matsumoto K., Terashima H.: *Serum levels of gastrin in patients with colorectal neoplasia*. *Dis Colon Rectum*, 31:716-7, 1988.
- 26) Takeuchi K., Speir G. R., Johnson C.R.: *Mucosal gastrin receptor. II, Physical characteristics of binding*. *Am J Physiol*, 237:E295-E300, 1979.
- 27) Tatsuta M., Yamamura H., Ichii M., Taniguchi H.: *Effect of prolonged administration of gastrin on experimental carcinogenesis in rat colon induced by intrarectal instillation of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine*. *Cancer Res*, 43: 2258-2260, 1983.
- 28) Tatsuta M., Yamamura H., Iishi H., Noguchi S., Ichii M., Taniguchi H.: *Gastrin has no promoting effect on chemically induced colonic tumors in Wistar rats*. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 21:741-744, 1985.
- 29) Thorburn C.M., Friedmann G.D., Dickinson C.J., Vogelman J.H., Orentreich N., Parsonnet J.: *Gastrin and colorectal cancer: a prospective study*. *Gastroenterology*, 115:275-280, 1998.
- 30) Townsend C.M., Singh J., Thompson J.C.: *Gastrointestinal hormones and gastrointestinal and pancreatic carcinomas*. *Gastroenterology*, 91:1002, 1986.
- 31) Townsend C.M. Jr., Beauchamp D., Singh P., Thompson J.C.: *Growth factors and intestinal neoplasms*. *Am J Surg*, 155:526-536, 1988.
- 32) Vanderstraeten E.F., De Vos M. M., Versieck J. M.: *Elewaut A. P. Serum gastrin levels and colorectal neoplasia*. *Dis Colon Rectum* 38, (2),172-176, 1995.
- 33) Van Solinge W.W., Nielsen F.C., Friis-Hansen L., Falkmer U.G., Rehield J.F.: *Expression but incomplete maturation of progastrin in colorectal carcinomas*. *Gastroenterology*, 104:1099-1107, 1993.
- 34) Watson S.A., Durrant L.G., Morris D.L.: *Growth-promoting action of gastrin on human colonic and gastric tumor cells cultured in vitro*. *Br J Surg*, 75:342-345, 1988.
- 35) Watson S.A., Morris D.C., Durrant L.G., Robertson J.F., Hardcastle J.D.: *Inhibition of gastrin-stimulated growth of gastrointestinal tumor cells by octreotide and the gastrin/cholecystokinin receptor antagonists, proglumide and larglumide*. *Eur J Cancer*, 28A:1462, 1992.
- 36) Watson S.A., Clifford T., Sykes R.E., Robinson E., Steele R.J.C.: *Gastrin sensitivity of primary human colorectal cancer: the effect of gastrin receptor antagonism*. *Eur J Cancer*, 31(12): 2086-2092, 1995.

- 37) Willems C., Vansteenkiste Y., Limbosch J.M.: *Stimulative effect of gastrin on cell proliferation kinetics in canine fundic mucosa*. Gastroenterology, 62:583-589, 1972.
- 38) Winsett O.E., Townsend C.M. Jr., Glass E.J., Thompson J. C.: *Gastrin stimulates growth of colon cancer*. Surgery, 99:302-307, 1986.
- 39) Wong K., Beardshall K., Waters C.M., Calam J., Poston G.J.: *Postprandial hypergastrinemia in patients with colorectal cancer*. Gut, 32:1352-1354, 1991.
- 40) Yapp R., Modlin I. M., Kumar R. R., Binder H. J., Dubrow R.: *Gastrin and colorectal cancer: evidence against an association*. Dig Dis Sci, 37(4):481-484, 1992.

**Commento**

**Commentary**

Prof. Stefano e Maria GIULINI

Orninaro Chirurgia Generale  
Università degli Studi di Brescia

*Il ruolo trofico della gastrina è stato dimostrato nella mucosa oxintica dello stomaco, ma è ancora motivo di dibattito nel tratto intestinale inferiore. Il riscontro di recettori gastrino-specifici in alcune neoplasie coloretali e la disponibilità di antagonisti selettivi ha stimolato numerosi Autori ad indagarne il ruolo fisiopatologico e le potenzialità diagnostiche e terapeutiche.*

*Nonostante i numerosi contributi nell'arco delle ultime due decadi, molti aspetti risultano ancora controversi. I diversi livelli di gastrina sierica riportati da differenti Autori in pazienti con neoplasie coloretali non hanno tuttora consentito di stabilire se un'elevata gastrinemia è un fattore di rischio per lo sviluppo di cancro del grosso intestino. È stato quindi ipotizzato un meccanismo di autopromozione attraverso la secrezione autocrina di gastrina da parte delle cellule tumorali; anche questo meccanismo rimane comunque da confermare visto che le neoplasie coloretali sembrano produrre prevalentemente solo precursori biologicamente inattivi il cui ruolo cancerogeno è sconosciuto.*

*In questo studio prospettico Casella e Coll. affrontano il problema del significato fisiopatologico e prognostico dei livelli sierici di gastrina prima e dopo la terapia chirurgica primaria nella neoplasia del colon. L'assenza di differenze tra i livelli ormonali pre e postoperatori conferma il ridotto valore del dosaggio sierico periferico della gastrina per l'individuazione della stimolazione ormonale autocrina. L'aspetto innovativo del contributo di Casella e Coll. è però costituito dall'analisi del valore prognostico della gastrinemia in pazienti con adenocarcinoma coloretale. L'assenza di correlazione tra sopravvivenza e gastrinemia suggerisce che la concentrazione ematica dell'ormone non influenza l'atteggiamento biologico delle neoplasie coloretali. L'eventuale uso di inibitori selettivi dei recettori della gastrina deve quindi essere basato su criteri differenti. Il ruolo della gastrina nella cancerogenesi coloretale rimane tuttavia da indagare per accertare il significato dei recettori gastrici e dei precursori dell'ormone, indipendentemente dalla concentrazione dell'ormone circolare.*

*The trophic effect of gastrin on the oxyntic mucosa of the stomach has been previously demonstrated, but its effects in the lower intestinal tract remain uncertain. The finding of gastrin receptors on several colorectal neoplasms and the availability of selective antagonist have stimulated numerous authors to investigate the etiopathological role, and the diagnostic and therapeutic potential. Although numerous insights have been obtained during the last twenty years, many aspects remain controversial. The different serum gastrin levels reported in patients with colorectal tumors by different Authors did not allow to establish whether or not a high serum gastrin level is an independent risk factor for the development of colorectal cancer. An autocrine gastrin secretion by tumor cells has been also suggested as a possible promoting mechanism; it remains, however debatable since colorectal tumors produce inactive gastrin precursors only, the carcinogenic role of which is currently unknown. In their prospective study, Casella and coworkers have evaluated the prognostic and physiopathologic significance of serum gastrin level before and after primary treatment of colorectal carcinoma. The absence of significant difference between pre and postoperative levels has reconfirmed the scarce value of gastrin levels dosages on peripheral blood samples to analyze the autocrine stimulation. The new insight of the Casella's work is, however, the assessment of the prognostic value of gastrinemia in patients with colorectal adenocarcinoma. Since no correlation was found between serum gastrin level and survival, it is suggested that serum gastrin level does not affect the biological behavior of colorectal neoplasms. The rationale for the use of gastrin receptor antagonist must, therefore, be based on different and more reliable criteria. The role of gastrin in colorectal carcinogenesis remains, however, to be investigated to ascertain the meaning of gastrin receptors and of hormone precursors independently from circulating gastrin concentration.*

*Autore corrispondente:*

Dott. Claudio CASELLA  
Università degli Studi di Brescia  
Cattedra di Chirurgia Generale  
Spedali Civili di Brescia  
Piazzale Spedali Civili, 1  
25123 BRESCIA  
Tel. 030/3995617