RENAL HÜCRELİ KARSİNOM (RCC) OLGULARINDA SERUM FERRİTİN DÜZEYLERİ

SERUM FERRITIN LEVELS IN RENAL CELL CARCINOMA CASES

S. ÖZKAN, G. GÖKTAŞ, H. KULAKSIZOĞLU, R. TOKUÇ, E. ÜNLÜER

ÖZET

Renal hücreli karsinomlarda (RCC) üzerinde halen birçok çalışma yapılan olası tümör belirleyicilerinden birisi de, ucuz, kolaylıkla heryerde çalışılabilen ve biyolojik davranışı, bugün hala tam olarak anlaşılamayan serum ferritinidir. Bu çalışma, kliniğimizde serum ferritininin renal hücreli karsinomlarda etkinliğini araştırmak amacı ile Haziran 1992 ve Nisan 1995 tarihleri arasında, RCC nedeni ile opere edilen 32 hasta üzerinde yapıldı. Ayrıca kontrol grubu olarak da, birini non-malign nedenlerle kliniğimizde basit nefrektomi yapılan hastaların, diğerini de polikliniğimize başvuran ve herhangi bir patolojileri saptanmayan hastaların oluşturduğu iki kontrol grubu ile RCC hastaları karşılaştırıldı. Pre-op serum ferritin değerleri ortalaması RCC hastalarında 250.3 ± 247.5 ng/ml, basit nefrektomi hastalarında 125.6 ± 101 ng/ml ve sağlıklı bireylerde ise 91.8 ± 45 ng/ml bulunmuş ve her üç grup arasındaki farklar istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Malign ve non-malign nedenlerle nefrektomi yapılan hastalarda serum ferritin değerlerinde anlamlı düşmeler saptanmıştır. Bu da böbrekteki patolojilerin ferritin salgıladıkları, depoladıkları veya yapımını attırdıklarını desteklemektedir. RCC'li hastaların takibinde nüks oluşmadıkça serum ferritin seviyelerinin değişmediği ve takip sırasında nüks gelişen dört hastada da anlamlı yükselmeler olduğu ($p<0.05$) saptanmıştır. Serimizde nükleer grade, histolojik hücre tipleri ve tümör çapı ile serum ferritini arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Biyolojik davranışı bugün hala tam olarak açıklanamamış olan serum ferritininin ölçümünün, özellikle RCC hastalarının takibinde faydalı bir tümör markeri olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

ABSTRACT

One of many probable tumor markers that are studied for renal cell carcinoma is serum ferritin, with easy and cheap applicability but undetermined biological behaviour. This study was designed to determine the serum ferritin activity in 32 renal cell carcinoma patients that have been operated on during the June 1992 and April 1995 period. Two control groups were chosen. One of the control groups consisted of patients undergoing simple nephrectomy due to non-malignant causes; and, the second group of healty people. The preoperative mean serum ferritin levels in the renal cell carcinomas were 250.3 ± 247.5 ng/ml, in the simple nephrectomy controls 125.6 ± 101 ng/ml and in the healty controls 91.8 ± 45 ng/ml. These were statistically significant differences among all these groups ($p<0.05$). These were also statistically significant decreases in serum ferritin levels after the radical nephrectomy in the study group and the simple nephrectomy in the control group. These findings support the theory that pathological changes involving the kidneys result in increase in ferritin levels stayed stable unless there was recurrence. In our series, four patients with recurrences showed elevation of serum ferritin levels that were statistically significant ($p<0.05$). We did not demonstrate any correlation between the serum ferritin levels and nuclear grade, histological cell types and tumor size. Our results show that even though the biological mechanism of action is unknown, serum ferritin determination is a useful tool in the follow-up of patients with renal cell carcinomas.

ANAHTAR KELİMELER: Renal hücreli karsinom, Tümör belirleyiciler, Ferritin.

KEY WORDS: Renal cell carcinoma, Tumor Markers, Ferritin.

GİRİŞ:

Bugün, renal hücreli karsinom hastalarında tanı ve evrelemede oldukça faydalı yöntemler mevcut iken, bu hasta grubunda hala ideal tedavi modalitelerinin ve takiplerinin yapılabilmesi için fayda'lı tümör markeri arayışı sürmektedir.

Proestetik grup olarak demir içeren bir metalloprotein olan ferritin, demir depolanmasında kullanılan majör proteindir. Vücutta hemen tüm dokularda bulunurken, en fazla karaciğerde toplanmıştır. Ferritinin, barsak mukozasının demir emme gücünü düzenlediği gibi karaciğerde de demir deposu olarak görev yaptığı kabul edilmektedir.[1] Serum ferritin seviyesi, dokulardaki demir depolarına ve/veya dokulardan Ferritin salınım oranına bağlıdır. Serum ferritini aynı zamanda bir akut faz reaktanı olduğundan, geniş doku hasarı bulunan inflamatuar hastalıklarda, karaciğer hastalıklarında, kronik böbrek hastalıklarında ve bazı tümörlerde[2-5] yüksek bulunabilmektedir. Ancak bugün ferritinin etkinliği tam olarak anlaşılamamıştır.

Bizde kliniğimizdeki renal hücreli karsinom olgularında, tüm laboratuvar şartlarında kolaylıkla çalışabilmesi, maliyetinin düşüklüğü ve literatürdeki az sayıda fakat umut verici yayınlardan dolayı bu prospektif ferritin çalışmasını yaptık.

MATERYAL ve METOD:

Araştırma, Haziran 1992-Nisan 1995 tarihleri arasında kliniğimizde renal hücreli karsinom tanısı konup, nefrektomi yapılan 32 hasta üzerinde yapılmıştır. Performans skoru düşük, ağır kardiyopulmoner patolojisi, karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği, derin anemisi ve mültipl büyük metastazları olan RCC'li hastalar çalışma kapsamına alınmamıştır. RCC'li 32 hastanın birine parsiyel nefrektomi, diğerlerine ise radikal transperitoneal nefrektomi uygulanmıştır. Hastalarda evreleme için gerekli tetkikler yapıldıktan sonra preoperatif dönemde ve ayrıca postoperatif dönemde üç ay aralıklarla serum ferritin tayini yapılmıştır. Serum ferritin ölçümleri enzim immuno-assay tekniğine dayanan, Bio-Mérieux Ferritine EIA-Fransa kiti kullanılarak yapılmıştır. Hastaların postoperatif dönemde üç aylık periyodlarla standart PA akciğer grafisi ve rutin biokimyasal ve hemotolojik tetkikleri, altı ay ara ile akciğer ve batın bilgisayarlı tomografisi, yılda bir kez de kemik sintigrafisi yaptırılmıştır. Kontrol grubu olarak, nefrektominin ve/veya böbrekteki patolojilerin de serum ferritin seviyesi üzerine etkili olabileceği düşünülerek kliniğimizde non-malign nedenlerle basit nefrektomi yapılan hastaların oluşturduğu bir grup ile polikliniğimize başvuran ve yapılan tetkiklerde herhangi bir patolojisi tesbit edilemeyen hastaların oluşturduğu bir başka grup daha oluşturuldu. Basit nefrektomi grubundaki hastalara preoperatif ve postoperatif üçüncü ayda serum ferritin ölçümleri yapıldı. Sağlıklı bireylerde ise tek bir serum ferritin tayini yaptırıldı.

Renal hücreli karsinom hastalarının evrelendirilmesi TNM (1987) normlarına göre yapıldı. Buna göre 4 olgu T1N0M0, 10 olgu T2N0M0, 10 olgu T3aN0M0, 1 olgu T3bN0M0, 1 olgu T3abN0M0, 1 olgu T3abN1M0, 1 olgu T3bN1M0, 1 olgu T2N0M1, 2 olgu T3aN0M1 ve 1 olgu T4N0M0 olarak saptandı. Evrelere düşen hasta sayılarının azlığı gözönüne alınarak böbreğe sınırlı yani renal kapsülü aşmamış tümörü olan hastalar (Grup 1A) ve böbreği aşmış tümörü olan hastalar (Grup 1B) şeklinde gruplandırılarak daha sağlıklı bir karşılaştırma yapılmaya çalışılmıştır. Hastaların yaşları 26-70 arasında (ortalama 53,3 yıl) ve 22'si erkek, 10'u kadındı. Olguların 21'inde sağ böbrekte, 11'inde sol böbrekte tümör saptanmıştır. Bilateral eşzamanlı tümöre rastlanmamış, bir hastada aynı böbrekte multifokal tümörle karşılaşılmıştır. Hastaların takip süresi 3-34 ay arasında değişmekte olup, ortalama takip süresi 15 aydır.

Basit nefrektomi kontrol grubunda bulunan hastaların tanıları şöyleydi: Hidronefroz 11 olgu, piyonefroz 6 olgu, koral taş 4 olgu, atrofik böbrek 2 olgu ve anjiyomiyolipoma 1 olgudur. Bu gruptaki 8'i kadın, 16'sı erkek toplam 24 hastanın yaşları 24-68 arasında değişmekte olup ortalama yaş 49.6 idi.

Sağlıklı bireylerin oluşturduğu ikinci kontrol grubunun (12'si kadın, 14'ü erkek toplam 26 kişi) yaşları 23 ile 60 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 49.3'tür.

Serum ferritininin hassaslığını irdelemek için sağlıklı bireylerin oluşturduğu 3. Grubun ortalaması +2SD kritik değer olarak kabul edilmiştir.

SONUÇLAR:

1. Grubu oluşturan renal hücreli karsinom pre-

operatif ferritin değerleri 12-800 ng/ml arasında, ortalama olarak 250.3±247.5 ng/ml bulunmuştur. Böbreğe sınırlı hastalığı (Grup 1A) ve böbreği aşmış hastalığı (Grup 1B) olan hastaların serum ferritin değerleri sırasıyla 205±199.1 ng/ml ve 280.4±244.5 ng/ml bulunmuş, aradaki farkın istatistiki olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (p>0.05).

Postoperatif ilk kontrolde bu hasta grubunun serum ferritin değerleri incelendiğinde ise preoperatif değerlere göre tüm evrelerde anlamlı düşüşler (ortalama: 96.4±74.6 ng/ml) görülmüştür (p<0.05). Özellikle serum ferritin değerleri preoperatif ortalamanın üzerindeki hastalarda radikal nefrektomi sonrası alınan değerler oldukça anlamlıdır (p<0.02). Tablo 1'de RCC'li hastaların preoperatif ve postoperatif serum ferritin değerleri gösterilmiştir.

Tablo I. Renal hücreli karsinom hastalarının serum ferritin değerleri (p<0.05)

	Preoperatif (ng/ml)	Postoperatif (ng/ml)
Grup 1A ort. (n=14)	205 ± 199.1	83.21 ± 49.1
Grup 1B ort. (n=18)	280.4 ± 244.5	106.88 ± 79.63
Renal hücreli karsinom ort.	250.3 ± 247.5	96.2 ± 67.66

Renal hücreli karsinomlu hastaların klinik takiplerinde ise göze çarpan iki özellik saptandı. Bunlardan ilki, takip sırasında kullanılan çeşitli tanı araçları ile herhangi bir nüks saptanmayan hastaların serum ferritin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı sapmalar olmamıştır. Diğer belirgin özellik ise takip sürecinde nüks saptanan hastaların nüks öncesi ve nüks sonrası serum ferritin değerlerindeki artışlar istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) bulunmuştur (Tablo II).

Takip sürecinde, olası metastazını saptayamadığımız ve daha sonra eksitus olan dört hasta olmuştur.

Histolojik olarak nükleer grade ile hastaların prognozu arasında ilişkiye bakıldığında, tanı sırasında metastatik hastalığı olan dört hastanın da Grade III olduğu saptandı. Takip sırasında nüks gelişen hastaların ikisinde Grade III, ikisinde de Grade II histoloji bulundu. Tümöre bağlı ölümlerden üçünde Grade II, birinde ise Grade III histoloji vardı. Çalışmada yer alan tümörlerin hücre yapıları (solid, kistik, papiller ve tübüler) ve histolojik Grade ile preoperatif serum ferritin seviyesi sırasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p>0.05).

Ortalama tümör çapı, serimizde 8 cm olarak gözlenmiştir. Tümör çapları ile preoperatif serum ferritin değerleri arasında istatistiki olarak ilişki saptanamamıştır.

Renal hücreli karsinom hastalarının serum demir değerlerinin irdelenmesinde, 32 hastanın ortalaması: 53,8 mcg/dl bulunmuştur. Normalden düşük olan bu ortalama değer tümör dokusunun vücuddaki demiri kullanıp aşırı ferritin depolayıp, salgılamasına veya tümörün kemik iliği ve retiküloendotelial sistem üzerine olumsuz etkisinden kaynaklanabilir. Ayrıca bu hastaların total demir bağlama kapasiteleri incelendiğinde tüm ölçümlerin normal sınırlar içinde olduğu görülmüştür (244-347 mcg/ml arasında ve ortalama 277,8 mcg/ml). Evreler arasındaki serum demir seviyelerinde gözüken farklılıklar istatistiki yönden anlamlı bulunmamıştır.

RCC hastalarının serum demir ve serum ferritin değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Tümörlü hastaların rutin laboratuvar tetkiklerinde, bir hastada hiperglisemi, bir hastada da hiperkalsemi saptanmıştır. LDH ve Alkalen fosfataz tüm hastalarda preoperatif normal sınırlar içinde saptanmıştır.

2. Gruptaki malignite dışı nedenlerle nefrektomi yapılan hastaların, serum ferritin değerlerinin ortalaması preoperatif 125.5±101 ng/ml ve postoperatif 92.4±70.5 ng/ml olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Bu bize nefrektominin ve kendisinin ve/veya böbrekteki patolojilerin ortadan kaldırılmasının serum ferritininde anlamlı bir düşüş yapabileceğini ima etmektedir. Bu grupta yer alan hastalarda ölçülen serum demir ve total demir bağlama kapasitelerinde normal değerler saptan-

Tablo II. Takip sürecinde nüks saptanabilen hastaların değerleri (p<0.05)

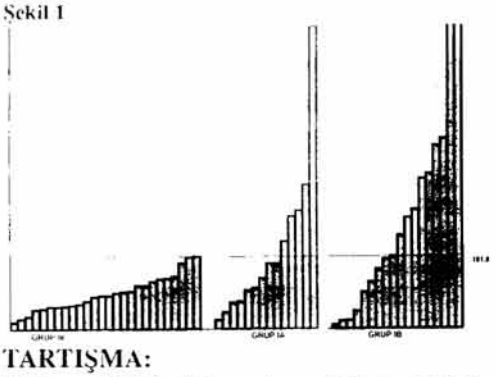
Hasta	Nüks zamanı (ay)	Nüks yeri	Nüks öncesi Ferritin	Nüks anında Ferritin
B.B.	18	Soliter kemik	110 ng/ml	305 ng/ml
A.T.T.	6	Mültipl karaciğer ve kemik	83 ng/ml	390 ng/ml)
Z.E.	8	Soliter karaciğer	67 ng/ml	123 ng/ml
Ş.S.	2	Mültipl akciğer ve mediastinal lenf nod	120 ng/ml	312 ng/ml

mış, herhangi bir metabolik problemi bulunanlar çalışma dışı tutulmuşlardır.

3. Grupta yer alan sağlıklı kişilerin ölçülen serum ferritin değerlerinin ortalaması: 91.8±45 ng/ml ve serum demir değerlerinin ortalaması: 8.4±22 mcg/ml olarak bulunmuştur.

Oluşturduğumuz üç grubunda ortalama serum ferritin değerleri arasındaki farklar istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Normal serum ferritinin üst sınırı olarak 3 Grup ortalaması + 2SD alındı (181.8 ng/ml). Sağlıklı bireylerin oluşturduğu grupta sadece iki ölçüm normalin üst sınırını geçmektedir. Buna göre sensitivite Grup 1A da %35.7 ve Grup 1B de ise %55.5 olarak hesaplanmıştır. Spesifite ise RCC'li hastalarda %92.3 olarak hesaplanmıştır Şekil 1'de sağlıklı bireylerle, RCC'li hastaların preoperatif serum ferritin değerleri beraberce gösterilmiştir.

Şekil 1



TARTIŞMA:

Dolaşımdaki ferritin seviyesi dokulardaki demir deposunun aynasıdır. Plazma ferritin seviyesi normalde demir eksikliğinde azalırken, demir yüklenmesi ile oldukça yükselmektedir. Serum ferritin seviyesinde artış olan haller genelde infeksiyon veya inflamasyon, tümörler, dializ ve kronik karaciğer hastalıklarıdır.

İnflamasyon veya tümörlerde ferritin miktarının artmasının mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İnterlökin-1'in, insan hepatoma hücrelerinde ferritin sentezini artırdığı ve tümör nekroz faktörünün (TNF) kültürdeki mürin hücrelerinde ferritin mRNA seviyelerini artırdığı gösterilmiştir.[7]

Böbrek hücreli kanserlerde dokunun ferritin depoladığını ilk kez Flemming göstermiştir.[8] Mufti ve arkadaşları yüksek olan serum ferritininin nefrektomiyi takiben dramatik bir şekilde düştüğünü belirtmişlerdir.[9] Esen ve arkadaşları ferritinin tümör dokularında immünohistokimyasal boyanma yöntemleri ile gösterildiğini, prognoz ile serum ferritinin arasında anlamlı korelasyonu belirtmişler ve serum ferritininin renal hücreli karsinom olgularında tümör markeri olabileceğini ifade etmişlerdir.[10] Marshall de peroperatif renal ven ve vena cava inferiorda normalden yüksek ferritin seviyesi bulmuş ve böylece renal hücreli karsinomun kendisinin ferritin salgıladığını belirtmişlerdir.[11]

Bizim bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçları irdeleyecek olursak, RCC'li hastalarda serum ferritin değerleri her iki kontrol grubundaki değerlerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu da literatürdeki bu konudaki çalışmalarla uyum göstermektedir. Nefrektomi yapılan her iki grupta da post-op serum ferritin değerlerinde saptanan anlamlı düşmeler, hem ferritin depolayan ve/veya salgılayan tümör dokusunun ortadan kaldırılması ile hem de bir akut faz reaktanı olan ferritinin böbrekteki imflamatuar olayın ortadan kaldırılmasına cevap olarak düşmesi şeklinde yorumlanabilir. Basit nefrektomi grubunda serum demir değerleri ve TDBK'nin normal olmasına rağmen serum ferritininin sağlıklı kişilerden yüksek olması da bu görüşü desteklemektedir. Ayrıca nefrektomi yapılan hastaların postoperatif serum ferritin değerleri sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubuyla uyum göstermektedir. Burada metastatik hastalığı olanların serum ferritin değerlerindeki azalma şüphe yaratabilmektedir. Öncelikle bu hastaların minimal metastatik kitlelerinin olduğu ve gerota invazyonu olan hastalara adjuvan radyoterapi veya kemoterapi yapılması ve mikroskopik restlerin olması nedeniyle serum ferritininde düşüşler olabileceğini düşünüyoruz.

Tümör evresi, histolojik grade, tümör dokusunun histolojik tipi ve ortalama tümör çapının serum ferritini ile anlamlı ilişkisi saptanamamıştır. RCC'nin bir şekilde serum ferritin seviyesini (bilinmeyen indükleyici bir protein olabilir) yükseltiği sonucu çıkarılabilir.

Takip süresince tümör-free olarak saptanan hastaların serum ferritin seviyelerinde anlamlı değişiklikler olmamıştır. Nüks geliştiğini saptayabildiğimiz dört hastada da sabit giden serum ferritin seviyelerinde anlamlı yükselmeler ($p<0,05$) saptanmıştır. Bu durum, özellikle bu tip hastaların takiplerinde diğer radyolojik görüntüleme yöntem-

lerinin serum ferritinin yükseldiği durumlarda yapılması gibi oldukça ekonomik ve hastaların takibini kolaylaştıran bir görüntü teşkil etmektedir. Serum ferritininin bu çalışmada hastaların tanıları konduktan sonra takiplerinde yararlı bir tümör belirleyicisi olarak görüldüğü açıktır. Literatürdeki birçok çalışmada bu konuda aynı görüşü desteklemektedir. Bu konuda çokmerkezli, geniş hasta sayılı ve daha uzun takipli çalışmaların yapılması, ayrıca teknolojik yönden daha gelişmiş ferritin ölçüm kitlerinin kullanılmasıyla daha güvenilir sonuçlar elde edilecektir.

KAYNAKLAR:

1. **Mutahhar Yenson,** İnsan Biokimyası, 6. Bölüm (1) sayfa: 387, Beta Basım, Yayım DAğıtım A.Ş., (1984).
2. **Yuan, C.C., Ng. H.T., Yeh, S.H., Chen, S.S., Hsu, D.S., Ho. C.H.:** Hyperferritinemia in overian cancer. J. Reprod Med. 33(2): 193-5, 1988 Feb.
3. **Zhou, X.D., Stahlhut, M.W., Hann, H.L., London, W.T.:** Serum ferritin in hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology, 35 (1): 1-4, 1988 Feb.
4. **Fereberger, W., Lehnert, M., Neubauer, M., Goebel, R.:** Transferrin and serum ferritin in tumor patients. Acta. Med. Austriaca Suppl. 6P 344-6 1979.
5. **Gaglia, P., Caldarola, B., Bussone, R., Potente, F. Lauro, D., Jayme, A., Caldarola, L.:** Prognostik value of CEA and ferritin assay in breast cancer: a multivariate analysis. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 24 (7), 1151-5, 1988 Jul.
6. **Rogers, J., Bridges, K.R., et al.:** Translational control during the acute phase response ferritin synthesis in response to interleukin-1. J.Biol. Chem. 265: 14572, 1990.
7. **Torti, S.V., Kwak, E.L., et al.:** The molecular cloning and characterization of murine ferritin heavy chain, a tümor necrosis factor-inducible gene. J. Biol. Chem. 263: 12638, 1988.
8. **Flemming, S.:** Immunocytochemical localization of ferritin in the kidney and renal tumours. Eur., Urol., 13: 407, 1987.
9. **Mufti, G.J., Hamblin, T.J., and Stevens, J.:** Basic isoferritin and hypercalcaemia in renal cell carcinoma. J. Clin. Path., 35: 1008, 1982.
10. **Esen, A., Özen, H., Ayhan, A., Ergen, A., Taşar, Ç., and Remzi, F.:** Serum ferritin: A Tumor Marker for Renal Cell Carcinoma. J. Urol. 145: 1134, 1991.
11. **Marshal, F.F., et al.:** Serum Ferritin as a Clinical Marker for Renal Cell Carcinoma: Influence of Tumor Volume. 1994 A.U.A. toplantısında sözlü sunu.