BAŞ-BOYUN TÜMÖRLERİNDE FERRİTİN SEVİYELERİNİN DİAGNOSTİK VE PROGNOSTİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF FERRITIN IN MALIGNANT TUMORS OF THE HEAD AND NECK

Dr. Özhan TÜRELİ*, Dr. Levent SOYLU*, Dr. Semra PAYDAŞ, Dr. Özoğul SARGIN***, Dr. Can ÖZŞAHİNOĞLU*, Dr. Ertuğnıl SEYREK****

K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi l : 134 - 138

***ÖZET**: Baş-boyun bölgesinde malign tümör saptanan 29 olgunun oluşturduğu hasta grubu ile aynı bölgede benign tümör veya enfeksiyon tanısı konan 15 olgunun oluşturduğu kontrol grubunda tümör belirleyicisi olarak serumda ferritin düzeyleri araştırıldı ve hasta grubunda ferritin seviyesi kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrasında elde edilen değerler arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulundu. Ancak hasta grubunda tümörün evresi ile ferritin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.*

***Anahtar Sözcükler** : Ferritin, baş-boyun tümörleri*

***SUMMARY;** in this study, serum levels of ferritin are determined in 29 head and neck cancer patients before and after treatment, and results are compared with 15 control patients. The mean value of ferritin was significantly higher in head and neck cancer patients than in control patients. Also, post-therapy mean value of ferritin was significantly lower than pre-treatment mean value. There was no correlation between tumor stage and serum ferritin levels.*

***Key Words**: Ferritin, head and neck neoplasms.*

GİRİŞ

Malign tümörlü hastaların serumlarında, diagnostik ve prognostik önemi olabilecek çeşitli maddeleri bulmak amacı ile sayısız çalışma yapılmıştır (4). Bu hastalarda özellikle bazı belirleyicilerin serum düzeylerinin arttığı birçok araştırmacı tarafından tespit edilmiştir (4). Belirli aralıklarla yapılan tümör belirleyici seviyelerinin takibi/ hastalığın tedaviye verdiği cevabın monitörize edilmesinde yardımcı olmaktadır. Ayrıca bu belirleyiciler bugünkü teknoloji ve konvansiyonel yöntemlerle saptanamayan rekürrens ve/veya metastazların erken ortaya çıkarılmasında ve prognozun belirlenmesinde önceden bilgi verebilmektedir- Ancak baş-boyun tümörlerinde tam anlamı ile geçerli bir tümör belirleyicisi henüz bulunamamıştır (4).

Ferritin demir depolanması ve metabolizmasında anahtar bir rol üstlenen izometrik bir proteindir (1). Serum ferritin seviyesinin lenfoma, lösemi, meme kanseri, akciğer kanseri, kolorektal kanser, malign melanoma, testis germinal hücre tümörü ve nöroblastomada yükseldiği bilinmektedir (3/5,6).

Kanserli hastalarda serum ferritin seviyesinin yükselmesi non-spesifik doku hasarlarına, demir metabolizmasındaki ve/veya hematopoezdeki anormalliklere bağlı olarak meydana gelir. Ayrıca bazı durumlarda doğrudan tümör tarafından salgılanması sonucunda da ferritin seviyelerinde yükselmeler oluşabilir.

Bu çalışmada baş-boyun malign tümörlerinde serum ferritin düzeyleri tedavi öncesi ve sonrasında izlenerek, bahsedilen tümör grubu

* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz* Klinik Onkoloji** ve Nükleer Tıp* * * Anabilim Dalları

için yararlanılabilir bir belirleyici olup olmadığının saptanması amaçlandı.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı ve Klinik Onkoloji Bilim Dalı'nda baş-boyun bölgesinde malign tümör tanısıyla tedavi edilen 29 olgu hasta grubunu, yine Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalına boyunda kitle ön tanısı ile yatırılarak tedavi gören ve histopatolojik olarak benign tümör ve/veya enfeksiyon tanısı konan 15 hasta ise kontrol grubunu oluşturdu.

Hasta grubunda bulunan 29 hastanın 25'i erkek (%86), 4'ü kadın (%14) olup yaşları 31 ile 87 arasında (ortalama yaş: 55,7, SD: + 11,76) değişmekte idi. Bu hastaların 20'sinde (%68,5) larinks, 2'sinde (%7) aurikula, 2'sinde (%7) parotis, 2'sinde (%7) sert damak, l'inde (%3,5) dudak, l'inde (%3,5) yanak mukozası ve l'inde (%3,5) nazofarinks malign tümörü mevcut idi. Hastaların 12'si (%41,5) evre III, 8'i (%27,5) evre IV, 6'sı (%20,5) evre II ve 3'ü (%10,5) evre I olarak değerlendirildi. Histopatolojik olarak tümörlerin 25'i (%86) epidermoid karsinoma, diğerleri ise birer vaka ile (%3,5) adenokistik karsinoma, malign lenfoma, malign mikst tümör ve malign schwannoma idi. Bu grupta 29 hastanın 25'ine radikal cerrahi müdahale uygulandı. Operasyonu kabul etmeyen 3 hastaya neo-adjuvant kemoterapi, lezyonu cerrahi eksizyon sınırlarının dışında taşan l hastaya da radyoterapi ve kemoterapi kombine olarak uygulandı (Tablo 1).

Kontrol grubunda bulunan 15 hastanın 8'i (%53) erkek, 7'si (%47) kadın olup, yaşları 16 ile 60 (ortalama yaş 43.93, SD: + 14.73) arasında değişmekte idi.

Tablo 1 : Hasta Grubundaki Vakaların Dağılımı ve FERRİTİN sonuçları :

No.	Yaş	Cins	Lokalizasyon	TNM	Stage	Tedavi	Histopatoloji	Fer (ng/ml) TÖ	FER (ng/ml) TS
1.	60	E	Larinks	T4 N1 M0	IV	KT.	Epidermoid CA	520	275
2.	44	E	Larinks	T4 N2 M0	IV	KT.	Epidermoid CA	450	235
3.	59	E	Larinks	T3 N0 M0	III	TL.BD	Epidermoid CA	350	65
4.	65	E	Larinks	T4 N0 M0	IV	TL.BD	Epidermoid CA	445	380
5.	55	E	Larinks	T3 N0 M0	III	TL.	Epidermoid CA	145	40
6.	62	E	Parotis	T3 N0 M0	III	TP.	M.Mikst Tümör	200	215
7.	40	K	Nazofarinks	T2 N2 M0	IV	RT-KT	Epidermoid CA	33	35
8.	66	E	Sert Damak	T2 N0 M0	II	PM.	Adenokistik CA	95	50
9.	57	E	Larinks	T3 N2 M0	IV	TL.BD.	Epidermoid CA	470	350
10.	68	E	Larinks	T3 N1 M0	III	TL.BD.	Epidermoid CA	275	100
11.	50	E	Larinks	T3 N0 M0	III	TL.BD.	Epidermoid CA	19	5
12.	41	E	Aurikula	T1 N0 M0	I	TE.SHD.	Epidermoid CA	100	100
13.	31	E	Parotis	T3 N0 M0	III	TP.	M. Lenfoma	39	30
14.	38	E	Larinks	T3 N1 M0	III	TL.BD.	Epidermoid CA	35	69
15.	50	E	Larinks	T4 N1 M0	IV	TL.BD.	Epidermoid CA	45	45
16.	57	E	Dudak	T2 N0 M0	II	TE.SHD.	Epidermoid CA	275	300
17.	54	E	Larinks	T1 N0 M0	I	PL.	Epidermoid CA	400	210
18.	46	E	Larinks	T3 N0 M0	III	TL.BD.	Epidermoid CA	200	120
19.	58	E	Larinks	T3 N2 M0	IV	TL.BD.	Epidermoid CA	310	200
20.	62	E	Larinks	T2 N0 M0	II	TL.	Epidermoid CA	950	500
21.	60	E	Larinks	T2 N0 M0	II	TL.BD.	Epidermoid CA	100	250
22.	63	E	Larinks	T3 N1 M0	III	TL.BD.	Epidermoid CA	300	200
23.	45	E	Larinks	T3 N0 M0	III	TL.	Epidermoid CA	350	450
24.	62	K	Yanak	T2 N1 M0	III	KT.	Epidermoid CA	410	77
25.	53	K	Larinks	T4 N1 M0	IV	TL.BD.	Epidermoid CA	175	35
26.	56	E	Larinks	T1 N0 M0	I	PL.	Epidermoid CA	140	200
27.	87	E	Aurikula	T2 N0 M0	II	TE.BD.	Epidermoid CA	50	86
28.	51	E	Larinks	T3 N0 M0	III	TL.BD.	Epidermoid CA	500	300
29.	78	K	Sert Damak	T2 N0 M0	II	PM.	M.Schwannoma	285	300

KT: Kemoterapi
BD: Boyun disseksiyonu
PL: Parsiyel larenjektomi
TE: Total eksizyon
TP: Total paratidektomi
TÖ: Tedaviden önce
FER: Ferritin
RT: Radyoterapi
PM: Parsiyel maksillektomi
SHD: Supra hiyoid diseksiyon
TL: Total larenjektomi
M: Malign
TS: Tedaviden Sonra

Ferritin ölçümü için ilk başvuruda rutin tetkiklerden ayrı olarak tüm hastalardan kan örnekleri tedavi öncesinde alındı. Cerrahi tedavi gören hastalardan postoperatif 10'uncu günde, radyoterapi ve/veya kemoterapi gören hastalardan ise, tam doz tedavilerinin bitiminde yeniden kan numuneleri alındı.

Kanlar steril koşullarda, vakumlu 5 cc'lik cam tüplere kondu. Santifüje edilerek ayrılan serumlar yine steril şartlarda ayrı bil cam tüpe alındı ve bu toplanan serumlar daha sonra çalışılmak üzere-70 derecede derin dondurucuda saklandı.

Toplanan serum örneklerinde ferritin seviyeleri, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında, OMNIA FERRITIN IRMA (kod no:A-51Fl) kitleri kullanılarak Radioimmunoassay yöntemi ile saptandı.

Bu çalışmada sırasıyla;

1. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında,

2. Hasta grubunda tedavi öncesi ile sonrasında,

3. Hasta grubunda tümörün evrelerine göre,

serum ferritin seviyeleri ölçüldü ve istatistiksel değerlendirme için t-testi kullanıldı.

BULGULAR

Tablo l'de hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrasında elde edilen sonuçlar, Tablo 2'de ise kontrol grubunda elde edilen değerler görül mektedir.

Hasta grubu ile kontrol grubunda elde edilen Ferritin ortalama değerleri arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p<0,014$) (Tablo 3).

Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrasında elde edilen ferritin sonuçlarının ortalama değerleri Tablo 4'de görülmektedir ve aradaki fark istatistiki olarak anlamlıdır ($p<0,002$). Aynı tabloda hastaların evrelerine göre elde edilen ferritin ortalama değerleri de görülmektedir ve sonuçlar istatistiki olarak anlamsız bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 2 : Kontrol Grubunda Hastaların Dağılımı ve FERRİTİN Sonuçları:

No.	Yaş	Cins	Lokalizasyon	Histopatoloji	FER ng/ml
1.	51	E	Parotis	Pleomorfik Adenoma	450
2.	35	K	Burun	İnverted Papillom	23
3.	41	E	Maksilla	Mid-Line Granüloma	290
4.	55	K	Boyun	Kemodektoma	80
5.	60	E	Larinks	TBC	62
6.	35	E	Parotis	Pleomorfik Adenoma	105
7.	58	E	Boyun	Histiositosis	365
8.	55	K	Boyun	Lipom	78
9.	48	E	Larinks	Papillom	200
10.	16	K	Burun	Anjiomatöz Polip	63
11.	45	K	Larinks	Papillom	20
12.	19	E	Nazofarinks	Anjiofibrom	9
13.	60	K	Boyun Lipom	68	
14.	55	K	Sub. Man. GL.	Siyaloadenit	87
15.	26	E	Sub. Man. GL.	Siyaloadenit	65

Tablo 3 : Hasta Grubu İle Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

	Vaka Sayısı	Ortalama Değer ng/ml	Standart Deviyasyon	P Değeri
FERRITIN				
Hasta Grubu :	29	364.3448	206,893	<0,014
Kontrol Grubu :	15	131,0000	133,940	

Tablo 4 : Hasta Grubunda Tedavi Önce ve Sonrası İle Hastalığın Evrelerine Göre Ferritin Seviyelerinin Karşılaştırılması

Tedavi Öncesi	Hasta Sayısı	Ortalama ng/ml	Standart Deviasyon	P
Tedavi Öncesi	29	264,3448	206,893	<0,002
Tedavi Sonrası		180,0690	136,141	
Evre I	3	213,333	162,89	
Evre II	6	292,5	336,90	
Evre III	12	235,25	156,305	>0,05

TARTIŞMA

1960'lı yıllarda alpha-feto protein ve karsinoembriyonik antijenin bulunması ile ilgi odağı haline gelen tümör belirleyicileri, günümüzde giderek daha yaygın olarak kullanılmaktadır(4). Halen kullanılmakta olan belirleyicilerin, vücudun diğer bölgelerindeki farklı tip tümörlerde tespit edilmiş olması ve bu tümörlere spesifik olmaları nedeniyle, baş-boyun kanserlerinde tümör belirleyicileri, diğer tümörlere oranla daha az bilgi çekmiş ve daha az araştırılmıştır.

Maxim ve Veltri baş-boyun malign tümörlü 113 vakalık serilerinde serum ferritin seviyelerinin arttığım göstermişlerdir(6). Aynı yazarlar sigara tiryakilerinde de ferritin seviyelerinin, sigara içmeyen normal popülasyona göre arttığını fakat malign tümörlü hastaların seviyelerine çıkmadığını saptamıştır. Ferritin düzeyinin özellikle Evre m ve IV'deki hastalarda, Evre I ve II'deki hastalara oranla daha fazla arttığı, tedavi sonrasında klinik olarak düzelen hastalarda ferritin seviyelerinin normale indiği, prognozu kötü seyreden hastalarda ise yüksek düzeylerde kaldığını göstermişlerdir (6). Demireller ve ark. ise, baş-boyun kanseri olan 31 vakanın sadece 4'ünde normal değerlerin üzerinde ferritin seviyesi saptamışlar ve ferritinin baş-boyun kanserlerinde spesifik bir tümör belirleyicisi olmadığı sonucuna varmışlardır. Ancak bu çalışmada, hastaların tedavi sonrasındaki ferritin değerleri araştırılmamıştır (2).

Bizim çalışmamızda da baş-boyun malign tümörlü 29 hastada kontrol grubuna oranla serum ferritin seviyelerinin önemli ölçüde yüksek olduğu ($p<0,01$) ve tedavi sonrasında 29 hastanın 18'inde ferritinin düştüğü tespit edilmiştir ($p<0,002$). Buna karşılık 2 hastada ferritin aynı düzeyde kalırken, 9 hastada ise tedaviden sonra serum ferritin düzeyinde artma saptanmıştır.

Ferritin düzeyinin tedavi öncesine göre düşmesi tümör kitlesinin azaldığını diğer bir deyimle remisyonu telkin edebilir. Ancak ferritin düzeyindeki düşüşün hastalar arasında farklı oranlarda olması dikkati çekmiştir. Bunun nedeni ferritinin normal insan metabolizmasında birçok faktörden etkilenmesi veya bir başka deyişle tümör dışı nedenlerle ferritin değişikliklerinin bu olgularda ekarte edilememesidir. Ayrıca kontrol grubunda 3 hastada elde edilen değerlerin hasta grubu ortalamasından yüksek olması, ferritin değerlerinde yükselmenin sadece malign tümörlere spesifik olmadığını göstermektedir.

Normal insandaki ferritin düzeyinin (17-300 ng/ml} oldukça değişken olması ve yukarıda bahsedilen nedenlerle, baş-boyun malign tümörlü bir olguda tek başına ferritin düzeyinin tümör tanısı koydurucu ve/veya ekarte ettirici olamayacağı kanısına varıldı. Ancak aynı hastada tedavi öncesi ve sonrasının kıyaslanmasında seviyenin düşmesi tümör volümünün azalmasına bağlı olabilir. Nitekim bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlar buna uymaktadır. Diğer taraftan remisyon için kesin bir sınır yoktur. Bu nedenle pratik uygulamada ancak tedavi sonrasında ferritin değeri indeks olarak alınarak takipte bu düzeyin yükselmesi, radyolojik yöntemlerle saptanamayacak kadar küçük tümör kitlelerinde tedaviye erken baş-

lanmasına olanak sağlayabilir ki, bu nokta kemoterapi ve/veya radyoterapi açısından son derece önemlidir. Bilindiği gibi küçük tümörler metabolik yönden daha aktif, siklus zamanı kısa ve nispeten homojen hücre populasyonları içerdiğinden ve kanlanması daha iyi olduğundan gerek kemoterapi gerekse radyoterapi bu grupta enffektiftir.

Hastaları evrelere göre değerlendirdiğimizde, evre I ile IV arasında belirgin bir fark olmasına rağmen, vakaların evrelere göre düzensiz dağılımı ve azlığı nedeniyle istatistiksel olarak bir anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p>0,05$). Daha büyük hasta gruplarında aynı parametrelerin çalışılmasının daha objektif sonuçları ortaya koyacağı kanısına varılmıştır. Diğer taraftan Bilgisayarlı Tomografi gibi ince ayrıntılı değerlendirmelere rağmen bazı tümörlerin evrelendirilmesinde zaman zaman hatalar görülebileceği, ayrıca aynı evre olarak kabul edilen olguların tümör volümünün farklı olabileceği bilinmektedir. Bu faktörler de elde edilen sonuçların irregülerliğine katkıda bulunabilir.

SONUÇ

1. Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, ferritin seviyelerinin malign başboyun tümörlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.

2. Yine baş-boyun malign tümörlerinde tedavi Öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, ferritin seviyelerinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür.

3. Aynı grupta, hastalığın evresi ile ferritin seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Ancak bu hasta sayısının azlığı nedeniyle olabilir.

4. Ferritin serum düzeylerinin benign hastalıklarda da artabildiği, ayrıca baş-boyun malign tümörü olan hastalarda da her zaman yükselmediği saptanmıştır.

Ferritin seviyelerinin, baş-boyun malign tümörü saptanan bazı hastalarda ilk tamda yüksek olarak seyrettiği ve tedaviden sonra azaldığı görülmektedir. Ferritin bu hastalarda tanı kriteri olarak yetersiz kalsa da, tedavinin çeşitli aşamalarında bu belirleyiciyi saptayarak hastaların monitörize etmede, erken nüks ve/veya metastazı yakalamada, böylece prognozu belirlemede bize faydalar sağlayabilir.

Yazışma Adresi: Dr. Levent Soylu
Kurtuluş Mah. 290 Sok. 33/3
Adana

KAYNAKLAR

1. CRICHTON R: Ferritin structure, synthesis and function. N Engl J Med 284:1413-1422, 1971.
2. DEMİRELLER A, ÖZDEM C, UGURGELEN B. Başboyun yassı hücreli kanseri olan hastalarda serum ferritin tümör matkeri olabilir mi? Türk Otorinolarengoloji XX. Ulusal Kongresi, 5:153-154, Kıbrıs 1989.
3. GILER S, MOROZ C. The significance of ferritin in malignant disease. Biomedicine 28:203-206, 1978.
4. HANNA EYN, PAPAY FA, GRUPTA MK, et al.: Serum tumor markers of head and neck cancer: Current status. Head & Neck 12:50-59, 1990.
5. LUGER T, LINKESCH W, KNOBLER R, et al.: Seıial determination of serum ferritin levels in patients with malignant melanoma. Oncology 40:263-267, 1983.
6. MAXIM P, VELTRI R: Serum ferritin as a tumor marker in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 57:305-311, 1986.