

Nonmetastatik ve metastatik meme kanserli hastalarda serum ferritin, c- reaktif protein, demir ve total demir bağlama kapasitesi düzeylerinin tanısal değeri

Diagnostic value of serum ferritin, c-reactive protein, Iron and total iron binding capacity in metastatic and non metastatic breast cancer patients

Berna ASLAN, Fatma TURGAY, Şebnem CİĞERLİ, Nihal YÜCEL
Nezaket EREN, Emel YORGANCI

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biokimya Laboratuvarı

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda metastazlı ve metastazsız meme kanserli kadınlarda demir (Fe), Total demir bağlama kapasitesi (TDBK), ferritin ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Bu amaçla yaşları 30-77 arasında 20 metastazsız, 20 metastazlı, 40 meme kanserli kadın hasta ve 20 kişilik kontrol grubu, çalışmaya alındı. Ferritin, demir, TDBK seviyelerine Hitachi 717 otoanalizöründe, CRP düzeylerine nefelometrede bakıldı.

Bulgular: Serum ferritin düzeyi kontrol grubunda (grup 1) ortalama 60.60 ng/ml, non-metastatik kanserli hastalarda (grup 2) 59.55 ng/ml olarak bulundu ve iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.9$). Buna karşılık, metastatik kanserli hastalarda (grup 3) 427.25 ng/ml olup, grup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı bir fark bulundu ($p<0.001$, $p<0.001$). Serum demir düzeyi ortalama değeri grup 1'de 65.75 µg/dl, grup 2'de 83.40 µg/dl, grup 3'de ise 66, 0 µg/dl olup, grup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0$, 9, $p>0$, 1). Serum TDBK düzeyi ortalama değeri grup 1'de 302.15 µg/dl, grup 2'de 366.20 µg/dl olup iki grup arasında anlamlı bir fark bulundu ($p<0.001$), grup 3'de ise 312.75 µg/dl olup, grup 3 ile grup 1 arasında anlamlı bir fark bulunamazken ($p:0.3-0.5$), grup 2 ile arasında anlamlı bir fark bulundu ($p<0.02$). CRP düzeyi ortalama değeri grup 1 de 0.75 mg/l, grup 2 de 2.20 mg/l olup, iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.3$) grup 3'te ise 42.25 mg/l olup, grup 3 ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı bir fark bulundu ($p<0.001$).

Sonuçlar: Metastazlı hasta grubunda serum CRP, TDBK ve ferritin düzeylerinin kontrol ve non-metastatik hastalara göre daha anlamlı şekilde yükseldiğini bulduk.

Anahtar kelimeler: Demir Total demir bağlama kapasitesi, ferritin ve C-reaktif protein.

SUMMARY

Objective: In this current study, we investigated the iron (FE), total iron binding capacity (TIBC), ferritin, and C-reactive protein (CRP) levels in breast cancer patients with and without metastasis.

Study Design: To this aim, 40 breast cancer women, 20 with metastasis, 20 without metastasis, and a control group of 20 healthy women were included in the study. Ferritin, iron, and TIBC were measured in Hitachi 717 autoanalyser, and CRP levels were detected by nephelometric method.

Results: The mean serum ferritin level was 60.60 ng/ml in control group (group 1), 59.55 ng/ml in non-metastatic patient group (group 2), and there was not any significant difference between this two groups ($p>0.90$). Contrarily, the mean ferritin level was 427.25 ng/ml in metastatic patient group (group 3), and this was significantly different from the means of group 1 and 2 ($p<0.001$, $p<0.001$). Serum iron levels' means were respectively 65.75 µg/dl, 83.40 µg/dL, 66, 0 µg/dl in group 1, 2, and 3. There was not any difference between group 3 versus group 1 and 2 ($p>0$, 9, $p>0$, 1). The mean serum TIBC level was 302.15 µg/dl in group 1 and 366.20 µg/dl in group 2, and there was a significant difference between two groups ($p<0.001$). On the other hand, the mean TIBC level of group 3 was 312.75 µg/dl, and this was significantly different from group 2 ($p<0.020$) but did not show any difference from group 1 ($p:0.3-0.5$). The mean serum CRP level was 0.75 mg/l in group 1, 2.20 mg/l in group 2, and there was not any significant difference between two groups ($p>0.3$). This value was 42.25 mg/l in group 3, and it was significantly different from group 1 and 2 ($p<0.001$).

Conclusions: We found that serum CRP, TIBC, and ferritin values were significantly different in metastatic breast cancer patients than those of non-metastatic breast cancer patients and those of healthy control individuals.

Key words: Iron, total iron binding capacity, ferritin, and C-reactive protein.

Yazışma Adresi:

Berna ASLAN

Tel : 0212 231 22 09/1693

Fax : 0212 219 57 29

e-posta : Berna_aslan@gmail.com

GİRİŞ

Kadınlarda en fazla rastlanan kanser türlerinden biri olan meme kanseri, en fazla karaciğer, akciğer, lenf bezleri ve kemiğe metastaz yapar. Metastazın bulunduğu bölgeye göre,

Tablo 1: Grupların Ferritin, Fe, TDBK ve CRP için istatistik ortalama \pm SD değerleri

GRUPLAR	FERRİTİN (ng/ml) Ort \pm 50	FE (μ g/dl) Ort \pm 50	TDBK \pm (μ g/dl) Ort \pm 50	CRP(mg/l) Ort \pm 50
GRUP 1 (n: 20)	60, 6 \pm 34, 55	65, 75 \pm 22, 83	302, 15 \pm 51, 98	0, 75 \pm 1, 89
GRUP 2 (n: 20)	59, 55 \pm 47, 0	83, 40 \pm 24, 66	366, 20 \pm 48, 3	2, 20 \pm 5, 63
GRUP 3 (n: 20)	427, 25 \pm 249, 5	66, 00 \pm 38, 84	321, 75 \pm 64, 03	42, 25 \pm 19, 31

Tablo 2: Grupların kontrole göre Ferritin, Fe, TDBK ve CRP için istatistik P değerleri

	FERRİTİN (ng/ml)	FE (μ g/dl)	TDBK (μ g/dl)	CRP(mg/l)
Grup 1-Grup 2	p>0,9	p<0,002	p<0,001	p>0,3
Grup 1-Grup 3	p<0,001	p>0,9	p>0,3	p<0,001
Grup 2-Grup3	P<0,001	p>0.10	p<0,02	p<0,001

kanser teşhis ve takibinde kullanılan tümör markerlerinin serum seviyeleri metastazsız hasta serumlarına göre farklılıklar göstermektedirler. Ferritin, tümör yayılımının bir işareti olup, diğer markerler ile birlikte, terapide metastaz varlığını gösterir. Tümör yayılımı ve serum ferritin konsantrasyon artışı arasında olumlu bir ilişki vardır (1, 2, 3, 4, 5).

Biz de bu çalışmamızda, metastazlı ve metastazsız meme kanserli kadınların serumlarında demir (Fe), Total demir bağlama kapasitesi (TDBK), ferritin ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi ve Radyasyon Onkoloji servislerinde yatmış olan, yaşları 30-77 arasında olan 40 meme kanserli kadın hasta üzerinde yapılmıştır. 40 meme kanserli hastanın 20 tanesi metastazsız grubu, 20 tanesi ise metastazlı grubu oluşturuyordu. Metastazlı hastaların 7 tanesi kemik, 8 tanesi akciğer, 3 tanesi hem karaciğer hem de kemik, 2 tanesi ise hem akciğer hem de karaciğer metastazına sahiptiler. Kontrol grubu yaşları 32-72 arasında olan ve hiçbir sağlık problemi olmayan 20 kadından oluşmuştur. Serum Ferritin Düzeyi Ölçümü immünotürbidimetrik yöntem ile Hitachi 717 otoanalizöründe yapıldı. Referans değerleri 50 ya-

şına kadar kadınlarda 10-160 ngr/ml, 50 yaşın üstünde 30-300 ngr/ml'dir. Çalışmada serum demir düzeyi ferrozin metodu ile Hitachi 717 otoanalizöründe saptandı. Referans değerleri kadında 59-158 μ g / dl'dir. TDBK düzeyleri Ramsay metodu ile Hitachi 717 otoanalizöründe saptandı. Referans değerleri kadında 274-494 μ g/ l'dir. CRP düzeyleri nefelometrik yöntem ile saptandı. 10 mg/dl'nin altındaki değerler normal kabul edildi.

BULGULAR

Sağlıklı kontrol grubu (Grup 1), non-metastatik hasta grubu (Grup 2) ve metastatik hasta grubunda (Grup 3) ferritin, Fe, TDBK ve CRP düzeyleri ölçüldü. (Tablo:1)

Grup 1 ve Grup 2 arasında ferritin açısından anlamlı bir fark bulunamadı (p>0.9). Grup 3 ve grup 1 arasında serum ferritin düzeyi açısından anlamlı bir fark bulundu (p<0.001). Grup 1 ve Grup 2 arasında demir düzeyi açısından anlamlı bir fark bulundu (p<0.02). Grup 3 ile grup 1 ile arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.9). Grup 1 serum TDBK düzeyi ile Grup 2 arasında anlamlı bir fark bulundu (p< 0.001). Grup 3 ile grup 1 ile arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p>0.3). Grup 1 ve Grup 2 serum CRP düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunamadı (p>0.3) Grup 3 ile grup 1 ile arasında anlamlı bir fark bulundu (p<0.001) (Tablo 2).

Grup 2 ve Grup 3 serum ferritin, düzeyleri, TDBK düzeyleri ve CRP düzeyi açısından, her iki grup arasında anlamlı bir fark bulundu ($p<0.001$) ($p<0.02$) ($p<0.001$). Grup 2 serum Fe düzeyi ile Grup 3 arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.1$) (Tablo2).

TARTIŞMA

Tüm kanser tiplerinde olduğu gibi, meme kanserinde de hassas ve spesifik bir marker bulunamamıştır (3, 6, 7, 8). Bundan dolayı ancak başlangıç tedavisinden sonra hastalığın prognozunu izlemek ve tedavi şekillerini yönlendirmek amacı ile bir çok tümör marker'inden yararlanılır. Biz de bu amaçla meme kanserli kadınlarda, ferritin, CRP, demir ve TDBK düzeylerini çalıştık.

Coombes ve arkadaşları metastazlı meme kanserlerindeki serum ferritin konsantrasyonda artışı gözleyenlerdendir (9).

Robertson ve Pearson çalışmalarında kontrol grubu ferritin ortalama değerinin 53.4 ± 32.5 ng/ml non- metastatik meme kanserli hasta grubunun ferritin ortalama değerlerini ise, 77.7 ± 35.8 ng/ml bulmuşlardır (10). Çalışmamızda, kontrol grubu ferritin ortalama değerini 60.60 ± 34.55 ng/ml, non metastatik meme kanserli hasta grubunun ferritin ortalama değerleri ise, 59.55 ± 47.00 ng/ml olup, her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.9$) (Tablo 1).

William ve Pearson, ve ayrıca Marcus ve Zeinberg meme kanserli kişilerin stage'i ile orantılı olarak serum ferritin arttığını bulmuşlardır (3, 4, 11).

William ve Turkes çalışmalarında, kontrol grubu hastaların ferritin ortalama değerini 30.88 ng/ml bulmuşlardır. "Stage 4" hasta gruplarının ferritin ortalama konsantrasyonu ise 200 ng/l olup, aralarında anlamlı bir fark vardır (4) ($p<0.001$).

Aydın ve Topuz çalışmalarında, non-metastatik meme kanserli hastaların ferritin ortalama değeri 34 ng/mL, metastatik hasta grubu serum ferritin düzeyi ortalama değeri 115 ng/ml

olup, her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.001$). Çalışmamızda, non-metastatik meme kanserli hastaların ferritin ortalama değeri 59.55 ± 47.00 ng/ml, metastazlı hasta grubu serum ferritin düzeyi ortalama değeri 427.25 ± 249.50 ng/ml olup, her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (12) ($p<0.001$).

William ve Turkes çalışmalarında, sadece akciğer metastazlı meme kanserlerinin serum ferritin ortalamalarını 78 ng/ml, sadece kemik metastazlı meme kanserli hastaların ferritin ortalamasını 190 ng/ml bulmuşlardır (4). Biz de çalışmamızda kemik metastazlı hastaların serum ferritin düzeylerini akciğer metazlalılarının yüksek bulduk (sırasıyla 519.86 ± 259.36 ng/ml ve 233.75 ± 185.70 ng/ml).

Coombes ve arkadaşları, CRP'nin metastazlı meme kanserlerinde kullanılabilecek bir marker olduğunu gösterdi (11).

Robertson ve Pearson çalışmalarında, kontrol grubu serum CRP düzeyi ortalama değeri 8 mg/l, metastazlı meme kanserli hasta grubu serum ortalama değeri ise 40 mg/l olup, her iki grup arasında anlamlı bir fark vardır ($p<0.001$). Sadece kemik metastazlı bulunan meme kanserli hastaların CRP ortalamalarını 31.3 ± 41.9 mg/l, sadece akciğerli hastaların CRP ortalamaları ise 30.88 ± 11.86 mg/l olup, aralarında belirli bir fark vardı. Bizim çalışmamızda da kemik metastazlı hastaların serum CRP düzeyleri akciğer metazlalılarınkilere göre daha yüksek bulundu (sırasıyla 50 ± 24.03 mg/l ve 30.88 ± 11.86 mg/l).

Çalışmamızda kontrol grubu serum CRP düzeyi ortalama değerini 0.75 mg/L, non-metastatik hasta grubu serum CRP düzeyi ortalama değerini 2.20 mg/L, metastazlı meme kanserli hasta grubu serum CRP ortalama değerini ise 42.25 mg/L bulduk ve gruplar arasında anlamlı fark tesbit ettik ($p<0.001$) (Tablo I).

Torti SV ve Torti FM çalışmalarında, inflamasyon ve malignansideki demir düşüklüğünün bir savunma olduğunu öne sürdüler (13). Araştırmacılar doku çalışmalarında tümör büyümesi sırasında demir bağlama transferrin seviyesinin serumda düşük olduğunu, tümör büyümesinin

durdurulabildiği konumlarda, serum ve doku demir bağlama, transferrin düzeylerinde önce artış, sonra da düşüş olduğunu gözlemişlerdir (14).

Çalışmamızda , metastatik ve non-metastatik hasta grupları arasında demirde anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0.1$), TDBK'de anlamlı bir fark bulduk ($p<0.02$) (Tablo I).

SONUÇLAR

Sonuç olarak, metastazlı hasta grubunda serum CRP, TDBK ve ferritin düzeylerinin kontrol ve non-metastatik hastalara göre daha anlamlı şekilde yükseldiğini bulduk.

KAYNAKLAR

1. Ulbich EJ, Lebrecht A, Schneider I, Ludwig E, Koelbl H, Hefler LA: Serum Parameters of Iron metabolism in patients with breast cancer. *Anticancer Res.* 23(6D): 5107-9, 2003.
2. Kher A, Moghe G, Deshpande A: Significance of Serum Ferritin And Lactate Dehydrogenase İn Bening And Malignant Disease Of Breast. *Indian J Pathol Microbiol.* 40(3): 321-6, 1997.
3. Williams MR, Turkes A, Pearson D: An Objective Biochemical Assesment Of Therapeutic Response İn Metastatic Breast Cancer A Study With External Review Of Clinical Data. *Br. J. Cancer.* 61: 126-132, 1990.
4. Williams MR, Turkes A, Pearson D: Serum Ferritin As A Marker Of Therapeutic Response İn Stage III And IV Breast Cancer. *Eur. Surg. Oncol.*, 16:22-7, 1990.
5. Bezwoda WR, Derman DP, Bothwell TH, Baynes R: Serum Ferritin And Hodgkin's Disease. *Scand J. Harmatol.* 35:505-10, 1985.
6. Anderson SC And Cochage S: *Clinical Chemistry.* W.B Saunders Company, P.P 322-335, 1993.
7. Kobayaskı T, Kawakubot T: Prospective İntigation Of Tumor Markers And The Risk Assessment İn Early Cancer Screening. *Cancer* 73:1946-53, 1994.
8. Tietz NW: *Textbook Of Clinical Chemistry,* W.B., Saunders Company, 713-714, 1994.
9. Coombes RC, Grazed J: Biochemical Markers İn Breast Cancer *Lancet U.* 132-134, 1977.
10. Robertson JF, Pearson D, Price MR: Prospective Assessment Of The Role Of Five Tumour Markers İn Breast Cancer. 33:403-10, 1991.
11. Marcus D, Zienberg N: Isolation Of Ferritin From Human Memory And Pancreatic Carcinomas By Mean Of Antibody İmmuno-Absorbents. *Arch. Biochem Biophys.* 162:493-501, 1974.
12. Aydiner A, Topuz E. Serum Tumor markers of detection of Bone Metastasis in Breast Cancer Patients. *Acta-Oncol*, 33:1816, 1994.
13. Tortı SV Tortı FM: Iron And Ferritin İn İnflammation And Cancer. *Advance İnorganic Biochemistry*, 10:119-37, 1994.
14. Tortı FM, Tortı SV: Cytokines, İron Homeostasis And Cancer. *Advance Exp.Med.Biol.* 354:161-70, 1994.