

BÖBREK HÜCRELİ KANSERDE SERUM FERRİTİN DÜZEYİNİN ÖNEMİ THE SIGNIFICANCE OF SERUM FERRITIN LEVEL IN RENAL CELL CARCINOMA

Fikret ERDEMİR*, Bekir Süha PARLAKTAŞ*, Nihat ULUOCAK*, Faruk ÖZCAN**,
Murat ÇELİK**, Özgür GÖKÇE**

* Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, TOKAT

** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ABSTRACT

Introduction: A few biological markers have been described in the diagnosis and follow-up of renal cell carcinomas (RCCs). However, almost all of these markers have low sensitivity and low specificity. Ferritin is an intracellular protein which plays role in iron storage and detoxification of the metabolites. The aim of this study was to investigate serum ferritin levels of patients with RCC who were treated with radical nephrectomy.

Materials and Methods: Between January 1998 and February 2005, a total 117 patients who underwent radical nephrectomy for RCC were included into the study. Of these patients 91 (Group I) had preoperative and postoperative ferritin determination. Control group (Group II) consisted of 39 healthy men. Patients were evaluated with physical examination, chest X-Ray, blood chemistry studies, abdominopelvic computerized tomography, and renal Doppler ultrasonography or bone scanning if necessary. Preoperative and postoperative ferritin levels within Group I and ferritin levels between the groups were compared statistically. Serum ferritin levels according to nuclear grade distribution in pathologic specimens were also compared within group I patients.

Results: The mean age of the patients in Group I was 64.4 ± 15.6 (range 16-80, median age: 57.2) years, and the mean follow-up period was 47 ± 18.4 (range 5-92, median follow-up: 25.8) months. The mean age of the patients in Group II was 32.8 ± 14.2 (range 23-51, median age: 29.8) years. The mean preoperative and postoperative serum ferritin levels for Group I were 247.51 ± 209.38 (range 17.20-925) ng/ml and 131.49 ± 86.38 (range 21-604) ng/ml, respectively ($p=0.001$). The mean serum ferritin levels in control group was 82.11 ± 43.81 (range 26-194) ng/ml. The difference between preoperative mean serum ferritin levels of Group I and control group was statistically significant ($p=0.03$). There was a decline in serum ferritin levels of Group I patients in the early postoperative period and the difference between preoperative and postoperative means was statistically significant ($p=0.001$). In addition serum ferritin levels of patients with advanced stage RCC were elevated significantly. The preoperative serum ferritin levels for all stages of RCC in Group I were as follows; stage I: 94.36 (range 17.9-394) ng/ml, stage II: 193.72 (range 118-491) ng/ml, stage III: 279.33 (range 120-470) ng/ml and stage IV: 568.5 (range 226-925) ng/ml and the postoperative means for all stages were 76.58 (range 11-290) ng/ml, 116.8 (range 39-176) ng/ml, 185.6 (range 126-464) ng/ml and 308.17 (range 114-604) ng/ml, respectively. The difference between preoperative and postoperative serum ferritin levels of stage II, III and IV RCC patients were statistically significant ($p<0.05$). In the evaluation of serum ferritin levels according to nuclear grade, the difference in grade IV patients was significant when compared to grade I, II and III patients. During the follow-up period 17 (19.78%) patients were lost because of disease.

Conclusion: Serum ferritin levels may be used in the diagnosis and follow-up of patients with RCC. Especially in the advanced stages of the disease, its value as a marker for prognosis and survey may be advocated.

Key words: Renal cell carcinoma, ferritin, tumor markers, prognosis

ÖZET

Ferritin demirin depolanması ile çeşitli metabolitlerin detoksifikasyonunda rol oynayan intrasellüler bir proteindir. Bu çalışmada, böbrek hücreli kanser nedeniyle ameliyat yapılan hastalardaki, tedavi öncesi ve sonrası serum ferritin düzeyleri incelenmiştir.

Ocak 1998 ve Şubat 2005 tarihleri arasında böbrek hücreli kanser tanısı ile radikal nefrektomi operasyonu geçiren toplam 117 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalar içerisinde 91 olgunun (Grup I) ameliyat öncesi ve sonrası ferritin düzeylerine ulaşıldı. Kontrol grubu olarak 39 (Grup II) sağlıklı erişkin alındı. Hastalar ameliyat öncesi ayrıntılı öykü, fizik muayene, akciğer grafisi, hemogram ve biyokimyasal tetkikler ile abdominopelvik tomografi ve gerektiğinde böbrek Doppler ultrasonografisi yada kemik sintigrafisi ile değerlendirildiler. Böbrek hücreli kanser

Dergiye Geliş Tarihi: 27.06.2005

Yayına Kabul Tarihi: 11.10.2005 (Düzeltilmiş hali ile)

tanısı ile radikal nefrektomi operasyonu geçiren hastalardaki ameliyat öncesi ve sonrası serum ferritin düzeylerinin yanı sıra patoloji spesimenindeki nükleer dereceye göre de serum ferritin düzeyleri karşılaştırıldı.

Grup I'deki ortalama yaş ve ortalama takip süreleri sırasıyla 64,4±15,6 (16-80, ortalama yaş: 57,2) yıl ve 47±18,4 (5-92, ortalama süre: 25,8) ay olarak saptandı. Grup II'deki ortalama yaş ise 32,8 (23-51, ortalama yaş: 29,8) yıl olarak tespit edildi. Grup I'deki ameliyat öncesi ve sonrası serum ferritin seviyeleri sırası ile 247,51±209,38 (17,20-925) ng/ml ve 131,49±86,38 (21-604) ng/ml olarak saptandı (p=0,001). Kontrol grubundaki ortalama serum ferritin seviyeleri ise 82,11±43,81 (26-194) ng/ml olarak bulundu. Grup I'deki ameliyat öncesi serum ferritin seviyeleri ile kontrol grubu ve ameliyat sonrası serum ferritin seviyeleri arasında anlamlı fark vardı (p=0,03 ve p=0,001). Ayrıca serum ferritin düzeylerinin ileri evre ile birlikte belirgin olarak arttığı görüldü. Serum ferritin düzeyleri grupların ameliyat öncesi ve sonrası serum ferritin düzeyleri arasında evre I hariç özellikle evre III ve IV'de olmak üzere evre II, III, ve IV'de istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,05). Nükleer dereceye göre yapılan değerlendirmede ise grade IV'deki hastaların grade I, II ve III'e göre anlamlı olacak şekilde farklı olduğu saptandı (p<0,05). Takipler sırasında 17 (%19,78) hastanın hastalığa bağlı olarak kaybedildiği anlaşıldı.

Serum ferritin düzeyleri özellikle ileri evrelerde olmak üzere böbrek hücreli kanserli hastaların tanı ve takiplerinde seyir ve sağ kalımı öngörmede yararlı tümör belirteci olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek hücreli kanser, ferritin, tümör markeri, prognoz

GİRİŞ

Böbrek hücreli kanser (BHK) tüm primer malin böbrek tümörlerinin %85'ini oluşturur ve yetişkin kanserlerinin de yaklaşık %3'ünü teşkil eder^{1,2}. Tanı sırasında BHK olgularının %30'unun metastatik hastalığı bulunmaktadır ve bu tümörler radyoterapi yada kemoterapiye dirençli olup, hormonal tedaviye de zayıf yanıt vermektedirler¹. Cerrahi, organa sınırlı BHK olguları için en etkili tedavi yöntemi olarak kabul edilmesine karşın ameliyat sonrası 5 yıl içinde hastaların %35 ile %50'sinde nüks görüldüğü bildirilmektedir^{2,3}. Literatürdeki çalışmalarda BHK'nin tanısı ve klinik takibinde kullanılabilecek birkaç tümör belirteci bildirilse de günümüzde bu amaçla kullanılan güvenilirliği yüksek ve BHK için özgül bir tümör belirteci henüz tanımlanmamıştır⁴.

Ferritin hücre içi bir protein olup, demir depolanması ve detoksifikasyonunda rol almaktadır⁵. Ferritin konsantrasyonunun karaciğer, dalak ve kemik iliğinde yüksek olduğu bilinirken son zamanlarda böbrekte de yüksek konsantrasyonda bulunduğu ve bunun da böbrek hücreli tümörlerin tanı ve takiplerinde kullanılabileceği yapılan klinik çalışmalarda bildirilmektedir⁶.

Bu çalışmada BHK nedeni ile radikal nefrektomi operasyonu yapılan hastalardaki ameliyat öncesi ve sonrası serum ferritin düzeylerinin tümör tanısı, evresi ve ameliyat sonrası dönemde seyirle olan ilişkilerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 1998 ile Şubat 2005 tarihleri arasında BHK ön tanısıyla radikal nefrektomi ameliyatı ya-

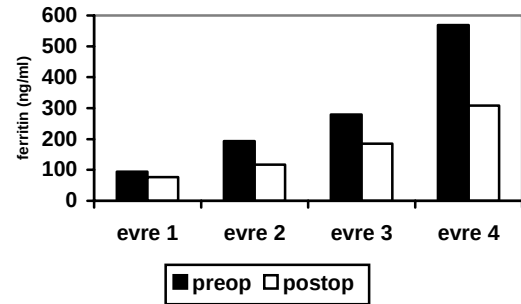
pılan 91 hastanın (Grup I) ameliyat öncesi ve sonrası serum ferritin düzeyleri retrospektif olarak değerlendirildi. Herhangi bir malin, inflamatuvar yada kronik hastalığı olmadığı bilinen 39 hasta (Grup II) kontrol grubu olarak alındı ve bunların da serum ferritin düzeyleri değerlendirildi. Tüm hastalar ameliyat öncesi dönemde ayrıntılı öykü, fizik muayene, rutin biyokimyasal ve hematolojik tetkikler, akciğer grafisi, üriner ultrasonografi (USG), abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT), iki kez serum ferritin düzeyleri ve gerektiğinde tümörün böbrek veni yada vena kava inferiyora yayılımını değerlendirmek için böbrek Doppler ultrasonografisi ve tüm vücut kemik sintigrafisi ile değerlendirildiler. Tüm hastaların ameliyat sonrası dönemde kontrole geldikleri zaman olan 10 ile 15 günler arasında serum ferritin düzeylerine tekrar bakıldı. Bunun yanında hastalar ameliyat sonrası dönemde tam kan sayımı, sıradan biyokimyasal tetkikler, 3. ayda akciğer grafisi ve abdominopelvik BT ile yeniden değerlendirildiler. Hastalar ilk yıl üç ayda bir ve ikinci yıl nüks yoksa altı ayda bir kontrollere çağrıldılar. Patolojik evreleme Robson kriterlerine göre yapıldı. Buna göre evre I: Böbreğe sınırlı tümör, evre II: Periferik yağ dokusunun tutulduğu ancak Gerota ile sınırlı tümör, evre III: Böbrek veni yada lenfatik invazyon, evre IV: Uzak metastaz yada komşu organlara infiltrasyonu olan tümör olarak değerlendirildi⁷. Evrelere göre hastaların serum ferritin değerleri karşılaştırıldı. Bunun haricinde radikal nefrektomi sonrası patoloji spesimeninde saptanan tümördeki nükleer dereceye göre de hastalardaki serum ferritin düzeyleri karşılaştırıldı. Serum ferritin düzeyleri ölçümünde bulunan değerler *radioimmunoassay* yöntemi ile tayin edildi.

İstatistiksel değerlendirme *Chi-Square* ve *Student-t* testleri ile yapıldı ve $p<0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Grup I'deki hastaların 57'si (%62.63) erkek ve 34'ü ise (%37.37) kadındı. Hastaların yaşları 16 ile 80 arasında değişmekte olup ortalama yaş $64,4 \pm 15,6$ yıl idi. Ortalama takip süresi $47 \pm 18,4$ (5-92, ortalanca süre: 25,8) ay olarak saptandı. Kontrol grubunda ise ortalama yaş $32,8 \pm 14,2$ (23-51, ortalanca yaş: 29,8) yıl olarak saptandı. Grup I'de ameliyat öncesi ortalama serum ferritin düzeyi $247,51 \pm 209,38$ (17,20-925) ng/ml olarak saptanırken, ameliyat sonrası serum ferritin düzeyi ortalama $131,49 \pm 86,38$ (21-604) ng/ml olarak tespit edildi. Kontrol grubunda ortalama serum ferritin değeri ise $82,11 \pm 43,81$ (26-194) ng/ml olarak belirlendi. Kontrol grubundaki hastaların 27 (%69,23)'si erkek ve 12 (%30,76)'si de kadındı. Tümör grubunda ameliyat sonrası serum ferritin düzeyleri ameliyat öncesi düzeylere göre anlamlı oranda düşük bulundu ($p<0.001$). BHK grubundaki hastaların ameliyat öncesi ortalama serum ferritin düzeyleri kontrol grubundaki ortalama serum ferritin değerlerinden anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,03$). Kadın ve erkek hastalar arasındaki serum ferritin düzeyleri (kadın: 225,08 (17,20-790) ng/ml, erkek: 297,67 (68-925) ng/ml) farklı olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Çalışmamızda ayrıca BHK olgularında, tümörün evresi ilerledikçe ortalama serum ferritin düzeylerinin daha fazla arttığı tespit edildi ($p<0,05$). Evre I, II, III ve IV'de ortalama serum ferritin düzeyleri sırasıyla 94,36 (17,9-394) ng/ml, 193,72 (118-491) ng/ml, 279,33 (120-470) ng/ml ve 568,5 (226-925) ng/ml olarak bulunurken, aynı evreler için ameliyat sonrası ortalama serum ferritin değerleri sırasıyla 76,58 (11-290) ng/ml, 116,8 (39-176) ng/ml, 185,6 (126-464) ng/ml ve 308,17 (114-604) ng/ml olarak tespit edildi (Grafik 1). Ameliyat sonrası dönemdeki ferritin düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında evre IV'deki değer özellikle evre I ve II olmak üzere tüm evrelerden anlamlı olarak farklı olduğu saptandı ($p<0.05$). Evre III'deki ameliyat sonrası serum ferritin düzeyi ise yalnızca evre I'e göre anlamlı farklılık teşkil ediyordu ($p=0.027$). Ameliyat sonrası takipler sonucu 17 (%19,78) hastanın primer hastalık nedeniyle kaybedildiği saptandı. Değerlendirilen 91 hasta arasında

ameliyat öncesi dönemde en yüksek serum ferritin düzeyleri de bu gruba aitti (ameliyat öncesi ortalama $647,32 \pm 246,6$ (378,35-925 ng/ml, ameliyat sonrası ortalama 361,54 (190-604 ng/ml). Serum ferritin düzeyleri Grupların ameliyat öncesi ve sonrası serum ferritin düzeyleri arasında evre I hariç özellikle evre III ve IV'de olmak üzere evre II, III, ve IV'de istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Radikal nefrektomi sonrası yapılan patolojik incelemede 5 (%54,9) hastada nükleer grade I, 49 (%53,8) hastada nükleer grade II, 27 (%29,67) hastada nükleer grade III ve 10 (%10,98) hastada da nükleer grade IV tespit edildi. Grade I, II, III ve grade IV'deki hastalarda serum ferritin seviyeleri sırası ile 154,85 (80,7-209) ng/ml, 180,125 (17,20-391) ng/ml, 231,98 (25,9-925) ng/ml ve 492,133 (88,4-790) ng/ml olarak tespit edildi. Buna göre yapılan değerlendirmede grade IV ile grade I, II ve grade III arasında serum ferritin düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p<0.01$), grade III ile de grade I arasında zayıf ama anlamlı ilişki saptandı ($p=0.043$).



Grafik 1. Radikal nefrektomi operasyonu geçiren hastalarda evrelere göre operasyon öncesi ve sonrası serum ferritin düzeyleri

TARTIŞMA

BHK genitouriner sistemde üçüncü en sık görülen kanser olup ürolojik kanserlerin de en ölümcül olanıdır. Buna göre BHK'li olguların yaklaşık %40'ı bu hastalıktan kaybedilirken bu oran prostat ve mesane kanserlerinde %20'dir⁸. Amerikan Kanser Birliği, 2001 yılında bu ülkede 30.800 (18.700 erkek, 12.100 kadın) yeni böbrek kanseri olgusu olduğunu, yine aynı yıl 12.100 (7500 erkek, 4600 kadın) kişinin bu hastalığa bağlı olarak kaybedildiğini bildirmektedir^{3,9}.

Nefron koruyucu cerrahinin giderek yaygınlaşmasının yanı sıra böbrek tümörlerinin rastlantı-

sal olarak saptanma oranlarının son zamanlarda artması ve düşük evrede tespit edilmeleri BHK'de tümör belirteci olan ihtiyacı arttırmaktadır. BHK takibinde ve prognozu öngörmeye bugüne kadar mikroinvazyon varlığı, patolojik evre, nükleer atipi derecesi, histolojik alt tip ve özgün klinik semptom ve bulgular gibi parametreler tanımlanmıştır¹⁰. Ancak bunların çoğunluğu patolojik incelemede saptanmaktadır ve dolayısıyla radikal nefrektomi ameliyatı öncesi tümör davranışını öngörmeye klinik bilgi verememektedir. Günümüzde genetik ve biyolojik bilgilerimizin artmasına rağmen BHK'nin tanı ile tedavi sonrası takiplerinde testis ve prostat kanserlerinde olduğu gibi etkili ve rutin kullanılan bir tümör belirteci tanımlanmamıştır. Bununla birlikte BHK tanı ve tedavisinde kullanılmak üzere şimdiye kadar literatürde TPI (telomerase ilişkili protein D), haptoglobulin, plazma fibrinojen, CEA (Karsinoembriyogenik antijen), EPO (eritropoetin), koagülasyon faktörleri, interlökin-6 gibi sitokinler, DNA içeriği, ESR (eritrosit sedimentasyon hızı), CRP (C-reaktif protein), BFP (temel fetoprotein), alfa-1 antitripsin, IAP (apoptozis protein inhibitörü), lipid ilişkili antijen ve renin gibi tümör belirteçleri tanımlansa da bu faktörlerin etkinliği ile klinikte kullanımının sınırlı olduğu çalışmalarda bildirilmektedir¹¹⁻¹⁴. Son yıllarda serum ferritin düzeyleri ölçümünün Hodgkin hastalığı, akut lösemi, hepatoma ve meme kanseri başta olmak üzere nöroblastoma, gastrik, kolon, akciğer ve baş boyun tümörleri gibi çeşitli maliniteler ile böbrek tümörlerinde tümör göstergesi olarak yer alabileceği iddia edilmiştir¹⁵⁻¹⁷. Ferritin, antioksidan özelliği nedeniyle demirin detoksifikasyonunda ve prooksidan özelliğinden dolayı demir depolanmasında görev almaktadır ve bu antioksidan özelliğinden dolayı kanser gelişiminde koruyucu rol aldığı ileri sürülmektedir¹⁸. Ancak ferritinin kanserdeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır.

Mason ve Taylor çalışmalarında böbreğin proksimal tubulus sitoplazmasında ferritin varlığını göstermişlerdir¹⁹. Flemming ve ark. ise fetal, erişkin ve BHK'li hastalarda immünohistokimyasal ferritin dağılımını araştırdıkları çalışmalarında sadece BHK'li hastalarda immünohistokimyasal boyanmanın anlamlı ve belirgin olduğunu diğerlerinde ise bu durumun anlamlı olmadığını saptamışlardır²⁰. Benzer çalışmalarda BHK'li dokulardaki ferritin seviyesinin normal parankimdeki ferritin seviyelerine göre daha fazla olduğu saptanmıştır.

İlk olarak Mufti ve ark. BHK nedeniyle radikal nefrektomi operasyonu yaptıkları hastalarında ameliyat sonrası serum ferritin düzeyinin ameliyat öncesi düzeye göre belirgin olarak düştüğünü göstermişlerdir²¹. Bundan sonra yapılan çalışmalar BHK'li hastalarda serum ferritin düzeylerinin normal popülasyona göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Esen ve ark. BHK'li 32 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında serum ferritin düzeylerinin kontrol grubundaki hastalara göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır²². Benzer çalışmayı Özen ve ark. BHK'li 158 olgu üzerinde yapmışlardır²³. Bu çalışmada kontrol grubu olarak 101 sağlıklı erişkin alınmıştır²³. Buna göre BHK'li olgularda sağlıklı bireylere göre serum ferritin düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da BHK'li olgulardaki serum ferritin düzeyleri (247,51±209,38 (17.20-925) ng/ml) kontrol grubuna göre (82.11±43.81 (26-194) ng/ml) anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Literatürdeki böbrek hücreli kanser tanısı alan hastalardaki serum ferritin düzeylerini araştıran çalışmalar incelendiğinde kontrol gruplarına ait yaş dağılımını görülmemektedir. Çalışmamızda her ne kadar grup I ile kontrol grubu olarak seçilen grup II arasında belirgin yaş farkı olsa da literatürde transferin ve ferritin gibi serum akut faz reaktanlarının yaş ile değişmediği bildirilmektedir²⁴.

Romatoid artrit gibi enflamatuvar hastalıklarda ve karaciğer hastalıklarında arttığı bilinen serum ferritin seviyelerinin BHK'li hastalarda neden arttığı hala tam olarak anlaşılamamıştır^{7,11,18}. Ferritin artmasıyla ilgili çeşitli teoriler bulunmaktadır. Esen ve ark. immünohistokimyasal yöntem kullandıkları çalışmaları sonucunda BHK tümör hücrelerinin daha yoğun olarak ferritin ile boyandığını dolayısı ile serum ferritininin doğrudan bu tümör hücreleri tarafından salgılanabileceği ileri sürmüşlerdir²². Partin ve ark. ise aynı yöntemle tümör alanlarında nekrotik, inflamatuvar ve hemorajik alanların daha aktif olduğunu gözlemlemiş ve bunun da ferritin seviyelerini arttırdığını ileri sürmüşlerdir²⁵. Burada doku nekrozuna bağlı sitoplazmik ferritin ortama salınmasının buna neden olduğu belirtilmektedir. Aynı çalışmada serum ferritin seviyelerinin tümör boyutları ve tümör volümü ile ilgili olabileceği de belirtilmiştir. Diğer bir çalışmada ise akut faz cevabı olarak fagositik hücrelerden yapıldığı belirtilen ferritin sentezinde karaciğer

metastazı olan hastalarda ferritin klirensinin bozulması başlıca öne sürülen mekanizmadır²⁶.

Çalışmalarda BHK olgularında ameliyat öncesi ve sonrası ortalama serum ferritin düzeyleri yerine genellikle evrelere göre operasyon öncesi ve sonrası değerler bildirilmektedir²²⁻²⁵. Sonuçta, serum ferritin seviyelerinin hastalık evresi ile birlikte arttığı ve radikal nefrektomi sonrası serum ferritin düzeylerinin düştüğü ve hastalığın takibinde bunun prognostik faktör olarak göz önünde bulundurulmasının önemi belirtilmektedir. Özen ve arkadaşlarının çalışmalarında BHK'li olgularda evre arttıkça serum ferritin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir²³. Bu çalışmada ameliyat sonrası dönemde evre I ve evre II'de serum ferritin düzeyindeki azalmanın anlamlı olduğu buna karşın evre III ve evre IV'deki azalmanın anlamsız olduğu belirtilerek bu durumun ileri evre tümörlerde total olarak tümörün alınmaması ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Esen ve ark.'da ileri evre ile serum ferritin düzeylerinin orantılı olarak arttığını bulmuşlardır²². Bu çalışmalarda gruplar arasında evrelere göre ölçülen bu farkın anlamlı olup olmadığı belirtilmemektedir. Öte yandan Partin ve ark. çalışmalarında serum ferritin düzeylerini evre I, II ve evre III için sırası ile 113 ± 75 , 254 ± 270 ve 425 ± 257 olarak saptamışlardır²⁵. Ancak bu çalışmada gruplar arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı vurgulanmaktadır. Literatürde daha önceki çalışmalarda BHK olgularında böbrek venindeki serum ferritin seviyelerinin ileri evre ile korelasyon gösterdiği ve periferik venden daha yüksek olduğu bulunmuştur^{26,27}. Bizim çalışmamızda da serum ferritin düzeylerinin hastalık evresi arttıkça yükseldiği görülmektedir. Çalışmamızda da ameliyat sonrası dönemde diğer çalışmalardan farklı olarak özellikle evre II ve evre IV olmak üzere II, III ve IV. Evrelerdeki serum ferritin düzeylerindeki düşmenin anlamlı olduğu görülmektedir. Literatürde radikal nefrektomi operasyonu sonrası patoloji spesimende saptanan tümörün derecesi ile serum ferritin düzeylerinin karşılaştırıldığı da görülmektedir. Miyata⁴ ve Partin²⁵ çalışmalarında tümör derecesi ile serum ferritin seviyeleri arasında ilişki olmadığını bildirmelerine rağmen çalışmamızda grade IV'deki hastaların serum ferritin düzeylerinin diğer evrelere göre belirgin olarak farklı olduğu saptandı ($p < 0.01$).

Çalışmalarda radikal nefrektomi sonrası hastalaksız sağ kalım ile ameliyat öncesi serum ferritin düzeyleri arasında ilişki olduğu bildirilmektedir^{22,23,28}. Yüksek düzeyde serum ferritin seviyeleri olan hastalarda prognoz daha kötü olduğu literatürdeki çalışmalarda açıkça ortaya konulmuştur. Ljunberg ve ark. çalışmalarında evre III ve evre IV'deki böbrek hücreli kanserlerde serum ferritin seviyelerini diğer evrelere göre daha yüksek bulmuşlardır²⁸. Benzer bir çalışmada, Miyata ve ark. serum ferritin düzeylerinin prognoz tayininde önemli ve bağımsız bir prognostik faktör olduğunu savunmuşlardır⁶. Biz de bu çalışmada evre II, III ve IV'deki serum ferritin düzeylerinin evre I'e göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık. Esen ve ark. sağ kalım oranları bakımından normal ve yüksek serum ferritin seviyelerine sahip hastalar arasında anlamlı farklılık bulmuşlardır²². Bu çalışmada ameliyat sonrası dönemde serum ferritin düzeylerinin erken normale indiği olgularda inme-yenlere göre prognoz daha iyi olduğunun saptanması ile birlikte serum ferritin seviyelerinin ileri evre hastalarda daha yararlı olduğunu erken evrelerdeki hastalarda ideal tümör markeri olmadığını belirtmiştir. Çalışmamızda takipler sonucu kaybedilen 17 hastanın ameliyat öncesi ve sonrası toplam serum ferritin düzeyleri sırasıyla 647.32 ± 246.6 ($378.35-925$) ng/ml ve 361.54 ± 173.6 ($190-604$) ng/ml olarak saptanırken bu hastaların yedi tanesinin evre IV, yedi tanesinin evre III, iki tanesinin evre II ve bir hastanın da evre I'de olduğu saptandı.

Sonuç olarak serum ferritin seviyeleri BHK hastalarında ameliyat sonrası dönemde hastalığın gidişatı ve prognozunu göstermede yararlı olabilir, ancak yine de tanı, evreleme ve tedaviye yanıt değerlendirilmesinde daha etkili tümör markeri için çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Gogus C, Baltaci S, Filiz E, Elhan A, Beduk Y: Significance of thrombocytosis for determining prognosis in patients with localized renal cell carcinoma. *Urology* 63: 447-450, 2004.
- 2- Van Poppel H: Conservative vs radical surgery for renal cell carcinoma. *BJU Int* 94: 766-768, 2004.
- 3- Ali MA, Akhmedkhanov A, Zeleniuch-Jaquotte A, Toniolo P, Frenkel K, Huang X: Reliability of serum iron, ferritin, nitrite, and association with risk of renal cancer in women. *Cancer Detect Prev*. 27: 116-121, 2003.

- 4- **Miyata Y, Koga S, Nishikido M, Hayashi T, Kanetake H:** Relationship between serum ferritin levels and tumor status in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 88: 974-977, 2001.
- 5- **Demirkazık A, Üner A:** Ferritin. *Türk Hematoloji-Onkoloji Dergisi*. 3: 110-115, 1993.
- 6- **Miyata Y, Koga S, Nishikido M, Noguchi M, Kanda S, Hayashi T, Saito Y, Kanetake H:** Predictive values of acute phase reactants, basic fetoprotein, and immunosuppressive acidic protein for staging and survival in renal cell carcinoma. *Urology* 58: 161-164, 2001.
- 7- **American Joint Committee on Cancer:** Kidney, in *AJCC Cancer Staging Manual*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 231-234, 1997.
- 8- **Cookson MS:** Glenn's Urologic Surgery. Fifth edition. Chapter 7, 61-77, 1998.
- 9- **Swanson DA:** Surgery for metastases of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 93: 150-155, 2004.
- 10- **Gelb AB:** Renal cell carcinoma: Current prognostic factors. *Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. *Cancer* 1; 80: 981-986, 1997.
- 11- **Kokocinska D, Rajchel K, Nalewajka E, Zagalski K:** The usefulness of serum levels of CEA, CA 50, and ferritin in the management of renal cell cancer. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 15: 279-281, 1996.
- 12- **Citterio G, Bertuzzi A, Tresoldi M, Galli L, Di Lucca G, Scaglietti U, Rugarli C:** Prognostic factors for survival in metastatic renal cell carcinoma: Retrospective analysis from 109 consecutive patients. *Eur Urol* 31: 286-291, 1997.
- 13- **Dexeus FH, Logothetis CJ, Sella A, Fitz K, Striegel A, Amato RJ, Liu FJ:** Serum biomarkers in metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 38: 6-10, 1991.
- 14- **Kirkali Z, Guzelsoy M, Mungan MU, Kirkali G, Yorukoglu K:** Serum ferritin as a clinical marker for renal cell carcinoma: Influence of tumor size and volume. *Urol Int* 62: 21-25, 1999.
- 15- **Sadamori N:** Clinical and biological significance of serum tumor markers in adult T-cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 22: 415-419, 1996.
- 16- **D'Addessi A, Racioppi M, Zappacosta B, Fanasca A, De Michele T, Alcini E:** Serum ferritin determination: Is it useful in the early diagnosis of renal carcinoma? *Arch Ital Urol Androl* 69: 283-286, 1997.
- 17- **Mora J, Gerald WL, Cheung NK:** Evolving significance of prognostic markers associated with new treatment strategies in neuroblastoma. *Cancer Lett* 18; 197: 119-124, 2003.
- 18- **Karan MA, Taşcıoğlu C, Erten NB, Azezli A, Erk O, Güler K, Kaysı A:** Malignitelerde serum ferritin düzeyleri. *İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası* 59: 13-15, 1996.
- 19- **Mason DY, Taylor CR:** Distribution of transferrin, ferritin, and lactoferrin in human tissues. *J Clin Pathol* 31: 316-327, 1978.
- 20- **Fleming S:** Immunocytochemical localization of ferritin in the kidney and renal tumours. *Eur Urol* 13: 407-411, 1987.
- 21- **Mufti GJ, Hamblin TJ, Stevens J:** Basic isoferritin and hypercalcaemia in renal cell carcinoma. *J Clin Pathol* 35: 1008-1010, 1982.
- 22- **Esen A, Ozen H, Ayhan A, Ergen A, Tasar C, Remzi F:** Serum ferritin: A tumor marker for renal cell carcinoma. *J Urol* 145: 1134-1137, 1991.
- 23- **Ozen H, Uygur C, Sahin A, Tekgul S, Ergen A, Remzi D:** Clinical significance of serum ferritin in patients with renal cell carcinoma. *Urology* 46: 494-498, 1995.
- 24- **Mattila KS, Kuusela V, Pelliniemi TT, Rajamaki A, Kaihola HL, Juva K:** Haematological laboratory findings in the elderly: influence of age and sex. *Scand J Clin Lab Invest* 46: 411-415, 1986.
- 25- **Partin AW, Criley SR, Steiner MS, Hsieh K, Simons JW, Lumadue J, Carter HB, Marshall FF:** Serum ferritin as a clinical marker for renal cell carcinoma: Influence of tumor volume. *Urology* 45: 211-217, 1995.
- 26- **Yu DS, Yueh KC, Chang SY, Yang TH, Ma CP:** The expression of ferritin on renal cancers and its relationship with cellular differentiation and tumor stage. *Br J Urol* 75: 733-735, 1995.
- 27- **Kirkali Z, Esen AA, Kirkali G, Guner G:** Ferritin: A tumor marker expressed by renal cell carcinoma. *Eur Urol* 28: 131-134, 1995.
- 28- **Ljungberg B, Grankvist K, Rasmuson T:** Serum acute phase reactants and prognosis in renal cell carcinoma. *Cancer* 15; 76: 1435-1439, 1995.