

Debreceni Orvostudományi Egyetem Fül-Orr-Gégeklinika (igazgató: Lampé István dr., egyetemi tanár),* DOTE Gyermekklinika (igazgató: Karmazsin László dr., egyetemi tanár)

Tumor marker vizsgálatok fej-nyaktumoros betegeknél (Immunradiometriás szérum ferritin koncentráció meghatározása)

TOTH LÁSZLÓ DR.**, LAMPÉ ISTVÁN DR.*,
ILYÉS ISTVÁN DR., JEZERNICZKY JUDIT DR.*

Közlésre érkezett: 1988. augusztus 4.

Kulcsszavak: fej-nyaktumor, immunradiometria, nem specifikus tumor marker, szérum ferritin, tumor-marker.

A szerzők 50 fej-nyaktumoros beteg vérében határozták meg a szérum ferritin koncentrációt immunradiometriás módszer segítségével. A szérum ferritin mint nem specifikus tumor marker emelkedett értékével jelzi a szervezetben jelenlévő tumoros folyamatot. Szignifikánsnak találták a nem tumoros betegek szérum ferritin szintjének emelkedését. Metasztázis jelenléte esetén a tumoros folyamat szérum ferritin szintje szintén szignifikánsan emelkedett a tumoros, de metastázissal nem rendelkező folyamathoz képest. A magas szérum ferritin szint figyelmeztetett a metastázis jelenlétére.

A ferritin vastároló fehérje, mely fontos szerepet játszik a vas metabolizmusában és tárolásában [1, 5, 7]. Molekulasúlya 450 000, gömbalakú molekulája van, mely fehérje burokból és vastartalmú magból áll [1]. Egészséges emberek szérumában is kimutatható, mint azt először Addison és mtsai bizonyították. Legnagyobb mennyiségben lépben, májban és csontvelőben található. Szoros összefüggés van a szérum ferritinszintje és a szöveti vastartalom között [16]. Pontosan jellemezhető vele a szervezet vastartalékainak állapota [5, 11, 12]. Először a vashiány betegség kórismézésére használták [1, 14]. További vizsgálatok által vált ismertté, hogy egyes tumoros betegségekből és leukémiában a szérum ferritinszint emelkedett.

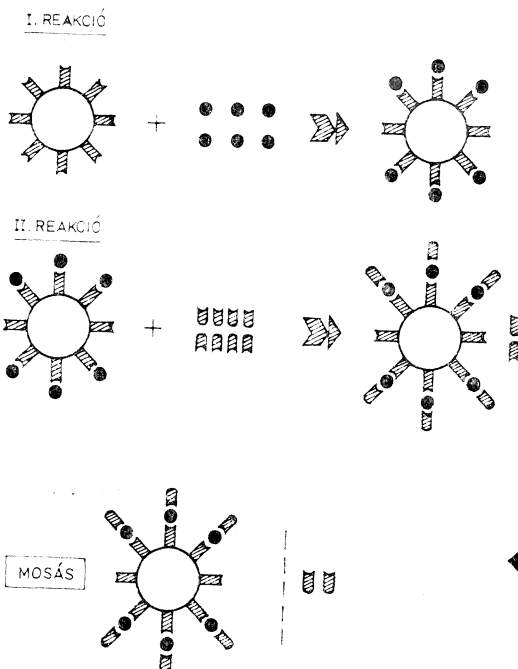
A szérum ferritin az ún. nem specifikus tumor markerek közé sorolható. A szérum emelkedett ferritinszintje feltételezések szerint hozzájárul egyes celluláris immunfunkciók során észlelt csökkent reaktivitás kialakulásához, in vitro vizsgálatok eredményei támogatják is ezt a feltevést [6]. Eddig pulmonológiai, nőgyógyászati, haematológiai tumorokban vizsgálták a szérum ferritin szintjét [4, 6, 9, 18], és úgy találták, hogy emelkedett volt. A magas ferritinszintek kölcsönösen a metastázis meglétével korrelálnak [4].

Célunk az volt, hogy hazánkban eddig fej-, nyaktumoros betegekben még nem vizsgált szérum ferritinszint alakulását vizsgáljuk.

Módszer és anyag

A vizsgálatok immunradiometriás módszerrel történtek, a 125 I-ferritin IR-MA in vitro magyar gyártmányú kit segítségével [14]. Az eljárás érzékenysége meghaladja az RIA-ét (radio immuno assay) (0,1—0,2×10¹² g), mivel itt nem antigén-, hanem antitestfeleslegben játszódik le a reakció. A módszer első lépésében szilárd fázisú immunoszorbenshez kapcsolt antiferritin ellenanyaghoz kö-

** DOTE Fül-, orr-, gégeklinika, 4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.



1. ábra. Az immunradiometriás módszer elve (magyarázat a szövegben)

tódik a vizsgált szérum, ill. a standard oldat ferritintartalma. A második lépésben az így keletkezett komplexhez jelzett humán ferritin elleni ellenanyag kötődik. A szabadon maradt, le nem kötődő mennyiséget mosással kell eltávolítani (1. ábra). Ezek után következik a radioaktivitás mérése. A standardok radioaktivitása alapján készült görbe segítségével lehet meghatározni a szérum ferritin koncentrációját. A standard antitest termelésére használt ferritint emberi lépből állítják elő, az antitestet nyúlban termelik.

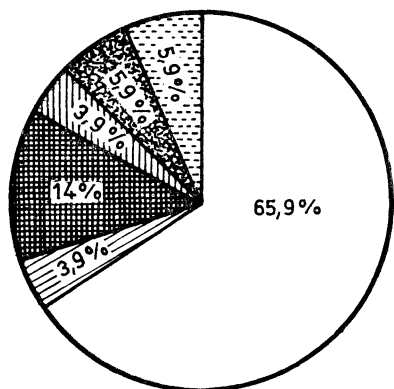
A vasháztartás szélesebb monitorozása érdekében minden beteg esetében meghatároztuk a szérum vastartalmát és a teljes vaskötő kapacitást is (TVK).

50 fej-, nyák malignus daganatban szenvedő beteg esetében végeztünk mérést. A betegek a DOTE Fül-, orr-, gégeklinikán kezelt betegek közül kerültek ki, véletlenszerű kiválasztás által. 45 férfi és 5 nőbetegünk volt. Az átlagéletkor 54 év volt. A tumoros megbetegedés zömmel 40 és 60 év között fordult elő.

A megbetegedés lokalizáció szerinti megoszlása a klinikánkon előforduló tumoros megbetegedéseknek megfelelő arányokat tükrözi. Betegeink 65,9⁰/₀-a (33 eset) gégetumor, szövettanilag carcinoma planocellulare volt, 22 esetben már metasztázis is volt. Nagyobb esetszámot képviseltek még a tonsilla tumorok, 14⁰/₀ (7 eset). Szövettanilag szintén planocellulare és 5 esetben már metasztázis is kimutatható volt. Ezen kívül néhány hypopharynx, epipharynx, parotis és maxilla tumoros esetben végeztünk mérést (2. ábra). Kontrollként 15 fő egészséges ember szérum ferritinszintjét határoztuk meg.

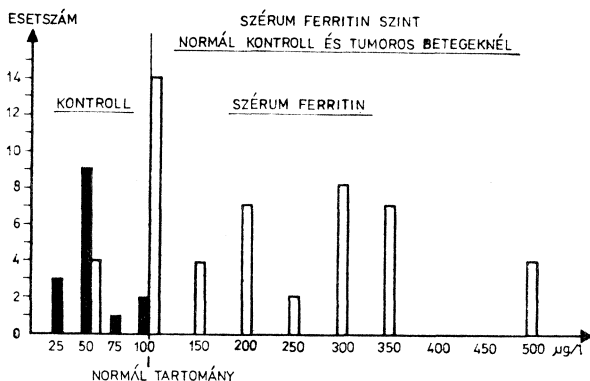
Eredmények

Az 50 tumoros beteg szérum ferritinszintjének átlaga 242,36 $\mu\text{g/l}$ (SD 141) igen erősen szignifikáns volt a kontroll csoport 47,8 $\mu\text{g/l}$ (SD 30) értékéhez képest $p < 0,001$ kettős t-próbával. Megállapítottuk, hogy fej-, nyaktumoros betegeknél is jellemző a szérum ferritin szintjének emelkedése. A tumoros szérum-



| | | | |
|--|-------------|------|--|
| | GÉGE | – 33 | – carcinoma planocellulare keratosum-dyskeratosum anaplasticum |
| | HYPOPHARYNX | – 2 | – carcinoma planocellulare |
| | TONSILLA | – 7 | – carcinoma planocellulare |
| | EPIPHARYNX | – 2 | – carcinoma lymphoepithel carcinoma planocellulare |
| | PAROTIS | – 3 | – melanoma malignum adenocarcinoma |
| | MAXILLA | – 3 | – Wegener granulomatosis carcinoma anaplasticum |

2. ábra. Tumor lokalizáció, esetszám és szövettani diagnózis összefüggései



3. ábra. A sötét oszlopok a kontroll, a világos oszlopok a tumoros beteganyag szérum ferritin szintjének alakulását jelzik az esetszám függvényében

szint 2–3-szorosa, olykor 4–5-szöröse a normál szintnek (3. ábra).

Párhuzamosan vizsgáltuk a szérum vas és a teljes vaskötő kapacitás alakulását is, mind a vas, mind a vaskötő kapacitás alig tér el a normál értékhatártól, illetve az eltérés nem bizonyult szignifikánsnak.

A következőkben megvizsgáltuk, van-e összefüggés a metasztázis megléte és a szérum ferritin szint emelkedésének méteke között. A gége-, illetve tonsilla tumoros megbetegedései esetében fordult elő legtöbbször metasztázis, s így e két tumorfajta esetében vizsgáltuk a szérum ferritin szint alakulását.

A 33 gégetumorból 22 eset volt metasztázisos. A metasztázisoknál $301,88 \mu\text{g/l}$ (SD 160), míg a metasztázis nélkül gégetumoroknál $159,45 \mu\text{g/l}$ (SD 91) volt a szérum ferritin, $p < 0,05$ szignifikáns volt kettős t-próbával. Tonsilla metasztatikus eseteiben $354,8 \mu\text{g/l}$, metasztázis nélkül $109 \mu\text{g/l}$ volt a szérum ferritin, de a kis esetszám miatt itt nem számoltunk szignifikanciát. Megállapítottuk, hogy szignifikáns emelkedést mutat a szérum ferritin szintje a metasztázis nélküli folyamatokhoz képest.

Megbeszélés

A korai stádiumban felismert tumoros megbetegedés a gyógyulásra sokkal nagyobb esélyt ad a betegnek. Napjainkban sok próbálkozásnak lehetünk ta-

núi, melyek mind a tumorfelismerés, korai diagnosztizálásra irányulnak, különböző tumor marker fehérjék kimutatása által. Hasonlóan lényeges probléma a tumoráttét felismerése a terápiás beavatkozások mérlegelésekor. Vizsgálatainkkal egy ilyen nem specifikus tumor marker fehérje fej-, nyak sebészeti alkalmazhatóságát vizsgáltuk.

A szérum ferritin normál emberi vérben is megtalálható, vizsgálatát az immunradiometriás metodika tette lehetővé [1, 16, 17]. Kezdetben a vasháztartás monitorozására illetve vashiánybetegség diagnosztizálására alkalmazták [16, 20]. Kissé emelkedett lehet a szérum ferritin szintje gyulladáshoz kapcsolódó megbetegedésekkor is [2, 3, 4, 19].

Tumoros folyamatokban először haematologiai malignus megbetegedésekben vizsgálták, *Parry és mtsai* [18] emelkedettnek találták leukémiában a szérum ferritint. *Ilyés és mtsai* [14] gyermek leukémiás beteganyag vizsgálata során hasonló eredményt kaptak. *Linder és mtsai* [6] tüdő tumorokban, míg *Marcus és mtsai* [17] emlő tumorokban találták emelkedettnek a szérum ferritin szintjét.

A vélemények a módszer tumoros folyamatok monitorozására való alkalmasságáról már eltérnek. A legtöbb szerző elsősorban a terápia megkezdése előtt mért szérum ferritin érték emelkedettségét találja jellemzőnek, illetve prognosztikus jelentőségűnek. Ilyen prognosztikus jelentőséget emlő [6, 10], tüdő tumorokban [8, 9, 15] és leukémiában tulajdonítanak a szerzők a ferritin emelkedésének [18]. Remisszió esetén a ferritin leukémiában nem követte a folyamatot. Más szerzők viszont a kezdeti szérum ferritin szint emelkedése után a terápia során, illetve befejezése után monitorozásra alkalmasnak találták a ferritin szint alakulását [8].

Újabb feltételezés szerint a kezdeti emelkedett szérum ferritin szint nem csak a tumoros folyamat meglétével szignifikáns, de metasztázis esetén is szignifikáns a különbség a nem metasztázisos tumoros folyamathoz képest.

Célunk az volt, hogy fej-nyaktumoros betegek szérumában vizsgáljuk, emelkedett-e a szérum ferritin szint, illetve van-e összefüggés az emelkedés és az esetleges metasztázis megléte között. A normál humán kontrollhoz képest $p \leq 0,001$ szignifikáns volt kettős t-próbával a tumoros betegek szérum ferritin szint emelkedése. Metasztázis megléte esetében is szignifikáns volt az eltérés a nem metasztatikus tumoros folyamathoz képest.

A módszert eszköz- és munkaigényessége ellenére alkalmasnak találjuk a tumoros folyamatok prognosztikájában való hasznosítására. A metasztázis jelenlétére utaló erősen emelkedett szérum ferritin figyelmeztetheti a vizsgáló orvost az esetleges fel nem ismert metasztázis további keresésére és a terápiás terv, műtéti program megfelelő mérlegelésére.

IRODALOM: 1. *Addison, G. M., Beamish, M. R., Hales, C. N., Hodgkins, M., Jakobs, A., Lewellin, P.*: An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *J. Clin. Pathol.* 25, 326 (1972). — 2. *Bentley, D. P., Williams, P.*: Serum ferritin concentration as an index of storage iron in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Pathol.* 27, 786 (1974). — 3. *Bernát, I.*: Eisenstoffwechsel. G. Fischer Verlag, Stuttgart—New York (1981). — 4. *Cox, R., Gyde, H. O., Leyland, J. M.*: Serum ferritin levels in small cell lung cancer. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 22, 831 (1986). — 5. *Cook, J. D., Lipschitz, D. A., Miles, L. E. M., Finch, C. H.*: Serum ferritin as a measure of iron stores in normal subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 27, 281 (1974). — 6. *Coombes, R. C., Gazet, J. C., Sloane, J. P., Powles, T. J., Ford, H. T., Laurence, D. J. R., Neville, A. M.*: Biochemical markers in human breast cancer. *Lancet* 1, 132 (1977). — 7. *Crichton, R. R.*: Ferritin: structure, synthesis and function. *N. Engl. J. Med.* 284, 1413 (1971). — 8. *Gropp, C., Lehmann, F. G., Bauer, H. W., Haveman, K.*: Carcinoembryonic antigen, α 1 fetoprotein, ferritin and α 2 pregnancy associated glycoprotein in the serum of lung cancer pati-

ents and its demonstration in lung tumour tissues. *Oncology* 54, 267 (1977). — 9. Hansen, H. H., Dombernowsky, P., Hirsch, F. R.: Staging procedures and prognostic features in small cell anaplastic bronchiogenic carcinoma. *Semin. Oncol.* 5, 280 (1978). — 10. Jacobs, A., Jones, B., Ricketts, C., Bulbrook, R. D. Wang, D. Y.: Serum ferritin concentration in early breast cancer. *Br. J. Cancer* 34, 286 (1976). — 11. Jacobsen, E., Engeset, A., Sandstad, D., Aas, M. Serum ferritin and bone marrow haemosiderin in patients with malignancies and in healthy controls. *Scand. J. Haematol.* 28, 261 (1982). — 12. Ilyés, I., Jezerniczky, B., Kovács, I., Dvoráček, E., Csorba S.: Relationship of maternal and newborn (Cord) serum ferritin concentrations measured by immunoradiometry. *Acta Paediatr. Hung.* 26, 317 (1985). — 13. Ilyés, I., Jezerniczky, I., Tóth, T., Csorba, S.: Serum ferritin level in infants and children with anaemia and malignant disease. *Acta Paediatr. Hung.* 24, 73 (1983). — 14. Ilyés, I., Jezerniczky, I., Tóth, T., Csorba, S.: A szérum ferritin koncentrációjának immunoradiometriás meghatározásával szerzett tapasztalataink. *Gyermekgyógyászat* 34, 175 (1983). — 15. Linder, M. C., Wright, K., Madara, J.: Concentration, structure and iron saturation of ferritins from normal human lung and lung tumours with graded histopathology. *Enzyme* 27, 189 (1982). — 16. Leyland, M. J., Ganguli, P. C., Blower, D., Delamore, I. W.: Immunoradiometric assay for ferritin in human serum. *Scand. J. Haematol.* 14, 385 (1975). — 17. Marcus, D. M., Zinberg, W.: Measurement of serum ferritin by radio-immunoassay: results in normal individuals and patients with breast cancer. *J. Nat. Cancer Inst.* 55, 791 (1975). — 18. Parry, D. H., Ricketts, C., Jacobs, A.: Serum ferritin during unmaintained remission in acute lymphoblastic leukaemia. *Br. Med. J.* ii, 1341 (1978). — 19. Prieto, J., Barry, M., Scerlock, E.: Serum ferritin in patients with iron overload and with acute and chronic liver disease. *Gastroenterology* 68, 525 (1975). — 20. Rios, E., Lipschütz, D. A., Cook, J. D., Smith, N. J.: Relationship of maternal and infant iron stores as assessed by determination of plasma ferritin. *Pediatrics* 55, 694 (1985).

Л. Тот, И. Лампе, И. Ийеш, Ю. Езерницки: Исследование опухолевых маркеров у больных с шейно-головными опухолями (иммунорадиометрическое определение концентрации ферритина в сыворотке)

Авторы определяли концентрацию ферритина в сыворотке 50 больных с опухолями шеи и головы, пользуясь иммунорадиологическим методом. Сывороточный ферритин как неспецифический маркер опухоли повышенным значением сигнализирует об опухолевом процессе, протекающем в организме. Повышение уровня сывороточного ферритина у опухолевых больных было достоверным по сравнению с значениями уровней, измеряемых у неопухолевых больных контрольной группы. В случае наличия метастазов уровень ферритина в сыворотке при опухолевом процессе тоже достоверно повысился, по сравнению с уровнем при опухолевом процессе, но без метастазов. Высокий уровень сывороточного ферритина может указывать на наличие метастазов.

Tóth, L., Lampé, I., Jezerniczky, J.: *Tumor marker examinations in patients with head-neck tumors. Immunoradiometric determination of serum ferritin concentration*

The serum ferritin concentration was determined in the blood of 50 patients suffering from head-neck tumors, using immunoradiometric method. The serum ferritin as non-specific tumor indicator by its increased value the tumorous process in the organism. The rise of serum ferritin level in the patients with tumors was found significant as compared to the values of the non-tumorous control group. If metastases were present the serum ferritin level of the tumorous process showed similarly significant rise in comparison with tumorous processes without metastasis. High serum ferritin level may indicate the presence of metastasis.

L. Tóth, I. Lampé, I. Ilyés, J. Jezerniczky: *Tumor-Marker-Untersuchungen bei Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region (Bestimmung der immunoradiometrischen Serum-Ferritin-Konzentration)*

Verff. bestimmen bei 50 Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region die Serum-Ferritin-Konzentration mit Hilfe der Immun-Radiometrie. Als nicht spezifischer Tumormarker deuten erhöhte Werte von Serum-Ferritin auf einen neoplastischen Vorgang im Organismus hin. Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe wurden die erhöhten Serum-Ferritin-Spiegel als signifikant erkannt. Bei Metastasen ist das Serum-Ferritin wiederum signifikant erhöht gegenüber tumorösen Prozessen ohne Metastasen. Hohe Serum-Ferritin-Spiegel lassen auf die Existenz von Metastasen schließen.