

NONMETASTATİK VE METASTATİK MEME KANSERLERİNDE SERUM FIBRONEKTİN DÜZEYLERİ

Dr. Murat POLAT (x)
Dr. M. Ramazan YİĞİTOĞLU (xx)
Dr. S. Selçuk ATAMANALP (xxx)
Dr. Yavuz ÇAPAN (xxxx)
Dr. Hülya AKSOY (xxxx)

ÖZET:

Çalışmamıza yaşları 20 ile 50 arasında değişen 14 uzak metastazı olmayan meme kanserli (grup 1) ve yaşları 37 ile 68 arasında değişen 8 uzak metastazlı meme kanserli (grup 2) olgıyla, 20-67 yaşları arasında 30 sağlıklı kadın (kontrol grubu) alındı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (202 ± 68.4 $\mu\text{g/ml}$) az önemli derecede ($p < 0.025$), grup 2'deki hastalar (316 ± 76.7 $\mu\text{g/ml}$) çok önemli derecede ($p < 0.001$) yüksek serum fibronektin düzeylerine sahipti. Bununla birlikte meme kanserli 22 hastanın 12'sinde (% 54.5) fibronektin düzeyleri 270 $\mu\text{g/ml}$ 'nin (kontrol değerinin ± 1 SD düzeyi) altındaydı. Sonuç olarak, serum fibronektin düzeyinin meme kanseri tanısında tarama testi olarak etkin bir test olmadığı, fakat taniyi desteklemede yararlı olabileceği düşünüldü.

GİRİŞ:

Fibronektin, alfa-2 glikoprotein yapısında yüksek moleküler ağırlıklı bir moleküldür (1). Plazma ve diğer vücut sıvılarında bulunan fibronektin çözünebilir özelliğe sahipken, interstisyel bağ dokusu ve bazal membranlarda bulunan fibronektin çözünmez (2,3). Son zamanlarda bronş, kolon, meme kanserleri gibi çeşitli malignitelerde plazma veya serum fibronektin düzeylerini değerlendiren çalışmalar yapılmış olmasına rağmen, fibronektinin bir tümör markeri olarak kullanılıp kullanılmayacağını ihceleyen detaylı bir çalışma yapılmamıştır (4-9). Çalışmamızın amacı, uzak metastazı olan ve olmayan meme kanserli olgularda serum fibronektin düzeylerinin diagnostik önemini araştırmaktır.

(x) Atatürk Üni. Tıp Fak. Genel Cerrahi A. Dalı Yardı. Doç.

(xx) Atatürk Üni. Tıp Fak. Biyokimya A. Dalı Yrd. Doç.

(xxx) Atatürk Üni. Tıp Fak. Genel Cerrahi A. Dalı Araşt. Gör.

(xxxx) Atatürk Üni. Tıp Fak. Biyokimya A. Dalı Arş. Gör.

MATERYAL VE METOD :

Çalışmamıza yaşları 20 ile 50 arasında değişen (ortalama 33.9 ± 10.3 yıl) 14 uzak metastazı olmayan meme kanserli olgu ile yaşları 37 ile 68 arasında değişen (ortalama 54.1 ± 13.1 yıl) 8 uzak metastazlı meme kanserli olgu alındı. Hastaların evrelendirilmesi, muayene bulguları, ameliyat bulguları ve histopatolojik inceleme sonuçları dikkate alınarak TNM sınıflamasına göre yapıldı. Grup 1'deki 14 olgudan 4'ü (% 28.6) evre I, 5'i (% 35.7) evre II ve geri kalan 5'i (% 35.7) de evre III tümöre sahipti. Histopatolojik inceleme 17 hastada (% 77.3) infiltratif duktal karsinom, 4 hastada (% 18,2) intraduktal karinom ve 1 hastada (% 4.5) da lobuler karsinom şeklindeydi. Çalışmamıza kontrol grubu olarak ise yaşları 20 ile 67 arasında değişen (ortalama 38.5 ± 11.5 yıl) 30 sağlıklı kadın alındı. Kan örnekleri alındığında hiçbir hasta kemoterapi görmemişti.

Hasta ve kontrollerden elde edilen venöz kan örneklerinden 2500 μ g hızında 15 dakikalık santrifüj sonucu serumlar ayrıldı ve çalışma yapılmaya kadar -20°C 'de saklandı. Çalışmadan 14 saat önce 4°C 'de çözünmeye bırakılan serumlarda aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), C-reaktif protein (CRP) düzeyleri Hitachi 705 otoanalizörde tesbit edildi. Serum fibronektin (FN) düzeyleri ise turbidimetrik immunoassay yöntemiyle ölçüldü (Fibronectin, Opsonic Protein, Cat No 401218, Boehringer Mannheim Biochemica GmMH Germany).

İstatistiksel değerlendirmeler için Student's t testi, linear regresyon analizi ve spesifisite-sensitivite testleri kullanıldı.

BULGULAR :

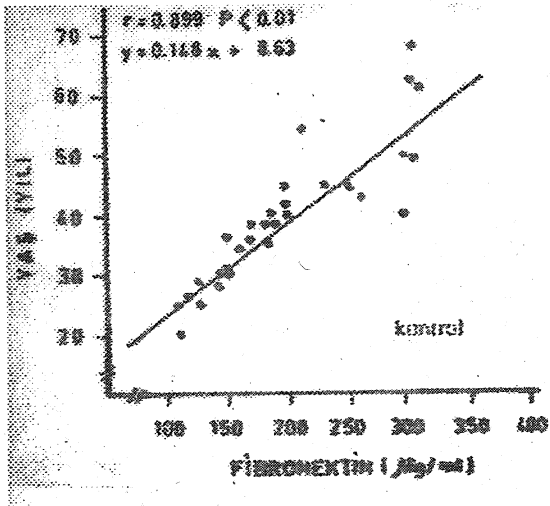
Hasta ve kontrollerden elde edilen sonuçlar tablo -1'de sunulmuştur.

Tablo-1. Hasta ve kontrollerden elde edilen sonuçlar.

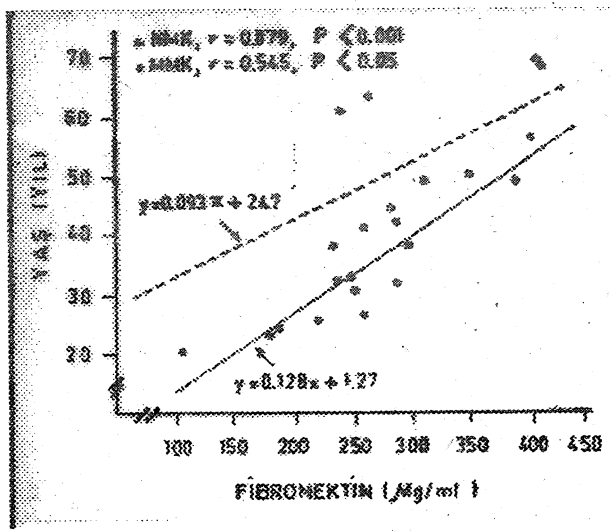
Parametre	Kontrol (n=30)	Grup 1 (n=14)	Grup 2 (n=8)
AST (U)	24 \pm 11.0	27 \pm 8.3	26 \pm 12.3
ALT (U)	28 \pm 7.6	22 \pm 10.4	32 \pm 14.1
ALP (U/L)	18 \pm 6.4	23 \pm 8.2	27 \pm 12.4
GGT (U/L)	12 \pm 4.7	15 \pm 6.9	14 \pm 8.9
CRP (μ g/dl)	65 \pm 38	74 \pm 45	81 \pm 54
FN (μ g/ml)	202 \pm 68.4	(a)254 \pm 73.6	(b)316 \pm 76.7

a: $p < 0.025$ b: $p < 0.001$ (Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında)

Hasta ve kontrol gruplarının serum enzim ve CRP düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($P>0.05$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında grup 1'deki hastalar az önemli derecede yüksek ($p<0.025$), grup 2'deki hastalar ise çok önemli derecede yüksek ($p<0.001$) serum fibronektin düzeylerine sahipti. Şekil 1'de hasta, şekil 2'de kontrol gruplarında yaş ve fibronektin düzeyleri arasında tesbit ettiğimiz korelasyonlar, şekil 3'te ise hastaların evrelere göre fibronektin düzeylerinin dağılımı sunulmuştur.

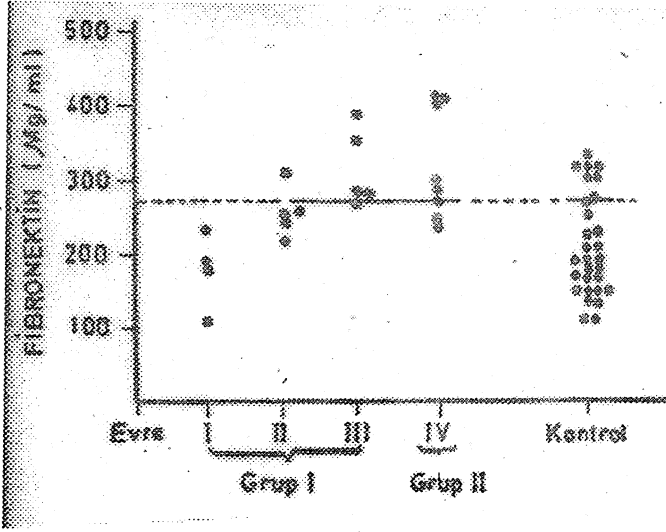


Şekil 1



Şekil 2

Şekil -1 ve 2. Hasta ve kontrol gruplarında serum fibronektin düzeyleri ile yaş arasındaki anlamlı pozitif korelasyonlar (NMK: nonmetastatik meme kanseri, MMK: metastatik meme kanseri)



Şekil 3

Şekil-3 . Hasta ve kontrol gruplarında serum fibronektin düzeylerinin dağılımı (Kesik çizgiler kontrol değerinin ± 1 SD düzeyi olan 270 $\mu\text{g/ml}$ sınır değeridir).

Çalışmamızda, fibronektin ölçümünün uygun bir tümör markeri olup olmadığını tesbit etmek amacıyla spesifisite ve sensitivite değerlerini hesapladık. Serum fibronektin düzeyine ait üst sınır referans noktası olarak sağlıklı grubun ± 1 SD değeri (270 $\mu\text{g/ml}$) alındı. Uzak metastazı olmayan meme kanserli 14 olgudan 5'i (% 35.7), uzak metastazlı meme kanserli 8 olgudan da 5'i (% 62.5) yüksek fibronektin düzeyine sahipti. Kontrol grubunda ise bu oran 6/30 (%20.0) idi. Tablo 2'de hasta grubu ile kontrol grubu arasında yapılan spesifisite ve sensitivite değerlendirmeleri verilmiştir.

Tablo-2. Serum fibronektin düzeyine ait değerlendirmeler.

	Fibronektin			
	>270 µg/ml		<270 µg/ml	
	n	%	n	%
Meme kanseri	10	45.5	12	54.5
Kontrol	6	20.0	24	80.0
Spesifisite	% 66.6			
Sensitivite	% 62.5			
Etkinlik	% 65.4			

Tablo 3'te serum fibronektin ölçümünün uzak metastazı olan ve olmayan meme kanserli olgulara göre spesifisite ve sensitivite değerlendirmeleri verilmiştir.

Tablo -3. Serum fibronektin düzeyine ait değerlendirmeler.

	Fibronektin			
	>270 µg/ml		<270 µg/ml	
	n	%	n	%
Metastatik meme kanseri	5	62.5	3	37.5
Nonmetastatik meme kan	5	35.7	9	64.3
Spesifisite	% 75.0			
Sensitivite	% 50.0			
Etkinlik	% 63.6			

TARTIŞMA :

Çalışmamızda gerek hasta ve gerekse kontrol grubunda yaş ilerledikçe serum fibronektin düzeyinde artış olduğu tesbit edilmiştir. Bu veri önceki çalışmalarda da gösterilmiştir (8,9). Bununla birlikte olgu sayımız istatistiksel analiz yönünden yetersiz kalacağından hastalar yaşlara göre 10 veya 20 yıllık aralara gruplandırılmadı.

Uzak metastazlı meme kanserli olguların, uzak metastazı olmayan grup ve kontrol grubundan daha yüksek serum fibronektin düzeyine sahip olduğunu tesbit ettik. Literatürde bu konuda pek az yayın mevcuttur. Mosher ve ark. (10), çalışmalarına ekledikleri küçük bir grup uzak metastaz yaşamış meme kanserli olguda serum fibronektin düzeyinin yüksek olduğunu yayınlamışlardır. Todd ve ark. (11) ise çeşitli kanser ogularında serum fibronektin konsantrasyonunun yükseldiğini, en belirgin artışların özellikle meme ve akciğer kanserlilerde gözleendiğini belirtmişlerdir. Çalışmamıza aldığımız 22 meme kanserli olgudan 10'u (% 45.5) artmış serum fibronektin düzeyine sahipti. Diğer bir deyişle, meme kanserli olguların % 54.5'inde (12 olgu) serum fibronektin düzeyindeki artışın sebebi kesin olarak bilinmemektedir (7). Bununla birlikte Ruelland ve ark. (7), tümör hücrelerinden serumda olası bir fibronektin salınımının fibronektin artışına yol açabileceğini bildirmişlerdir. Bir başka görüşe göre ise, neoplastik hücrelere karşı retiküloendotelial sistem makrofaj aktivitesindeki artış, bu yüksekliğin sebebi olabilir (8,11). Ayrıca, serum fibronektin artışının preeklampsi, damar travması, inflamasyon gibi kanser dışı olgularda da gözleendiği yayınlamışlardır (12,13). Bu nedenle çalışmamıza aldığımız olgularda hücre zedelenmesi ve inflamasyona ait artışı ekarte etmek amacıyla serum AST, ALT, GGT ve CRP düzeyleri de ölçüldü. Bu parametrelere ait anormal sonuçlara sahip 3 hasta çalışmadan çıkarıldı.

Serum fibronektin düzeyi ölçümünün meme kanseri yönünden bir tarama testi olarak kullanılıp kullanılmayacağını tesbit etmek amacıyla spesifisite ve sensitivite değerlerini hesapladık. Spesifisite hastalık varlığında pozitif test yüzdesini, sensitivite ise hastalık olmadığında negatif test yüzdesini göstermektedir (14). Sonuçlarımıza dayanarak serum fibronektin düzeyi ölçümünün meme kanserinin tanınması yönünden etkin bir test olmadığı, fakat meme kanseri tanısını desteklemek için yararlı olabileceği söylenebilir.

SUMMARY :

SERUM FIBRONECTIN LEVELS IN NONMETASTATIC AND METASTATIC BREAST CANCERS.

In this study, 14 patients with breast cancer without distant metastasis

(group 1), age range from 20 to 50 years, and 8 with breast cancer with distant metastasis (group 2), age range from 37 to 68, were studied. In addition, 30 healthy women, age range from 20 to 67, were included in the study (control group). Serum fibronectin levels were higher in group 1 and 2 patients (254 ± 73.6 $\mu\text{g/ml}$ and 316 ± 76.7 $\mu\text{g/ml}$, respectively) than those of controls (202 ± 68.4 $\mu\text{g/ml}$) ($p < 0.025$, $p < 0.001$, respectively). However, of 22 patients with breast cancer, 12 (54.5%) had lower fibronectin levels than 270 $\mu\text{g/ml}$, limiting value: ± 1 SD of control fibronectin level. In conclusion, we suggested that serum fibronectin level does not seem suitable as a tumor marker in terms of breast cancer, but it may be useful to confirm diagnosis of this malignancy.

KAYNAKLAR :

- 1- Garnier D, Barbier J, Meriel P, et al. Changes in levels of plasma fibronectin after surgery for digestive cancer. *Ann Fr Anst H Reanim* 1985; 4: 505-510.
- 2- Mosesson MW, Umfleet RA. The cold insoluble globulin of human plasma. *J Biol Chem* 1970; 245: 5728-5736.
- 3- Vaheri A, Alitalo K, Hedman K, et al. Fibronectin and the pericellular matrix of normal and transformed adherent cells. *Ann NY Acad Sci* 1978; 312: 343-353.
- 4- Leanordo E, Mancuso M, Sanfilippo B, et al. Prognostic significance of plasmatic concentration of fibronectin in patients with bronchial carcinoma. *Minerva Med* 1985; 76: 933-935.
- 5- Mancuso M, Leanordo E, Sanfilippo B, et al. Immunologic monitoring of patients with bronchial carcinoma. *Minerva Med* 1985; 76: 85-90.
- 6- Markon Y, Weiss DW, Weiss O, et al. Presence of normal human cell surface antigens in plasma of athymic mice bearing a human colon carcinoma and in normal human plasma. *Cancer Immunol Immunother* 1985; 20: 129-136.
- 7- Ruelland A, Kerbrat Py, Clerc C, et al. Level of plasma fibronectin in patients with breast cancer. *Clin Chim Acta* 1988; 178: 283-288.

- 8- Choate JJ, Mosher DF. Fibronectin concentration in plasma of patients with breast cancer, colon cancer and acute leukemia. *Cancer* 1983; 51: 1142-1147.

- 9- Eijan AM, Puricel L, Bal de Kieer Joffe e, et al. Serial analysis of fibronectin concentration in plasma of patients with benign and malignant breast diseases. *Cancer* 1986; 57: 1345-1349.

- 10- Mosher DF, Williams EM. Fibronectin concentration is decreased in plasma of severely ill patients with disseminated intravascular coagulation. *J Lab Clin Med* 1978, 91: 729-735.

- 11- Todd HD, Coffee MS, Waalkes TP, et al. Levels of fibronectin and fibronectin-like DNA-binding protein in patients with various diseases. *J Nat Cancer Inst* 1980; 65: 91-904.

- 12- Eriksen HD, Hansen PK, Brocks V, et al. Plasma fibronectin concentration in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66: 25-28.

- 13- Peters JH, Maunder R, Woolf a, et al. Elevated plasma levels of cellular fibronectin in patients with vascular injury. *J Lab Clin Med* 1989; 113:

5686-597.

- 14- Whitby LG, Smith AF- Beckett GJ. Lecture Notes on Clinical Chemistry. 4th ed. Chicago: Year Book Medical Pub, 1988. pp. 17-37.