

HODGKİN HASTALIĞI VE HODGKİN DIŞI LENFOMA HASTALARINDA SERUM HAPTOGLOBİN SEVİYESİ

SERUM HAPTOGLOBİN LEVEL IN PATIENTS WITH HODGKİN'S DISEASE AND NON-HODGKİN'S LYMPHOMA

Hasan KAYA, Mehmet GÜNDOĞDU, Ersin AKARSU, İlhami KİKİ, S. Baőol TEKİN

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum

Özet

Bu çalışmada serum haptoglobinin malign lenfomalarda prognostik değeri araştırıldı. Çalışmaya 26 Hodgkin hastalığı (HD) ve 42 Hodgkin dışı lenfoma olmak üzere malign lenfomalı 68 hasta ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı kişi alındı. Ann Arbor sınıflandırmasına göre hastaların 48 (16 HD, 32 HDL)'i evre IIIB'de, 20 (10 HD, 10 HDL)'si remisyonda idi. Bulunan sonuçlar serum laktik dehidrogenaz (LDH) ve ferritin seviyesi ile karşılaştırıldı. Cut off değeri haptoglobün için 200 mg/dl, LDH için 460 U/L ve ferritin için 322 ng/ml olarak kabul edildi. Evre IIIB HD grubunda serum haptoglobün seviyesi 12 (%75), serum LDH seviyesi 13 (%81,2), serum ferritin seviyesi 10 (%62,5) hastada; evre IIIB HDL grubunda serum haptoglobün seviyesi 25 (%78,1), serum LDH seviyesi 27 (%84,3), serum ferritin seviyesi 19 (%59,3) hastada cut off değerinin üstünde idi. Remisyondaki HD, HDL ve kontrol gruplarındaki kişilerin hepsinde serum haptoglobün, LDH ve ferritin seviyeleri cut off değerinin altındaydı. Bu çalışma sonucunda, serum LDH ve ferritin seviyesi gibi, serum haptoglobün seviyesinin de, malign lenfomaların takip ve tedavisinde bir prognoz kriteri olarak kullanılabilineceği düşünöldü.

Anahtar kelimeler: *Malign Lenfoma, Haptoglobün*

Summary

Serum levels of haptoglobin, lactic dehydrogenase (LDH) and ferritin are investigated in 68 patients with malignant lymphomas. The study included 16 patients with stage IIIB Hodgkin's diseases (HD), 32 patients with stage IIIB non-Hodgkin's lymphomas (NHL), 10 patients with complete remission Hodgkin's diseases (R-HD), 10 patients with complete remission non-Hodgkin's lymphomas (R-NHL), and 20 normal people as control group. The upper limit of "normal" in our institution has been 200 mg/dl of haptoglobin, 460 U/L of LDH and 322 ng/ml of ferritin. Serum haptoglobin level was elevated in 75% of stage IIIB HD patients, in 78,1% of stage IIIB NHL patients. Serum LDH level was elevated in 81,2 % of stage IIIB HD patients, in 84,3% of stage IIIB NHL patients. Serum ferritin level was elevated in 62,5% of stage IIIB HD patients, in 59,3 % of stage IIIB NHL patients. Serum levels of haptoglobin, LDH and ferritin were normal in R-HD patients, in R-NHL patients, and in control groups. In this study, it is possible to conclude that the evaluation of serum haptoglobin in malignant lymphomas patients could represent an additional and useful parameter in defining the clinical and prognostic aspects of the disease.

Key words: *Malignant lymphoma, Haptoglobin*

Tablo 1. Çalışmaya Alınan Tüm Gruplara Ait Bulgular

	Cut off	Evre IIB HD (n: 16)	Evre IIIB HDL (n: 32)	R-HD (n: 10)	R-HDL (n: 10)	Kontrol (n: 20)
Yaş	—	40,0 ± 14,3	48,4 ± 16,7	38,4 ± 12,7	50,2 ± 17,7	39,3 ± 14,7
Hb (gr/dl)	E:13, K:12	10,9 ± 4,1	11,2 ± 3,8	13,7 ± 1,2	14,7 ± 2,3	15,6 ± 2,4
Haptogloblin (mg/dl)	200	260,4 ± 138,8	276,6 ± 154,5	147,9 ± 38,1	153,5 ± 32,7	101,4 ± 47,1
Ferritin (ng/dl)	322	464,2 ± 286,2	417,7 ± 374,1	140,1 ± 51,7	149,6 ± 44,1	120,4 ± 40,2
LDH (U/L)	460	695,1 ± 244,5	624,1 ± 348,1	355,6 ± 56,3	387,8 ± 66,4	328,2 ± 60,2

HD: Hodgkin hastalığı, HDL: Hodgkin dışı lenfoma, R-HD: Remisyonda Hodgkin hastalığı, R-HDL: Remisyonda Hodgkin dışı lenfoma

Giriş

Malign lenfomalarda hastalığın histolojik tipi, hastalığın klinik evresi, tümör kitlesi büyüklüğü, yaş gibi faktörler yanında, laktik dehidrogenaz (LDH), beta mikroglobulin ve ferritin gibi biyokimyasal parametreler de prognostik faktör olarak kabul görmektedir (1-5). Bir glikoprotein olan haptogloblin, plazmadaki serbest hemoglobinin taşınmasında rol oynamaktadır. Haptogloblin, aynı zamanda bir akut faz reaktanı olduğundan serum düzeyi inflamatuvar ve habis hastalıkların varlığında artar (6). Ancak, malign lenfomaların takip ve tedavisinde serum haptogloblin seviyesindeki değişiklikler hakkında literatürde çok az bilgi vardır. Bu çalışmada, malign lenfomalı hastalarda prognostik faktör yönünden tedavi öncesi ve sonrası serum haptogloblin seviyesindeki değişiklikleri araştırdık. Bulunan sonuçları prognostik faktör olarak kabul gören serum LDH ve ferritin seviyesindeki değişiklikler ile karşılaştırdık.

Hastalar ve Yöntem

Çalışmaya Ann Arbor sınıflandırmasına göre evre IIIB'de olan 16 HD (11 E, 5 K; yaş ortalaması 40,0 ± 14,3 yıl), evre IIIB'de olan 32 HDL (21 E, 11 K; yaş ortalaması 48,4 ± 16,7 yıl), tam remisyonda olan 10 HD (7 E, 3K; yaş ortalaması 38,4 ± 12,7 yıl), tam remisyonda olan 10 HDL (7 E, 3 K; yaş ortalaması 50,2 ± 17,7 yıl) vakası ve kontrol grubu olarak da 20 sağlıklı kişi (12 E, 8 K; yaş ortalaması 39,3±14,7 yıl) alındı. Tedavinin tamamlanmasından sonra, fizik muayenede lenfadenopati ve organomegalisi olmayan, radyolojik tetkikleri normal olan (tüm batın bilgisayarlı tomografisi, tele ve/veya toraks bilgisayarlı tomografisi), gallium-67 tüm vücut sintigrafisinde, rezidüel kitlesi (5 hastada uygulandı) saptanmayan ve hematolojik bulguları normal olan hastalar tam remisyona kabul edildi. Evre IIIB hasta gruplarında serum haptogloblin, ferritin ve LDH seviyeleri tedavi öncesi, tam remisyondaki hastalarda ise tedavinin tamamlanmasından sonraki ilk 3 ay

içerisinde değerlendirildi. Cut off değeri çalışılan kitlerde bildirilen değerlere göre haptogloblin için 200 mg/dl (lot no: T708182, Beckman), ferritin için 322 ng/dl (katalog no: 672225, Chiron Diagnostics), LDH için 460 U/L (katalog no: 107109, Merck Mega) olarak kabul edildi. Serum haptogloblin, LDH ve ferritin seviyeleri ACS (Automated Chemiluminescence System) sistemi kullanarak Boehringer Mannheim Hitachi 717 marka cihazda çalışıldı. Çalışmanın istatistikî sonuçları SPSS computer programında varyans analiz ve Wilcoxon testi kullanılarak değerlendirildi. İstatistikî sonuçların yorumlanmasında p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi. Parametrelerin her birinin tanısallık doğruluk %'si (tanısallık doğruluk : $a + b / a + b + c + d \times 100$ (a: gerçek pozitif değer sayısı, b: gerçek negatif sayısı, c: yalancı pozitif değer sayısı, d: yalancı negatif değer sayısı) hesaplandı (7).

Sonuçlar

Evre IIIB hasta gruplarındaki ortalama serum haptogloblin, LDH ve ferritin seviyeleri hem remisyondaki hasta, hem de kontrol grubundaki kişilere göre önemli derecede yüksek bulundu (p<0.001). Remisyondaki hasta grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0.05) (Tablo1.). Evre IIIB HD grubunda serum haptogloblin seviyesi 12 (%75), serum LDH seviyesi 13 (%81,2), serum ferritin seviyesi 10 (%62,5) hastada; evre IIIB HDL grubunda serum haptogloblin seviyesi 25 (%78,1), serum LDH seviyesi 27 (%84,3), serum ferritin seviyesi 19 (%59,3) hastada cut off değerinin üstündeydi. Remisyondaki HD, HDL ve kontrol gruplarındaki kişilerin hepsinde ise serum haptogloblin, LDH ve ferritin seviyeleri cut off değerinin altındaydı. Kontrol ve remisyondaki hasta gruplarındaki kişilerin hepsinde serum haptogloblin, serum laktik dehidrogenaz ve serum ferritin seviyeleri cut off değerinin altında tespit edildi. Evre IIIB HD hasta grubunda serum ferritin tanısallık değeri serum haptogloblin ve LDH' a göre daha

düşük seviyede tespit edildi (sırasıyla; %76,9, %84, %88). Ancak istatistiksel açıdan her üç parametre arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Evre IIIB HDL hasta grubunda da serum ferritinin tanısal değeri, serum haptogloblin ve LDH' a göre daha düşüktü (sırasıyla; %69,%83,3, %88). Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Hem evre IIIB HD hem de evre IIIB HDL grubunda hastalarda serum LDH'nin tanısal değeri serum haptoglobline göre daha yüksek bulunmasına rağmen, bu iki parametre arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tartışma

Histolojik tip ne olursa olsun, malign lenfomalarda prognoz tayininde klinik ve biyolojik faktörler major role sahiptirler. Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde, rölapsın belirlenmesinde ve prognoz tayininde serum LDH, beta 2-mikroglobulin, ferritin seviyesi ve sedimentasyon hızı en sık kullanılan biyolojik parametrelerdir (8). Malign hastalıklarda serum haptogloblin seviyesindeki değişiklikler ile ilgili çok az çalışma bulunmaktadır. Metastatik kolorektal kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada, serum haptogloblin seviyesinin arttığı, hatta primer tümörün karsinoembriyjenik antijen artışına neden olmaksızın, yüksek haptogloblin cevabına yol açabileceği ve bu nedenle serum haptogloblin seviyesinin tümörün aktivitesini gösterebileceği bildirilmektedir (9). Diğer bir çalışmada, malign lenfomalı 176 hasta (112 HDL, 64 HD) ve 208 normal sağlıklı kişide serum haptogloblin seviyesi değerlendirilmiştir. Hem HD, hem de HDL hastalarında, serum haptogloblin seviyeleri kontrol grubuna göre önemli oranda yüksek bulunmuştur. Aynı hastalarda kemoterapi ile hastalık geriledikçe, serum haptogloblin konsantrasyonunda önemli bir azalma olduğu ve rölaps durumunda tekrar bir artış olduğu gösterilmiştir (10). Bu çalışmada da hem evre IIIB HD, hem de evre IIIB HDL hasta gruplarında, remisyondaki hasta ve kontrol gruplarına göre serum haptogloblin seviyesi önemli derecede yüksek bulundu ($p<0.001$). Günümüzde serum LDH seviyesi malign lenfomalarda prognoz kriteri olarak en fazla dikkate alınan biyokimyasal bir parametredir. Serum LDH seviyesi, lenfomalar için genel prognostik faktörleri içeren International Prognostic Index içinde yer almaktadır (11). Tanı esnasında, serum LDH seviyesi ne kadar yüksek ise, prognoz o kadar kötü olduğu bildirilmektedir. Dikkati çeken bir durumda, otolog kemik iliği veya periferik kök hücre transplantasyonu yapılan HD vakalarında, transplantasyon öncesi, LDH seviyesi yüksek olan hastalarda erken rölaps riskinin

ve ölüm oranının fazla olduğunun rapor edilmesidir (12). Bir çok araştırmacı, lenfomalarda serum LDH seviyesinin önemli bir prognostik faktör olduğu görüşündedir. Bu araştırmacılar, serum LDH seviyesi ile yaşam süresi arasında negatif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (5,13). Ferraris ve ark. (13), tanı esnasında evrelendirmeyi göz önüne almaksızın HDL'li 41 hastanın % 63'ünde serum LDH konsantrasyonunu yüksek bulmuşlardır. Serum ferritin seviyesi de, HD'nin tanısı ve prognoz değerlendirilmesinde oldukça sık başvurulan başka bir biyokimyasal testtir. Malign lenfomalı 535 hasta (207 HD, 328 HDL) üzerinde yapılan bir çalışmada, serum ferritin seviyesinin hastalığın evresi ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Serum ferritin seviyesi evre I'de olan hastaların % 12,3'ünde, evre II'de olan hastaların % 33,8'inde, evre III'de olan hastaların % 72,2'sinde ve evre IV'de olan hastaların %94'ünde yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada tam remisyon sağlanan hastalarda serum seviyesi normale gelirken, rölaps gösteren hastalarda ise, aksine serum ferritin seviyesinde artma tespit edilmiştir (4). Haptogloblin ve ferritin akut faz reaktanı olduğundan bir çok inflamatuvar ve enfeksiyon hastalıklarında da serum seviyeleri artabilir. Her iki parametrenin spesifiteleri bu nedenle düşüktür. Serum haptogloblin ve ferritin düşük spesifitede olması, prognostik kriter açısından serum LDH'na göre bir dezavantaj olarak kabul edilebilir. Bu çalışma sonucunda, malign lenfomaların takip ve tedavisinde, serum LDH ve ferritin seviyesi gibi, serum haptogloblin seviyesinin de, bir prognoz kriteri olarak kullanılabilineceği düşünüldü. Ancak, kesin bir yargıya varabilmek için, bu konuda daha fazla çalışmanın yapılması gerekir.

Kaynaklar

1. Esteve J, Lopez-Guillermo A, Martinez-Frances A, et al. Presenting features, natural history, and prognostic factors in localized non-Hodgkin's lymphomas: analysis of 117 cases from a single institution. *Eur J Haematol* 1995; 55: 217-222
2. Coiffier B. Prognostic factors in non-Hodgkin's lymphomas. Therapeutic implications. *Rev Prat* 1993; 43: 1640-1643
3. Garcia R, Hernandez JM, Caallero MD, et al. Serum lactate dehydrogenase level as a prognostic factor in Hodgkin' disease. *Br J Cancer* 1993; 68: 1227-1231
4. Aulbert E, Steffens O. Serum ferritin- a tumor marker in malignant lymphomas? *Onkologie* 1990; 13: 102-108
5. Walesquez WS, Jagannath S, Tucker SI, et al. Risk classification as the basis for clinical staging of diffuse large-cell lymphoma derived from 10-year survival data. *Blood* 1989; 2: 551-557
6. Haznedar R. Primer trombositemi. İliçin G, et al. (eds). *Temel İç Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996: 1277-1278
7. Henjr JB. Interpreting laboratory results: reference values and decision making. In: Winkel P (ed). *Clinical Diagnosis*

- Managment by Laboratory Methods. 18th ed., Philadelphia: WB Saunders Company, 1991: 48-67
8. Suki S, Swan F Jr, Tucker S, et al. Risk classification for large cell lymphoma using lactate dehydrogenase, beta-2 microglobulin, and tymidine kinase. *Leuk Lymphoma* 1995; 18: 87-92
 9. Cooper EH, Turner R, Geekie A, et al. Alpha-globulins in the surveillance of colorectal cancer. *Biomedicine* 1976; 24: 171-178
 10. Desai SS, Ishward CS, Balakrishnan V, et al. Serum haptoglobin level in patients with malignant lymphoma and its clinical significance. *Indian J Cancer* 1990; 27: 46-54
 11. Shipp MA. A predictive model for aggressive lymphoma: The International NHL Prognostic Factors Project. *N. Engl J Med* 1993; 329: 987-994
 12. Lumley MA, Milligan DW, Knechtli CJ, et al. High lactate dehydrogenase level is associated with an adverse outlook in autografting for Hodgkin's disease. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 383-388
 13. Ferraris AM, Giuntini P, Gaetani F. Serum lactic dehydrogenase as a prognostic tool for non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1979; 54: 928-932

Yazışma Adresi:
Dr. Hasan KAYA

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD, Erzurum