

Pediyatrik Hodgkin Hastalığı'nda CRP'nin Önemi

*Gülner TOKUÇ, **Sedat ÖKTEM, **Şihmir ŞİMŞEK, **Serdar YILMAZ

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, II.

Çocuk Kliniği, *Klinik Şefi, Doç. Dr, *Uzman Doktor

Yazışma Adresi: Dr. Sedat Öktem, Merdivenköy Mah. Merdivenköy Yolu Sok. Birler Apt. No:41/25

Göztepe Kadıköy/İstanbul

Tel: 0216 565 06 46 **E-mail:** sedaoktemhotmail.com

ÖZET

Amaç: CRP'nin pediyatrik Hodgkin hastalığında prognostik ve tanısal bir parametre olarak kullanılabilirliğini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: 20 Hodgkin olgumuzda tanı sırasındaki CRP değerleri ile hastalığın evresi, B semptomlarının varlığı ve prognozu arasındaki ilişkiyi retrospektif olarak irdeledik.

Bulgular: Olgularımızdan 10'unda (% 50) CRP'nin yüksek olduğu saptandı. Evre I'de hiçbir hastada CRP yüksek değildi. Evre II'de ise hastaların % 37'inde, evre III'de % 83'ünde, evre IV'de % 67'sinde CRP değeri 5 mg/L'nin üzerinde idi. İstatistiksel olarak irdelendiğinde CRP yüksekliğinin ileri evre ve B semptomlarının varlığı ile paralellik gösterdiği görüldü. Olgularımızın 3'ü progresse olmuşlar ve ikinci seçim tedaviye alınmışlardır. Progresse olguların tamamında tanı sırasında CRP yüksek olarak bulunmuştur.

Sonuç: CRP çocukluk çağı Hodgkin hastalığında tanı ve izlemde bir biyomarker olarak yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: Hodgkin hastalığı, CRP, prognoz, marker

GİRİŞ

C Reaktif Protein (CRP) karaciğerde yapılan bir akut faz proteindir. Yükselmesi, enflamasyonun non-spesifik bir göstergesi olup IL-1, IL-2, IL-6 ve TNF- α 'nın yükselmesine paralel olduğu bilinmektedir (1-5). Ayrıca bazı malignitelerde CRP'nin prognostik ve tanısal bir parametre olarak kullanabileceği bildirilmiştir (6,7). Erişkinlerde, Hodgkin hastalığında bunun bir biyokimyasal marker olduğu ve ileri evre Hodgkin hastalığında yüksek bulunduğu ileri sürülmüştür. Çocuklarda ise bu konudaki çalışmalar yetersizdir. Bu nedenle biz, 20 Hodgkin olgumuzda tanı sırasındaki CRP değerleri ile hastalığın evresi, B semptomlarının varlığı ve prognozu arasındaki ilişkiyi retrospektif olarak irdeledik.

SUMMARY

Significance Of CRP In Pediatric Hodgkin Disease Aim: To determine usage of CRP in Hodgkin disease as a prognostic and diagnostic parameter.

Materials and Methods: We evaluated the relationship of CRP, with disease stage, presence of B symptom and prognosis in our 20 patients with the diagnosis of Hodgkin disease retrospectively.

Results: CRP was high in 10 (50 %) of our cases. None of the patients with the disease stage I, had high CRP. CRP values were above 5 mg/L in 37 %, 83 %, 67 % of the patients stages II, III and IV respectively. It was determined that elevated CRP values and the presence of B symptoms correlated statistically. Three of the cases showed progression and received second line treatment. In all of the cases with progressive disease, CRP values were elevated at the first diagnose.

Conclusion: CRP can be a usefull marker at diagnosis and follow up of pediatric Hodgkin disease.

Key words: Hodgkin disease, CRP, prognosis, marker

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma kapsamına 1995-2003 tarihleri arasında hastanemize onkoloji kliniğinde tedavi edilen toplam 20 Hodgkin hastalığı tanılı hasta alındı.

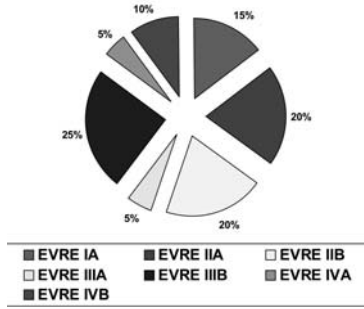
Olguların tümünde tanı histopatolojik olarak konmuş, tanı sırasında evreleme için ayrıntılı görüntüleme ve tetkikler yapılmış, B semptomları varlığı irdelenmiş ve ilk başvuruda CRP değerleri ölçülerek >5 mg/L olanlar yüksek olarak değerlendirilmiştir.

Veriler SPSS 10.0 istatistik programı ile değerlendirilmiş, CRP'nin evrelere göre farklı olduğunu değerlendirmek için Mann-Whitney U, CRP yüksekliği ile B semptomları, klinik evre ve prognozla ilişkisini araştırmak için Spearman's korelasyon testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Medyan yaş 11.6 idi (3.4-14.2 yaş). Erkek/Kız 2.3 (14/6) olarak saptandı. Olguların histopatolojik değerlendirilmesi sonucu 9'unun karışık hücreli, 6'sının nodüler sklerozan, 4'ünün lenfositten zengin tip, 1'inin ise lenfositten fakir tip olduğu görüldü. Olguların 3'ü evre IA, 4'ü IIA, 4'ü IIB, 1'i IIIA, 5'i IIIB, 1'i IVA, 2'si ise IVB olarak evrelendirildi (**Grafik 1**).

Grafik 1. Olguların Evreleri



Tanı sırasında hastaların 10'unda (% 50) CRP yüksek olup medyan CRP seviyesi 19 mg/L (4-210 mg/L) idi. Hastalar evrelerine göre CRP yüksekliği açısından değerlendirildiğinde; Evre I'de hiçbir hastada CRP yüksek değildi. Evre II'de ise hastaların % 37'inde, evre III'de % 83'ünde, evre IV'de % 67'sinde CRP değeri 5 mg/L'nin üzerinde idi (**Tablo I**). CRP yüksekliği ile hastalık evresi arasında pozitif korelasyon saptandı. İleri evre hastalıkta CRP istatistiksel olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). B Semptomu olan 11 hastanın 10'unda (% 91) CRP yüksekliği saptandı. CRP yüksekliği ile B semptomları arasında ileri derecede korelasyon saptandı. B semptomu olanlarda CRP daha yüksekti ($p < 0.01$) (**Tablo I**). Olguların 17'si tedavi sonunda tam remisyona girip bu durumlarını çalışma sonuna kadar sürdürdüler.

Tablo I. Olguların CRP, evre, B semptomu ve prognoza göre dağılımları

	Sayı (Tüm Hastalara Yüzdeleri)	CRP Yüksekliği (Gruptaki %)	B Semptomları (Gruptaki %)
CRP	< 5 mg/L	10 (% 50)	1 (% 10)
	> 5 mg/L	10 (% 50)	10 (% 100)
Evre	I	3 (% 15)	0
	II	8 (% 40)	3 (% 37)
	III	6 (% 30)	5 (% 83)
	IV	3 (% 15)	2 (% 67)
B Semptomu	+	11 (% 55)	10 (% 91)
	-	9 (% 45)	0
Prognoz	TR	17 (% 85)	7 (% 41)
	PH	3 (% 15)	3 (% 100)

TR: Tam remisyon, PH: Progresif Hastalık

Bu olguların 7'inde (% 41) CRP yüksekliği, 8'inde (% 47) ise B semptomları vardı. Üç hastada ise progresyon veya relaps görüldü, ikinci seçim tedaviye geçildi. Bu hastaların tümünde başlangıç CRP değeri yüksekti ve B semptomları vardı (**Tablo I**).

TARTIŞMA

CRP'nin erişkinlerde Nonhodgkin malign lenfomada (NHML), epitelyal over kanserinde, pankreas kanserinde, kolorektal kanserde, renal cell karsinomda ve multipl myelomda diagnostik bir biyomarker olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir (8-14). Hodgkin hastalığında da CRP'nin tanısal ve prognozla ilgili bir belirteç olduğu ve CRP yüksekliğinin ileri evre hastalıkla birlikte gittiği gösterilmiştir (6,7). Çocuklarda bu konuda yeterli çalışma olmamakla birlikte bir araştırmada, pediatrik Hodgkin olgularında CRP'nin diagnostik ve prognostik bir indeks olabileceği ileri sürülmüştür (15). Bizim çalışmamızda da 20 Hodgkinli pediatrik olgunun yarısında başlangıç CRP'nin yüksek olduğu; ileri evre hastalıkta CRP yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu gösterilmiştir.

Hodgkin hastalığında B semptomlarından (son 6 ayda ağırlığının en az % 10'unun kaybı, sebebi bilinmeyen ve 38 °C'i geçen ateş ve terleme) Reed Stenberg ve komşu enflamatuar hücrelerden salgılanan TNF, lenfotoksin α , IL-1 ve IL-6 gibi sitokinler sorumlu tutulmaktadır. CRP de bir akut faz reaktanı olduğundan bu sitokinlerin yüksekliğine paralel olarak yükseldiği ve B semptomlarının varlığı ile birlikte gittiği ileri sürülmüştür. Bizim olgularımızdan 11'i (% 55) B semptomları göstermekteydi ve CRP düzeyi, B semptomu olanlarda anlamlı olarak yüksekti.

Bazı çalışmalarda erişkin kanserlerinde CRP'nin prognostik önemi olduğu da belirtilmiştir (7,9,11,13,14). Bizim olgularımızın 3'ü progresyon ve relaps göstermiş olup bunların tümünde başlangıç CRP'nin yüksek olduğu saptanmıştır. Vaka sayısı yeterli olmadığından bu konuda istatistiksel analiz yapılmısa da CRP'nin prognostik önemi olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, vaka sayımız az olmakla birlikte CRP çocukluk çağı Hodgkin

hastalığında tanı ve izlemde bir biyomarker olarak yararlı olabileceğini söyleyebiliriz

KAYNAKLAR

1. Balou SP, Lozanski G. Introduction of inflammatory cytokines release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine* 1992;4:361-368.

2. Fassbender K, Dempfle CE, Mielke O, et al. Proinflammatory cytokines: Indicators of infection in high risk patients. *J Lab Clin Med* 1997;130:535-539.

3. Franke S, Herrmann D, Hein G, et al. Interleukin-6, soluble interleukin-2-receptor, and soluble interleukin-6-receptor in sera of patients with rheumatoid arthritis: Influences of disease activity and drug therapy. *Eur J Med Res* 1997;2:401-406

4. Herrmann JL, Blanchard H, Brunengo P, et al. TNF alpha, IL-1 beta, and IL-6 plasma levels in neutropenic patients after onset of fever and correlation with C reactive protein (CRP) kinetic values. *Infection* 1994; 22:309-315

5. Kutukculer N, Caglayan S, Aydogdu F. Study of proinflammatory (TNF-alpha, IL-1 alpha, IL-6) and T-cell driven (IL-2, IL-4) cytokines in plasma and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis: Correlations with clinical and laboratory parameters. *Clin Rheumatol* 1998;17:288-292.

6. Child JA, Cooper EH, Illingworth S, et al. Biochemical markers in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Recent Results Cancer Res* 1978;64:180-189

7. Legouffe E, Rodriguez C, Picot MC, et al. C-reactive protein serum level is a valuable and simple prognostic marker in non Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1998;31:351-357

8. Child JA, Spati B, Illingworth S, et al. Serum beta 2 microglobulin and C-reactive protein in monitoring of lymphomas: Findings in multicenter study and experience in selected patients. *Cancer* 1980;45:318-326

9. Tartour E, Deneux L, Mosseri V, et al. Soluble interleukin-2 receptor serum level as predictor of locoregional control and survival for patients with head and neck carcinomas: Results of a multivariate prospective study. *Cancer* 1997;79: 1401-1408

10. Maccio A, Lai P, Santona MC, et al. High serum levels of soluble IL-2 receptors, cytokines, and C-reactive protein correlate with impairment of T cell

response in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 69:248-252

11. Nozoe T, Matsumata T, Kitamura M, et al. Significance of preoperative elevation of serum

C-reactive protein as an indicator for prognosis in colorectal cancer. *Am J Surg* 1998;176:335-338

12. Zaloudik J, Lauerova L, Janakova L, et al. Significance of pretreatment immunological parameters in colorectal cancer patients with unresectable metastases to the liver. *Hepatogastroenterology* 1999;46:220-227

13. Inoue T, Hashimura T, Iwamura H, et al. Multivariate analysis of prognostic determinants after surgery for renal cell carcinoma at Himeji National Hospital. *Hinyokika Kiyo* 200;46:229-234.

14. Masuda H, Kurita Y, Fukuta K, et al. Significant prognostic factors for % year survival after curative resection of renal cell carcinoma. *Int J Urol* 1998;5:418-422.

15. Wieland A, Kerbl R, Berghold A, Schwinger W, Mann G, Urban C. C-reactive protein (CRP) as tumor marker in pediatric and adolescent patients with Hodgkin disease. *Med Pediatr Oncol* 2003;41:21-25.