

بررسی ارتباط بین سطح سرمی زنجیره‌های سبک ایمونوگلوبولین‌ها با عوامل شناخته شده‌ی تعیین کننده‌ی پیش آگهی در بیماران مبتلا به لنفوم

فرزانه اشرفی^۱، سید امیرعباس نکویی^۲، الهام معظم^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: لنفوم غیر هوچکین، یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در دنیا می‌باشد. این مطالعه، با هدف بررسی ارتباط بین سطح سرمی زنجیره‌های سبک ایمونوگلوبولین‌های کاپا و لامبدا با پیش آگهی بیماران مبتلا به لنفوم طراحی و اجرا شد.

روش‌ها: طی یک مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی، ۵۹ بیمار مبتلا به لنفوم مورد مطالعه قرار گرفتند. از بیماران، سطح سرمی زنجیره‌های سبک (به روش نفیلومتری یا Nephelometry) اندازه‌گیری شد. همچنین، سطح بتا دو میکروگلوبولین، آلبومین، Lactate dehydrogenase (LDH) و شمارش سلولی مورد بررسی قرار گرفت. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS ثبت و واکاوی گردید.

یافته‌ها: متوسط میزان زنجیره‌ی سبک کاپا ($P = 0.193$ $\alpha = 0.173$) و لامبدا ($P = 0.170$ $\alpha = 0.181$) با میزان بتا دو میکروگلوبولین ارتباط معنی‌داری نداشت. میانگین سطح سرمی زنجیره‌ی لامبدا، بتا دو میکروگلوبولین و LDH در بیماران با B-symptom به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P = 0.021$). با این حال، سطح سرمی آلبومین در بیماران دارای B-symptom به طور معنی‌داری کمتر بود ($P = 0.025$).

نتیجه‌گیری: در بیماران دارای B-symptom (تب، تعریق شبانه، کاهش وزن) و درگیری مغز استخوان، سطح سرمی زنجیره‌ی سبک لامبدا بالاتر بوده است و بین سطح سرمی زنجیره‌های سبک آزاد کاپا و لامبدا و همچنین، نسبت کاپا به لامبدا با سن و مرحله‌ی (Stage) لنفوم ارتباط آماری معنی‌داری وجود ندارد.

واژگان کلیدی: لنفوم، زنجیره‌های سبک ایمونوگلوبولین، زنجیره‌ی سبک لامبدا، پیش آگهی

ارجاع: اشرفی فرزانه، نکویی سید امیرعباس، معظم الهام. بررسی ارتباط بین سطح سرمی زنجیره‌های سبک ایمونوگلوبولین‌ها با عوامل شناخته شده‌ی تعیین کننده‌ی پیش آگهی در بیماران مبتلا به لنفوم. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۶۷): ۹۶-۱۰۳.

مقدمه

لنفوم به گروهی از تومورهای یاخته‌های خونی اطلاق می‌شود که از لنفوسیت‌ها به وجود می‌آید. نشانگان این بیماری شامل بزرگ شدن غدد لنفاوی (به طور معمول بدون درد)، تب، تعریق شبانه، خارش، کاهش وزن، احساس خستگی و دیگر علائم است که به مجموعه‌ی این علائم، علائم B (B-symptom) گفته می‌شود (۱).

دو گونه‌ی عمده‌ی لنفوم، لنفوم هوچکین (Hodgkin lymphoma) یا HL) و لنفوم غیر هوچکین (Non-Hodgkin lymphoma یا NHL) می‌باشند. لنفوم غیر هوچکین، یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در دنیا می‌باشد. البته، میزان شیوع لنفوم هوچکین، به مراتب از لنفوم غیر

مقدمه

هوچکین کمتر است. از سال ۱۹۷۰، بروز لنفوم هوچکین حدود ۱۶ درصد کاهش داشته است که البته سهم کوچکی از این کاهش، مربوط به اشتباهات تشخیصی در افتراق لنفوم هوچکین از لنفوم غیر هوچکین بوده است (۱-۲). معیارهای تعیین کننده‌ی پیش آگهی مختلفی برای انواع مختلف لنفوم مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این معیارها، از عوامل مختلفی همچون درگیری مغز استخوان، میزان بتا دو میکروگلوبولین، میزان درگیری لنف نودها، میزان Lactate dehydrogenase (LDH)، سن، زمان تشخیص، آلبومین و ... استفاده شده است (۳-۴). در گروه بزرگی از لنفوم‌های غیر هوچکین و هوچکین، منشأ اولیه‌ی

۱- دانشیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دستیار فوق تخصصی خون و هماتولوژی، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- متخصص پزشکی اجتماعی، مرکز تحقیقات پیش‌گیری از سرطان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

یک مرکز آزمایشگاهی واحد جهت سنجش ارسال شد. با توجه به داده‌های آزمایش‌های پیش‌گفته و همچنین، با توجه به داده‌های آزمایش‌های پیش‌گفته و همچنین، شروع درمان، مرحله‌ی (Stage) هر بیمار نیز مشخص شد. سپس، ارتباط بین سطح سرمی زنجیره‌های سبک با هر یک از عوامل شناخته شده‌ی تعیین کننده‌ی پیش‌آگهی ارزیابی گردید.

داده‌های استخراج شده پس از دسته‌بندی و تخلیص، وارد نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) شد و مورد واکاوی قرار گرفت. جهت مقایسه‌ی مقادیر کمی بین گروه‌های مختلف، از آزمون‌های One-way ANOVA و Mann-Whitney و جهت بررسی ارتباط متغیرها با همدیگر، از آزمون همبستگی Spearman یا Pearson یا به فراخور متغیر مورد نظر استفاده شد. داده‌های کیفی با استفاده از آزمون χ^2 بین گروه‌ها مقایسه شدند. میزان بقا با استفاده از روش Kaplan-Meier و مقایسه‌ی گروه‌ها با استفاده از آزمون‌های Log-rank و Cox regression انجام شد.

یافته‌ها

از تعداد ۵۹ بیمار مورد بررسی، ۲۷ نفر (۴۷/۵ درصد) مرد و ۳۲ نفر (۵۲/۵ درصد) زن بودند. بیماران طیف سنی ۲۲-۸۷ سال با میانگین $۴۴/۵ \pm ۱۶/۲$ سال داشتند. ۵۰ بیمار سن زیر ۶۰ سال و ۹ بیمار، سن بالای ۶۰ سال داشتند. از بیماران مورد بررسی، ۱۴ بیمار (۲۳ درصد) مبتلا به لنفوم هوچکین و ۴۵ نفر (۷۷ درصد) مبتلا به لنفوم غیر هوچکین بودند. بیش از نیمی از موارد (۵۱/۲ درصد) ابتلا به لنفوم غیر هوچکین، به زیر گروه Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) تعلق داشتند.

بر اساس مرحله‌ی بیماری، ۳ بیمار (۵/۱ درصد) در مرحله‌ی ۱، ۱۴ بیمار (۲۳/۷ درصد) در مرحله‌ی ۲، ۲۴ بیمار (۴۰/۷ درصد) در مرحله‌ی ۳ و ۱۸ بیمار (۳۰/۵ درصد) در مرحله‌ی ۴ بیماری قرار داشتند. ۶۲/۷ درصد از بیماران واجد علائم B بودند (جدول ۱).

نتایج آزمایش‌های شمارش سلولی و اندازه‌گیری بتا دو میکروگلوبولین، میزان آلبومین و سطح نشانگرهای آزمایشگاهی LDH در جدول ۲ آمده است. بر اساس نتایج آزمون Mann-Whitney، مقدار زنجیره‌ی لامبدا در گروه بیماران مبتلا به لنفوم با درگیری مغز استخوان ($۱۱/۲ \pm ۱۷/۶$ mg/dl) بیشتر از گروه دیگر ($۹/۴ \pm ۱۱/۱$) بود ($P = ۰/۰۲۱$). با این حال، میانگین سطح زنجیره‌ی سبک کاپا در گروه با درگیری مغز استخوان ($۷/۰ \pm ۱۴/۵$ mg/dl) با گروه بدون درگیری مغز استخوان ($۹/۳ \pm ۱۵/۳$ mg/dl) تفاوتی نداشت ($P = ۰/۹۸۷$). همچنین، میانگین سطح LDH و بتا دو میکروگلوبولین در بیماران دارای درگیری مغز استخوان بیشتر و سطح آلبومین به طور معنی داری کمتر بود (جدول ۳).

دودمانی، سلول‌های لنفوسیت B می‌باشند که قادر هستند انواع ایمنوگلوبولین‌ها را به صورت کامل و یا به صورت قسمتی از ایمنوگلوبولین به صورت زنجیره‌های سبک و یا سنگین ترشح کنند. از این رو، به نظر می‌رسد معرفی عوامل تعیین کننده‌ی پیش‌آگهی جدیدتر که حساسیت بیشتر و هزینه‌ی کمتری داشته باشند، ضروری می‌باشد (۵-۶).

در چند مطالعه، همراهی میزان غیر طبیعی زنجیره‌های کاپا و لامبدا با پیش‌آگهی بدتر در برخی از انواع لنفوم نشان داده شده است (۷-۸) و این موضوع، می‌تواند نشان دهنده‌ی این باشد که میزان غیر طبیعی زنجیره‌های سبک سرمی، پتانسیل تبدیل شدن به یک عامل تعیین کننده‌ی پیش‌آگهی مستقل در لنفوم را دارد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی ارتباط بین سطح سرمی زنجیره‌های سبک ایمنوگلوبولین‌ها با عوامل شناخته شده‌ی تعیین کننده‌ی پیش‌آگهی در بیماران مبتلا به لنفوم طراحی و اجرا شد.

روش‌ها

پژوهش به صورت یک مطالعه‌ی توصیفی - تحلیلی در سال ۱۳۹۳ در بیمارستان سیدالشهدا (ع) اصفهان اجرا شد. به تمام بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین و غیر هوچکین نوع B-Cell که توسط نمونه‌ی بافت‌شناسی تشخیص داده شدند، در صورتی که واجد معیارهای ورود به مطالعه بودند، توضیحات لازم در مورد طرح حاضر داده شد و از آنان جهت شرکت در مطالعه فرم رضایت آگاهانه دریافت گردید.

معیارهای ورود شامل سن بالاتر از ۱۵ سال، عدم دریافت درمان جهت بیماری حاضر و موافقت فرد برای شرکت در مطالعه، عدم بارداری، تحت درمان نبودن بیمار جهت لنفوم، عدم ابتلا به سیروز کبدی، عدم ابتلا به نارسایی کلیوی و نارسایی قلبی و عدم ابتلا به هر گونه بیماری با احتمال افزایش یا کاهش زنجیره‌های سبک بودند. همچنین، مقرر شد بیمارانی که از شرکت در مطالعه انصراف دهند، از مطالعه خارج شوند.

این مطالعه به شیوه‌ی سرشماری انجام شد و تمامی بیمارانی که حایز شرایط ورود به مطالعه بودند، مورد بررسی قرار گرفتند.

کلیه‌ی اطلاعات بیمار شامل اطلاعات دموگرافیک، نوع لنفوم، زمان تشخیص و مرحله‌ی آن در پرسش‌نامه‌ی هر یک از بیماران ثبت شد. قبل از شروع درمان، یک نمونه‌ی خون وریدی به میزان ۵ سی سی از بیماران دریافت شد. بلافاصله، نمونه‌ها به آزمایشگاه ارسال و پس از انجام سانتیفریوژ، پلاسما‌ی آن‌ها جداسازی شد. سپس، میزان زنجیره‌ی سبک در آن با روش نفلومتری (Nephelometry) اندازه‌گیری شد. همچنین، از این بیماران قبل از شروع درمان نمونه‌ی مغز استخوان و نمونه‌ی خون جهت شمارش سلولی، اندازه‌گیری بتا دو میکروگلوبولین، میزان آلبومین و سطح LDH دریافت گردید و به

جدول ۱. توزیع فراوانی مرحله‌ی بیماری بر اساس جنس، گروه سنی، نوع لنفوم و وجود علائم B

متغیر	مرحله‌ی بیماری [تعداد (درصد)]			
	۱	۲	۳	۴
جنس	زن	۸ (۴۴/۴)	۱۲ (۲۹/۶)	۶ (۳۷/۵)
	مرد	۲ (۹/۲)	۶ (۱۸/۸)	۱۲ (۳۷/۵)
سن	زیر ۶۰ سال	۳ (۶/۰)	۱۴ (۲۸/۰)	۱۳ (۲۶/۰)
	بالای ۶۰ سال	۰ (۰)	۰ (۰)	۵ (۵۵/۶)
نوع لنفوم	هوچکین	۰ (۰)	۵ (۴۱/۷)	۳ (۲۵/۰)
	غیر هوچکین	۳ (۴/۶)	۹ (۱۹/۱)	۱۵ (۳۱/۹)
وجود علائم B		۰ (۰)	۵ (۱۳/۵)	۱۷ (۴۵/۹)

معنی‌داری بیشتر بود. با این حال، سطح سرمی آلبومین در بیماران دارای B-symptom به طور معنی‌داری کمتر بود (جدول ۴).

جدول ۴. مقایسه‌ی داده‌های آزمایشگاهی بین بیماران با و بدون B-Symptom

مقدار P	B-Symptom		متغیر آزمایشگاهی
	ندارد	دارد	
< ۰/۰۰۱	۶۲۰/۸ ± ۳۷۶/۴	۱۴۹۶/۸ ± ۱۵۴۱/۶	(U/l) LDH
۰/۰۰۱	۲/۸ ± ۱/۰	۴/۰ ± ۱/۷	(mg/dl) B2M
< ۰/۰۰۱	۴/۰ ± ۰/۴	۳/۳ ± ۰/۷	آلبومین (mg/dl)
۰/۱۰۳	۳۹/۴ ± ۲۱/۳	۵۳/۵ ± ۳۱/۳	(mm/hour) ESR
۰/۳۷۲	۱۵/۴ ± ۷/۲	۱۴/۲ ± ۸/۰	کاپا (mg/dl)
۰/۰۲۵	۹/۲ ± ۷/۴	۱۵/۷ ± ۱۱/۳	لامبدا (mg/dl)

مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار آمده است.

LDH: Lactate dehydrogenase; B2M: Beta2 microglobulin; ESR: Erythrocyte sedimentation rate

بین سطح سرمی زنجیره‌های سبک آزاد کاپا و لامبدا و همچنین، نسبت کاپا به لامبدا با سن، ارتباط آماری معنی‌داری وجود نداشت ($P < ۰/۰۵۰$). همان‌طور که در جدول ۵ آمده است، میانگین سطح سرمی زنجیره‌های سبک آزاد کاپا و لامبدا ی ایمونوگلوبولین‌ها در بیماران مبتلا به انواع مختلف لنفوم نیز با یکدیگر تفاوتی نداشت ($P > ۰/۰۵۰$).

میانگین سطح زنجیره‌های سبک کاپا و لامبدا در بیماران مراحل مختلف لنفوم، تفاوتی نداشت. با این حال، اختلاف آماری معنی‌داری بین سطح آلبومین، LDH و Beta2 microglobulin (Beta2-M) در مراحل مختلف لنفوم مشاهده شد (جدول ۶).

میانگین مدت بقای عاری از بیماری (Disease-free survival) یا (DFS) مورد بررسی، برابر ۲۲/۵ ماه با حدود اطمینان Confidence interval: ۲۲/۶۰-۲۶/۲۳) یا CI ۹۵ درصد) بود. میانگین مدت بقای بیماران در بیماران مورد بررسی برابر ۲۳/۳ ماه با حدود اطمینان (۲۰/۱۰-۲۶/۶۰) یا CI ۹۵ درصد) بود.

جدول ۲. میانگین نتایج آزمایش‌های بیماران مورد مطالعه

متغیر آزمایشگاهی	میانگین ± انحراف معیار
آلبومین (mg/dl)	۳/۵۸ ± ۰/۶۸
(mm/hour) ESR	۴۸/۲۰ ± ۲۸/۶۴
(U/l) LDH	۱۱۷۰/۱۶ ± ۱۳۰/۲۵
(mg/dl) Beta2-M	۳/۵۶۲۷ ± ۱/۵۷۳۱۲
زنجیره‌ی کاپا (mg/dl)	۱۴/۷۰ ± ۷/۷۱
زنجیره‌ی لامبدا (mg/dl)	۱۳/۱۰ ± ۱۰/۳۸

ESR: Erythrocyte sedimentation rate; LDH: Lactate dehydrogenase; Beta2-M: Beta2 microglobulin

بر اساس نتایج آزمون ضریب همبستگی Spearman، متوسط میزان زنجیره‌ی سبک کاپا با میزان بتا دو میکروگلوبولین ارتباط معنی‌داری نداشت ($P = ۰/۱۹۳$, $r = ۰/۱۸۱$). همچنین، ارتباط معنی‌داری بین متوسط مقدار زنجیره‌ی سبک لامبدا با میزان بتا دو میکروگلوبولین یافت نشد ($P = ۰/۱۷۰$, $r = ۰/۱۸۱$).

جدول ۳. مقایسه‌ی داده‌های آزمایشگاهی بین بیماران با و بدون درگیری مغز استخوان

مقدار P	درگیری مغز استخوان		متغیر آزمایشگاهی
	ندارد	دارد	
۰/۰۰۲	۸۷۵/۳ ± ۷۵۷/۰	۱۸۴۱/۷ ± ۱۹۴۸/۰	(U/l) LDH
۰/۰۰۳	۳/۱ ± ۱/۲	۴/۶ ± ۱/۹	(mg/dl) Beta2-M
۰/۰۱۴	۳/۷ ± ۰/۶	۳/۲ ± ۰/۸	آلبومین (mg/dl)
۰/۹۸۷	۱۴/۵ ± ۷/۰	۱۵/۳ ± ۹/۳	کاپا (mg/dl)
۰/۰۲۱	۱۱/۱ ± ۹/۴	۱۷/۶ ± ۱۱/۲	لامبدا (mg/dl)

مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار آمده است.

LDH: Lactate dehydrogenase; Beta2-M: Beta2 microglobulin

میانگین سطح سرمی زنجیره‌های سبک آزاد کاپا در بیماران با و بدون B-symptom، تفاوت معنی‌داری نداشت. میانگین سطح سرمی زنجیره‌ی لامبدا، بتا دو میکروگلوبولین و LDH در بیماران با B-symptom به طور

جدول ۵. مقایسه‌ی داده‌های آزمایشگاهی بین بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین و غیر هوچکین

متغیر آزمایشگاهی	هوچکین	غیر هوچکین	مقدار P
(U/l) LDH	1271/2 ± 1435/2	774/5 ± 426/7	0/323
(mg/dl) B2M	3/6 ± 1/4	3/5 ± 2/3	0/313
آلبومین (mg/dl)	3/63 ± 6/0	3/6 ± 0/9	0/485
(mm/hour) ESR	45/50 ± 25/0	58/8 ± 39/6	0/566
کاپا (mg/dl)	14/6 ± 8/1	15/2 ± 6/2	0/658
لامبدا (mg/dl)	12/5 ± 9/2	15/4 ± 14/3	0/778

مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار آمده است.

NHL: Non-Hodgkin lymphoma; HL: Hodgkin lymphoma; LDH: Lactate dehydrogenase; B2M: Beta2 microglobulin; ESR: Erythrocyte sedimentation rate

عوامل خطر مؤثر بر مدت بقا، با مدل Cox بررسی شد. عوامل خطر شامل آلبومین، Erythrocyte sedimentation rate (ESR) و بتا دو میکروگلوبولین بود. در بیماران مورد مطالعه، کاپا و لامبدا با بقا ارتباطی نداشتند (جدول ۷).

جدول ۷. نتایج آنالیز عوامل خطر مؤثر بر مدت بقا با مدل Cox

متغیر آزمایشگاهی	SE	Wald	P	مقدار P	۹۵ CI درصد
کاپا (mg/dl)	0/035	1/627	0/202	0/202	0/976-1/121
لامبدا (mg/dl)	0/037	0/691	0/406	0/406	0/902-1/043
آلبومین (mg/dl)	0/457	7/008	0/008	0/008	0/122-0/731
(mm/hour) ESR	0/021	7/947	0/005	0/005	0/943-0/990
(U/l) LDH	<0/001	0/858	0/354	0/354	1/000-1/001
(mg/dl) Beta2-M	0/239	17/489	<0/001	<0/001	1/002-4/351

CI: Confidence interval; LDH: Lactate dehydrogenase; B2M: Beta2 microglobulin; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; SE: Standard error

در زیر گروه‌های مختلف بیماران اعم از جنس، گروه‌های سنی، نوع لنفوم و وجود علائم B، میزان بقا تفاوت آماری معنی‌داری

نداشت ($P < 0/050$).

نسبت زنجیره‌ی سبک کاپا به لامبدا نیز ارزیابی شد. مقادیر بین ۱/۶۵-۰/۲۶ به عنوان مقادیر طبیعی و مقادیر خارج از این محدوده به عنوان مقادیر غیر طبیعی شناخته شد. میانگین این شاخص در بیماران مورد بررسی $3/3 \pm 4/2$ بود. نسبت زنجیره‌های کاپا به لامبدا در حدود نیمی از بیماران (۵۰/۸ درصد) طبیعی و در بقیه، غیر طبیعی بود. مقادیر این شاخص در بیمارانی که درگیری مغز استخوان داشتند ($1/3 \pm 1/2$)، به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه بدون درگیری مغز استخوان ($2/9 \pm 3/8$) بود ($P = 0/018$) (جدول ۸). میانگین مقادیر این نسبت در مراحل مختلف بیماری متفاوت نبود ($P = 0/354$).

جدول ۸. میانگین نسبت کاپا به لامبدا بر اساس مرحله‌ی (Stage) بیماری

مرحله	فراوانی	میانگین ± انحراف معیار
۱	۳	1/80 ± 0/89
۲	۱۴	2/90 ± 3/11
۳	۲۴	3/00 ± 4/49
۴	۱۸	1/28 ± 1/18
مجموع	۵۹	2/40 ± 3/35

در زیر گروه‌های مختلف بیماران بر اساس پاسخ به درمان، بین میانگین نسبت کاپا به لامبدا اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد ($P = 0/832$) (جدول ۹).

جدول ۹. میانگین نسبت کاپا به لامبدا بر اساس پاسخ به درمان بیماران

پاسخ به درمان	فراوانی	میانگین ± انحراف معیار
پاسخ درمانی کامل	۳۲	2/46 ± 3/57
پاسخ درمانی ناقص	۱۲	1/77 ± 1/67
بیماری مقاوم اولیه	۲	1/38 ± 0/83
مرگ	۱۳	3/04 ± 4/21

جدول ۶. مقایسه‌ی داده‌های آزمایشگاهی بر اساس مرحله‌ی بیماری

متغیر آزمایشگاهی	مرحله‌ی ۱	مرحله‌ی ۲	مرحله‌ی ۳	مرحله‌ی ۴	مقدار P
(U/l) LDH	435/30 ± 77/60	1013/70 ± 316/40	849/60 ± 83/00	1841/70 ± 459/10	0/004
(mg/dl) B2M	2/30 ± 0/20	3/10 ± 0/38	3/24 ± 0/22	4/55 ± 0/44	0/014
آلبومین (mg/dl)	4/30 ± 0/30	2/90 ± 0/10	3/50 ± 0/12	3/20 ± 0/19	0/003
(mm/hour) ESR	23/00 ± 0/30	45/50 ± 8/70	50/70 ± 4/70	51/10 ± 7/90	0/127
کاپا (mg/dl)	11/70 ± 3/30	15/30 ± 1/60	14/30 ± 1/60	15/30 ± 2/10	0/852
لامبدا (mg/dl)	6/70 ± 0/80	11/60 ± 2/30	11/30 ± 2/10	17/60 ± 2/60	0/124

مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار آمده است.

NHL: Non-Hodgkin lymphoma; HL: Hodgkin lymphoma; LDH: Lactate dehydrogenase; B2M: Beta2 microglobulin; ESR: Erythrocyte sedimentation rate

بحث

زنجیره‌های سبک آزاد سرمی (Serum free light-chain یا sFLC) به وسیله‌ی جمعیت سلول‌های B مونوکلونال و یا پلی‌کلونال تولید می‌شوند که شامل زنجیره‌های کاپا و لامبدا می‌باشند (۱). مطالعات مختلفی نشان دادند که sFLC غیر طبیعی، می‌تواند با سرانجامی ضعیف در بیماران مبتلا به Chronic lymphocytic leukemia (CLL) (۹)، منتل سل لنفوما (Mantle cell lymphoma یا MCL) (۱۰)، هوچکین لنفوما (Hodgkin's lymphoma یا HL) (۱۱) و DLBCL (۱۲) همراه باشد. با این وجود، ارتباط بین نسبت غیر طبیعی sFLC با عوامل شناخته شده‌ی تعیین کننده‌ی پیش‌آگهی در بیماران مبتلا به لنفوم همچنان مورد بحث می‌باشد (۱۷-۱۳). مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی ارتباط بین سطح سرمی زنجیره‌های سبک ایمونوگلوبولین‌ها با عوامل شناخته شده‌ی تعیین کننده‌ی پیش‌آگهی در بیماران مبتلا به لنفوم طراحی و اجرا شد.

در مطالعه‌ی حاضر، نسبت زنجیره‌های سبک کاپا به لامبدا در ۴۹/۲ درصد بیماران مورد مطالعه غیر طبیعی بود. این در حالی است که در مطالعات دیگر مانند مطالعه‌ی Martin و همکاران در ۸ درصد بیماران (۸) و در مطالعه‌ی Maurer و همکاران در ۱۲ درصد بیماران (۱۲) نسبت غیر طبیعی زنجیره‌های سبک کاپا به لامبدا گزارش شد.

البته، ذکر این نکته ضروری است که مطالعه‌ی Martin و همکاران (۸) و Maurer و همکاران (۱۲) و نیز تنها بر روی بیماران مبتلا به DLBCL انجام شده بود. در مطالعه‌ی Shustik و همکاران که در بیماران مبتلا به Chronic lymphocytic leukemia (CLL) انجام شده بود، نسبت sFLC غیر طبیعی در ۶۶ درصد بیماران مشاهده شد که نسبت به مطالعه‌ی حاضر بیشتر بود (۱۴). با این حال، نسبت sFLC غیر طبیعی در مطالعه‌ی مقیمی و همکاران (۱۷) و مطالعه‌ی Sarris و همکاران (۱۶) به ترتیب ۳۸ و ۴۲ درصد بود که به مطالعه‌ی حاضر نزدیک بود.

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که میانگین سطح سرمی زنجیره‌ی لامبدا در گروه بیماران مبتلا به لنفوم با درگیری مغز استخوان بیشتر است؛ در حالی که سطح زنجیره‌ی کاپا در این دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. میانگین سطح سرمی زنجیره‌ی سبک کاپا و لامبدا با میزان بتا دو میکروگلوبولین ارتباط معنی‌داری نداشت. سطح سرمی زنجیره‌های سبک آزاد کاپا در بیماران با و بدون B-symptom تفاوت معنی‌داری نداشت. با این حال، میانگین سطح سرمی زنجیره‌ی لامبدا، Beta2-M و LDH در بیماران با B-symptom به طور معنی‌داری بیشتر و سطح آلبومین در بیماران دارای B-symptom به طور معنی‌داری کمتر بود. بین سطح سرمی زنجیره‌های سبک آزاد کاپا و لامبدا و همچنین، نسبت کاپا به لامبدا با سن ارتباط آماری

معنی‌داری وجود نداشت. میانگین سطح سرمی زنجیره‌های سبک آزاد کاپا و لامبدا در بیماران مبتلا به انواع مختلف لنفوم با یکدیگر تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت.

عوامل خطر مؤثر بر مدت بقا شامل آلبومین، ESR و Beta2-M بودند. میانگین سطح سرمی کاپا و لامبدا، نسبت کاپا به لامبدا و همچنین، عواملی مانند جنس، گروه‌های سنی، نوع لنفوم و وجود علائم B با میزان بقا ارتباط آماری معنی‌داری نداشتند. نسبت زنجیره‌های کاپا به لامبدا در بیمارانی که درگیری مغز استخوان داشتند، به طور معنی‌داری پایین‌تر بود. با این حال، میانگین مقادیر این نسبت در مراحل مختلف بیماری تفاوتی نداشت. همچنین، در زیر گروه‌های مختلف بیماران بر اساس پاسخ به درمان، میانگین نسبت زنجیره‌های سبک کاپا به لامبدا تفاوت معنی‌داری نداشت.

بر خلاف این مطالعه، در مطالعه‌ی Maurer و همکاران (۸) که ارتباط بین افزایش سطح سرمی زنجیره‌های سبک با بقای بدون حادثه (Event-free survival یا EFS) و میزان کلی بقا (Overall survival یا OS) در بیماران مبتلا به لنفوم سلول B منتشر (DLBCL) مورد بررسی قرار گرفته بود، بیماران با FLC افزایش یافته، OS و EFS بالاتری نسبت به بیماران با FLC طبیعی داشتند. نسبت غیر طبیعی کاپا به لامبدا به شدت با سرانجام بیماران ارتباط داشت. افزایش FLC قوی‌ترین پیش‌بینی کننده‌ی سرانجام (Outcome) بیماران در مدل چند متغیره بود. نتایج مطالعه‌ی آنان نشان داد که افزایش سطح سرمی زنجیره‌های سبک، یک عامل مستقل پیش‌آگهی نامطلوب برای میزان بقای کلی و EFS در DLBCL می‌باشد (۱۲).

مشابه با مطالعه‌ی Maurer و همکاران (۱۲)، Thompson و همکاران (۱۱) پس از ارزیابی ارتباط افزایش sFLC با OS و EFS در بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین، بیان کردند که سطح افزایش یافته‌ی FLC با EFS و OS کمتری در مقایسه با سایر بیماران (بیماران با sFLC طبیعی) همراه است.

Sarris و همکاران، قدرت تعیین پیش‌آگهی sFLC را در لوکمی لنفوسیتیک مزمن مورد ارزیابی قرار دادند و بیان کردند که افزایش مقدار sFLC با مدت زمان کمتر درمان، مدت بقای کلی کمتر و همچنین، Beta2-M، آلبومین سرم، هموگلوبین، LDH غیر طبیعی و علائم B همراهی دارد. بر خلاف مطالعه‌ی حاضر، نتایج مطالعه‌ی آنان تأیید کننده‌ی ارزش تعیین پیش‌آگهی sFLC در CLL برای زمان درمان و بقا بوده است و با سایر پارامترها نیز ارتباط دارد (۱۶).

به طور مشابهی، در مطالعه‌ی مقیمی و همکاران، نسبت غیر طبیعی sFLC به طور معنی‌داری با شاخص بین‌المللی تعیین پیش‌آگهی (International prognostic index یا IPI) در بیماران

بیشتر از ۶۵ سال و جنسیت مرد، با پیش‌آگهی ضعیف‌تری همراهی داشتند، در حالی که در مطالعه‌ی حاضر، ارتباط معنی‌داری یافت نشد. با این حال، مشابه با مطالعه‌ی حاضر، نسبت sFLC غیر طبیعی همراهی معنی‌داری با میزان پاسخ به درمان نداشت (۱۴).

نتیجه‌گیری نهایی این که بیماران دارای B-symptom و درگیری مغز استخوان، افزایش سطح سرمی زنجیره‌ی سبک لامبدا دارند. عوامل خطر مؤثر بر مدت بقا شامل آلبومین، ESR و Beta2-M بود. میانگین سطح سرمی کاپا، لامبدا، نسبت غیر طبیعی کاپا به لامبدا و همچنین، عواملی مانند جنس، گروه‌های سنی، نوع لنفوم و وجود علائم B، با میزان بقا ارتباط آماری معنی‌داری ندارند. با این حال، نسبت زنجیره‌های سبک کاپا به لامبدا در بیمارانی که درگیری مغز استخوان دارند، به طور معنی‌داری کمتر است. میانگین نسبت زنجیره‌های سبک کاپا به لامبدا با پاسخ به درمان ارتباطی ندارد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری فوق تخصصی در رشته‌ی خون و هماتولوژی است که با شماره‌ی ۳۹۳۳۰۴ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب و با حمایت‌های این معاونت انجام شده است. از این رو، نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تقدیر و تشکر می‌نمایند.

هر دو گروه مبتلا به لنفوم هوچکین و لنفوم غیر هوچکین ارتباط داشت و بر خلاف مطالعه‌ی حاضر، مرحله (Stage) بیماری در بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین به طور معنی‌داری با نسبت غیر طبیعی sFLC مرتبط بود (۱۷).

Pratt و همکاران، در مطالعه‌ی به صورت گذشته‌نگر، به بررسی نسبت غیر طبیعی زنجیره‌ی سبک آزاد سرمی و ارتباط آن با بقای ضعیف در بیماران مبتلا به لوسمی مزمن لنفوسیتی پرداختند. نتایج مطالعه‌ی آنان نشان داد که نسبت sFLC غیر طبیعی به طور معنی‌داری با بقای ضعیف‌تر در بیماران همراهی دارد. در مطالعه‌ی آنان، Beta2-M و نسبت غیر طبیعی sFLC عوامل تعیین‌کننده پیش‌آگهی مستقل برای میزان کلی بقا بودند (۱۳). در حالی که در مطالعه‌ی حاضر، تنها Beta2-M با میزان بقا مرتبط بود و نسبت غیر طبیعی زنجیره‌های سبک سرمی، ارتباطی با بقا نداشت.

Shustik و همکاران، در مطالعه‌ی خود به ارزیابی ارزش تعیین‌کننده پیش‌آگهی sFLC در بیماران مبتلا به CLL پرداختند. نتایج مطالعه‌ی آنان نشان داد در بررسی عوامل پایه، تنها Beta2M به طور معنی‌داری با نسبت sFLC همراهی داشت. در مطالعه‌ی آنان مشابه با مطالعه‌ی حاضر، تفاوت آماری معنی‌داری بین میزان بقای کلی و میزان بقای بدون بیماری بیماران دو گروه (با و بدون نسبت sFLC غیر طبیعی) وجود نداشت. با این حال، بیماران با نسبت sFLC غیر طبیعی، میزان Progression free survival بدتری داشتند. در مطالعه‌ی آنان، سن

References

- Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001; 47(4): 673-80.
- Katzmann JA, Abraham RS, Dispenzieri A, Lust JA, Kyle RA. Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice. *Clin Chem* 2005; 51(5): 878-81.
- Dingli D, Kyle RA, Rajkumar SV, Nowakowski GS, Larson DR, Bida JP, et al. Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone. *Blood* 2006; 108(6): 1979-83.
- Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ 3rd, Bradwell AR, Clark RJ, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005; 106(3): 812-7.
- Abraham RS, Katzmann JA, Clark RJ, Bradwell AR, Kyle RA, Gertz MA. Quantitative analysis of serum free light chains. A new marker for the diagnostic evaluation of primary systemic amyloidosis. *Am J Clin Pathol* 2003; 119(2): 274-8.
- Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009; 23(2): 215-24.
- Dispenzieri A, Lacy MQ, Katzmann JA, Rajkumar SV, Abraham RS, Hayman SR, et al. Absolute values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2006; 107(8): 3378-83.
- Martin W, Abraham R, Shanafelt T, Clark RJ, Bone N, Geyer SM, et al. Serum-free light chain-a new biomarker for patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Transl Res* 2007; 149(4): 231-5.
- Yegin ZA, Ozkurt ZN, Yagci M. Free light chain: A novel predictor of adverse outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* 2010; 84(5): 406-11.
- Furtado M, Shah N, Levoguer A, Harding S, Rule S. Abnormal serum free light chain ratio predicts poor overall survival in mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2013; 160(1): 63-9.
- Thompson CA, Maurer MJ, Cerhan JR, Katzmann JA, Ansell SM, Habermann TM, et al. Elevated serum free light chains are associated with inferior

- event free and overall survival in Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2011; 86(12): 998-1000.
12. Maurer MJ, Micallef IN, Cerhan JR, Katzmann JA, Link BK, Colgan JP, et al. Elevated serum free light chains are associated with event-free and overall survival in two independent cohorts of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2011; 29(12): 1620-6.
 13. Pratt G, Harding S, Holder R, Fegan C, Pepper C, Oscier D, et al. Abnormal serum free light chain ratios are associated with poor survival and may reflect biological subgroups in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2009; 144(2): 217-22.
 14. Shustik C, Harding S, Ding K, Zhu L, Rassenti LZ, Kipps TJ, et al. Analysis of the Serum Free Light Chain Ratio and Its Prognostic Value in a Cohort of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* 2009; 114(22): 2631.
 15. Morabito F, De FR, Laurenti L, Zirlik K, Recchia AG, Gentile M, et al. The cumulative amount of serum-free light chain is a strong prognosticator in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011; 118(24): 6353-61.
 16. Sarris K, Maltezas D, Koulieris E, Bartzis V, Tzenou T, Sachanas S, et al. Prognostic significance of serum free light chains in chronic lymphocytic leukemia. *Adv Hematol* 2013; 2013: 359071.
 17. Moghimi M, Kashkooli BM, Maghbooli M, Jafari S, Mazloomzadeh S, Pezeshgi A. Association between abnormal serum free light chains ratio and known prognostic factors in lymphoma; a nephrology viewpoint. *J Renal Inj Prev* 2017; 6(2): 148-52.

The Correlation between the Serum Level of Free Light Chain Ratio and Prognostic Factors among the Patients with Lymphoma

Farzaneh Ashrafi¹, Seyyed Amirabbas Nekouei², Elham Moazzam³

Original Article

Abstract

Background: Non-Hodgkin lymphoma is the most common cancer in the world. This study aimed to determine the correlation between the serum level of free light chain ratio and age, and subtype and stage of the disease.

Methods: In a cross-sectional study, 59 patients with lymphoma who presented to Seyyed-al-Shohada hospital, Isfahan, Iran, were investigated. Subtype and stage of disease were specified via clinical exam and histologic and radiologic studies. Prognostic laboratory factors such as B2-microglobulin (B2MG), albumin, lactate dehydrogenase (LDH) and (ESR), in addition to serum free light chain (kappa and lambda) using nephelometry method were measured. The data were analyzed using SPSS software

Findings: There was no relationship between the mean serum level of free light chains and B2-microglobulin ($P = 0.193$, $r = 0.173$, and $P = 0.170$, $r = 0.181$ for lambda and kappa chains, respectively). Mean serum level of lambda chain was higher among the patients with bone marrow involvement and B-symptoms (fever, night sweats, and weight loss) ($P = 0.021$), but the mean serum level of albumin was lower among these patients ($P = 0.025$).

Conclusion: In patients with bone marrow involvement and presence of B-symptoms, only serum lambda levels were higher than those without it. There were no correlation between the level of serum free light chain ratio and age, and subtype and stage of disease.

Keywords: Lymphoma, Immunoglobulin light chains, Immunoglobulin lambda-chains, Prognosis

Citation: Ashrafi F, Nekouei SA, Moazzam E. **The Correlation between the Serum Level of Free Light Chain Ratio and Prognostic Factors among the Patients with Lymphoma.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(467): 96-103.

1- Associate Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Hematology Subspecialty Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Community Medicine Specialist, Cancer Prevention Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan Iran
Corresponding Author: Seyyed Amirabbas Nekouei, Email: dr_amirnaeini@yahoo.com