

Hodgkin dışı lenfomada lenf bezi ince iğne aspirasyonu örneklerindeki P glikoprotein ekspresyonu

Bahriye PAYZİN*, Melek ÜSTÜN**, Ayhan KILIÇ***, Binnur ÖNAL****, Arzu Avcı**, Dilek SOYSAL***

* Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği,

** Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı,

*** Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. İç Hastalıkları Kliniği, İZMİR

**** SSK Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı, ANKARA

ÖZET

Histolojik olarak Hodgkin dışı lenfoma (HDL) olduğu ispatlanmış 30 olgunun lenf bezlerinin ince iğne aspirasyonu örneklerinde, C-494 antikorunu kullanarak immunositokimyasal bir test yöntemiyle, P glikoprotein (Pgp) ekspresyonunu tanıdı ve üç kür kemoterapi sonrasında inceledik. Pgp ekspresyonu tamda; evde I-II'deki iki hastanın birinde, evre III-IV'deki sekiz hastanın üçünde saptandı. Hastalık evresi, B semptomlarının varlığı, tedaviye cevap oranı ve toplam sağkalım süresi, Pgp negatif ve Pgp pozitif hasta grupları arasında anlamlı bir fark göstermedi. Sonuç olarak Pgp ekspresyonunun, olası ilaç direncinin diğer çok etmenli mekanizmalar nedini ile, HDL'da kemoterapiye olan direnci tek başına açıklayamayacağını ileri sürmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: P glikoprotein, immun boyama, ince iğne aspirasyonu, lenfoma.

SUMMARY

P glycoprotein expression in fine needle aspiration specimens from lymph nodes of non-hodgkin's lymphoma

We studied P glycoprotein (Pgp) expression by testing fine needle aspiration specimens from lymph nodes with C-494 antibody using an immunocytochemical assay in 30 cases of histologically proven non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) at diagnosis and after three courses of chemotherapy. Pgp expression was detected in two of eight patients with stage I-II, 10 of 22 patients with stage III-IV at diagnosis and in one of two patients with stage I-II, three of eight patients with stage III-IV after chemotherapy. The stage of disease, the presence of B symptoms, the rate of response to treatment and duration of overall survival showed no significant difference between the group of Pgp negative patients and the group of Pgp positive patients. In conclusion we suggest that Pgp expression alone can not explain the treatment of chemotherapy resistance in NHL probably due to multifactorial mechanisms of drug resistance.

Key Words: P glycoprotein, immunostaining, fine needle aspiration, lymphoma.

Kanser tedavisindeki başarısızlığın asıl nedeni tedavide kullanılan kemoterapötik ajanlara karşı direnç gelişmesidir (1-2). Hodgkin dışı lenfoma (HDL), multipl miyelom (MM), akut miyeloid lösemi (AML) gibi hematolojik maligniteler başlangıçta kemoterapiye duyarlı olsalar da daha sonra nükslerin oluşmasının ardından kemoterapiye dirençli hastalığın gelişmesi ile karakterizedirler (3-6). Kombinasyon kemoterapisi ile HDL tedavisi uygulanan hastaların %50'sinden azı iyileşmektedir. Standart tedaviyi siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednisolondan oluşan kombinasyon (CHOP) oluşturur. Kullanılan farklı kombinasyonlar ile başlangıçta yüksek cevap oranları elde edilmesine

karşın bu tedaviler CHOP ile karşılaştırıldığında toplam sağkalım oranlarında düzelme görülmemiştir (7). Kök hücre destekli yüksek doz tedavinin kullanılması ile standart tedaviden sonra nüks olan hastaların %35'i kurtarılmıştır ve yüksek doz tedavi sonrası bile hastaların çoğunluğu nüks olmuştur (3,6,8). Son yıllarda genel biyokimyasal ilaç direncinin ilaca karşı gelişen direncin önemli bir mekanizması olarak çoklu ilaç direnci (MDR: multidrug resistance) tanımlanmıştır (5). MDR fenotipi, tümör hücresi dizilerinin yapısal olarak birbiri ile ilişkisi olmayan sitotoksik bileşimlere karşı çapraz direnç göstermesi olarak tanımlanmaktadır (5-6, 8-9). Bu direnç kazanılmış olabilir, yani tümör hücrelerinin

tek ya da birkaç kemoterapötik ajana maruz kalmasından sonra gelişebilir ya da de novo olarak tümör hücreleri bu ajanlara hiç maruz kalmadan da ortaya çıkabilir (5,9). Hematolojik malignitelerde en önemli MDR mekanizmalarından birisi MDR1 geni aracılığı ile olmaktadır. Bu gen 170 kDa ağırlığında, permeabilite glikoproteini (Pgp) denen bir membran geçiş proteinini kodlamaktadır. Bu protein ATP'ye bağımlı bir eflüks pompası gibi hareket ederek antrasiklinler, vinka alkaloidleri ve epipodofilotoksinler gibi doğal ortamdan elde edilen bir bileşiğin hücre dışına atılmasını sağlar (1,5-6,9-21). HDL'da MDR1/Pgp ekspresyonunun insidensi ile ilgili birkaç çalışma bildirilmiş ve genellikle klinik gidişi etkilediğine dikkat çekilmiştir (8). Değişik çalışmalarda Pgp ekspresyonunun ilaca duyarlılık ve klinik gidiş ile birliktelik gösterdiği bildirilmiştir (3-5-8). Saptanabilen Pgp düzeyleri HDL'ların tüm histolojik tiplerinde bulunmuştur (1,5,13). Pgp tayini için immunolojik ve fonksiyonel yöntemler geliştirilmiştir (22). Literatürde HDL'da Pgp'nin aranması yöntemi ile ilgili çalışmaların çoğu retrospektiftir ve frozen lenf bezi kesitlerinde Pgp'nin immünohistokimyasal olarak araştırılmasında kendisine karşı geliştirilen monoklonal antikolar kullanılır (13, 23-25, 28). HDL'lada Pgp ekspresyonunun varlığı da novo olarak tedavi öncesinde ya da kemoterapi aldıktan sonra tedaviye refrakter veya nüks olan hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (1,3, 5-6, 11, 16, 20, 25). Bu çalışmada histolojik olarak HDL tanısı almış hastaların lenf bezi ince iğne aspirasyonu (İA) ile elde edilen materyellerde immun boyama ile tümoral membran Pgp varlığını inceledik. Bu işlemi kemoterapi uygulanan hastalarda 3 kürük tedavi uygulaması sonrasında tekrarlayarak Pgp pozitifliği ile evre, B semptomları, histolojik tanı, tedaviye cevap oranı, sağkalım süresi arasındaki ilişkiyi araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Aralık 1998 ile Ekim 2000 tarihleri arasında hastanemize kabul edilen HDL tanılı 30 hasta (erkek: 23, kadın: 7) alındı. Erkek/Kadın oranı: 3.3/1, medyan yaş: 52 (16-70) idi. Hastaların çevresel lenfadenopatilerinden İA ve lenf bezi biyopsileri yapıldı. histolojik tanı lenf bezi biyopsilerinin hastanemizin Patoloji laboratuvarında immünohistokimyasal incelemeler dahil üzere değerlendirilmesi ile WHO sınıflaması temel alınarak gerçekleştirildi (26). Lenf bezi İA, 10 ml enjektörlü Comeco tutucusuna takılan 23-25 gauge iğne kullanılarak yapıldı. Lam

üzerine alınan İA materyeli her hastadan 4'er adet hazırlandı. May Grünwald Giemsa, Papanicolaou, Haemotoxilen Eosin ile boyandı. Monoklonal antikor olarak C-494 (Dako Ca. USA) ile ABC yöntemi kullanılarak Pgp için immun boyama yapıldı. Immun boyama işlemi sonrasıki patolog tarafından eş zamanda değerlendirilen İA materyallerinde; temiz bir zemin üzerindeki atipik lenfoid hücrelerin 40 yüksek büyütme alanında %5 ve üstü oranındaki boyanmaları pozitif Pgp ekspresyonu olarak yorumlandı. Tüm hastaların rutin kan ve biyokimyasal incelemeleri, kemik iliği biyopsileri, toraks ve tüm karın BT incelemeleri yapıldı. Klinik evrelendirmesi yapılan, performans statusu ≤ 2 , tedavi için uygun böbrek fonksiyonu (serum kreatini < 1.7 mg), karaciğer fonksiyonu (serum total bilirubini < 2 mg), kardiyak fonksiyonu (ejeksiyon fraksiyonu $> \%35$) ve hematopoetik fonksiyonu (nötrofil sayısı $< 2 \times 10^9/L$, trombosit sayısı $> 100 \times 10^9/L$) olan hastalar 4 kür kemoterapi aldıktan sonra yeniden değerlendirildiler. Çevresel lenf bezi ele gelen hastalardan 3. kür sonrası İA ve Pgp için immun boyama işlemleri tekrarlandı. kemoterapi rejimi olarak CHOP (siklofosamid 750 mg/m^2 1. gün, doksorubisin 50 mg/m^2 1. gün, vinkristin $1,4 \text{ mg/m}^2$ 1. gün, prednisolon $100 \text{ mg} \cdot 5$ gün) ya da CHOP-B/ARA-C+VP-16 (siklofosamid 750 mg/m^2 1. gün, doksorubisin 40 mg/m^2 1. gün, vinkristin $1,4 \text{ mg/m}^2$ 1. gün, prednisolon $100 \text{ mg} \cdot 1-5$ gün, bleomisin 10 mg/m^2 ile sitozin-arabinosid 1 gm/m^2 1-3 gün, etoposid 120 mg/m^2 1,3 gün, 28 günde bir alterne edilerek) uygulandı. Tam cevap: fizik bulguların, radyolojik ve kemik iliği değişikliklerinin kemoterapi sonrası en az 4 hafta süreyle normale dönmesi, kısmi cevap: sözü edilen bulgularda % 50 azalma olması, progresyon: sözü edilen bulgularda artış görülmesi ya da yeni bir bulgunun ortaya çıkması olarak tanımlandı. Tam cevap alınanlara 2 kür, kısmi cevap alınanlara 4 kür kemoterapi verilerek izleme alındı. Progresyon görülen hastalara kurtarma protokolleri başlandı. Pgp pozitif ve Pgp negatif hastaların sağkalım süreleri, 'SPSS 7,5 for Windows' istatistik programı kullanılarak Kaplan-Meier sağkalım testi ile karşılaştırıldı ve $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların özellikle, Pgp sonuçları ve tedaviye cevap durumları Tablo 1'de özetlendi. Çalışmaya alınan 30 HDL hastasının histolojik tanıları şöyleydi: Diffüz büyük B hücreli tip; 16 hasta (%53), anaplastik büyük

Tablo 1. Hodgkin dışı lenfomalı olguların özellikleri

No	Yaş/ Cins	Evre	Histoloji	LDH U/L	Pgp 1*	Pgp 2**	Tedavi protokolü	Tedaviye Cevap***
1	40/K	2A	Lenfobl.	N	(-)	(-)	CHOP	Tam
2	45/E	4B	DBH	>N	(-)	yapılmadı	CHOP	Eksitus
3	57/K	4B	DBH	>N	(-)	başarısız	CHOP	Kısmi
4	65/E	2B	DBH	>N	(-)	(+)	CHOP	Progresyon
5	36/E	4B	DBH	N	(+)	başarısız	CHOP	Tam
6	68/E	2B	DBH	>N	(-)	yapılmadı	COP	Eksitus
7	55/E	4A	DBH	N	(-)	(-)	CHOP-B/ARA-C+VP-16	Tam
8	46/E	4B	PTH	N	(-)	LAP yok	CHOP-B/ARA-C+VP-16	Eksitus
9	70/E	4B	DKH	N	(-)	(-)	COP	Kısmi
10	44/E	3B	ABH	>N	(+)	yapılmadı	CHOP	İzlem dışı
11	47/E	4B	Lenfopl.	>N	(+)	(+)	CHOP	Kısmi
12	17/E	3A	Lenfobl.	>N	(-)	LAP yok	CHOP-B/ARA-C+VP-16	Kısmi
13	62/K	3A	DBH	>N	(-)	yapılmadı	CHOP	İzlem dışı
14	69/K	4B	DBH	>N	(-)	(-)	CHOP	Kısmi
15	23/E	2B	ABH	>N	(+)	yapılmadı	CHOP-B/ARA-C+VP-16	Eksitus
16	44/E	4A	PTH	>N	(+)	başarısız	CHOP-B/ARA-C+VP-16	Kısmi
17	18/E	3B	ABH	>N	(+)	(+)	CHOP-B/ARA-C+VP-16	Kısmi
18	62/E	3A	DBH	>N	(+)	(+)	CHOP-B/ARA-C+VP-16	Tam
19	51/K	4B	DKH	N	(+)	(-)	CHOP	Kısmi
20	49/E	4B	DBH.	>N	(+)	başarısız	CHOP-B/ARA-C+VP-16	Kısmi
21	41/E	4A	DBH.	>N	(-)	başarısız	CHOP	Kısmi
22	53/E	4B	ABH.	>N	(+)	(-)	CHOP-B/ARA-C+VP-16	Kısmi
23	56/K	4B	ABBH	>N	(-)	başarısız	CHOP-B/ARA-C+VP-16	Progresyon
24	62/K	4B	DBH	>N	(-)	başarısız	CHOP-B/ARA-C+VP-16	Tam
25	36/E	2A	ABH	N	(-)	başarısız	CHOP-B/ARA-C+VP-16	Tam
26	16/E	4B	Lenfobl.	>N	(-)	başarısız	CHOP	Tam
27	66/E	1B	DBH	>N	(-)	LAP yok	COP	İzlem dışı
28	53/E	2B	DBH	>N	(+)	LAP yok	CHOP-B/ARA-C+VP-16	İzlim dışı
29	66/E	4B	DBH.	>N	(+)	LAP yok	COP	İzlim dışı
30	63/E	2A	DBH	>N	(-)	LAP yok	CHOP	İzlem dışı

Lenfobl.: Lenfoblastik, DBH: Diffüz büyük B hücreli, PTH: Periferik T hücreli, ABH: Anaplastik büyük hücreli, DKH: Diffüz küçük hücreli, Lenfopl.: Lenfoplazmositoid, ABBH: Anaplastik büyük B hücreli, COP: Siklofosamid, vinkristin, prednisolon. CHOP: Siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednisolon CHOP-B/ARA-C+VP-16: Siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednisolon-bleomisin/sitosin arabinosid+etoposid, *:Tanı sırasında, **:3 kür kemoterapiden sonra, ***:4 kür kemoterapiden sonra.

hücreli tip; 6 hasta (%20), lenfoblastik tip; 3 hasta (%10), periferik T hücreli ve diffüz küçük hücreli 2'şer hasta (%7) ve lenfoplazmositoid tip; 1 hasta (%3). B semptomları 21 hastada (%70) bulunurken ileri evrede (evre III ve IV) 22 hasta (%73) bulunmaktaydı. serum laktik dehidrogenaz düzeyi 22 hastada (%73) normal değer üstündeydi. Tanı sırasında Pgp pozitifliği 12 (%40) hastada saptanırken, 3 kür kemoterapi sonrasında İİA başarılı olan 10 hastanın 4'ünde (%25) Pgp pozitif idi (Tablo 2). İİA başarısız olan 9 hasta dışında ele gelen lenf bezi olmayan 4 hastaya ve çeşitli nedenlerle 5 hastaya İİA işlemi yapılamadı. Tedaviden önce Pgp immun boyama sonucu elde edebildiğimiz 30 hastaya karşılık, kemoterapi sonrası İİA yapılabilen 19 hastanın 9'unda lenfadenopatinin küçük olması ya da fibrozis gelişmesi nedenleri ile

Tablo 2. Kemoterapi öncesi ve sonrası Pgp değerlendirmesi

	Pgp+ (tanıda)	Pgp+ (3 kür KT sonu)
Erken evre	2/8 (%25)	1/2
İleri evre	10/22 (%83)	3/8 (%37)
B semptomları	10/12 (%45)	3/7 (%42)

materyel elde edilemedi. Çevresel lenf bezinin ele gelmemesi (6 hasta), izlem dışı kalma (2 hasta) ya da eksitus olma (3 hasta) nedenleri ile hastaların 10'unda İİA yapılamadı. Dört kür kemoterapi uygulanmasından sonra 7 hastada (%22) tam düzelme, 10 hastada (%33) kısmi düzelme olmak üzere 17 hastada (%56) tedaviye cevap alınırken 2 hastada (%7) progresyon görüldü. Dört hasta (%13) ilk 4 kür kemoterapi tamamlanmadan kaybedilirken 6

hasta (%20) 4 kür tedavi sonlanmadan izlem dışı kaldı. Evreye göre yaptığımız Pgp ekspresyonu değerlendirmesinde: erken evredeki 8 hastanın 2'sinde, ileri evredeki 22 hastanın 10'unda pozitif sonuç elde ettik. Erken evredeki 6 hastada, ileri evrediki 12 hastada tedavi öncesinde Pgp negatif bulundu. Kemoterapi sonrası değerlendirilebilen 10 hastada erken evredeki 2 hastanın birinde, ileri evrediki 8 hastanın ise 3'ünde Pgp pozitif bulunurken, Pgp negatif olan 6 hastanın biri erken evrede idi. Hasta grubumuzun B semptomları göz önüne alındığında tedavi öncesi Pgp pozitif 12 hastanın 10'unda, Pgp negatif 18 hastanın 11'inde B semptomu saptandı. Kemoterapi sonrasında ise değerlendirilebilen ve B semptomu olan 7 hastanın 3'ünde, B semptomu olmayan 3 hastanın birinde Pgp pozitif (Tablo 3). Hastaların çoğunluğu (%53) diffüz büyük B hücreli HDLtanısı aldığı için histolojik tanı ve

Pgp pozitifliği arasında kıyaslamaya gidilmedi. İzlenen 24 hastanın medyan sağkalım süresi 21 ay bulundu. Tedavi öncesi Pgp negatif bulunan 15 hasta ile Pgp pozitif bulunan 9 hastanın toplam sağkalım süreleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyle medyan 21 ve 17 ay, $p=0.89$) (Şekil 1).

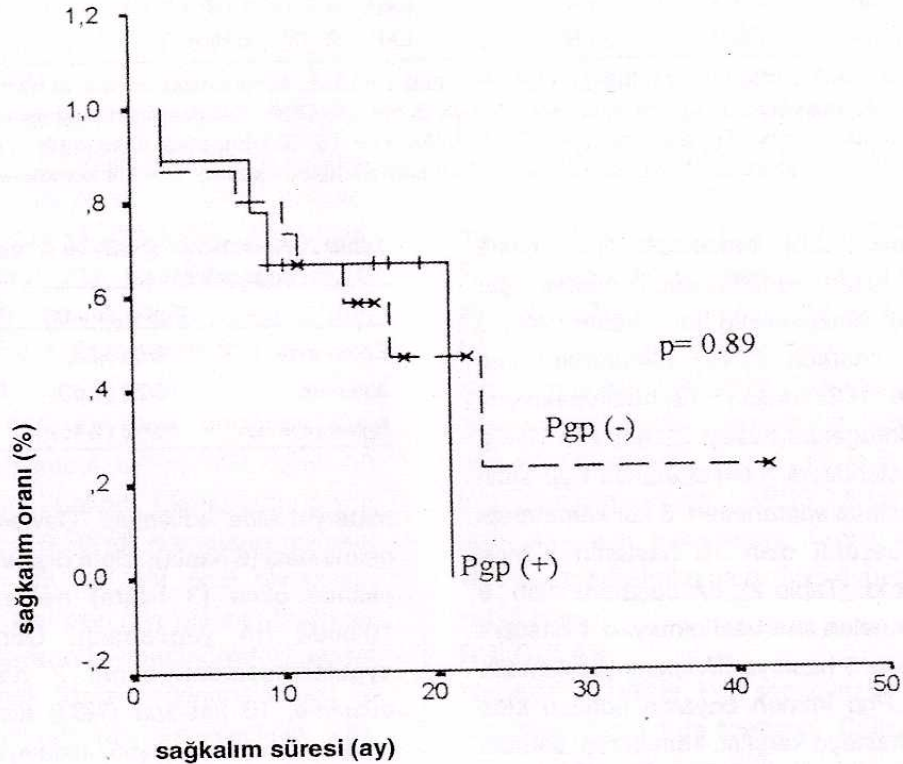
TARTIŞMA

Bu çalışmada 30 NHL hastasının çevresel lenf bezlerinden elde edilen IIA örneklerinde kemoterapi verilmeden önce ve 3 kür kemoterapi uygulandıktan sonra Pgp ekspresyonu araştırıldı. Hematolojik maligniteleri olan hastalardan elde edilen izole neoplastik hücrelerde ve birbirleri ile ilişkileri olmayan çok sayıda sitotoksik ajana dirençli birçok hücre dizisinde MDR incelenmiştir. İnsanda kansere karşı gelişen ilaç direncinin başlıca mekanizmasının MDR 1 geni tarafından kodlanan Pgp'nin aşırı ekspresyonu olduğu düşünülür (21). Pgp yalnızca neoplastik

Tablo 3. Tanıda Pgp pozitifliği ile, evre, B semptomu, tedavi cevabı ilişkisi

	Pgp pozitif hasta	Pgp negatif hasta	p değeri
B semptomları	%83 (10/12)	%60 (11/18)	0.3
İleri evre	%83 (10/12)	%66 (12/18)	0.5
Tedavi cevabı	%66	%55	0.8

p değeri < 0.05 anlamlı



Şekil 1. Toplam sağkalım: Pgp pozitif ve negatif hasta grubu

hücrelerde değil, aynı zamanda X gastrointestinal kanal, safra kanalları, sürrenal bez, böbrek proksimal tüpleri, pankreasın küçük kanallarının sekretuar hücrelerine ek olarak santral sinir sistemi ve testisin endotel hücreleri tarafından ekprese edilir ve bu konumun Pgp'nin, metabolitlerin taşınması ya da toksinlerin hücre dışına salgılanması ile ilgisi olduğunu düşündürmektedir (9-10, 13, 27). Pgp gen ürünü veya mRNA düzeyinde MDR pozitif fenotipin saptanmasında farklı yöntemler kullanılır (21). Bazı çalışmalarda moleküler yöntemler (Northern blot, dot blot, RT-PCR gibi) kullanılmakla birlikte bunlar pahalı, zaman alıcıdır. Dahası lenf bezi materyelleri ve dolaşan malign hücreler için sonuçların anlamı MDR 1 ekprese eden normal hücrelerin varlığı tarafından güçleştirilebilir (1,3,13,20). Immunohistokimyasal olarak MDR spesifik antikolar kullanılarak normal ve tümoral dokuda Pgp dağılımının incelenmesi yaygın olarak kullanılmaktadır (13,20). Teorik olarak immunohistokimyasal inceleme morfolojik analizin ve Pgp varlığının saptanması ile birarada yapılamaz olanağı sağlar (20). Ancak, HDL'da bu yöntemle Pgp araştırması yapıldığı zaman hasta popülasyonu ve histolojik profil ile açıklanamayan bazı birbiriyle uyumsuz sonuçlar elde edilebilmektedir (20). Biz, tedavi öncesi değerlendirdiğimiz 30 hastadan 12'sinde (%40), 3 kür kemoterapi sonrası değerlendirilebilen 10 hastanın 4'ünde (%25) Pgp pozitifliği saptadık. Pgp ekspresyonunun heterojenitesinin klinik çalışmaları yorumlamayı güçleştirdiği savunulmaktadır (13). Miller ve arkadaşları C219 ve JSB1 monoklonal antikorunu kullanarak immunohistokimyasal teknikle yeni tanı HDL hastalarının yalnızca %2'sinde Pgp pozitifliği bulmuşken benzer yöntemi kullanan Niehans ve arkadaşları daha önceden tedavi görmemiş HDL hastalarının %50'sinde Pgp ekspresyonu bildirdi (20). Yine Miler, önceden tedavi görmüş HDL hastalarının %64'ünde Pgp pozitifliği bulmuşken, Attal ve arkadaşları tedavi almış ve nüks olmuş 15 hastanın hiçbirinde Pgp ekspresyonu saptayamadıklarını yayımladılar (20). Son olarak sözü edilen araştırmacı relaps HDL'da pozitif Pgp saptayamayışlarına materyelin işleme tabi tutulması sırasında hücrelerdeki yüksek orandaki Pgp ekspresyonunun korunduğu, ancak Pgp'in immunoreaktivliğinin işlem sırasında değişebilmesi nedeni ile düşük Pgp ekprese eden lenfoma hücrelerindeki sinyalin söndüğü açıklamasını getirdi (20). HDL'de tedavi görmemiş hastalarda immun boyama ile

örneklerin %0-4 ile %46 arasında değişen oranlarda Pgp ekspresyonu bildirildi ve sonuçlardaki farklılıklara çalışılan örneğin Pgp için pozitif olarak değerlendirilmesindeki değişik eşik değerlerin neden olduğu belirtildi (5). Kaynakların incelenmesinde immunohistokimya yönteminde reaksiyonların semikantitatif olarak sınıflandırılarak zayıf, orta ve kuvvetli olarak derecelendirildiği gözlemlendi (20). Boyanan hücrelerin oranının %10'un üstünde olmasını pozitif olarak değerlendirenler olduğu gibi 20 yüksek büyütme alanındaki malign hücrelerin %5'inden fazlasının boya almasını, hatta iki otör tarafından değerlendirildiğinde %1 malign hücrenin boyanmasını Pgp pozitifliği olarak kabul eden yayınlar bulunmaktadır (20, 25, 28). Biz çalışmamızda IIA materyallerinde immun boyama işlemi sonrası temiz bir zemin üzerindeki atipik lenfoid hücrelerin 40 yüksek büyütme alanında %5 ve üstü oranındaki boyanmalarını pozitif Pgp ekspresyonu olarak kabul ettik. Normal lenfositler MDR ile birlikteliği olan bir işleve sahiptir (21). HDL'da Pgp ekspresyonunun tedaviye direncin tahmin edilmesine yol açan kötü bir prognostik gösterge olduğu belirtilmektedir (2). HDL genelde kemoterapiye duyarlıdır ancak sıklıkla nüks sırasında dirençli olur ve MDR1 ekspresyonunun klinik durumla ve ilaç duyarlılığı ile korelasyon gösterdiği, ayrıca prognostik değeri olduğunu gösteren çalışmalar vardır (1,3). Pgp negatif 35 hastanın 23'ü (%66) ile karşılaştırıldığında Pgp pozitif 24 hastanın 6'sında (%24) tedaviye cevap alındığını belirten Pileri ve arkadaşları HDL'da Pgp ekspresyonu ve tedaviye cevap arasında anlamlı bir korelasyon buldular (29). Benzer olarak Dan ve arkadaşları az sayıdaki Pgp pozitif hastanın (4 hasta) hiçbirinden tedaviye cevap alamadı, ancak Pgp negatifliği gösteren 12 hastanın 7'sinde (%58) cevap elde etti (30). bizim çalışmamızda 3 kür kemoterapisi tamamlanan toplam 22 hasta dikkate alındığında başlangıçta Pgp negatif olan 12 hastanın 10'unda üç kür kemoterapi sonrası cevap alınırken Pgp pozitif olan 10 hastanın 7'sinde cevap alındı (%60 ve %90). Bir hastada tedavi öncesi negatif bulunan Pgp, kemoterapi sonrası pozitif bulundu. Bir hastada ise başlangıçta pozitif olan Pgp tedavi sonrası negatif idi. Bu sonucun olası nedeni olarak düşük hücre popülasyonu veya uygulanan işleme bağlı olarak zayıf Pgp ekspresyonunun değerlendirilememesi olabileceğini düşündük. Rodriguez ve arkadaşları HDL'da histojik derecenin, hastalık evresinin Pgp ekspresyonunu ya da

ekspresyonun düzeyini anlamlı olarak değiştirmediyini, ayrıca tedavi edilmemiş ve tedavi görmüş hastalar arasında da anlamlı bir fark olmadığını (tanıda %44, nükste %38), Goldstein ve arkadaşları kemoterapi sonrası MDR1 RNA'da artış olduğunu, Moscow ve arkadaşları MDR RNA düzeyi ile klinik durum arasında belirgin bir ilişki olmadığını bildirdiler (1). Bunların dışında yapılan iki çalışma ile cevap ve Pgp ekspresyonu arasında korelasyon olmadığı yayınlandı (5). Miller ve arkadaşları Pgp ekspresyonu ile sağkalım arasında anlamlı korelasyon buldular (31). Yuen ve Sicik tarafından ise lenfomada MDR ekspresyonunun tedaviye cevap üzerine etkisinin açık olmadığı vurgulandı (24). Çalışmamızda, Pgp'nin pozitif ya da negatif olmasının sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi yoktu ($p=0.89$). Wilson ve arkadaşları dirençli ve nüks HDL hastalarında kemoterapi ile birlikte bir MDR1 gen

inhibitörü olan dexverapamili kullanarak 41 hastanın 5'inde (%12) cevap aldılar (16). Yeni bir MDR1 gen inhibitörü olan Valspodar eklenerek kemoterapi uygulanan nüks yada dirençli 23 HDL hastasının 11 inde cevap alındığı da bildirildi (32).

Klinisyenler için kemoterapiye dirençli HDL hastalarının tedavileri major bir tedavi sorunudur. HDL'da MDR1 geninin kodladığı Pgp'nin fazla ekspresyonu klinikte görülen direnci ek başına açıklayamaz. Ayrıca Pgp ekspresyonunun, diğer birçok faktörün rol aldığı diğer ilaç direnç mekanizmaları ile heterojen histolojik tip ve tedavilerin söz konusu olduğu HDL'da tüm klinik durumlardan sorumlu tutulamayacağını düşünmekteyiz. Pgp ekspresyonundan başka diğer ilaç mekanizmaları da HDL deki ilaç direncinde rol oynayabilir. Dirençli ve nüks olan hastaların tedavisinde Pgp inhibitörlerinin kullanılması tedavi cevabını artırıcı etki gösterebilir.

KAYNAKLAR

1. Rodriguez C, Commes T, Robert J, Rossi J-F. Expression of P-glycoprotein and anionic glutathion s-transferase genes in non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia Res* 1993;17:149-56.
2. Burger H, Nooter K, Sonneveld P, van Wingerden KE, Zaman GJR, Stater G. High expression of the multidrug resistance-associated protein (MRP) in chronic and polymorphocytic leukaemia. *Br J Haemat* 1994;88:348-56.
3. Marie JP, Zhou DC, Gurbuxani S, Legrand O, Zittoun R. MDR1/P-glycoprotein in haematological neoplasms. *Eur J Cancer* 1996;32A:1034-8.
4. Kaye Stanley B. Clinical drug resistance: The role of factors other than p-glycoprotein. *Am J Med* 1995;99(suppl 6a):40-4.
5. Covelli A. Modulation of multidrug resistance (MDR) in hematological malignancies. *Ann Oncol* 1999;10:53-9.
6. Dalton WS, Grogan TM, Meltzer PS, Scheper RJ, Durie BGM, Taylor CW et al. Drug resistance in multipl myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. Detection of P-glycoprotein and potential circumvention by addition of verapamil to chemotherapy. *J Clin Oncol* 1989;7:415-24.
7. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S. Phase III comparison of CHOP vs. n-BACOD vs. ProMACE-CytaBOM vs. MACOP-B in patient with intermediate or high-grade non-Hodgkin lymphoma study. *N Engl J Med* 1993;328:1002.
8. Dalton WS. Alternative (non-p-glycoprotein) mechanisms of drug resistance in non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 1997;11: 975-86.
9. Burt RK, Fojo AT, Thorgeirsson SS. Multidrug resistance due to p-glycoprotein. *Hospital Practice* 1990; 15:67-78.
10. Morrow CS, Cowan KH. Mechanisms and clinical significance of multidrug resistance. *Oncology* 1988;2:55-67.
11. Chan H SL, DeBoer G, Thorner PS, Haddad G, Ling V. Multidrug resistance. Clinical opportunities in diagnosis and circumvention. *Hematol Oncol Clin N Am* 1994;8:383-410.
12. Nielsen D, Skovsgaard T: P-glycoprotein as multidrug transporter: a critical review of current multidrug resistance cell lines. *Biochim Biophys Acta* 1992;1139:169-83.
13. Jeffrey A. Moscow, Cowan KH: Multidrug resistance. *Cancer Chemotherapy and Biological Responce* 1990;97-114
14. Weinstein RS, Jakate SM, Dominguez JM, Lebovitz MD, Koukoulis GK, Kuzsak JR et al. Relationship of the expression of the multidrug resistance gene product (p-glycoprotein) in human colon carcinoma to local tumor aggressiveness and lymph node metastasis. *Cancer Res* 1991;51:2720-6.
15. Izqueierdo MA, Shoemaker RH, Flens MJ, Scheffer GL, Wu L, Prather TR et al. Overlapping phnotypes of multidrug resistance among panels of human cancer cell lines. *Int. J. Cancer* 1996;65:230-7.
16. Wilson WH, Bates SE, Fojo A, Bryant G, Zhan Z, Regis J et al. Controlled trial of dexverapamil, a modulator of multidrug resistance, in lymphomas refractory to EPOCH chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995; 13:1995-2004.
17. Goldstein LJ, Pastan I, Gottesman MM. Multidrug resistance in human cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 1992;12(3):243-53.
18. Chabner BA, Wilson Wyndham. Revelsal of multidrug resistance. *J Clin Oncol* 1991;19:4-6.
19. Weinstein RD, Kuzsak JR, Kluskens LF, Coon JS: P-glycoprotein in pathology: The multidrug resistance gene family in humans. *Hum Pathol* 1990;21:34-48.
20. Attal M, Bibeau F, Müller C, Duchayne E, Kuhlein E, Cassar G et al. Optimization of immunohistochemical detection of P-glycoprotein in chronic lymphoid disorders. *Am J Clin Pathol* 1994;102:842-9.

21. Drenou B, Lamy T, Amiot L, Fardel O, Caulet-Maugendre S, Sasportes M et al. CD3⁻ CD56⁺ non-Hodgkin's lymphomas with an aggressive behavior related to multidrug resistance. *Blood* 1997;89:2966-74.
22. Delville JP, Pradier O, Pauwels O, Van Onderbergen A, Kiss R, Feremans W et al. Comparative study of multidrug resistance evaluated by means of the quantitative immunohistochemical detection of p-glycoprotein and functional release of rhodamine 123. *Am J Hematol* 1995;49:183-93.
23. Chabner B, Bates S, Fojo A, Spolyar M, Wilson W. Drug resistance in adult lymphomas. *Semin Hematol* 1994;31:70-87.
24. Yuen AR, Sicik BL. Multidrug resistance in lymphomas. *J Clin Onc* 1994;12:2453-9.
25. Lee JJ, Hughes CS, Fine RL, Page RL. P-glycoprotein expression in canine lymphoma. *Cancer* 1996;77:1892-8.
26. Jaffe ES, Harris NL, Diebold J. Work Health Organization Classification of Lymphomas: a work in progress. *Ann Oncol* 1998;9(suppl 5):25-30.
27. Egashira M, Kawamata N, Sugitomo K, Kaneko T, Oshimi K. P-glycoprotein expression on normal and abnormally expanded natural killer cells and inhibition of p-glycoprotein function by cyclosporin A and its analogue, PSC833. *Blood* 1999; 93:599-606.
28. Seymour L, Bezwoda WR, Dansey RD. P-glycoprotein immunostaining correlates with Er and with high Ki67 expression but fails to predict anthracycline resistance in patients with advanced breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 1995;36:61-9.
29. Pileri SA, Sabattini E, Falini B, Tazzari PL, Gherlinzoni F, Michieli MG, et al. Immunohistochemical detection of the multidrug transport protein P170 in human normal tissues and malignant lymphomas. *Histopathology*. 1991;19(2):131-40.
30. Dan S, Esumi M, Sawada U, Hayashi N, Uchida T, Yamazaki T, et al. Expression of a multidrug-resistance gene in human malignant lymphoma and related disorders. *Leuk Res*. 1991;15(12):1139-43.
31. Miller TP, Grogan TM, Dalton WS. P-glycoprotein expression in malignant lymphoma and reversal of clinical drug resistance with chemotherapy plus high-dose verapamil. *J Clin Oncol* 1991;9:17-24.
32. Yuen AR, Breslin S, Sicik BI, Horning SJ. A phase I/II trial of ONCEP chemotherapy with the multidrug resistance modulator PSC 833 in patients with recurrent or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *American Society of Clinical Oncology, 34th Annual Meeting, 1998; Abstract 48.*