

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI AD HEMATOLOJİ
BİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. A. Muzaffer DEMİR

**DİFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA
SİKLOOKSİJENAZ-2 POZİTİFLİĞİ VE
MİKRODAMAR YOĞUNLUĞU**

(Yan dal Uzmanlık Tezi)

Uzm. Dr. Erman ÖZTÜRK

EDİRNE – 2010

TEŞEKKÜR

Eğitimim sırasında bana verdiği destekle bir öğretmenin dışında aynı zamanda bir abi olarak gösterdiği ilgi nedeniyle benim için ilkokul öğretmenim kadar değerli olan Prof. Dr. A. Muzaffer DEMİR'e, tez çalışmasında büyük payı olan, patolojik değerlendirme konusunda yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Fulya ÖZ PUYAN'a, üç yıl boyunca her zaman desteklerini arkamda hissettiğim Doç. Dr. Burhan TURGUT ve Doç. Dr. Gülsüm Emel PAMUK'a çok teşekkür ederim. Yan dal eğitimim sırasında kendisinden de birçok şey öğrendiğim, kader arkadaşım, kadim dostum Uzm. Dr. Ali İrfan Emre TEKGÜNDÜZ'e çok ama çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
PROSTAGLANDİNLER	3
HEMATOLOJİK MALİNİTELERDE ANJİOGENEZ	9
SİKLOOKSİJENAZ-2 VE TÜMÖR ANJİOGENEZİ	13
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	17
BULGULAR	24
TARTIŞMA.....	43
SONUÇLAR.....	48
ÖZET	50
SUMMARY	52
KAYNAKLAR	54
EKLER	

KISALTMALAR

15-PDGH	:15-Hidroksi Progesteron Dehidrogenaz
COX	:Cyclooxygenase “Siklooksijenaz”
CR	:Compleat Remission “Tam yanıt”
DBBHL	: Difüz Büyük B Hücreli Lenfoma
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor “Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü”
EH	: Epitel hücresi
FL	: Foliküler lenfoma
HDL	: Hodgkin Dışı Lenfoma
IQR	: Interquartile Range
İL	: İnterlökin
İPİ	: İnternasyonel Prognostik İndeks
MDY	: Mikrodamar Yoğunluğu
MMP	: Matriks Metallo Proteazlar
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NCI	: National Cancer Institute
NSAİİ	: Non Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar
OR	: Odds Ratio
Th	: T helper
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TxA₂	: Tromboksan A ₂
VEGFR	: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor “Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü”

GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfoma ilk olarak Thomas Hodgkin tarafından 1832 yılında tarif edilmiştir (1). Tarif edildiği günden buyana her zaman gündemde kalmayı başarmıştır. Bunun en büyük nedeni görülme sıklığının geçtiğimiz beş dekatta giderek artması, gün geçtikçe tedavisinde yeniliklerin ortaya çıkması ve kür elde edilebilir bir hastalık olmasıdır (2). Hastalığın sınıflamasında uzun yıllardır birçok değişken kullanılmış ve kişiye özel tedavi şekillerine varılmaya çalışılmıştır (3). Bu sınıflamaların yanında prognostik faktörler de büyük önem kazanmıştır (4). Hastalığın sınıflaması, prognostik faktörlerin belirlenmesi, tedavinin kişiselleştirilmesi çalışmaları halen devam etmektedir. Bu yolda hastalığın fizyopatolojisini anlamak ön plana çıkmaktadır. Günümüzde “suyu kaynağından kesmek” deyiminden yola çıkarak anjiogenez üzerine çalışmalar ve buna karşı olan tedaviler önem kazanmaktadır (5,6). Bu amaçla tümördeki anjiogenezin natürü mikrodamar yoğunluğu ile ölçülmeye çalışılmaktadır. Bu bulguların hastalığın sınıflandırılması, karakteri, prognozu, tedavi etkeni olması üzerindeki çalışmalar devam etmektedir. Solid tümörler üzerinde birçok çalışma olmasına karşın hematolojik malignitelerde özellikle Difüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) üzerindeki çalışmalar oldukça az ve bakir bir durumdadır. Aynı zamanda tümördeki anjiogenez belirlerken bu olayın fizyopatolojisinde inflamasyonun ve bu inflamasyonda başrol oyuncusu olan prostaglandinlerin (PG) rolünü değerlendirmek gerekmektedir. Anjiogenezde prostaglandin denince akla prostaglandin E₂ (PGE₂) ve onun oluşumundaki kilit enzim olan siklooksijenaz-2 (COX-2) akla gelmektedir (7-11). Uzun yıllardan beri siklooksijenaz yolu bilinmekte ve inflamasyonu baskılamak amacıyla bu alanda birçok ilaç geliştirilmektedir. COX-2’nin karsinogenezde de etkisinin olması ve tümör yaşamı

için hayati öneme sahip olan anjiogenezin fizyopatolojisinde kilit rol oynaması bu alandaki tedavilere ilham kaynağı olabilmektedir. Selektif COX-2 inhibitörü olan celecoxib, 1999 Aralık ayında prekanseröz bir hastalık olan ailevi adenomatöz polipoziste kolorektal polip oluşumunu engellemek amacıyla Birleşik Devletler Besin ve İlaç Dairesi tarafından endikasyon onayı almıştır. Gerek anjiogeneze fizyopatolojisinde yer alan COX-2 enzimi, gerek anjiogeneze karşıtı ilaçların geliştirilmesi gelecekte de popülerliğini koruyacaktır.

Bu tez çalışmasında DBBHL'nın tedavisinde bu alanda bir yol haritası çizebilmek amacıyla ve fizyopatolojisinin daha net ortaya koymak için yeni tanı almış ve tedavi görmemiş DBBHL hastaların tanı anındaki patoloji piyeslerinde COX-2 ve mikrodamar yoğunlu (MDY) ilişkisini inceleyerek bu parametrelerin kliniğe yansımaları ve ortalama yaşam sürelerine etkisini ortaya koymaya çalıştık.

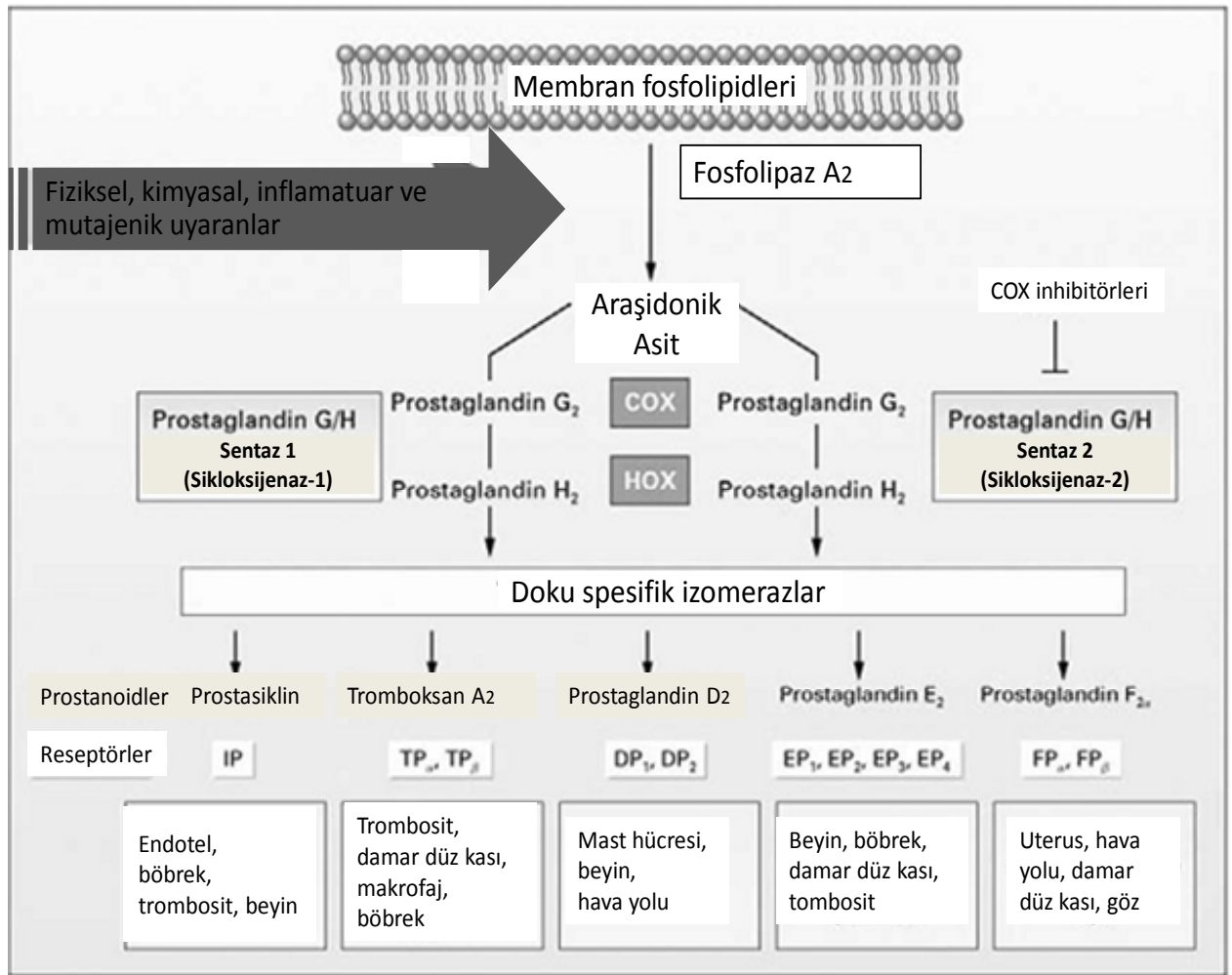
GENEL BİLGİLER

Lenfoma ilk olarak Thomas Hodgkin tarafından 1832 yılında tarif edilmiştir (1). 1941 yılında Edward A. Gall ve Tracy B. Mallory foliküler lenfomayı tarif etmiş ve bu sınıflama yaygın kullanıma girmiş ilk sınıflama olup Hodgkin lenfoma, Hodgkin Dışı Lenfomadan (HDL) ayrı bir grup olarak anılmaya başlanmıştır (12). Aradan geçen yüz yıla yakın zamanda lenfoma tarifinde, sınıflamasında, patolojisinde ve tedavisinde büyük değişiklikler ve ilerlemeler olmuştur. HDL sınıflaması günümüzde halen değişim içindedir. Bu sınıflamalarda patolojik belirteçler kullanıldığı kadar büyük oranda sitogenetik özelliklerde belirleyici olmaktadır. Tüm bu ilerlemelerin yanında kanser biyolojisi ve patolojisi üzerinde de uzun bir yol kat edilmiştir. Bu yolda önemli sayılabilecek köşe başlarından birisi nedene yönelik ve özelleşmiş tedavilerdir. Bu alanda hedef belirleme çalışmaları halen devam etmektedir. Bunun yanında lenfomada fizyopatolojinin belirlenmesi her zamankinden daha önemli olmaktadır. Bu amaçla öne çıkan alanlardan bazıları arasında anjiogenez ve COX-2 gibi bazı moleküllerin birbiri ile etkileşimleri yer almaktadır.

PROSTAGLANDİNLER

Prostaglandinler küçük lipid molekülleridir ve böbrek işlevleri, trombosit agregasyonu, nörotransmitter salınımı ve immün işlevlerin düzenlenmesi gibi vücutta birçok işlevleri vardır (13). İnsan hücreleri COX'un iki formunu kodlayacak genler içerir. Genel olarak COX-1 temel COX olarak adlandırılmakta ve mukus salınımı, böbrek kan akımının düzenlenmesi gibi temel fizyolojik işlevlerin yapılması için birçok dokuda stabil bir şekilde bulunmaktadır. Bununla beraber COX-2 enzimi pek çok normal dokuda bulunmaz ve sitokinler, onkogenler, büyüme faktörleriyle uyarılabilir bir enzimdir. Çoğunlukla

inflamasyonun düzenlenmesinde rol almaktadır (14). Prostaglandin G/H sentaz-2 veya diğer adıyla COX-2 araşidonik asiti ilk önce PGG₂'ye ardından PGH₂'ye terminal PG sentaza substrat olmak üzere çevirir ve özgül PG'ler sentezlenir (14) (Şekil-1). En iyi bilinen COX-2 ürünlerinden biri fibroblastlar, makrofajlar ve endotel hücreleri tarafından sentezlenen PGE₂'dir (8). PGE₂'nin ağrı, lenfosit sitokin üretimi, İL-6, haptoglobin salınımını arttırması gibi anjiogenezi kontrol eden birçok fizyolojik etkileri vardır (8) .



Şekil 1. Prostanoidlerin üretimi ve etkileri (14)

Yirmi yıl kadar önce yüksek konsantrasyonda PG'nin varlığı hayvan ve insan tümör dokularında saptanmıştır. Bu gözlem dikkatleri PG'lerin karsinogenez etkileri üzerine çekmiştir. Kronik COX-2 ifadesi maligniteleri tetiklemektedir. Bunun en güzel ve üzerinde en çok çalışılmış örneği kolon kanseridir (15). Toplum bazlı çalışmalar, olgu kontrol çalışmaları ve klinik çalışmalar 10-15 yıl düzenli steroid olmayan inflamasyon karşıtı ilaç (NSAİİ) kullanımının kolorektal kanser gelişime riskini % 40-50 azalttığını göstermiştir (16). Selektif

COX-2 inhibitörü olan celecoxib 1999 Aralık ayında ailevi adenomatöz polipoziste kolorektal polip oluşumunu engellemek amacıyla Besin ve İlaç Dairesi'nden endikasyon onayı almıştır.

Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar araşidonik asitten PG'lerin sentezini sağlayan COX enzimini inhibe ederek antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkilerini gösterirler. COX araşidonik asiti PG'lere çevirdiğinde bu tepkimede kilit basamak araşidonatın PGG₂'ye dönüşmesidir. Sonra PGG₂ stabil olmayan endoperoksidaz olan PGH₂'ye indirgenir. Spesifik PG sentaz PGH₂, PGE₂, PGD₂, PGF_{2a}, PGI₂ ve Tromboksan A₂ (TxA₂) gibi en az beş biyoetkin lipid molekülüne metabolize eder (17) (Şekil 1). COX genelde COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki izoformda bulur. COX-2'ye bağlı PGE₂ bir proinflamatuvar biyoaktif lipittir ve kolon, mide, meme, baş boyun, akciğer kanseri gibi birçok soliter malignitede üretilen ana PG'i oluşturur (15-19). Son araştırmalar COX-2'ye bağlı PGE₂'nin akut inflamasyonda, artiritte, inflamatuvar bağırsak hastalığında anahtar rol oynadığını göstermektedir (14,16). PGE₂ ratlarda belirgin kolon karsinogeni olarak etki etmekte ve tümör insidensini arttırmaktadır (20).

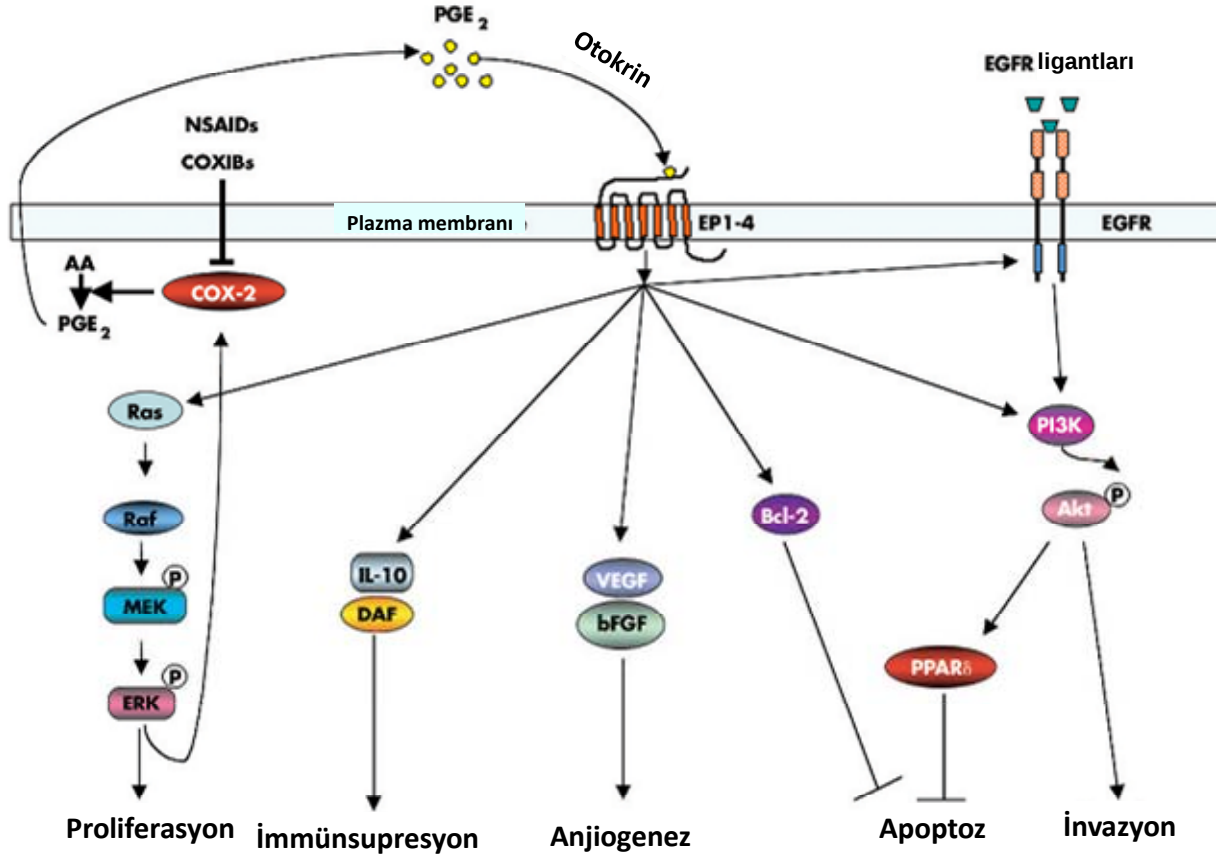
Prostaglandin E₂ ve Kanser

Prostaglandin E₂ ve onun reseptörleri kanser progresyonunda önemli rol üstlenirler. COX-2'ye bağlı PG'lerden onkogeneze rol alan diğer PG sadece anjiogeneze de ilintili olan TxA₂'dir (21). NSAİİ'lerin PGE₂'yi inhibe ederek tümör progresyonuna, hücre proliferasyonu, invazyon, anjiogeneze ve immün supresyon üzerinden etkileri bulunmaktadır.

Prostaglandin E₂ ve Reseptörleri

15-hidroksiproglandin dehidrogenaz (15-PDGH), PG parçalayıcı bir enzimdir ve PGE₂'nin 15(S)-hidroksil grubunu inaktif 15-keto PGE₂'ye okside eder (22). Son zamanlarda 15-PDGH ifadesinin kaybolmasının kolorektal, akciğer ve mesane kanserleri gibi tümör oluşumları ile bağlantısı olduğu görülmüştür (22-24). 15-PDGH'nin tümör büyümesindeki işlevsel rolü araştırma altındadır. PGE₂ hücrel etkisini reseptörlerine (EP1-4) bağlanarak gösterir. PGE₂'nin tümörögenezdeki rolü reseptörlerinin homozigot delesyonları üzerinden gösterilmiştir. EP1 ve EP4 homozigot delesyona sahip farelerin kolon kanserine dirençli olduğu gösterilmiştir (25). EP1 ve EP4 reseptör antagonisti kullanıldığında farelerde kanser gelişiminin azaldığı gösterilmiştir (26). Giderek artan miktarda çalışma PGE₂'nin tümör gelişimini EP reseptörleri üzerinden anjiogeneze, apoptozun baskılanması, invazyonun artması, ve immün yanıtı baskılayarak yaptığını göstermektedir. PGE₂'nin tümör büyümesindeki

sinyal yolağı ve etkileri Şekil-2’de gösterilmiştir. Gelecekte karsinogenezde önemli rol oynayan PGE₂ ve reseptörü olan EP reseptör profilinin kanserlere göre belirlenmesi ve EP reseptör antagonistlerinin geliştirilmesi tedavi alanları için önemli araştırma ve geliştirme konusu olacaktır (18). Bu yolağın başında da COX enziminin bulunması bu araştırmalara ve tedavi yöntemlerine umut ışığı olmaktadır.



Şekil 2. Karsinogenezde PGE₂. PGE₂ tümör büyümesini EP reseptörlerini uyararak yapmaktadır ve buna bağlı olarak hücre proliferasyonu, anjiogenez, apoptozun inhibe edilmesi, invazyonun artması ve immünesupresyon oluşmaktadır. COXIB, COX-2 selektif inhibitörler; AA, araşidonik asit; DAF, “decay accelerating factor”; bFGF, “basic fibroblast growth factor”; PPARδ, “peroxisome proliferator activated receptor δ” (18).

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü Yolağı

Siklooksijenaz-2 ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) yolağının beraberce birçok kanserde etkin olduğu görülmektedir (27). Birçok çalışmada gösterilmiştir ki PGE₂ EGFR'yi aktive edebilmektedir. COX-2 selektif inhibitörleri ve EGFR tirozin kinaz inhibitörü kombinasyonu ile kolon ve meme kanserinde anjiogenezin engellenebildiği gösterilmiştir (28).

Ras-Mitojen Aktive Protein Kinaz Yolağı

Ras bir onkogendir ve aktivasyonu birçok malignitede görülmektedir. Ras hücre farklılaşmasını, proliferasyonunu ve yaşamasını “Raf/(Mitojen Aktive Protein Kinaz/Extracelullar signal regulated kinase) kinase/Extracelullar signal regulated kinase” (Raf/MEK/ERKs) ve “phospatidylinositol 3' kinase/Akt” (PI3K/Akt) yolaklarını uyararak sağlar. Ras-Mitojen Aktive Protein Kinaz kaskadı hücre proliferasyonu için gerekli olan ana hücre içi yolaklarından biridir. Aktif Ras (mutant Ras) veya MEK aşırı regülasyonu hücre kültürlerinde COX-2 ifadesini ve proliferasyonu arttırmaktadır (29). Selektif olmayan NSAİİ'ler ve COX-2 selektif inhibitörler Ras-MAPK sinyal yolunu bloke ederek proliferasyonu ve transformasyonu engellemektedir (30). Bu bulgu malignitelerde Ras-MAPK yolağının COX-2'ye bağlı PGE₂ ile kanser büyümesinin artışının ve COX-2 ifadesinin kontrolünde yeni bir yolak olduğunu göstermektedir (18).

Prostaglandin E₂ ve Anjiogeneik Faktörler

Siklooksijenaz-2 aşırı ifadesi vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve fibroblast büyüme faktörü gibi anjiogeneik faktörlerin artmasını sağlar ve NSAİİ'ler bu anjiogeneik faktörleri inhibe ederek proliferasyon, migrasyon ve vasküler tüp oluşumunu engellemektedir (31,32). PGE₂'nin VEGF'yi arttırdığına dair birçok yayın vardır (33). EP2 homozigot delesyona uğramış farelerde VEGF indüksiyonu tamamen engellenmiştir (34). Bu bulgular göstermektedir ki proanjiogeneik faktörlerin ifadesinin indüksiyonunda PGE₂, COX-2'ye önemli bir rol yüklemektedir (18).

Prostaglandin E₂ ve Antiapoptotik Faktörler

Bcl-2 protoonkogen ailesi B hücrelerinin apoptozunun regülasyonunda önemli bir yeri varken B hücreli lenfomaları patogenezinde de önemli rol oynamaktadır (35). Ratların bağırsak epitelinde COX-2 aşırı ifadesi bu hücrelerde Bcl-2 protein ifadesini arttırmış ve

apoptoza dirençli hale getirmiştir (36). Apoptozdan korunmada COX-2'nin rolü PGE₂'ye bağlıdır ve hücre ölümleri SC-58125 gibi selektif COX-2 inhibitörleri ile sağlanabilir (37). Kemoteropötikler ve radyoterapi COX-2 ifadesini arttırdığı gibi PGE₂ sentezini de arttırmırlar. Artmış PGE₂ üretimi hücrelere apoptoz yönünde avantaj sağlayıp direnci arttırabilir. Bu nedenledir ki kemoterapi ve/veya radyoterapi alan hastalar NSAİİ tedavisi ile daha iyi yanıt verebilir. Bu konuda selektif COX-2 inhibitörlerinin radyoterapi ile beraber kullanılmasının daha iyi sonuçlar verebileceği gösterilmiştir (38).

Prostaglandin E₂ ve İmmün Yanıt

Tümör mikro çevresindeki T lenfosit alt tipleri genelde T hepler-1'den (Th) Th2'ye değişim gösterir (immunsupresif bir immün yanıt). Selektif COX-2 inhibitörlerinin tümörün oluşturduğu Th1 ve Th2 dengesizliğini düzelterek antineoplastik etkisi gösterilmiştir (39). Bu bulgular PGE₂'nin immun supresyonu düzenleyebileceğini göstermektedir. PGE₂'nin Th1 sitokinlerini (tümör nekroz faktörü α , interferon γ ve interlökin (IL)-2) azalttığı (14) ve IL-4, IL-10 ve IL-6 gibi Th2 sitokinlerini arttırdığı gösterilmiştir (40-41). IL-10'un immunsupresif bir sitokin olduğu dikkati çekmektedir. PGE₂ immün fonksiyonları üzerine etkilerini dentritik hücre farklılaşması ve T hücrelerinin proliferasyonu ile doğal öldürücü hücrelerin ve makrofajların anti tümör etkilerini baskılayarak da göstermektedir (42). Bu yüzden PGE₂ immün sistemin neoplastik hücrelere karşı reaksiyonunu baskılayan etkiler göstermektedir.

Siklooksijenaz-2 ve Lenfoma

Lenfoma lenfositlerin malign değişim gösterdiği Birleşik Devletler'de altıncı sıklıkta görülen bir malignitedir (43). Diğer maligniteler gibi malign transformasyon için genetik anormallikler gerekmektedir (44). Genelde etkilenen genler apoptoz, hücre adezyonu ve inflamasyonla ilintili genlerdir. COX-2 inflamasyon etyopatogenezinde rol oynadığı kadar karsinogenezde de rol oynamaktadır. Bu kanserlerin arasında COX-2 alanında yeni araştırma konusu olmaya başlayan HDL'ler yer almaktadır. HDL etyopatogenezinde birçok faktör olmasına karşın COX-2 yeni tedavi alanları ile daha da fazla araştırma konusu olmaya başlamıştır. COX-2 ifadesi onkogenlerle arttığı gibi hematolojik malignitelerde önemli rol oynayan p53 geni ile negatif yönde etkilenmektedir. Bununla beraber mutant p53 genine sahip tümör hücrelerinde COX-2 ifadesi artmaktadır (45,46). İnflamatuvar reaksiyon sırasında immün hücreler PGE₂ salgırlarlar. PGE₂, B lenfosit işlevlerini kontrol eden bir düzenleyici olarak da görev yapmaktadır (47). İmmünglobulin üretimi ve izotip sınıf değişimi üzerine

etkileri vardır fakat B lenfositler üzerine etkileri çalışılmaya devam etmektedir. Prostaglandinlerin lenfomalarındaki rolünün yeri henüz tam olarak bilinmemektedir. Fakat fare örneklerinde PGE₂'nin lenfoma gelişmesindeki rolü gösterilmiştir (48). Çalışmalarda COX-2 ifadesinin kronik lenfositler lösemide arttığı ve indometazinle tedavi edilen farelerde plazmositom oluşumunun komplet remisyona yakın inhibe edildiği görülmüştür (49).

HEMATOLOJİK MALİGNETELERDE ANJİOGENEZ

Damarlanma artışı malign hücrelerin büyüme, hayatlarının devamı için elzem bir gereksinimdir. Soliter olmayan hematolojik malignitelerde de anjiogenezin arttığı görülmüştür. Akut miyeloid lösemili 36 hastanın kemik iliği biyopsinin mikro damar yoğunluğu tedavi öncesi ve sonrası incelendiğinde tedavi sonrası mikro damar yoğunluğunda belirgin bir azalma gözlenmiştir. Bununla birlikte başlangıçta daha çok mikro damar yoğunluğu gözlenen hastalarda prognoz daha kötü seyretmiştir (50).

Akut lenfositler lösemide de anjiogeneik faktörlerin öneminin giderek arttığı gözlenmektedir. Wellmann ve ark (51) kanda yüksek VEGF düzeyleri bulunan hastalarda daha kötü sonuçlar elde edildiğini belirtmişlerdir. Kronik lenfositler lösemide anjiogenezin arttığı birçok çalışmada gösterilmiş ve anjiogenezin kronik lenfositler lösemide prognostik özelliği olduğu görülmüştür (52).

Kronik miyeloid lösemide kemik iliğinde artmış anjiogenez ve VEGF düzeyleri yaşam süresi ile ilişkili karakteristik bir bulgu olarak çalışmalar ortaya konmaktadır (53). Hatta imatinib tedavisinde VEGF değerlerinde düşüşün izlenmesi sitogenetik remisyona korelasyon gösterdiği ve tedavi izleminde gündeme gelebileceği belirtilmiştir (54). Miyelodisplastik sendromlu hastalarda kemik iliğinde mikro damar yoğunluğunun sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (55).

Farklı hematolojik hastalıklarda MDY'de artmanın prognozu değişik yönlerde etkilediği gösterilmiştir (50,56-59) (Tablo 1).

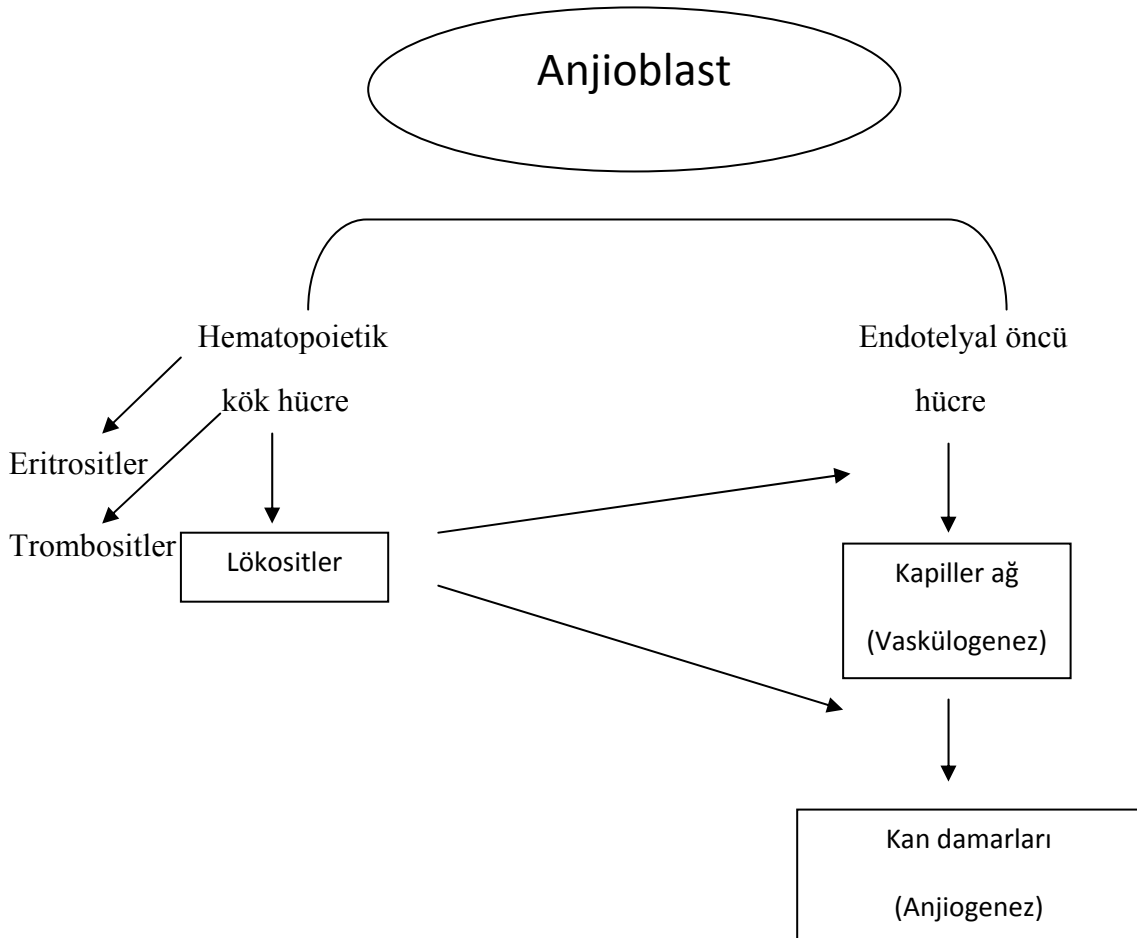
Tablo 1. Hematolojik malignitelerde anjiogenez

Hastalık	MDY	Prognoz	Referans
AML	Artmış	Kötü	(50)
FL	Artmış	İyi	(56)
HL	Artmış	Kötü	(57)
MM	Artmış	Kötü	(58)
MDS	Artmış	Kötü	(59)

AML:Akut miyeloid lösemi, HL:Hodgkin lenfoma, MM:Multiple myelom, MDS:Miyelodisplastik sendrom

Lenfomada Anjiogenez

Öncü endotelial hücreler arteriyal ve venöz endotelial hücrelere dönüşebilir. Bu primitif kapiller kan damarlarını oluşturmak için gelişen endotelial hücre büyümesi vaskülogenez olarak adlandırılır (60,61) (Şekil 3). Anjiogenez daha önce var olan kan damarlarından yeni damar oluşumu olarak tanımlanır (60,62).



Şekil 3. Hematopoez ve anjiogenez ilişkisi

Anjiogenez birçok büyüme faktörünün yol aldığı kompleks bir süreçtir. Bu büyüme faktörleri arasında fibroblast büyüme faktörü, İL-8, “transforming growth factor” (TGF), hepatosit büyüme faktörü, anjiogenin, anjiopietin-1, trombosit bağı büyüme faktörü ve VEGF sayılabilir (60,61,63) (Tablo 2).

Tablo 2. Anjiogeneik faktörler ve inhibitörler (63)

Anjiogeneik Faktörler	Antianjiogenik faktörler
Vaküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)	Trombospondin
Fibroblast büyüme faktörü(FGF)	Fibronektin
Plasenta büyüme faktörü	Anjiostatin
Trombosite bağlı epidermal büyüme faktörü	Endostatin
Trombosite bağlı büyüme faktörü (PDGF)	İnterferon- α,β,γ
Transforming growth factor (TGF- α and - β)	İnterlökin-1
Epidermal büyüme faktörü (EGF)	İnterlökin-12
Hepatosit büyüme faktörü (HGF)	Anjiopoetin-2
Trombosit aktive edici faktör	Doku inhibitör metalloproteinaz (TIMP)
Tümör nekroz faktör- α	Trombosit faktör 4
İnsulin-benzeri büyüme faktörü (IGF)	Retinoik asit
Anjiogenin	
Anjiopoetin-1	
Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF)	
Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF)	
İnterlökin-2	
İnterlökin-6	
İnterlökin-8	
Prostaglandin E ₁ , E ₂	
Matriks metalloproteinazlar (MMP)	

Bu anjiogenetik faktörler monosit, lenfosit, dentritik hücreler, nötrofiller ve mast hücreleri gibi birçok hematopoietik hücreler tarafından üretilmektedir. Bu nedenledir ki lenfoma ve lösemi gibi birçok hematolojik malignitelerde anjiogeneiz regülasyonu bozulmuştur. Oysaki fizyolojik anjiogeneiz oldukça durağan olmasına karşın çok önemli roller üstlenmiştir. Fizyolojik anjiogeneiz yara iyileşmesinde ve menstrüel siklüste kendini göstermektedir. Bu anjiogeneiz süreci sıkı şekilde kontrol altında ve birçok endojen inhibitörle dengede tutulmaktadır (60,61) (Tablo 2). Bununla beraber tümör anjiogeneizi tümör hücrelerinin kapiller damarlarla karıştığı kontrolsüz bir olay olarak görülmektedir (60).

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörleri ve Reseptörleri

Vasküler endotelyal büyüme faktörü ailesi VEGF A, B, C, D, E, F ve plasenta büyüme faktörününü içerir (63). VEGF temel olarak anjiogeneizden sorumluyken VEGFC ve D lenfanjiogeneizi de düzenler (64). VEGF etkilerini VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 reseptörleri üzerinden yapar (65). VEGF embriyonik ve yetişkinlerdeki yeni gelişen endotel hücrelerinde antiapoptotik protein olan Bcl-2'yi arttırarak büyüme faktörü olarak görev yapar

(66). VEGF “messenger ribonucleid acid” (mRNA) ifadesi hipoksi, İL-1, İL-6, EGF, “transforming growth factor”, trombosit bağı büyüme faktörü gibi inflamatuvar sitokinlerle artar (67).

Vasküler endotelial büyüme faktörü ifadesi periferik T hücreli lenfoma, DBBHL, mantle hücreli lenfoma, primer efüzyon lenfoması gibi agresif lenfomalarda ve kronik lenfositler lösemide artmış olarak saptanmıştır (68,69). Artmış VEGF ifadesi indolent lenfomaların agresif forma dönüşleri ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (70). Serum VEGF düzeylerinin HDL’de olaysız sağ kalım ile ilişkili olduğu da saptanmıştır (71). VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörlerinin blokajı farelerde insan lenfoma xenograftlarının büyümesini durdurmuştur (72).

Mikro Damar Yoğunluğu

Mikro damar yoğunluğu lenfomada tümör hücrelerine yanıt olarak oluşan proanjiogeneik stromal hücreler, siliy T/B lenfositleri ve miyeloid hücrelerin infiltrasyonu ile oluşan yeni damar oluşumunu ölçer. Endotel hücre belirteçleri ile boyanmış patolojik preparatlardan ölçüm yapılmaktadır. Bunun için anti-Faktör VIII, anti-CD-34, anti-CD31 ile histokimyasal boyama teknikleri kullanılabilir. Boyanan damar yapıları manuel veya otomatize sistemlerle sayılabilir. Bu yüzden MDY lenfoma stromasının heterojenliği, histokimyasal boyalarla ölçümlerde değişik metod ve boyaların kullanılması, skorum metodolojisi nedeniyle birçok çalışmada çok değişken sonuçlar elde edilmiştir. Lenfomalarda reaktif lenf nodu hiperplazilerine göre MDY daha fazladır. Lenfoma alt tipine göre MDY’nin prediktif önemi halen bilinmemektedir, fakat genel olarak MDY skorları Burkitt lenfoma, periferik T hücreli lenfoma gibi agresif lenfomalarda DBBHL ve foliküler lenfomaya göre daha yüksek bulunmaktadır (65). DBBHL’da mevcut veriler MDY’nin VEGF ifadesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir (73). 94 olgulu yeni tanı DBBHL hastalarında bakılan MDY’de oldukça heterojen sonuçlar elde edilmiş fakat MDY’nin VEGF ile ilişkisi gösterilmiştir (74). Buna karşın 182 olgulu başka bir çalışmada yeni tanı DBBHL hastaları antrasiklin bazlı kemoterapi ile tedavi edilmiş fakat MDY ile VEGF ifadesi arasında ilişki saptanamamıştır fakat araştırmacılar artmış tümör damarlanmasının sağ kalım üzerine kötü etkileri olduğunu ve uluslararası prognostik indeks (İPI) ile ilişkisi olmadığını göstermişlerdir (75). Diğer çalışmalarda MDY ve VEGF ifadesi ile İPI veya klinik sonuçlarla ilişki saptanamamıştır (5,76). Bu çalışmalar aslında DBBHL’da anjiogenezin ne kadar heterojen ve kompleks olduğunun işaretidir. Foliküler lenfomada (FL) artmış damar

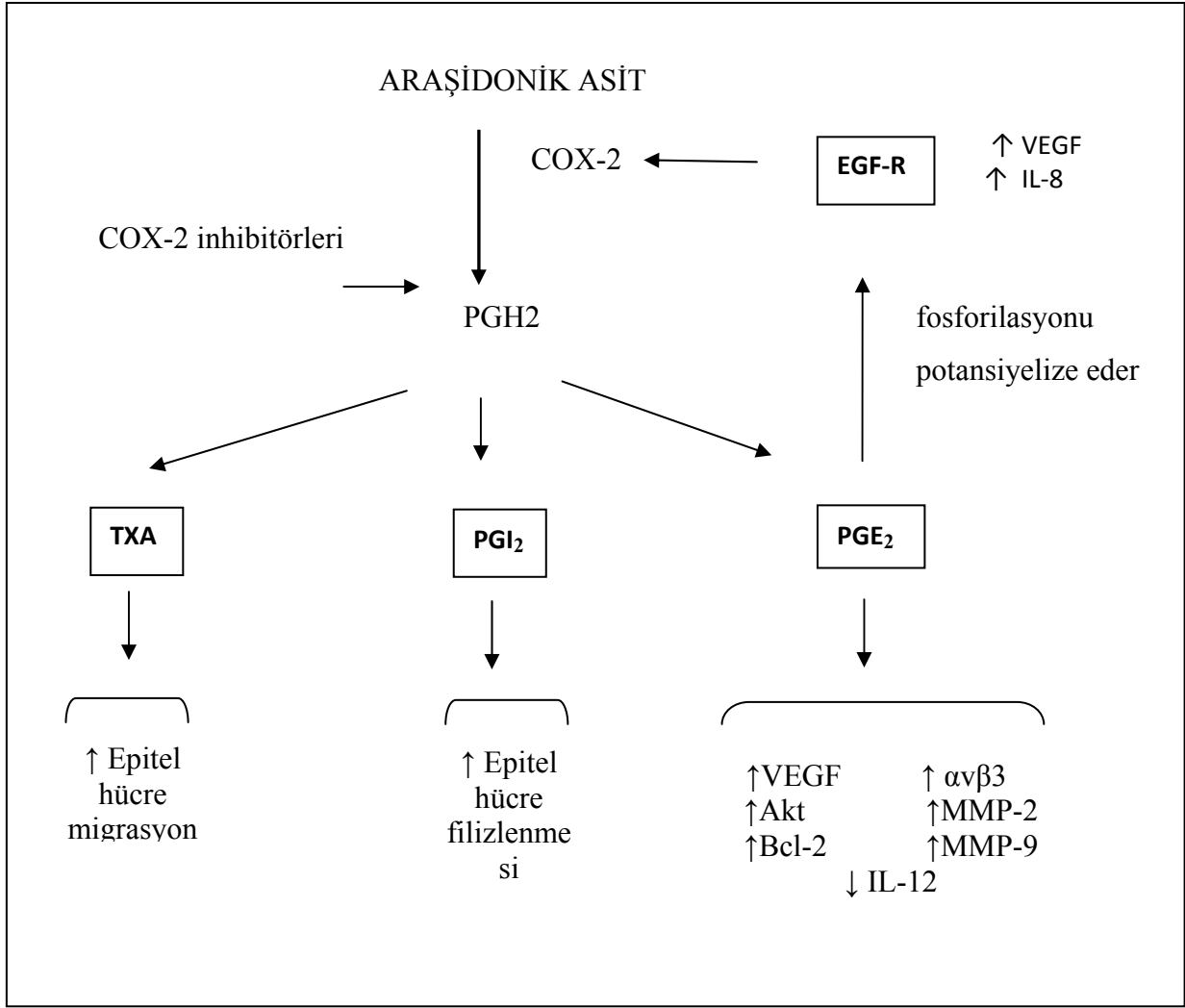
yoğunluğu ile progresyonsuz sağ kalım ve total sağ kalım üzerine olumlu bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir (56). Fakat bu çalışmalarda artmış MDY'nin FL'nin reaktif bölümlerinde arttığı malign bölgelerinde MDY'nin artmasının progresif hastalıkta daha fazla olduğu belirtilmektedir. MDY ve matriks metalloproteazların (subendotelyal bazal membranda bulunan ve anjiogeneizde önemli yeri olan moleküllerdir) hastalık progresyonuyla beraber arttığı da görülmüştür (77).

SİKLOOKSİJENAZ-2 VE TÜMÖR ANJİOGENEZİ

Artmış tümör damarlanması kötü klinik ile ilişkilidir ve artmış anjiogenez hasta sürvisi ile genel olarak ters orantılıdır (78). Selektif COX-2 inhibitörlerinin (selekoksib ve rofekoksib) anjiogenezin potent inhibitörleri olduğu, tümorogenezi ve tümör büyümesini engellediği hayvan modellerinde in vitro ve in vivo olarak gösterilmiştir (11,79).

Siklooksijenaz-2 ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

Epidermal büyüme faktörü (EGF), TGF, TNF- α , hipoksi ve ultraviole B ışığı COX-2'yi arttıran faktörlerdir (80-83). COX-2 ifadesi ve ürünü olan eikanooid ürünleri potent bir anjiogeneik faktör olan VEGF salınımını arttırırlar (64). COX-2 knockout farelerde VEGF salınımı ve tümör anjiogenezi için COX-2'nin gerekli olduğu gösterilmiştir (84). COX-2 knockout farelerden alınan fibroblastlarda VEGF düzeyinin wild tip fibroblastlara göre % 94 daha düşük olduğu görülmüştür (85). Wild tip fibroblastlara COX-2 inhibitörü uygulandığında da VEGF düzeylerinin % 92 düştüğü görülmüştür (85). Altmış küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastasının cerrahi örneklerinde yapılan çalışmada tümoral COX-2 mRNA ifadesi VEGF mRNA ifadesi ile ilişkili saptanmıştır (Şekil 4). Bu hastaların artmış MDY ile erken nüks ve azalmış sağ kalım arasında bağlantı görülmüştür (86). COX-2 ifadesi aynı zamanda p-53 ile ilişkilidir. P-53 bir tümör baskılayıcı gen olup anjiogenezi negatif yönde trombospondin-1 salgılatarak etkilemektedir (87). Bu wild tip p53'ün kaybolması sonucu COX-2 mRNA ve proteinin ifadesi, temel fibroblast büyüme faktörü, VEGF üretimi artmakta (87-90), endojen anjiogenez inhibitörü olan trombospondin-1 üretimi azalmaktadır (91).



Şekil 4. Siklooksijenaz-2 anjiogenezi birçok yol üzerinden etkilemektedir. Siklooksijenaz-2 oluşan prostaglandinlerin üzerinden anjiogenez ve epitelyal büyüme faktörü reseptörü üzerine etki göstermektedir

Tromboxan A₂

Tromboxan A₂ in vitro ortamda endotelial hücrenin mobilitesini, kapiller tüp benzeri damar oluşturmalarını uyarır (36,92). TxA₂'nin inhibisyonu fibroblast büyüme faktörü ve VEGF gibi anjiogenik faktörlerle oluşan migrasyonu baskılar (93). COX-2 inhibitörleriyle önlenen endotelial hücre migrasyonu TxA₂ mimetikleriyle tersine çevrilebilir (94). TxA₂ reseptör antagonistlerinin lokal uygulanması fare korneasında damar oluşumunu engellerken, TxA₂ agonistleri inhibisyonu geri çevirmişlerdir (92).

Prostaglandin E₂

Prostaglandin E₂ hipoksi ile indüklenabilir faktör- α 'yı sitoplasmadan çekirdeğe geçmesini sağlayarak VEGF üretiminin uyarılmasını sağlar (94). PGE₂ reseptörü olan PE2'nin uyarılması protein kinaz A üzerinden VEGF üretimini arttırırken selektif EP2 reseptör antagonistleri bu uyarılmayı engeller (95). EP2 knockout farelerden alınan endotel hücreleri yetersiz hücre migrasyonu ve proapoptotik fenotip sergilemişlerdir. EP2-/- farelerde korneal cebe implante edilen tümörlerde yetersiz anjiogenez izlenmiştir (96).

Prostasiklin

Siklooksijenaz-2, Prostasiklini (PGI₂) vasküler endotel hücrelerinde PGH₂'den sentezler (97). Prostasiklin aynı zamanda endotel hücresi fibroblast büyüme faktörü, VEGF, angiogenin veya trombosit endotelial hücre adezyon molekülü-1 ile karşılaşınca da artar (98,99). Anjiogenez sırasında prostasiklin endotelial filizlenmeyi kontrol ettiği gibi VEGF'ye bağlı damar geçirgenliğini de kontrol eder (100).

Siklooksijenaz-2 ve Apoptoz

Siklooksijenaz-2 aşırı ifadesi olan hücrede tümörojenik potansiyelin bir nedeni apoptoza dirençtir (36). COX-2'nin aşırı ifadesi antiapoptotik bir protein olan Bcl-2 üretimini arttırır (101). Selektif COX-2 inhibitörlerinin apoptozu arttırdığı görülmüştür (102,103). COX-2 inhibitörlerinin potansiyel proapoptotik etkilerinden biri de Bcl-2 üzerindeki downregülasyon etkisidir (37). Bcl proteinleri direnç proteinleridir ve anjiogenezi arttırırken Bcl-2 ifadesi PGE₂ ve COX-2 ile beraber artar (104). İnsan mikrovasküler endotel hücreleri Bcl-2 eksprese ederek anjiogeneik cevabı güçlendirirler ve proapoptotik özellikleri olan trombospondin-1'e dirençlidirler (104,105). Selektif COX-2 inhibitörleri Bcl-2'yi azaltırken, hem tümör hem endotel hücrelerinde apoptozu sağlarlar (37,102,103).

Matriks Metalloproteinazların İndüksiyonu

Matriks metalloproteinazlar tümör ve vasküler hücre invazyonunda etkin olan çinko bağımlı endopeptidaz ailesine mahsuptur. MMP-2 ve MMP-9 anjiogenez için anahtar enzimlerdir (106). PGE₂, EP4 reseptörü ile etkileşime girerek MMP-2 ifadesini sağlar ve bu tepkime PGE₂ antagonistleri ile önlenabilir (107). PGE₂, TNF- α ve hepatosit büyüme faktörü varlığında MMP-9 salınımını stimüle eder (108,109).

$\alpha_v\beta_3$ -Bağımlı Endotelyal Hücre Migrasyonu

$\alpha_v\beta_3$ integrini selektif olarak anjiogenik endotel hücresinde eksprese edilir ve vasküler migrasyonu ve hücrelerin yaşamasını sağlar (110). PGE_2 endotel hücrelerinin $\alpha_v\beta_3$ aracılığıyla yayılmasını sağlar (111). COX-2 inhibitörleri $\alpha_v\beta_3$ integrine bağlı endotel göçü ve anjiogenezi inhibe eder (112).

İnterlökin-12 Üretiminin Düzenlenmesi

İnterlökin-12 doğal öldürücü lenfositlerin aktivasyonu üzerinden bağışıklık sisteminin antitümör etkisinde görev almaktadır. Ek olarak İL-12'nin anjiogeneze karşı etkisi de gösterilmiştir (113). COX-2 aşırı ifadesi PGE_2 üretimi İL-12'yi belirgin bir şekilde baskılamaktayken COX-2 inhibisyonu in vivo olarak İL-12 üretimini arttırmaktadır (39, 114).

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörüne Bağlı Anjiogeneze

Prostaglandin E_2 , EGFR'yi aktive etmekte ve fosforilasyonu arttırmaktadır (115) (Şekil 4). Endotel hücrelerinde EGFR aktivasyonu VEGF ve IL-8 üretimini arttırmaktadır (116-118). Bu aktiviteler selektif COX-2 veya EGFR inhibisyonuyla baskılanabilmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kliniğine başvurmuş ve Patoloji Anabilim Dalında 2005-2008 yılları arasındaki Difüz Büyük B Hücreli Lenfoma tanısı almış 57 olguya ait lenf nodu biyopsileri tarandı. 57 olgunun bilgileri Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne ait Avicenna programına dahil olan elektronik bilgi bankasından, klinik ve poliklinik dosya arşivlerinden tarandı ve 57 olgudan 49 tanesinin bilgilerine ulaşıldı. Hastaların 48 tanesi yeni tanı, 1 tanesi nüks olguydu. Hastaların cinsiyet, yaş, İPİ, evre, ektranodal tutulum, B semptomu, LDH, β -2 mikroglobulin değerleri geriye dönük tarandı. Evrelemede Ann Arbor evrelemesi kullanıldı (119) (Tablo 3). Tedavi yanıtı ve remisyon değerlendirilmesi anamnez, fizik muayene ve görüntüleme gibi klasik geleneksel ölçütlere göre yapıldı (119). İPİ skorunun belirlenmesinde Tablo 4'teki parametreler kullanıldı (120). Progresyona kadar geçen süre tanımı olarak "National Cancer Institute" internet sitesinde kanser terimleri başlığı altında belirtilmiş olan "hastalığın tedavisine başladıktan sonra hastalıktaki kötüleşme başlangıcına kadar geçen süre" tanımlaması alındı.

Bu çalışma TÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı 2008/187 protokol no'lu kararı ile yapılmıştır (Ek 1).

Tablo 3. Ann Arbor Evrelemesi (119)

EVRE	ÖLÇÜT
I	Bir lenf nodu tutulumu (I) veya bir ekstra lenfatik organ/bölge tutulumu (IE)
II	Diyaframın bir tarafında ≥ 2 'den fazla lenf nodu tutulumu veya diyaframın aynı tarafında ekstra lenfatik organ/bölge tutulumu ile beraber ≥ 1 lenf nodu tutulumu (IIE)
III	Diyaframın her iki tarafında lenf nodu tutulumu (III) veya ekstra lenfatik bölge tutulumu (IIIE), dalak (IIIS) veya her ikisi de (IIIS + E)
IV	Lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın ekstral lenfatik organ/dokunun difüz veya yaygın tutulumu.

Tablo 4. İnternasyonal Prognostik İndeks (120)

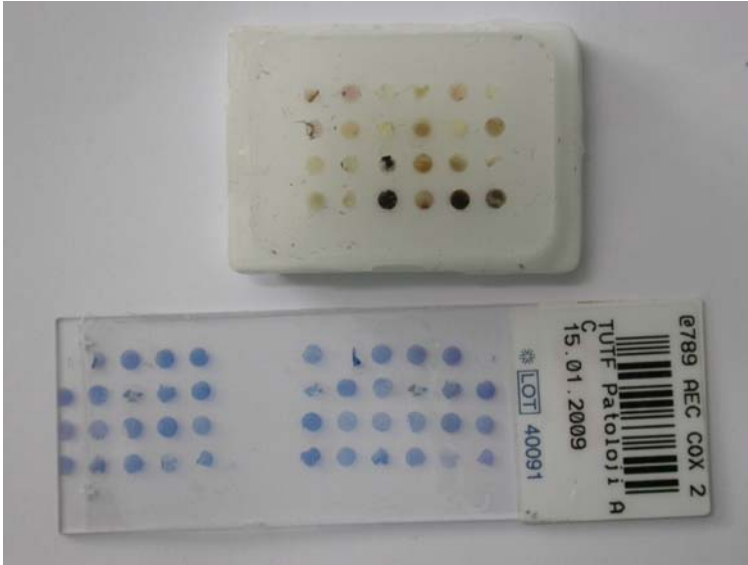
Yaş > 60
Serum laktik dehidrogenaz düzeyi normalin üzerinde
ECOG performans düzeyi ≥ 2
Ann Arbor evremesi III veya IV
Ekstra nodal tutulum alanı > 1

Her bir parametre mevcudiyetinde bir puan eklenmektedir. **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group

Çalışmaya alınan klinik bilgi ve dosyalarına ulaşılan ve düzenli takipleri olan 49 hastaya ait lenf nodu biyopsi örneklerin Trakya Üniv. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivindeki hematoxilen + eozin (H&E) kesitleri incelenerek her bir olgudan doku mikrodizin (“tissue microarray” (TMA)) çalışması için uygun 2 odak belirlendi. 1.5 mm’lik kor odakları baş ve son kısmı deri ve kas dokuları ile işaretlenerek 24 olguluk olan manuel TMA builder (Cat No:001, Lab Vision; Fremont, CA,USA) içine gömüldü (Şekil 5). Her bir TMA bloğundan 5 µm’lik kesitler poly-L-Lysin’li lamlara alındı (Şekil 6).



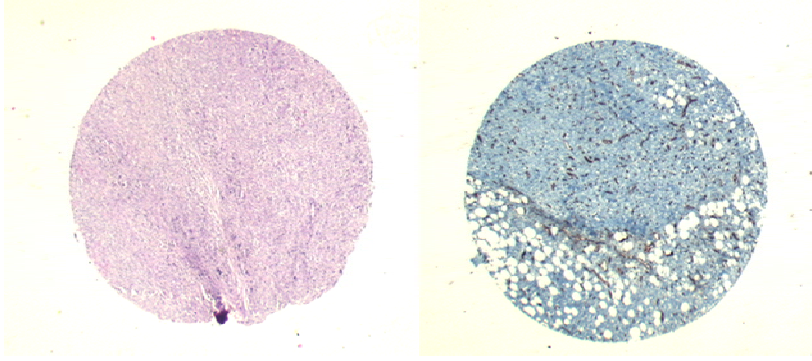
Şekil 5. Doku mikrodizin cihazının uzaktan görünümü



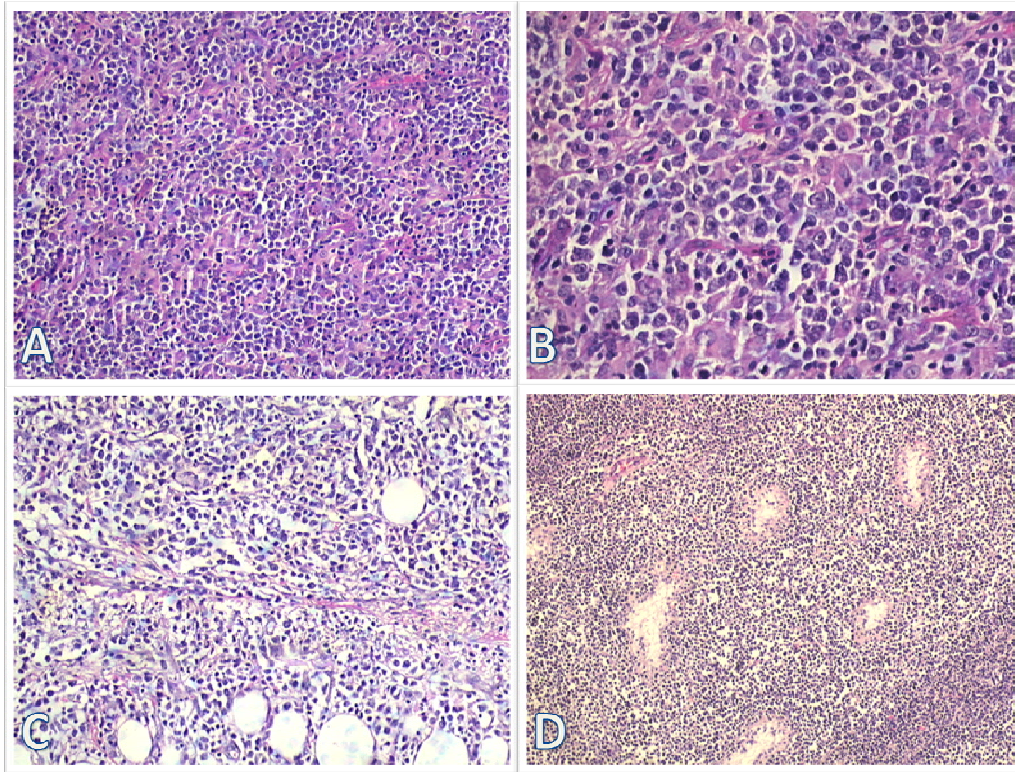
Şekil 6. Doku mikro dizin cihazı ile hazırlanan blok ve lamin görünümü

Deparafinizasyon için kesitler bir gece 56 C°'lık ısıda etüvde bekletildi. Daha sonra lamalar otomatik boyama cihazında (Ventana 320-202; Ventana Inc, Tucson, AZ, USA) boyama işleminden geçirildi. COX-2 (A synthetic peptide from C-terminus of rat COX-2, Rabbit IgG, Clone SP21, NeoMarkers, Fremont CA, USA. Cat. # RM-9121 - R7 30 dakika,) ve CD34 (QBEnd/10, Mouse Monoklonal Antibody, NeoMarkers, Fremont CA, USA. Cat.# MS-363-R7 30 dakika) antikorları uygulandı. Gliserinli jel ile kapatılan lamalar değerlendirmeye alındı. COX-2 için pozitif kontrol olarak böbrek tübülüs epiteli kesitleri ve intestinal tip adenokarsinom, CD34 için ise çevre damarsal yapılar kullanıldı. Hastaların tanı

anında yapılmış olan hematoksilin + eozin, CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, bcl6, Ki-67 boyanma örnekleri tekrar değerlendirildi (Şekil 7, Şekil 8). Boyama ve değerlendirme iki patolog ve bir hematolog eşliğinde mikroskopta ayrı ayrı yapıldı.



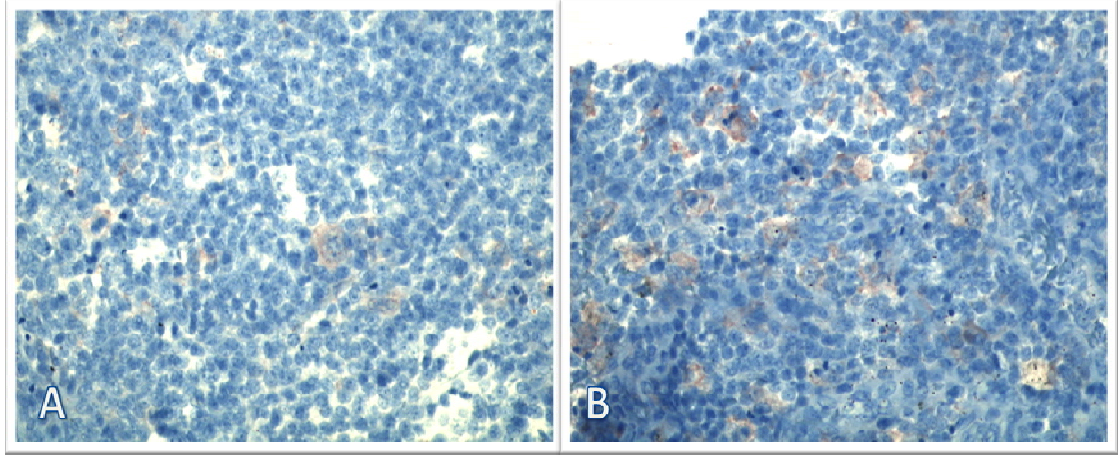
Şekil 7. Doku mikro dizin cihazı ile hazırlanan kesitlerin hematoksilin + eozin ve immunohistokimyasal boyanma işlemi sonrası yakından görünümü



Şekil 8. Difüz büyük B hücreli lenfoma tanısı almış 3 ayrı olgunun mikroskopik görünümü; A –B: Histiositlerden zengin bir zeminde reaktif lenfositlerle iç içe duran immunoblastik tipte lenfositlerden oluşmuş malign lenfoid infiltrasyon. C: Yağ dokusu infiltrasyonu gösteren Difüz Büyük B Hücreli Lenfoma infiltrasyonu. D: Testis dokusunda seminifer tubulusları destrükte eden atrofiye uğratan yoğun lenfoid infiltrasyon (A-D: x 100, x 200, x 100, x 50)

Siklooksijenaz-2 İfadesinin Değerlendirilmesi

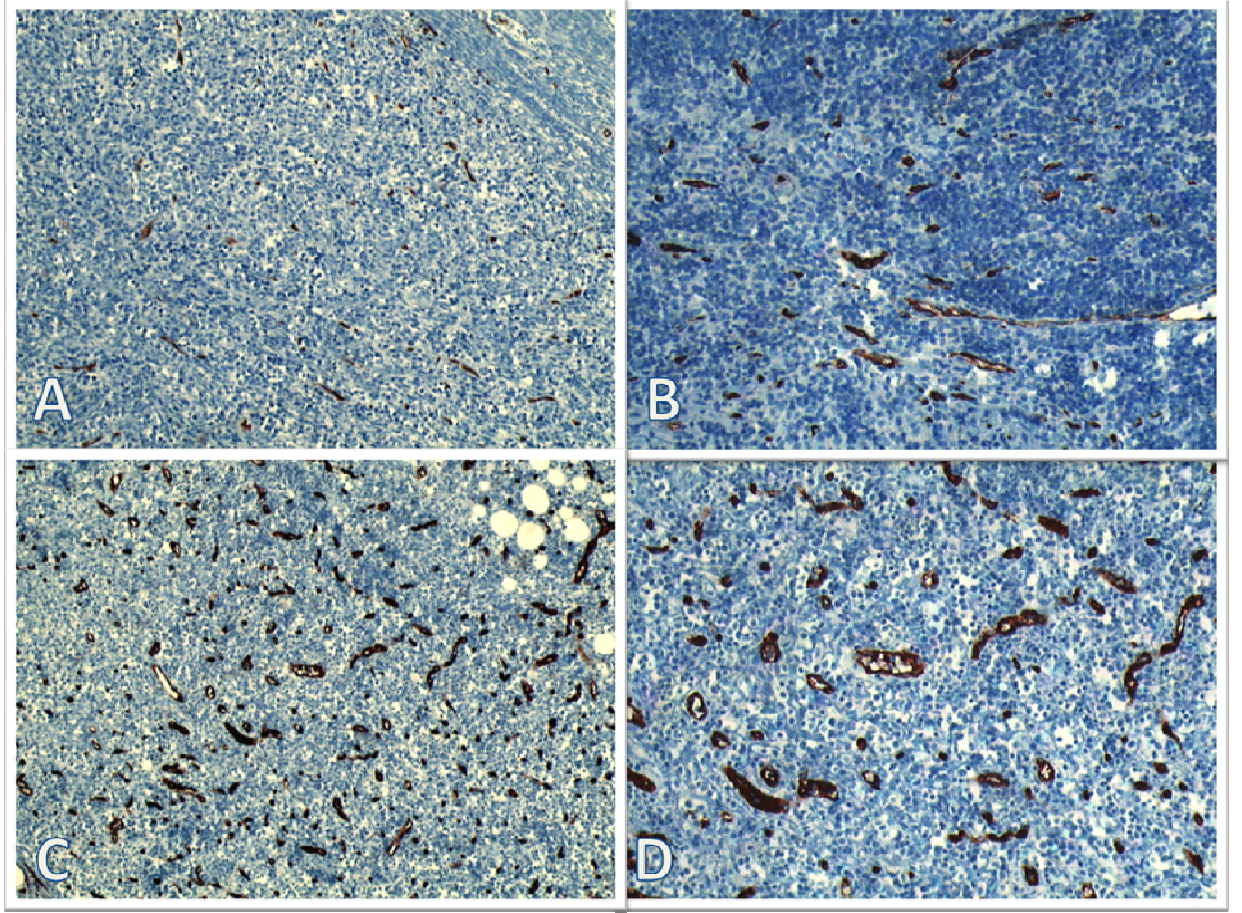
Sitoplazmik ve/veya membranöz COX-2 boyanma şiddeti; TMA kesitlerinde 0.57 mm^2 denk düşen alanlarda mikroskop eşliğinde büyük büyütme (x200) ile tarandı. Boyanma örneğine göre 0 (negatif), 1 (zayıf), 2 (orta) ve 3 (kuvvetli) olarak puanlandırıldı. Boyanma bulunmayan ve zayıf boyanan olgular COX-2 ekspresyonu negatif, orta ve kuvvetli boyanan olgular COX-2 ekspresyonu pozitif olarak kabul edildi (10,121) (Şekil 9).



Şekil 9. A ve B hastasına ait Siklooksijenaz-2 boyanma görüntüsü (İmmün histokimya x 100)

Mikrodamar Yoğunluğu

Mikrodamar yoğunluğu CD34 antikoruna ile immünohistokimyasal olarak boyanmış TMA kesitlerinde 0.57 mm^2 denk düşen alanlarda mikroskop eşliğinde büyük büyütme (x200) ile tarandı. Kesit alanına sığan yaklaşık 10 alan sayıldı. $\text{MDY} \geq 10$ olanlar artmış damar yoğunluğu olarak kabul edildi (77). Nekrotik alanlar ve tümör içerisinde düşük hücresellik gösteren alanlarda sayım yapılmadı (Şekil 10).



Şekil 10. Difüz Büyük B Hücreli Lenfomalı 2 olguda CD 34 antikoru ile değişik yoğunluklarda damar infiltrasyonu (A-C: x 50, x 100; B-D: x 50, x 100)

İstatistiksel Analizler

Çalışma kapsamında hastalardan elde edilen bilgiler bilgisayar ortamına aktarılarak gerekli hata kontrolleri ve düzeltmeler yapıldı. Ölçümle belirlenen değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları grafiksel olarak ve Sapiro-Wilk testi ile incelendi. Ölçüm değişkenlerinin hiçbirinin normal dağılıma uymadıkları görüldü. Tanımlayıcı istatistiklerin gösterilmesinde kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, ölçüm değişkenleri için ise ortanca ve çeyreklikler arası sapma (median (Interquartile Range – IQR)) değerleri kullanıldı. Ölçüm değişkenlerinin gruplara (COX-2, MDY sonuç vb) göre karşılaştırılması için Mann-Whitney testinden yararlanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri incelemek için marjinal tablolar oluşturuldu ve Ki-kare, Ki-kare Fisher Exact testleri kullanıldı. Mümkün olan durumlarda grupların birbirine göre risk artışlarını incelemek amacı ile Odds Ratio (OR) ve % 95 güven aralıkları hesaplandı. Genel, COX-2, MDY ve tam yanıt (CR) sonuçlarına göre sağ kalım sürelerini hesaplamak ve karşılaştırmak için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Sağ

kalım sürelerini karşılaştırmak için Log-Rank (Mantel-Cox) testi uygulandı. Sağ kalım sürelerinin gösteriminde hem ortalama sağ kalım süresi hem ortanca sağ kalım süresi % 95 güven aralıkları ile birlikte kullanıldı. Tüm istatistiksel analiz ve hesaplamalarda s0064 minitab release 13 programı (lisans numarası wcp: 1331.00197) kullanıldı. İstatistiksel kararlarda $p < 0.05$ seviyesi anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 49 hastadan 30'u (% 61) erkek, 19'u (% 39) kadındı. Hastalar 17-85 yaş arasında değişmekteydi ve ortalama yaş 59.5 ± 15.4 yıl olarak hesaplandı. Olguların % 2'si 20 yaşın altında, % 10.2'si 20-39 yaş arasında, % 36.7'si 40-59 yaş arasında, % 51'i ise 60 yaşın üzerindeydi. Hastalar yaşlarına göre ≤ 59 yaş (n=24, % 49.0) ve 60+ yaş (n=25; % 51.0) olarak iki yaş grubuna ayrıldı. Erkek hastaların ikisinde (% 6.7) İPİ skoru 0, beşinde (% 16.7) İPİ skoru 1 iken kadın hastaların üçünde (% 15.8) İPİ skoru 1, sekizinde (% 42.1) İPİ skoru 2 olarak saptandı (Tablo 5).

Tablo 5. Cinsiyet İPİ ilişkisi

Cinsiyet		İPİ Skoru					
		0	1	2	3	4	5
Erkek	n	2	5	8	12	3	0
	%	6.7	16.7	26.7	40.0	10.0	0.0
Kadın	n	0	3	8	6	1	1
	%	0.0	15.8	42.1	31.6	5.3	5.3

Erkek hastaların 16'sında (% 53.3) ektranodal tutulum varken kadın hastaların sekizinde (% 42.1) ektranodal tutulum vardı. Ektranodal tutulum oranları cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($X^2=0.587$; $p=0.444$).

Erkek hastaların sekizi evre 1, sekizi evre 2 iken kadın hastaların dokuzu evre 1, dördü evre 2 olarak saptandı (Tablo 6). Hastalık evresi Evre 1 ve 2 birinci grupta, 3 ve 4 ise ikinci

grupta olacak şekilde yeniden gruplandı. Buna göre hasta cinsiyetleri ile hastalığın 1-2. evre ya da 3-4. evrede olması arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($X^2= 1.096$; $p= 0.295$).

Tablo 6. Cinsiyet evre ilişkisi

Cinsiyet	Evre				Toplam
	1	2	3	4	
Erkek	8	8	5	9	30
Kadın	9	4	4	2	19
Toplam	17	12	9	11	49

Erkek hastaların 17'sinde (% 63.0) B semptomu saptanırken kadın hastaların 13'ünde (% 68.0) B semptomu vardı. B semptomunun varlığı ile hasta cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($X^2=0.355$; $p=0.551$). Hastaların 37'sine (% 75.5) intratekal tedavi uygulanmazken 12 (% 24.5) hastaya merkezi sinir sistemi profilaksisi veya tedavi amacıyla intratekal kemoterapi uygulandı. Dört (%8.2) hastada MSS tutulumu görülürken 45 (% 91.2) hastada merkezi sinir sistemi tutulumu saptanmadı. 36 (% 73.5) hastaya radyoterapi tedavisi uygulandı. Çalışmaya katılan hastaların üçü siklofosfamid, doxorubisin, vinkristin, prednisolon, 42'si ritüximab, siklofosfamid, doxorubisin, vinkristin, prednisolon, ikisi ritüximab siklofosfamid, vinkristin, prednisolon, biri ritüximab, ifosfamid, carboplatin, etoposid, bir tanesi de metotrexat tedavisi aldı (Tablo 7).

Tablo 7. Verilen kemoterapi tedavileri

Kemoterapi	Hasta sayısı	%
R-CHOP	42	85.7
CHOP	3	6.1
MTX	1	2
R-CVP	2	4,1
R-ICE	1	2
Toplam	49	100

R: Rituximab; **CHOP:**Siklofosfamid, Doxorubisin, Vinkristin, Prednisolon; **MTX:**Metotrexat; **CVP:** Siklofosfamid, Vinkristin, Prednisolon, **ICE:** Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid

Otuzüç (% 67.3) hasta tedavi ile remisyona girerken 16 (% 32.3) hastada remisyon elde edilemedi. Hastalık evresine göre CR incelendiğinde; 1-2. evredeki hastalarda CR oranı % 69.0 iken 3-4. evrelerde CR oranı % 65.0 olarak belirlendi. Hastalık evresi ile CR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($X^2=0.085$; $p=0.771$). Evre 1-2 olan hastalarla evre 3-4 olan hastaların CR oranları benzerdi. CHOP alan 3 hastanın 1'inde CR görülürken R-CHOP alan 42 hastanın 31'inde CR sağlandı (Tablo 8). Hastaların ikisinde ek morbidite nedeniyle R-CHOP yerine R-CVP tedavisi tercih edilirken bu hastalarda remisyon sağlanamadı. Nüks olan bir hastaya R-ICE tedavisi uygulanırken MSS lenfoması olan bir hastaya yüksek doz MTX uygulandı. Temin sorunlarından dolayı ritüximab kullanamayan ve Ritüximab içermeyen kemoterapi protokolü kullanan hasta sayısı üç olarak izlendi.

Tablo 8. Kemoterapiye göre sağlanan remisyon sayıları

CR	KT					Toplam
	CHOP	MTX	R-CHOP	R-CVP	R-ICE	
Yok	2	1	11	2	0	16
Var	1	0	31	0	1	33
Toplam	3	1	42	2	1	49

R: Rituximab; **CHOP:** Siklofosfamid, Doxorubisin, Vinkristin, Prednisolon; **MTX:** Metotrexat; **CVP:** Siklofosfamid, Vinkristin, Prednisolon, **ICE:** Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid

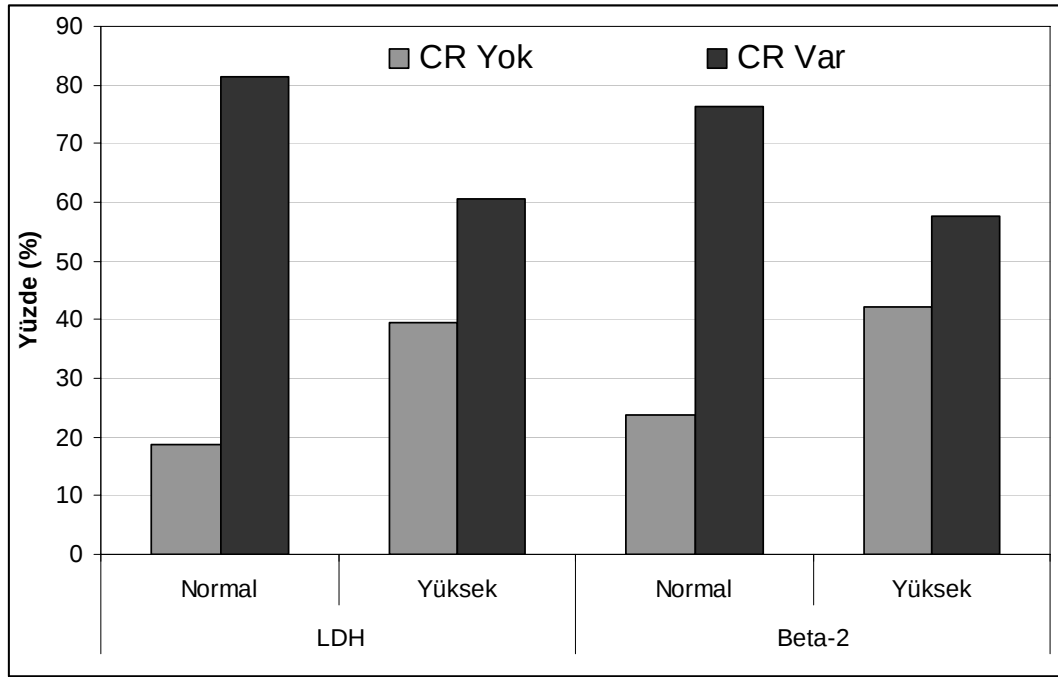
Tedavi edilen hastaların progresyon oluncaya kadar geçen süreleri 3-43 hafta arasında değişmekteydi. Progresyona kadar geçen süre ortancası 8.0 (IQR=23.0) hafta olarak bulundu. Genel yaşam süresi 1-54 hafta arasında değişirken yaşam süresi ortalaması 34.0 (% 95 güven aralığı: 27.0 – 41.0) hafta olarak hesaplandı. Yaş gruplarına göre yaşam süresi incelendiğinde; 59 yaş ve altı grupta yaşam süresi ortalaması 38.0 (% 95 güven aralığı: 29.8 – 46.2) hafta iken, 60 yaş üzeri grupta yaşam süresi ortancası ortalaması 27.2 (% 95 güven aralığı: 17.2 – 37.1) hafta olarak bulundu. Yaş gruplarına göre yaşam süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($X^2_{M-C} = 3.414$; $p = 0.065$). Erkek hastalarda ortalama yaşam süresi 35.9 (% 95 güven aralığı: 27.2 – 44.6) hafta iken kadın hastalarda ortalama yaşam süresi 25.6 (% 95 güven aralığı: 16.8 – 34.4) hafta olarak hesaplandı. Cinsiyetin hastaların yaşam süresi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($X^2_{M-C} = 0.583$; $p = 0.445$).

Çalışmaya alınan hastaların tanı anında bakılan LDH değerleri 21-2940 IU/l (N:50-250 IU/l) arasında saptandı. LDH ortanca değeri 353.0 IU/l (IQR=323.0) olarak hesaplandı.

Çalışmaya alınan hastaların tanı anında bakılan β -2 mikroglobulin düzeyleri 1269-8892 $\mu\text{g/dl}$ (N:600-3800 $\mu\text{g/dl}$) bulunurken, ortalanca β -2 mikroglobulin düzeyi 2763.0 $\mu\text{g/dl}$ (IQR=2572.0) olarak gözlemlendi. Progresyona giren hastalardan (n=9; % 18.4); LDH değerleri yüksek olan 3 hastada progresyona kadar geçen süre 3, 6, ve 18 hafta olarak saptanırken LDH değerleri normal olan 6 hastada progresyona kadar geçen süre 3, 6, 8, 24, 30 ve 43 hafta olarak saptandı. β -2 mikroglobulin değerleri yüksek olan 1 hastada progresyona kadar geçen süre 8 hafta olarak saptanırken, β -2 mikroglobulin değerleri normal olan 8 hastada progresyona kadar geçen süre sırası ile 3, 6, 18, 24, 30 ve 43 hafta olarak saptandı. LDH değeri normal olan 3 hastada komplet remisyon sağlanamazken, yüksek olan 13 hastada komplet remisyon sağlanamadı. β -2 mikroglobulin düzeyi normal olan 5 hastada komplet remisyon sağlanamazken yüksek olan hasta grubunda remisyona girmeyen hasta sayısı 11 olarak bulundu (Şekil 11).

LDH değerleri normal olan hastalarda OS ortalama yaşam süresi 34.4 (% 95 güven aralığı: 22.7 – 46.1) hafta olarak saptanırken LDH değerleri normalden yüksek saptanan hastalarda OS ortalama yaşam süresi 30.8 (% 95 güven aralığı: 22.9 – 38.8) hafta olarak saptandı. LDH'nin normal ya da yüksek olması ile OS arasında istatistiksel olarak önemli farklılık yoktur ($\chi^2_{M-C} = 0.499$; $p = 0.480$).

Beta-2 mikroglobulin düzeyi normal olan hastalarda OS ortalama yaşam süresi 35.5 (% 95 güven aralığı: 25.0 – 45.9) hafta olarak saptanırken Beta-2 mikroglobulin düzeyi yüksek saptanan hastalarda OS ortalama yaşam süresi 29.0 (% 95 güven aralığı: 20.0 – 38.1) hafta olarak bulundu. Beta-2'nin normal ya da yüksek olması ile OS arasında istatistiksel olarak önemli farklılık yoktur ($\chi^2_{M-C} = 0.537$; $p = 0.464$).



Şekil 11. Laktik dehidrogenaz ve β -2 mikroglobulin değerlerine göre tam yanıt oranları

Şekil 11 incelendiğinde; LDH düzeyi normal olan hastalara göre LDH düzeyi yüksek olan hastaların tam yanıt oranları daha düşük görünmesine karşın aradaki fark istatistiksel olarak önemli değildi ($X^2=2.088$; $p=0.148$). Benzer şekilde β -2 mikroglobulin düzeyi normal olan hastalara göre β -2 mikroglobulin düzeyi yüksek olan hastaların tam yanıt oranları da daha düşük görünmesine karşın aradaki fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($X^2=1.770$; $p=0.183$).

Kırkdokuz hastadan 9 hastaya (% 18.4) kurtarma tedavisi yapıldı. Kurtarma tedavisi olarak 3 ile 4 kür kemoterapi verildi. Kurtarma tedavisinde ifosfamid, carboplatin, etoposid protokolü uygulandı. Kurtarma tedavisi yapılan hastalardan 3 hastada uzun dönemli sağ kalım (sırası ile 39, 48, 54 hafta) sağlandı.

Tedavi sonucunda evre 1 olan hastalarda % 64, evre 2 olan hastalarda % 75, evre 3 olan hastalarda % 66, evre 4 olan hastalarda % 63 oranında CR sağlandı. İPİ skoruna göre CR oranlarına baktığımızda İPİ skoru 0 olan hastaların hepsi, 1 olanların % 75'i oranında CR sağlanırken İPİ skoru 5 olan hastada CR sağlanamadı (Tablo 10).

Tablo 10. İnternasyonal prognostik indeks ile tam yanıt ilişkisi

CR	İPI						Toplam
	0	1	2	3	4	5	
Yok	0	2	5	7	1	1	16
Var	2	6	11	11	3	0	33
Toplam	2	8	16	18	4	1	49

Doku mikro dizin lamalarında örneklerde Ki-67 ile boyanma oranı % 10 ile % 98 arasında değişmekteydi. Ortanca Ki-67 boyanma oranı % 75.0 (IQR=% 29.0) olarak hesaplandı. CD34 ile bakılan mikro damar yoğunluğu 2-87 arasında değişmekteydi. MDY ortalanca değeri 12.5 (IQR=12.1) olarak hesaplandı. COX-2 boyası ile yapılan incelemelerde 15 (% 30.6) vakanın COX-2 boya skorunun 0 olduğu yani hiç boyanmadığı, 26 (% 53.1) hastada 1 (+) boyandığı, 6 (% 12.2) hastada 2 (+), 2 (% 4.1) hastada 3 (+) boyandığı görüldü. Bu değerler ışığında COX-2 41 (% 83.7) hastada negatif, 8 (% 16.3) hastada pozitif olarak kabul edildi.

Siklooksijenaz-2'nin cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde; erkek hastaların 28'inde (% 93.3) COX-2 sonucu negatif iken kadın hastalarda bu oran % 68.4 (n=13) olarak hesaplandı. Erkek hastalarda COX-2 sonucu pozitif olanların oranı % 6.7 (n=2) iken kadın hastalarda pozitiflik oranı % 31.6 (n=6) olarak bulundu. Kadın hastalardaki pozitif COX-2 oranının fazlalığı istatistiksel olarak da anlamlıydı (p=0.030). Tüm diğer faktörlerin (yaş, hastalık evresi vb) sabit tutulduğu düşünüldüğünde kadın olmak erkek olmaya göre COX-2 pozitif sonuç verme OR değeri 6.46 kat daha fazla olarak hesaplandı (OR % 95 CI: 1.15 – 36.46).

Erkek hastalarda MDY ortalanca değeri 3.0 (IQR=7.0) olarak hesaplanırken, kadınlarda MDY ortalanca değeri 5.0 (IQR=20.0) olarak bulundu. Cinsiyet ile MDY değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek bir değişim yoktu (Z=0.287; p=0.774).

Yaş gruplarına göre MDY değerleri incelendiğinde; 59 yaş ve altında ortalanca MDY değeri 12.0 (IQR=14.6), 60 yaş ve üzerinde ise ortalanca MDY değeri 13.0 (IQR=9.6) olarak bulundu. Yaş grupları ile MDY değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (Z=0.460; p=0.645).

Siklooksijenaz-2'nin yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde; 59 yaş ve altı hastaların 21'inde (% 87.5) COX-2 sonucu negatif iken 60 yaş ve üstü hastalarda bu oran % 80.0 (n=20) olarak hesaplandı. 59 yaş ve altı hastalarda COX-2 sonucu pozitif olanların oranı

% 12.5 (n=3) iken 60 yaş ve üzeri hastalarda pozitiflik oranı % 20.0 (n=5) olarak bulundu (Tablo 11). Yaş gruplarına göre COX-2 ifadesinin pozitif ya da negatif çıkması istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.375).

Tablo 11. Yaş ile siklooksijenaz-2 ilişkisi

COX-2 ifadesi		YAŞ Grupları		Toplam
		≤ 59 Yaş	60+ Yaş	
Negatif	n	21	20	41
	%	87.5	80.0	83.7
Pozitif	n	3	5	8
	%	12.5	20.0	16.3
Toplam	n	24	25	49
	%	100.0	100.0	100.0

Siklooksijenaz-2 negatifliği en çok evre 1 olan hastalarda görülürken pozitiflik de en çok evre 1 olan hastalarda görüldü (Tablo 12).

Tablo 12. Evre ile siklooksijenaz-2 ilişkisi

COX-2 ifadesi		Evre				Toplam
		1	2	3	4	
Negatif	n	12	11	8	10	41
	%	29.3	26.8	19.5	24.4	100.0
Pozitif	n	5	1	1	1	8
	%	62.5	12.5	12.5	12.5	100.0
Toplam	n	17	12	9	11	49
	%	34.7	24.5	18.4	22.4	100.0

Hastalık evresinin 1-2, 3-4 olarak ve COX-2 ifadesinin negatif, pozitif olarak gruplandığı yapıda hastalık evresi ile COX-2 sonucu arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0.279).

Evreye göre MDY bulguları ortancası evre 1’de 13.4 (IQR=13.8), evre 2’de 11.5 (IQR=14.4), evre 3’te 13,1 (IQR=12.2) ve evre 4’te 12.0 (IQR=4.0) olarak saptandı. MDY değeri 10.00 ve üzerinde olanlar “artmış damarlanma” olarak kabul edildi. COX-2 sonuçlarına göre MDY sonuçları Tablo 13’de verilmiştir.

Tablo 13. Siklooksijenaz-2 ifadesine göre mikrodamar yoğunluğu sonuçları

COX-2	MDY		Toplam
	Damarlanma artışı yok	Damarlanma artışı var	
Negatif	n	16	25
	%	% 39.0	% 61.0
Pozitif	n	0	8
	%	% 0.0	% 100.0
Toplam	n	16	33
	%	% 32.7	% 67.3

Tablo 13 incelendiğinde; COX-2 ifadesi negatif olan hastalarda MDY sonucunda artmış damarlanma görülme oranı % 61.0 (n=25) iken, COX-2 ifadesi pozitif olanların tamamında (% 100.0, n=8) artmış damarlanma gözlemlendi. COX-2 ifadesinin pozitif olması damarlanmayı artırma yönünde istatistiksel olarak da anlamlıydı (p=0.031). Diğer tüm etkenlerin sabit tutulduğu varsayıldığında COX-2 ifadesi pozitif olanlarda artmış damarlanma görülme oranı COX-2 sonucu negatif olanlarda artmış damarlanma görülme oranına göre OR=1.64 kat (OR için % 95 CI: 1.28 – 2.09) daha fazlaydı. MDY ile İPİ arasındaki ilişkiye bakıldığında artmış damarlanma daha çok İPİ skoru 2 ve 3 olan hastalarda gözlemlendi fakat MDY ile İPİ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Z=0.469; p=0.639) (Tablo 14).

Tablo 14. Mikrodamar yoğunluğu ile internasyonel prognostik indeks arasındaki ilişki

İPİ skoru	MDY			
	Artmış Damarlanma Yok		Artmış Damarlanma Var	
	n	%	n	%
0	1	6.3	1	3.0
1	3	18.8	5	15.2
2	4	25.0	12	36.4
3	8	50.0	10	30.3
4	0	0.0	4	12.1
5	0	0.0	1	3.0
Toplam	16	100.0	33	100.0

İnternasyonel prognostik indeks skoruna göre COX-2 boyanma örneği incelendiğinde COX-2 pozitifliği İPİ skoru 1, 2, 3 ve 4 olan hastalarda saptandı (Tablo 15). COX-2 ifadesi pozitif veya negatif olmasına göre İPİ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Z=0.085; p=0.947).

Tablo 15. İnternasyonal prognostik indeks ile Siklooksijenaz-2 boyanma ilişkisi

İPi	COX-2			
	Negatif		Pozitif	
	n	%	n	%
0	2	4.9	0	0.0
1	6	14.6	2	25.0
2	14	34.1	2	25.0
3	15	36.6	3	37.5
4	3	7.3	1	12.5
5	1	2.4	0	0.0
Toplam	41	100.0	8	100.0

Siklooksijenaz-2 ifadesi negatif olanlarda ektranodal tutulum görülenlerin oranı % 48.8 (n=20) iken pozitif olanlarda bu oran % 50.0 (n=4) olarak hesaplandı (Tablo 16). COX-2 ifadesinin pozitif ya da negatif olması ile ektranodal tutulum gözlenmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p=0.625).

Tablo 16. Siklooksijenaz-2 ifadesi ve ektranodal tutulum

COX-2		Ekstra nodal tutulum		Toplam
		Yok	Var	
Negatif	n	21	20	41
	%	51.2	48.8	100.0
Pozitif	n	4	4	8
	%	50.0	50.0	100.0
Toplam	n	25	24	49
	%	51.0	49.0	100.0

Mikrodamar yoğunluğu değerlendirmesinde artmış damarlanma görülenlerde ektranodal tutulum gözlenenlerin oranı % 48.5 (n=16) iken ektranodal tutulum gözlenmeyenlerde bu oran % 51.5 (n=17) olarak hesaplandı (Tablo 17). MDY sonucunda artmış damarlanma gözlenip gözlenmemesi ile ektranodal tutulumun varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($X^2=0.010$; p=0.921).

Tablo 17. Mikrodamar yoğunluğu ile ektranodal tutulum arasındaki ilişki

MDY		Ekstra nodal tutulum		Toplam
		Yok	Var	
Damarlanma Artışı Yok	n	8	8	16
	%	50.0	50.0	100.0
Damarlanma Artışı Var	n	17	16	33
	%	51.5	48.5	100.0
Toplam	n	25	24	49
	%	51.0	49.0	100.0

Siklooksijenaz-2 ifadesi negatif olanlarda B semptomunu var olanların oranı % 68.3 (n=28) iken B semptomu gözlenmeyenlerde COX-2 pozitif oranı % 62.5 (n=5) olarak hesaplandı (Tablo 18). COX-2 ifadesinin pozitif ya da negatif olması ile B semptomunun varlığı ya da yokluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (p=0.107).

Tablo 18. Siklooksijenaz-2 sonuçlarına göre B semptomu varlığı

COX-2		B semptomu		Toplam
		Yok	Var	
Negatif	n	13	28	41
	%	31.7	68.3	100.0
Pozitif	n	5	3	8
	%	62.5	37.5	100.0
Toplam	n	18	31	49
	%	36.7	63.3	100.0

Mikrodamar yoğunluğu incelemesinde artmış damarlanma görülenlerde B semptomunu var olanların oranı % 60.6 (n=20) iken B semptomu gözlenmeyenlerin oranı % 39.4 (n=13) olarak bulundu (Tablo 19). MDY sonucunda artmış damarlanma gözlenip gözlenmemesi ile B semptomunun varlığı ya da yokluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($X^2=0.308$; p=0.579).

Tablo 19. Mikrodamar yoğunluğu ve B semptomu ilişkisi

MDY	B semptomu		Toplam
		Yok	Var
Artmış Damarlanma Yok	n	5	11
	%	31.3	68.8
Artmış Damarlanma Var	n	13	20
	%	39.4	60.6
Toplam	n	18	31
	%	36.7	63.3

Siklooksijenaz-2 ifadesi negatif olanlarda LDH değeri düşük olanların oranı % 29.3 (n=12) iken COX-2 pozitif olanlarda LDH değeri yüksek olanların oranı % 50.0 (n=4) olarak hesaplandı (Tablo 20). COX-2 ifadesinin pozitif ya da negatif olması ile LDH değerinin düşük ya da yüksek olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.228).

Tablo 20. Siklooksijenaz-2 sonuçlarına göre LDH değerleri

COX-2	LDH		Toplam
		Normal	Yüksek
Negatif	n	12	29
	%	29.3	70.7
Pozitif	n	4	4
	%	50.0	50.0
Toplam	n	16	33
	%	32.7	67.3

Mikrodamar yoğunluğu incelemesinde artmış damarlanma görülenlerde LDH değeri normal sınırlarda olanların oranı % 36.4 (n=12) iken LDH değeri yüksek olanların oranı % 63.6 (n=21) olarak bulundu (Tablo 21). MDY sonucunda artmış damarlanma gözlenip gözlenmemesi ile LDH değerinin düşük ya da yüksek olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($X^2=0.633$; p=0.426).

Tablo 21. Mikrodamar yoğunluğu ve laktik dehidrogenaz değerleri arasındaki ilişki

MDY		LDH		Toplam
		Normal	Yüksek	
Artmış Damarlanma Yok	n	4	12	16
	%	25.0	75.0	100.0
Artmış Damarlanma Var	n	12	21	33
	%	36.4	63.6	100.0
Toplam	n	16	33	49
	%	32.7	67.3	100.0

Siklooksijenaz-2 sonucu negatif olanlarda β -2 mikroglobulin değeri normal sınırlarda olanların oranı % 40.0 (n=16) iken COX-2 pozitif olanlarda LDH değeri yüksek olanların oranı % 60.0 (n=24) olarak hesaplandı (Tablo 22). COX-2 ifadesinin pozitif ya da negatif olması ile β -2 mikroglobulin değerinin düşük ya da yüksek olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p=0.129).

Tablo 22. Siklooksijenaz-2 sonuçlarına göre β -2 mikroglobulin değerleri

COX-2		Beta-2 mikroglobulin		Toplam
		Normal	Yüksek	
Negatif	n	16	24	40
	%	40.0	60.0	100.0
Pozitif	n	5	2	7
	%	71.4	28.6	100.0
Toplam	n	21	26	47
	%	44.7	55.3	100.0

Mikrodamar yoğunluğu incelemesinde artmış damarlanma görülenlerde β -2 mikroglobulin değeri normal olanların oranı % 53.3 (n=8) iken β -2 mikroglobulin değeri yüksek olanların oranı % 46.7 (n=7) olarak bulundu (Tablo 23). MDY sonucunda artmış damarlanma gözlenip gözlenmemesi ile β -2 mikroglobulin değerinin düşük ya da yüksek olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($X^2=0.667$; p=0.414).

Tablo 23. Mikrodamar yoğunluğu ve β -2 mikroglobulin değerleri arasındaki ilişki

MDY	Beta-2 mikroglobulin		Toplam
		Normal	Yüksek
Artmış Damarlanma Yok	n	8	7
	%	53.3	46.7
Artmış Damarlanma Var	n	13	19
	%	40.6	59.4
Toplam	n	21	26
	%	44.7	55.3

Siklooksijenaz-2 ifadesi negatif olanlarda CR'a girenlerin oranı % 65.9 (n=27) iken COX-2 pozitif olanlarda CR'a girenlerin oranı % 75.0 (n=6) olarak hesaplandı (Tablo 24). COX-2 ifadesinin pozitif ya da negatif olması ile tedaviyle CR sağlanıp sağlanamaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p=0.477).

Tablo 24. Siklooksijenaz-2 sonuçlarına göre CR dağılımı

COX-2	CR		Toplam
		Yok	Var
Negatif	n	14	27
	%	34,1	65,9
Pozitif	n	2	6
	%	25,0	75,0
Toplam	n	16	33
	%	32,7	67,3

Mikrodamar yoğunluğu incelemesinde artmış damarlanma görülenlerde CR'a girenlerin oranı % 63.6 (n=33) iken CR'a girmeyenlerin oranı % 36.4 (n=16) olarak bulundu (Tablo 25). MDY sonucunda artmış damarlanma gözlenip gözlenmemesi ile tedaviyle CR sağlanıp sağlanamaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($X^2=0.633$; p=0.426).

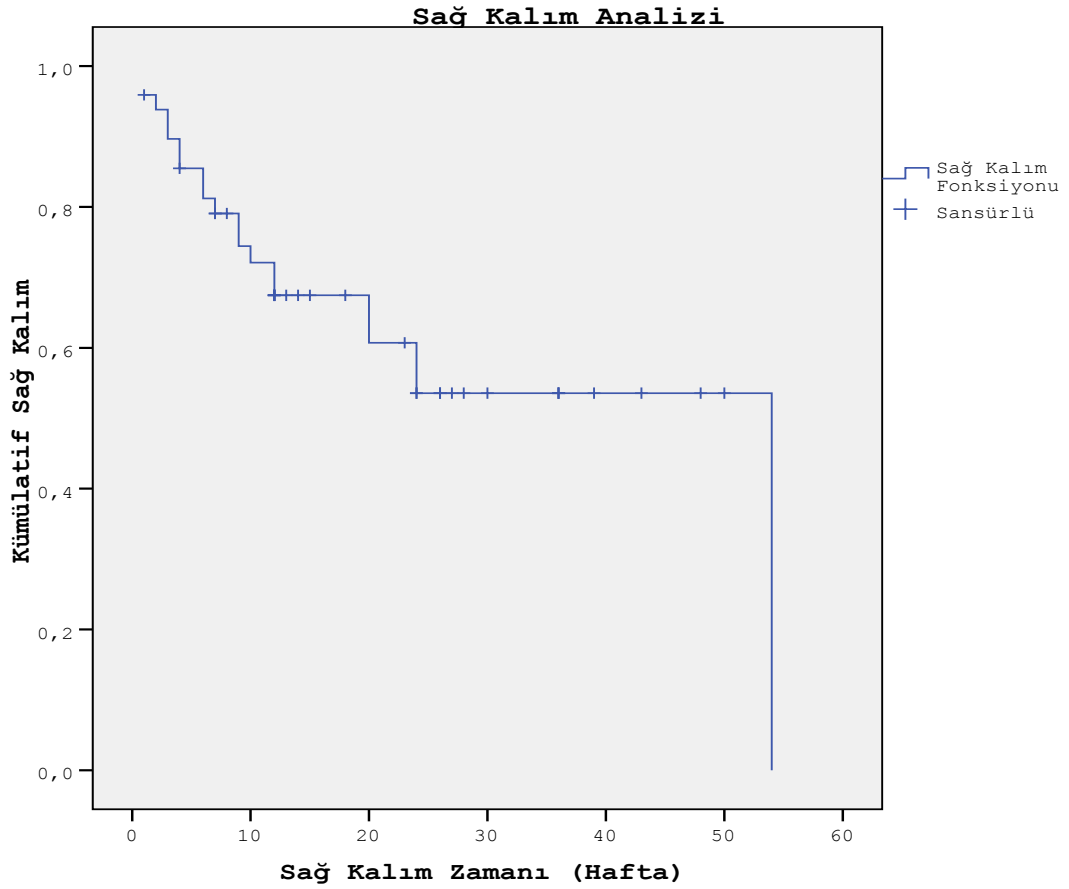
Tablo 25. Mikrodamar yoğunluğu ve tam yanıt ilişkisi

MDY		CR		Toplam
		Yok	Var	
Artmış Damarlanma Yok	n	4	12	16
	%	25.0	75.0	100.0
Artmış Damarlanma Var	n	12	21	33
	%	36.4	63.6	100.0
Toplam	n	16	33	49
	%	32.7	67.3	100.0

SAĞ KALIM ANALİZLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Genel Değerlendirme

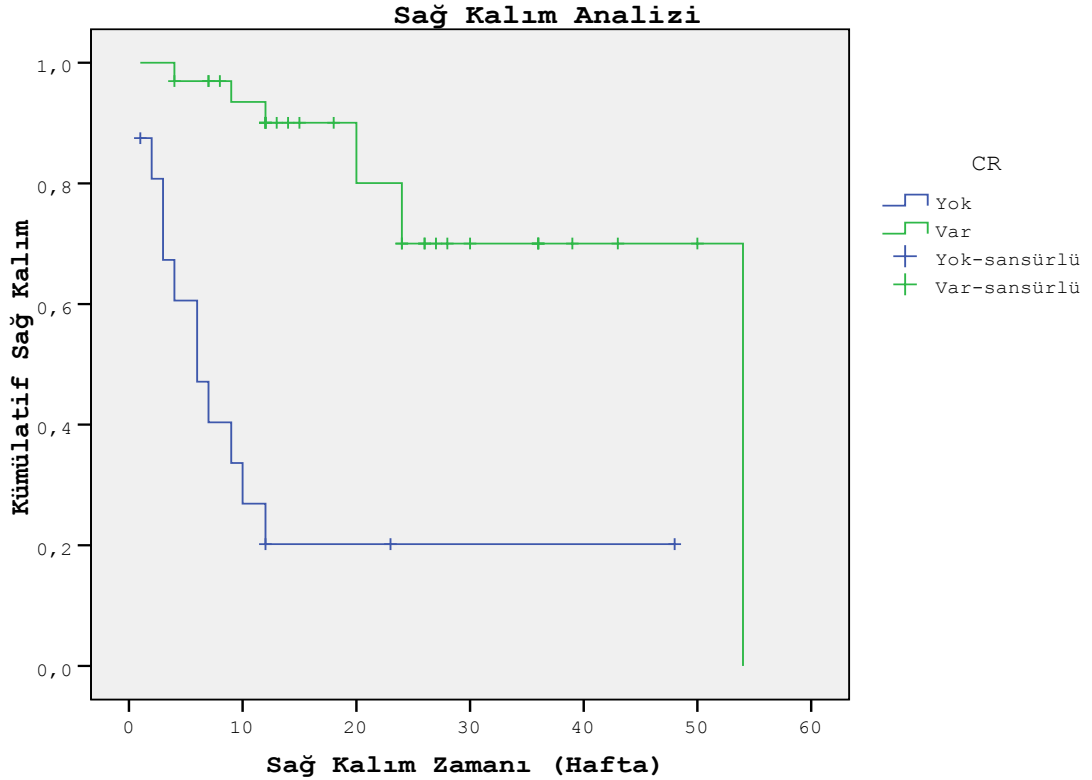
Hastalar genel olarak değerlendirildiğinde ortalama sağ kalım zamanı 34.0 (%95 güven aralıkları 27.0– 41.0) hafta olarak belirlendi. Medyan sağ kalım zamanı ise 54.00 hafta idi (Şekil 12).



Şekil 12. Hastaların geneline ilişkin Kaplan-Meier sağ kalım analizi

Tam Yanıt Sonuçlarına Göre

Hastalar tedaviyle CR sağlanıp sağlanamamasına göre değerlendirildiğinde; CR sağlanan hastalarda ortalama sağ kalım zamanı 43.1 (%95 güven aralıkları 35.7 – 41.0) hafta olarak belirlendi. CR sağlanamayan hastaların ortalama sağ kalım zamanı ise 14.0 (%95 güven aralıkları 5.2 – 22.8) hafta olarak belirlendi (Şekil 13). Hastaların tam yanıt alınıp alınamaması ile sağ kalım zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($X^2_{M-C} = 25.247$; $p < 0.001$). CR sağlanan hastaların yaşam süreleri CR sağlanamayan hastaların yaşam sürelerinden istatistiksel olarak anlamlı miktarda daha fazladır.

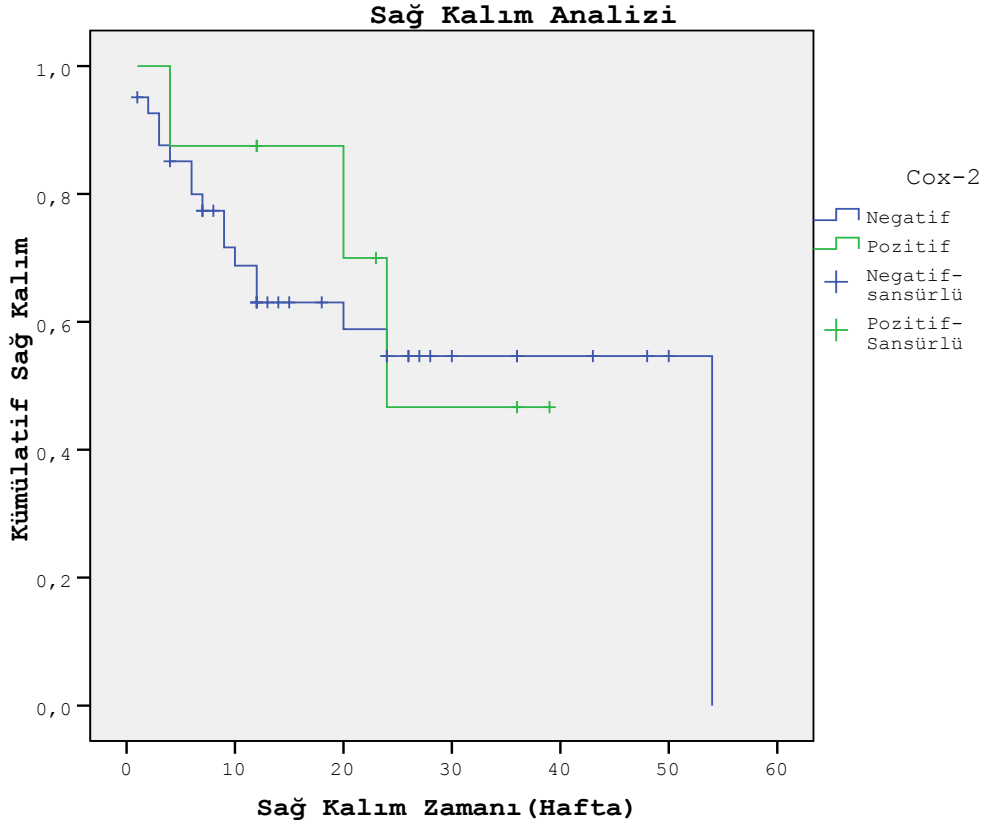


Şekil 13. Tam yanıt sonucuna göre Kaplan-Meier sağ kalım analizi

Siklooksijenaz-2 İfadesine Göre

Hastalar COX-2 ifadesinin pozitif ya da negatif olmasına göre değerlendirildiğinde; sonucu pozitif olan hastaların ortalama sağ kalım zamanı 27.8 (%95 güven aralıkları 18.4 – 37.2) hafta olarak belirlendi. COX-2 ifadesi negatif olan hastaların ortalama sağ kalım zamanı ise 33.7 (%95 güven aralıkları 25.9 – 41.5) hafta olarak belirlendi (Şekil 14). COX-2 ifadesi

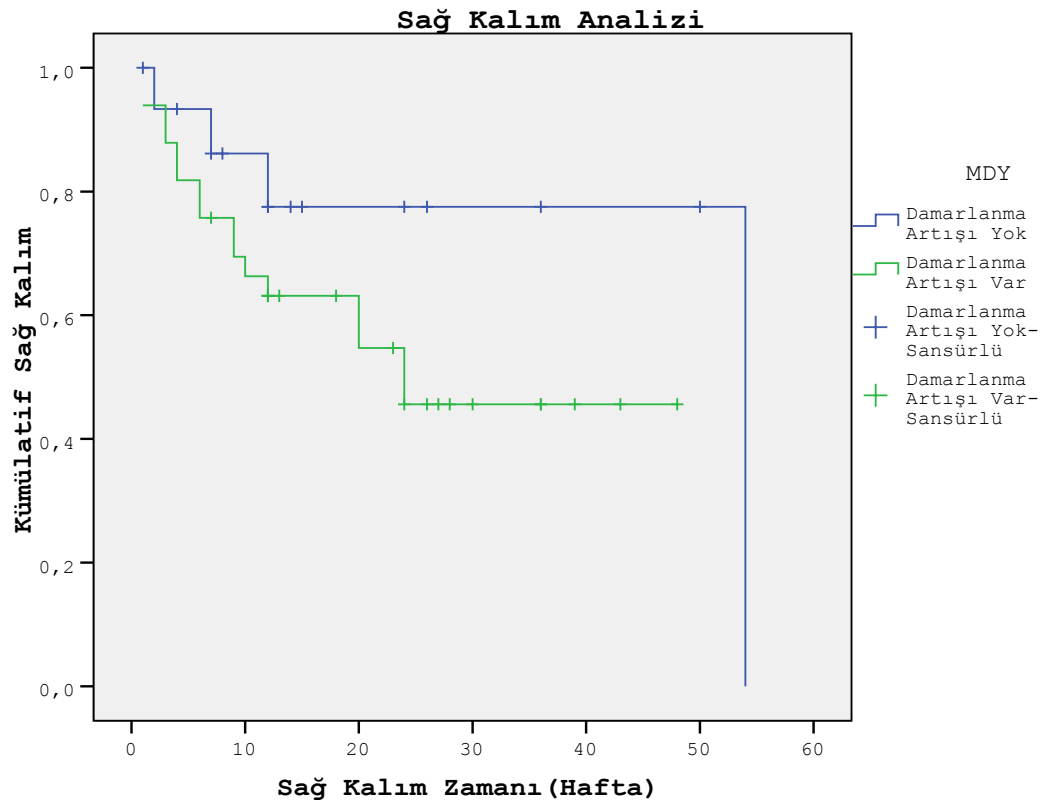
negatif ya da pozitif olması ile sağ kalım zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($X^2_{M-C} = 0.169$; $p = 0.681$).



Şekil 14. Siklooksijenaz-2 ifadesi göre Kaplan-Meier sağ kalım analizi

Mikrodamar Yoğunluğu Sonuçlarına Göre

Hastalar MDY sonucunda artmış damarlanmanın varlığına göre değerlendirildiğinde; artmış damarlanma görülen hastaların ortalama sağ kalım zamanı 27.9 (%95 güven aralıkları 20.9 – 34.9) hafta olarak belirlendi. MDY sonucunda artmış damarlanma gözlenmeyen hastaların ortalama sağ kalım zamanı ise 43.5 (%95 güven aralıkları 31.4 – 55.7) hafta olarak belirlendi (Şekil 15). MDY sonucunda artmış damarlanma gözlenmesi ile sağ kalım zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($X^2_{M-C} = 2.106$; $p = 0.147$).



Şekil 15. Mikrodamar yoğunluğu sonucuna göre Kaplan-Meier sağ kalım analizi

Tablo 26’da çalışmaya dahil edilen olguların demografik, klinik ve laboratuvar sonuçları sunulmaktadır.

Tablo 26. Çalışmaya alınan olguların demografik, klinik ve laboratuvar verileri

İsim	Protokol	Cinsiyet	Yaş	İPl	Ekstranodal tutulum	Evre	B semptomu	LDH	Beta-2 mikroglobulin	TTP	OS	CR	KT	Kür	Kurtarma tedavisi	Kurtarma tedvisi kür	Refrakter	Radyoterapi	Intraekal tedavi	MDY	Ki-67	COX-2	COX-2 grade
AA	218176	Erkek	54	2	Yok	4	Var	124	5305	.	6	Yok	rchop	4	Yok	0	Evet	Yok	Yok	20,0	10	5	1
AA	245725	Erkek	36	0	Yok	2	Yok	342	2832	.	30	Var	rchop	7	Yok	0	Hayır	Yok	Yok	28,7	85	2	1
AÖ	242158	Erkek	77	2	Yok	3	Yok	125	1269	6	20	Var	rchop	6	Yok	0	Hayır	Yok	Yok	22,0	30	8	1
AD	180127	Erkek	39	1	Var	1	Var	208	4689	8	24	Var	rchop	8	Var	7	Hayır	Yok	Var	87,0	85	4	1
AA	233002	Kadın	75	3	Yok	3	Var	210	2117	3	20	Var	rchop	8	Var	3	Evet	Yok	Yok	21,5	67	20	2
AT	286872	Kadın	67	2	Yok	2	Var	268	5469	.	8	Var	rchop	6	Yok	0	Hayır	Yok	Var	7,0	23	0	0
BE	280704	Kadın	61	1	Yok	1	Var	248	.	.	12	Var	rchop	6	Yok	0	Hayır	Yok	Yok	15,0	40	20	2
BE	257135	Erkek	56	1	Yok	2	Yok	197	2432	.	26	Var	rchop	6	Yok	0	Hayır	Yok	Yok	8,2	95	8	1
EU	346889	Erkek	51	3	Var	4	Var	537	3542	.	4	Var	rchop	6	Yok	0	Hayır	Yok	Var	9,0	65	0	0
ET	260971	Kadın	55	2	Yok	2	Yok	370	1793	.	36	Var	rchop	4	Yok	0	Hayır	Var	Yok	7,0	90	5	1
EK	186287	Erkek	77	3	Yok	3	Var	415	3751	.	3	Yok	chop	3	Yok	0	Evet	Yok	Yok	21,3	85	2	1
FG	313899	Kadın	63	1	Yok	1	Yok	197	8892	.	12	Yok	rchop	3	Yok	0	Evet	Var	Yok	17,3	75	25	2
FK	260674	Kadın	25	2	Var	2	Yok	336	2860	.	9	Var	rchop	6	Yok	0	Hayır	Yok	Yok	24,7	80	2	1
FK	277302	Kadın	57	3	Yok	3	Var	363	7200	.	1	Yok	rchop	1	Yok	0	Hayır	Yok	Yok	8,1	85	0	0
FY	253834	Erkek	65	3	Var	4	Var	519	5612	.	36	Var	rchop	8	Yok	0	Hayır	Yok	Yok	10,0	75	0	0
GÜ	298063	Kadın	67	2	Var	1	Var	486	2890	.	15	Var	rchop	6	Yok	0	Hayır	Var	Yok	9,1	87	0	0
GP	231318	Kadın	68	2	Var	1	Var	326	3986	.	9	Yok	rchop	6	Yok	0	Evet	Yok	Yok	12,5	76	6	1
HÇ	276097	Kadın	77	5	Yok	4	Var	2940	5870	.	1	Yok	rchop	1	Yok	0	Hayır	Yok	Yok	14,0	80	0	0
HE	198326	Kadın	72	2	Yok	3	Var	165	2021	43	43	Var	rchop	8	Yok	0	Hayır	Var	Yok	41,0	67	2	1
HY	19496	Erkek	85	2	Var	1	Var	258	1580	.	7	Yok	rcvp	3	Var	0	Evet	Var	Var	6,0	77	3	1
İY	319956	Erkek	73	1	Var	1	Yok	183	2450	.	12	Var	rchop	3	Yok	0	Hayır	Var	Yok	4,0	84	3	1
MÇ	21817	Erkek	51	2	Var	1	Yok	560	1480	.	12	Var	rchop	6	Yok	0	Hayır	Yok	Var	32,0	34	6	1
MD	195919	Erkek	58	3	Yok	3	Var	389	2597	.	.	Var	rchop	8	Yok	0	Hayır	Yok	Yok	3,0	22	4	1
MG	219493	Erkek	75	4	Yok	2	Var	279	2111	.	4	Var	rchop	2	Yok	0	Evet	Yok	Yok	17,0	80	25	2
MHY	299578	Erkek	59	2	Var	1	Yok	353	2331	.	24	Var	rchop	3	Yok	0	Hayır	Var	Var	23,0	87	4	1
ME	259221	Kadın	50	2	Var	1	Yok	486	2340	3	23	Yok	rchop	7	Var	4	Evet	Yok	Yok	14,8	73	34	3
ME	122823	Erkek	52	3	Var	4	Var	671	4862	.	50	Var	rchop	8	Yok	0	Hayır	Yok	Yok	8,8	55	3	1
MB	185203	Erkek	72	3	Var	1	Yok	190	2262	30	54	Var	rchop	7	Var	3	Evet	Var	Yok	5,4	68	3	1
MK	325535	Erkek	73	3	Yok	1	Var	614	.	.	12	Var	rchop	6	Yok	0	Hayır	Var	Yok	2,0	98	5	1
MT	346689	Kadın	74	3	Yok	2	Var	526	4890	.	6	Yok	rchop	5	Yok	0	Evet	Yok	Yok	12,0	90	9	1
MA	287048	Erkek	61	2	Yok	2	Yok	216	1975	.	18	Var	rchop	3	Yok	0	Hayır	Yok	Yok	17,9	83	10	1

Tablo 26.(devamı) Çalışmaya alınan olguların demografik, klinik ve laboratuvar verileri

İsim	Protokol	Cinsiyet	Yaş	İPl	Ekstranodal tutulum	Evre	B semptomu	LDH	Beta-2 mikroglobulin	TTP	OS	CR	KT	Kür	Kurtarma tedavisi	Kurtarma tedvisi kür	Refrakter	Radyoterapi	İntraekal tedavi	MDY	Ki-67	COX-2	COX-2 grade
MS	288174	Kadın	45	1	Yok	1	Var	370	2743	.	7	Var	rchop	6	Yok	0	Hayır	Yok	Yok	7,3	95	0	0
NK	238640	Erkek	66	3	Var	4	Var	607	2763	.	3	Yok	rchop	2	Yok	0	Hayır	Yok	Yok	13,0	60	0	0
NA	294558	Erkek	55	1	Yok	2	Yok	217	173	.	13	Var	rchop	4	Yok	0	Hayır	Var	Yok	11,0	54	0	0
NÇ	218050	Kadın	58	2	Var	1	Yok	371	2359	18	39	Var	rice	6	Var	6	Hayır	Yok	Yok	17,8	75	19	2
NG	36352	Erkek	45	0	Yok	2	Var	136	1544	.	14	Var	rchop	6	Yok	0	Hayır	Var	Yok	9,2	76	0	0
OH	336284	Erkek	17	3	Var	4	Var	976	2878	.	7	Var	rchop	6	Yok	0	Hayır	Yok	Yok	12,0	56	9	1
ÖK	274350	Kadın	50	3	Var	1	Var	529	1585	.	4	Yok	mtx	1	Yok	0	Evet	Yok	Var	43,0	72	7	1
RB	292680	Erkek	35	2	Var	2	Var	908	6128	.	10	Yok	rchop	7	Var	3	Hayır	Yok	Var	23,0	66	3	1
SS	165548	Erkek	57	1	Yok	4	Var	176	4140	.	48	Yok	chop	3	Var	6	Hayır	Yok	Yok	11,0	60	0	0
SÇ	138217	Erkek	68	2	Var	4	Yok	271	2460	6	28	Var	chop	6	Yok	0	Hayır	Var	Yok	23,0	45	0	0
SG	272073	Kadın	77	4	Yok	3	Var	190	4380	.	12	Var	rchop	4	Yok	0	Hayır	Yok	Yok	11,0	50	0	0
ŞA	277885	Erkek	22	4	Var	4	Var	1043	5690	.	26	Var	rchop	6	Yok	0	Hayır	Yok	Var	13,0	84	0	0
ŞA	17302	Erkek	61	3	Yok	3	Varx	551	4519	.	27	Var	rchop	8	Yok	0	Hayır	Yok	Yok	12,0	34	0	0
ŞY	226126	Kadın	59	3	Var	1	Var	390	2500	.	2	Yok	rchop	1	Yok	0	Hayır	Yok	Var	8,2	55	2	1
ŞK	33447	Erkek	80	3	Var	1	Yok	201	2246	24	24	Var	rchop	6	Yok	0	Hayır	Yok	Var	13,4	75	23	2
TY	149898	Erkek	80	4	Yok	3	Var	807	3086	.	1	Yok	rcvp	1	Yok	0	Hayır	Yok	Yok	13,1	70	8	1
YU	298467	Erkek	61	3	Var	2	Yok	428	1723	.	12	Yok	rchop	3	Var	2	Evet	Var	Var	5,5	88	1	1
Yİ	194784	Kadın	52	3	Var	4	Yok	269	6031	.	36	Var	rchop	6	Yok	0	Hayır	Yok	Yok	12,0	78	90	3

R: Rituximab; **CHOP:**Siklofosamid, Doxorubisin, Vinkristin, Prednisolon; **MTX:**Metotrexat; **CVP:** Siklofosamid, Vinkristin, Prednisolon, **ICE:** Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; **İPl:**İnternasyonel Prognostik İndeks; **LDH:**Laktik Dehidrogenaz; **TTP:** Progresyona kadar geçen süre; **OS:** Ortalama sağ kalım; **CR:**Tam yanıt; **KT:**Kemoterapi; **MDY:** Mikrodamar yoğunluğu, **COX-2:** Siklooksijenaz-2

TARTIŞMA

Bu çalışmada geriye dönük olarak TÜTF Hematoloji Bilim Dalı Kliniğine başvurmuş ve Patoloji Anabilim Dalında 2005-2008 yılları arasındaki Difüz Büyük B Hücreli Lenfoma tanısı almış hastalardan verilerine ulaşılabilenler alındığı için çalışma 49 hasta ile yapılmıştır. Hastaların evrelemesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde fizik muayene ve bilgisayarlı tomografi görüntüleme yöntemleri kullanılırken bilgisayarlı tomografi ve pozitron emisyon tomografisi (PET-BT^{18-FDG}) kullanılamamıştır. Bu yöntemle lenfoma tedavisi ve takibinde yeni görüş açıları oluşurken bu çalışmadaki değerlendirmeler klasik veri ve bilgiler ışığında değerlendirilmiştir (119). Patoloji örnekleri TMA sayesinde 22 olgu birlikte tek bir lamda kontrolleri ile birlikte homojen olarak hepsi aynı anda boyanmıştır. Bu yöntemle 22 olguda bir örnek için harcanan malzeme sarf edilmiştir. Örnekleri aynı lam üzerinde aynı standartta boyama imkanı bulunmuştur. Böylece örnekler arasında standardizasyon ve büyük bir maliyet azalması sağlanabilmektedir. Yöntemin dezavantajı, incelenen örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ve lenfoma gibi tanısında bütün bir lenf nodunun incelenmesinin gerekmesi bu nedenle de TMA'nın lenfomanın tanısı amacıyla kullanılmasının oldukça kısıtlı olmasıdır.

Çalışmanın geriye dönük olması ve verileri elde edilebilen hastaların çalışmaya alınması nedeniyle kadın/erkek, yaş ve evre gibi değişkenlerin eşit dağılımı sağlanamamıştır. Bu nedenle istatistiksel olarak yapılan çalışmalarda yaş ($Z=0.912$; $p=0.362$) ve evre ile sağ kalım ve tedavi başarısı arasında anlamlı ilişkiler saptanamadı. Literatüre bakıldığında evre I HDL için 5 yıllık sağ kalım % 79 iken evre IV'te % 40 olarak belirtilmektedir. Fakat bizim çalışmamızda en uzun izlem süresi 54 hafta olduğundan bu ilişkiyi gösterecek istatistiksel çalışma yapılamadı. Daha önceki çalışmalarda normal sınırlardaki LDH değerinde 5 yıllık sağ

kalım % 67 saptanırken normalden yüksek LDH değerlerine sahip hastalarda % 44 saptandığı görüldü ($p<0.001$). Lenfositler üzerinde bir amino asit komponenti olan ve inflamasyon ve lenfosit döngüsünün arttığı durumlarda artan β -2 mikroglobulinin de LDH gibi hastalarda normal sınırlarda ve normalden yüksek olan değerlerinde 5 yıllık sağ kalım sırasıyla % 65 ile % 39 bulunurken aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmektedir ($p<0.001$). LDH ve β -2 mikroglobulin değerlerinde tedaviyle CR elde edilmesi arasında belirgin farklılıklar izlenmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı (LDH için $Z=0.912$; $p=0.362$, β -2 mikroglobulin için $Z=1.468$; $p=0.142$). Bunun nedeninin de izlem süresinin ve hasta sayısının yeterli örneklem büyüklüğüne ulaşmamış olduğu düşünüldü. COX-2 ifadesinin cinsiyete göre dağılımında kadınlar lehine anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır ($p=0.030$). Bu farkın nedeni östrojenlerin COX-2 ifadesi üzerine arttırıcı etkileri olarak yorumlandı (122-123). Bu bulgunun literatürdeki karşılığının oldukça kısıtlı olduğu görüldü. Mekanizmanın fizyopatolojisi teorik olarak açıklanabilmesine karşın HDL’lerde bu bulgu ve ilişki ilk kez bu çalışmada gösterildi.

Gece terlemesi, yüksek ateş ve son 6 ayda vücut ağırlığının % 10’undan fazla kilo kaybı yakınmalarda oluşan B semptomları ile MDY arasında ilişki görülmemiştir ($X^2=0.308$; $p=0.579$). Tümör yükü ve sitokin cevabı sonucu oluşan B semptomu ile COX-2 ifadesi arasında direk bir ilişki saptanamamıştır. DBBHL’da önemli prognostik faktörlerden olan İPİ skoru ile CR, COX-2 ifadesi, MDY arasındaki ilişki için karşılaştırılacak grup sayısının olgu sayısına göre fazla olması nedeniyle istatistiksel hesaplamalara uyum sağlanamadı ve hesaplama yapıp sonuç verilemedi. Fakat İPİ skoru 3 olan hastalarda MDY’de bir artış görülmüştür.

Siklooksijenaz-2 ile MDY arasında direk bir ilişki görüldü. COX-2 pozitif olan hastalarda MDY artmış olması olasılığı 1.64 kat daha fazla olduğu hesaplanmıştır. Bu ilişki anjiogenezin mekanizmasına ve literatüre uygun olarak beklenen bir bulgudur. COX-2 ifadesi ile β -2 mikroglobulin arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki görülmedi. Bu bulgu literatürle uyumluydu (77). Buna karşın COX-2 ifadesi daha çok β -2 mikroglobulin normal sınırlarda olan hastalarda pozitif. Literatürde LDH ve β -2 mikroglobulinin; COX-2 ifadesi ve MDY’nin ayrı ayrı prognoz üzerine etkileri gösterilmişken bu ikili gruplar arasında ilişki görülmemesi açıklanamamaktadır. Bulguların istatistiksel yöntemlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. B semptomu ile COX-2 ifadesinin ilişkisizliği, β -2 mikroglobulin düzeyinin COX-2 ifadesinin pozitif olan hastalarda daha çok normal sınırlarda olması dokuda COX-2 ifadesi ile sistemik inflamasyon arasında direk bir ilişki olmadığını düşündürmüştür.

Tedavi ile CR sağlanan hastalarda ortalama sağ kalım beklendiği üzere tedavi ile CR elde edilemeyen hastalara göre anlamlı olarak daha uzundu ($X^2_{M-C} = 25.247$; $p < 0.001$). Bu, birinci dize tedavi başarısının sağ kalım üzerine etkili bir prognostik faktör olduğunu gösterdi. Fakat COX-2 ifadesi ve MDY'nin ortalama sağ kalıma etkisi saptanmadı. Bu veriler literatürdeki verilerden farklıydı. Literatürde yapılmış olan az sayıda çalışmaların bazılarında COX-2 ifadesinin HDL'da arttığı ve bunun ortalama sağ kalım, tedavi ile CR sağlanması, evre ile direkt ilişkili olduğu belirtilmesine karşın bu çalışmada COX-2 ifadesinin DBBHL'da artmadığı ve ortalama sağ kalım, CR ve evre ile ilişkisinin olmadığı gösterildi (10). Bunun nedeni olarak lenfomalarda COX-2 ifadesi üzerine yapılan çalışmaların tek bir lenfoma alt tipi üzerinde yapılmamasına bağlandı. DBBHL'lar üzerine özel bir çalışma yapılmamıştı ve lenfomalar üzerine yapılmış olan çalışmalar da çok azdı. Literatürün bu konuda gerek bulgu gerek metodoloji üzerinde bir fikir birliğine varamamış olması nedeniyle bu bulgular elde edilen verileri de tartışmalı ve doğruların aranması gereken bir konu haline getirmektedir.

Anjiyogenez yeni bir yaşamın oluşmasında embriyogenezde, organogenezde, endometriyumda, implantasyonda, plasenta oluşumunda, yara iyileşmesinde, kardiyak yeniden damarlanmada hayati öneme sahiptir. Anjiyogenez canlıların oluşmaları ve yaşamaları için gerekli bir süreçtir. Canlı yaşamının milyonlarca yıldır devam etmesinde ana etkenlerde biri olmuştur. Bu süreç çoğu kez canlıların lehine olsa da endometriyozis, diyabetik retinopati, romatoid artirit, psoriasis ve kanserde olduğu gibi bazen istenmeyen sonuçlar doğurabilir. Kontrolsüz artmış damarlanma canlılarda zararlı olayların gelişmesine neden olabilmektedir. Kanser dokularının beslenmesinde, büyümesinde ve metastazında artmış anjiyogenezin rolü vardır. Anjiyogenez tek bir yoldan oluşmamakta bu süreci etkileyen bir çok değişken bulunmaktadır. VEGFR, COX-2, östrojenler vb bir çok etkiye açık değişken anjiyogenezin oluşumunda ve kontrolünde rol almaktadır. Bu nedenle anjiyogenezin tedavideki hedeflenmesinde zorluklar olmakta ve çoklu basamaktan oluşan bu süreci etkileyecek en etkin basamakların tespiti ve kliniğe yansması halen çalışma altında bulunmaktadır. Tümör ve kanserde anjiyogenez hastalığın saldırganlığı ve inatçılığını belirleyen önemli etkenlerden biri olmaktadır. Hastalığın yayılması, büyümesinde olmazsa olmaz etkenlerdendir. Meme, akciğer, kolon, multiple myelom, böbrek vb. kanserlerde tümör dokularında damarlanma derecesinin hastalık seyri üzerine etkileri gösterilmiştir (11,31,58,86,88). Patoloji örneklerinde değişik işaretleyici antikorlarla (CD34, CD31, Faktör VIII) yapılan damarlanma tetkikleri arasında bir standardizasyon sağlanmaması nedeniyle incelemeler arasında direk bir fikir birliği tam olarak oluşmamıştır. Boyanan örneklerdeki boyanan damarların sayılması da bir

standarda bağlanamadığı için inceleme yapan araştırmacılar arasında da farklılıklar doğabilmektedir. Bu yüzden damarlanma ile ilişkili çalışmalar arasında değişik sonuçlar elde edilmektedir. Biz çalışmamızda en çok kullanılan işaretleyicilerden olan CD34'ü kullandık. İncelemeyi eş zamanlı olarak 2 patolog ve bir hematoloji uzmanlık öğrencisi tarafından yaparak bir standart yakalamaya çalıştık. Değerlendirmemizi nispeten az kullanılan ve yeni bir yöntem olan TMA örneklerinde yaptık. TMA ile çalışmada literatürde az bulunan ve bu hasta grubunda yaygınlık kazanmayan bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (124-127). Verilerdeki farklılıklar üzerine çalışmanın TMA ile yapılmasının etkisi bilinmemektedir. Bu bilinmezi açıklığa kavuşturmak için bu yöntemle daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tümör dokusunda damarlanma konusunda en çok çalışma ve ilişkinin en iyi gösterildiği kanserler kolorektal kanser, meme kanseri, akciğer kanseridir. Bu malignitelere damarlanma artışının sağ kalım ve tedavi başarısı ile ilişkileri gösterilmiştir. Bu nedenle bu malignitelerin tedavilerinde anjiogenezi etkileyecek tedaviler kullanılmaktadır. Böylece damarlanma karşıtı tedavilerde vasküler endotelial büyüme faktörüne karşı geliştirilen bir antikor olan bevacizumab ve epidermal büyüme faktörü reseptörüne karşı antikor olan cetuximab giderek artan sıklıkta ve değişik endikasyonlarda kullanılmaya başlanmış ve kanser tedavilerinde yeni endikasyonlar için de çalışmaları devam etmektedir (128-130).

Lenfomalarda da anjiogenez üzerine çalışmalar diğer soliter maligniteler üzerine yapılan çalışmalara göre daha az sayıdadır. HDL'de mikrodamar yoğunluğu genel olarak artmış olarak belirtilmesine karşın sonuçlar arasında bir görüş birliği ve homojenizasyon bulunmamaktadır. Yapılmış olan göreceli az sayıda çalışmada agresif lenfomalarda MDY ile sağ kalım ve tedavi başarısı arasında olumsuz yönde bir ilişki saptanırken foliküler lenfomada MDY artışı iyi prognozla ilişkisi saptanmıştır (56). Bu bulgunun bir açıklaması yapılamamaktadır fakat foliküler lenfomada lenf nodunda reaktif bölgelerle malign hücre tutulumu olan bölgeler arasında MDY açısından incelendiğinde malign tutulum olan bölgede MDY artmış olarak gözlenmiştir. Bu bulgu, alınan sonuç açısından kendi içinde bir ikilem oluşturmaktadır. Bu tarz ikilemler lenfoma MDY çalışmalarını incelediğimizde karşımıza çıkmaktadır. MDY açısından beyin lenfomalarında MDY artışı saptanmış ve MDY derecesi ile kötü prognoz arasında ilişki arasındaki çalışmalar arasında bir fikir birliği sağlanabilmiştir (131).

Daha önce yapılan çalışmalarda DBBHL MDY ortalama 14.1 bulunurken bu çalışmada ortanca MDY 13 olarak saptandı ve bu bulgu literatür ile uyumluydu. Fakat MDY ile prognoz arasında bu çalışmada direk bir ilişki saptanamadı. Daha önceki çalışmalarda

MDY'nin 10'un üzerinde artmış MDY kabul edilmesi göreceli bir belirteçtir. Bunun nedeni lenf nodunun benign hiperplazisinde ortalama MDY 4.1, düşük dereceli HDL'da ortalama MDY 7.8 ve yüksek dereceli HDL'da 14.1 ve karma örnekleme genel olarak ortalama MDY'nin 10 saptanması üzerine belirlenmiş bir rakamdır. Fakat MDY normalini saptamak için daha büyük örneklem gruplarına ihtiyaç vardır.

Siklooksijenaz enzimi de yaşamın idamesinde önemli bir rol almaktadır. Üreme sisteminden, pıhtılaşma ve dolaşım sistemine kadar birçok alanda canlılarda kritik roller oynamaktadır. Damarlanmada da etkisi çalışmalarla gösterilmiş ve bazı tümör dokularında varlığı kanıtlanmıştır. Ailevi polipozis kolinin engellenmesinde COX-2 inhibitörleri (Aspirin®), kesin bir endikasyona sahiptir. Kolon tümörlerinde, meme, akciğer ve böbrek kaynaklı malignitelerde COX-2'nin doku düzeyinde varlığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda NSAİİ tedavisi ile bu malignitelerde tedaviye olumlu katkı gösterilmiş ve yeni tedavi yöntemleri konusunda yol gösterici olmuştur. Bu amaçla COX-2 inhibitörleri, COX-2 ürünü olan PGE₂ reseptör antagonistleri üzerinde çalışmalar devam ederken bu konuda tedavi alanları da araştırma konusu olmaktadır. HDL'lerde yapılan tümör dokusu düzeyinde COX-2 ifadesi ve NSAİİ tedavileri değişik sonuçlar vermektedir. Hayvan modellerinde HDL'de yüksek doz NSAİİ ile umut verici sonuçlar alınırken insanlar üzerinde kanıtlanmış bir veri bulunmamaktadır. COX-2 ifadesi soliter tümörlerde açık şekilde gösterilirken HDL'de tümör dokusunda COX-2 ifadesi üzerine yeterli çalışma ve görüş birliği bulunmamaktadır. HDL'de COX-2 ve anjiogenez üzerine patogeneze gösterilecek mekanizmalar bu hastalıkta yeni tedavi yöntemleri ve alanları oluşturması beklenmektedir.

Difüz Büyük B Hücreli Lenfomada COX-2 ifadesi ve MDY, üzerinde az çalışılmış ve literatürde değişik bilgilerin bulunabildiği günümüzde tartışmalı bir konudur. Bu çalışmanın TMA ile yapılması klinik ve laboratuvar çalışmaya yeni bir açılım getirmektedir. Bu açılım pratiklik, düşük maliyet ve standardizasyon olarak özetlenebilir. Bu çalışmadaki bulguların daha önce yapılmış az sayıdaki çalışmalarla tam olarak uyuşmaması bundan önceki çalışmaları da tartışmaya açık hale getirmektedir. Bu nedenle tartışmalı olan bu konu üzerinde belli bir görüş birliği oluşması ve standardizasyon için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Bu çalışma DBBHL tanısı almış olan hastaların patoloji örneklerinde COX-2 ve CD34 saptanarak yapıldı. Malignitelerin tedavilerinde giderek ön plana çıkmakta olan anti anjiogeneik ilaçların ve COX-2 inhibitörlerinin DBBHL patogenezinde etkili olup olmadığını saptanması hedeflendi. Bu çalışmadaki amaç diğer birçok soliter malignetede ifadesi gösterilmiş olan ve prognoz üzerine etkisi olan COX-2 ve damarlanmanın DBBHL hastalarında var olup olmadığı ve bunun kliniğe yansımalarını saptamaktır.

1. Altmış yaş altı hasta grubunda yaşam süresi 60 yaş üstü gruba göre daha uzundu.
2. Laktik dehidrogenaz ve β -2 mikroglobulin değerleri ile tedavi cevabı ve ortalama yaşam süresi arasında ilişki saptanamadı fakat LDH ve β -2 mikrogloblin değerleri yüksek olan hasta grubunda tedaviye yanıtız hasta sayısı daha fazla görüldü.
3. Ortanca MDY değeri 12 (IQR:14.6) olarak bulundu.
4. Yaş ile MDY değerleri ve COX-2 ifadesi arasında ilişki saptanmadı (sırasıyla $Z=0.460$; $p=0.645$ ve $p=0.375$).
5. Difüz Büyük B Hücreli Lenfomalarda COX-2 ifadesinde artış olmadığı saptandı.
6. Difüz Büyük B Hücreli Lenfomalarda MDY'nin artmadığı gösterildi.
7. Mikrodamar yoğunluğu ve COX-2 ifadesi arasında pozitif yönde bir ilişki vardı.
8. Kadınlarda COX-2 ifadesine daha fazla rastlanıldı.
9. Siklooksijenaz-2 ifadesi ve MDY ile B semptomları ve biyokimyasal bulgular arasında ilişki yoktu.
10. Siklooksijenaz-2 ifadesi ve MDY ile sistemik inflamasyon bulguları arasında ilişki saptanmadı.
11. Siklooksijenaz-2 ifadesi ve MDY ile evre arasında ilişki saptanmadı.

12. Siklooksijenaz-2 ifadesi ve MDY değerleri ile İPİ skoru arasında ilişki olmadığı gösterildi (sırasıyla $Z=0.085$; $p=0.947$ ve $Z=0.469$; $p=0.639$).
13. Siklooksijenaz-2 ifadesi ve MDY değerleri ile LDH ve β -2 mikroglobulin değerleri arasında ilişki gösterilemedi (sırası ile $p=0.129$ ve $X^2=0.667$; $p=0.414$).
14. Siklooksijenaz-2 ifadesi ile sağ kalım arasında ilişki saptanmadı ($X^2_{M-C} = 0.169$; $p = 0.681$).
15. Mikrodamar yoğunluğu skoru ile sağ kalım arasında ilişki saptanmadı ($X^2_{M-C} = 2.106$; $p = 0.147$).

ÖZET

Bu çalışmada Trakya Üniversitesi Hematoloji Kliniğine başvuran difüz büyük B hücreli lenfoma tanısı almış 49 hastanın patoloji örnekleri geriye dönük olarak incelendi. İnceleme yapılırken doku mikrodizin aletiyle örnekler parafin bloklara gömülerek siklooksijenaz-2 ve CD34 boyaması yapıldı. Doku mikro dizin kesitlerinde 0.57 mm² denk düşen alanlarda mikroskop eşliğinde büyük büyütme (x200) ile tarandı. CD34 ifadesi ile mikro damar yoğunluğu hesaplandı. Kesit alanına sığan yaklaşık 10 alan sayıldı. Mikrodamar yoğunluğu ≥ 10 olanlar artmış damar yoğunluğu olarak kabul edildi. Siklooksijenaz-2 ifadesi boyanma örneğine göre 0 (negatif), 1 (zayıf), 2 (orta) ve 3 (kuvvetli) olarak skorlandı. Boyanma bulunmayan ve zayıf boyanan olgular siklooksijenaz-2 ekspresyonu negatif, orta ve kuvvetli boyanan olgular siklooksijenaz-2 ekspresyonu pozitif olarak kabul edildi. Siklooksijenaz-2 ifadesi ve mikrodamar yoğunluğu hastaların klinik başvuru, evre, tedavi yanıtı, sağ kalımla ilişkileri Sapiro-Wilk testi, Mann-Whitney U testi, Ki-kare, Ki-kare Fisher Exact testleri ile irdelendi. Kadın hastalarda siklooksijenaz-2 ifadesi erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla görüldü (p=0.030). Siklooksijenaz-2, 41 (% 83.7) hastada negatif, 8 (% 16.3) hastada pozitif olarak kabul edildi. CD34 ile bakılan mikro damar yoğunluğu 2-87 arasında değişmekteydi. Mikrodamar yoğunluğu ortanca değeri 12.5 (IQR=12.1) olarak hesaplandı. Siklooksijenaz-2 ifadesi negatif olan hastalarda mikrodamar yoğunluğu sonucunda artmış damarlanma görülme oranı % 61.0 (n=25) iken, siklooksijenaz-2 ifadesi pozitif olanların tamamında (% 100.0, n=8) artmış damarlanma gözlemlendi. Siklooksijenaz-2 ifadesinin pozitif olması damarlanmayı artırma yönünde istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.031). Siklooksijenaz-2 ifadesinin pozitif ya da negatif olması ile tedaviyle tam yanıt sağlanıp sağlanamaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu.

($p=0.477$). Mikrodamar yoğunluğu sonucunda artmış damarlanma gözlenip gözlenmemesi ile tedaviyle tam yanıt sağlanıp sağlanamaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($X^2=0.633$; $p=0.426$). Hastalarda ortalama sağ kalım zamanı ise 34.0 (%95 güven aralıkları 27.0– 41.0) hafta idi. Siklooksijenaz-2 ifadesi negatif ya da pozitif olması ile sağ kalım zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($X^2_{M-C} = 0.169$; $p = 0.681$). Mikrodamar yoğunluğu sonucunda artmış damarlanma gözlenmesi ile sağ kalım zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($X^2_{M-C} = 2.106$; $p = 0.147$). Bu sonuçlarla siklooksijenaz-2 ifadesinin ve mikro damar yoğunluğunun difüz büyük B hücreli lenfomalarda artmadığı ve bu belirteçlerin hastaların ortalama yaşam süreleri ve tedavi başarıları üzerine etkili olmadığı görüldü.

Anahtar kelimeler: Difüz Büyük B Hücreli Lenfoma. Siklooksijenaz-2. Antijenler, CD34. Mikrodamar Yoğunluğu

CYCLOOXYGENASE-2 EXPRESSION AND MICROVESSEL DENSITY IN DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA

SUMMARY

Cyclooxygenase-2 and microvessel density are important factors in many solid tumors but there are no strong data for the diffuse large B-cell lymphoma. Some studies showed that cyclooxygenase-2 expression and micro vessel density are correlate with the poor prognosis. The role of the cyclooxygenase-2 in diffuse large B-cell lymphoma pathogenesis remains a question mark. Forty-nine formalin fixed, paraffin wax embedded diffuse large B-cell lymphoma tissue samples from the archives of the clinics of pathology and the clinic of hematology at the University of Trakya were included in our study. The study made with the tissue micro array construction and the area of 0.57 mm² stained with the CD34 and cyclooxygenase-2 histochemistry slides were reviewed at magnification of x200. Expressions of cyclooxygenase-2 and microvessel density were counted at the 10 binocular areas. Microvessel density which was greater than 10, defined as elevated. Cyclooxygenase-2 scored as 0 (negative), 1 (weak), 2 (medium) and 3 (strong) according to expression of the tissue. The tissues which were negative or weak and medium or strong cyclooxygenase-2 expression defined as negative and positive respectively. Microvessel density, cyclooxygenase-2 expression, stage, treatment, overall survive are tested with Sapiro-Wilk test, Mann-Whitney U test, Chi-square and Chi-square Fisher Exact tests. Cyclooxygenase-2 expression was greater in women (p=0.030). Cyclooxygenase-2 expression was negative in 41 (83.7%) and positive in 8 (16.3%) patients. Microvessel density counted at the range of 2-87. Median microvessel density reviewed as 12.5 (IQR=12.1). The patients whose

cyclooxygenase-2 expression reviewed as negative and positive, microvessel density increased at 25 (61.0%) and 8 (100%) patients respectively. Cyclooxygenase-2 expression was correlated with the microvessel density ($p=0.031$). There were no correlation between cyclooxygenase-2 expression and treatment response ($X^2=0.633$; $p=0.426$). Median survival was determined as 12 weeks (OR 95% CI 8.95 – 15.05). There was no correlation between overall survive and the cyclooxygenase-2 expression ($X^2_{M-C} = 0.169$; $p = 0.681$). No correlation has been found between overall survive and the microvessel density ($X^2_{M-C} = 2.106$; $p = 0.147$). These data show that cyclooxygenase-2 expression and microvessel density are not correlate by the overall survive and treatment outcomes at diffuse large B cell lymphomas. In conclusion cyclooxygenase-2 expression and microvessel density are not increased in diffuse large B-cell lymphoma and not correlate with the prognosis. More confirmatory studies are needed.

Key words: Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Cyclooxygenase 2. Antigens, CD34. Microvessel Density

KAYNAKLAR

1. Stein RS, Morgan DS. Hodgkin disease. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B. Wintrobe's Clinical Hematology. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Co; 2004. p.2521-54
2. Christina A, Clarke SLG. Changing incidence of non-Hodgkin lymphomas in the United States. Cancer 2002; 94(7):2015-23.
3. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. Blood 2008; 112(12):4384-99.
4. Lossos IS, Morgensztern D. Prognostic biomarkers in diffuse large b-cell lymphoma. J Clin Oncol 2006; 24(6):995-1007.
5. Ganjoo KN, An CS, Robertson MJ, Gordon LI, Sen JA, Weisenbach J et al., Rituximab, bevacizumab and chop (ra-chop) in untreated diffuse large b-cell lymphoma: safety, biomarker and pharmacokinetic analysis. Leuk Lymphoma 2006; 47(6):998-1005.
6. Aguiar Bujanda D. Complete response of relapsed angioimmunoblastic t-cell lymphoma following therapy with bevacizumab. Ann Oncol 2008; 19(2):396-7.
7. Gately S, Li WW. Multiple roles of cox-2 in tumor angiogenesis: a target for antiangiogenic therapy. Seminars in Oncology 2004; 31(Supplement 7):2-11.
8. Wun T, McKnight H, Tuscano JM. Increased cyclooxygenase-2 (cox-2): a potential role in the pathogenesis of lymphoma. Leuk Res 2004; 28(2):179-90.
9. M Ichinoe TM, Shiraishi H, Okayasu I. High microvascular density is correlated with high vegf, inos and cox-2 expression in penetrating growth-type early gastric carcinomas. Histopathology 2004; 45(6):612-8.
10. Hazar B, Ergin M, Seyrek E, Erdogan S, Tuncer I, Hakverdi S. Cyclooxygenase-2 (cox-2) expression in lymphomas. Leuk Lymphoma 2004; 45(7):1395-9.

11. Harris RE, Alshafie GA, Abou-Issa H, Seibert K. Chemoprevention of breast cancer in rats by celecoxib, a cyclooxygenase 2 inhibitor. *Cancer Res* 2000; 60(8):2101-3.
12. Jackson H, Parker F. Hodgkin's disease, II: pathology. *N Engl J Med* 1944; 231:35-44.
13. Goetzl E, An S, Smith W. Specificity of expression and effects of eicosanoid mediators in normal physiology and human diseases. *FASEB J.* 1995; 9(11):1051-8.
14. Harris SG, Padilla J, Koumas L, Ray D, Phipps RP. Prostaglandins as modulators of immunity. *Trends in Immunology* 2002; 23(3):144-50.
15. Dempke W, Rie C, Grothey A, Schmoll HJ. Cyclooxygenase-2: a novel target for cancer chemotherapy? *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127(7):411-7.
16. Williams CS, Smalley W, DuBois RN. Aspirin use and potential mechanisms for colorectal cancer prevention. *J Clin Invest* 1997; 100(6):1325-9.
17. Wang D, Mann JR, Dubois RN. The role of prostaglandins and other eicosanoids in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 2005; 128(5):1445-61.
18. Wang D, DuBois RN. Prostaglandins and cancer. *Gut* 2006; 55(1):115-22.
19. Nishikawa K, Nakamura M, Takahashi S, Matsui H, Murayama SY, Matsumoto T et al., Increased apoptosis and angiogenesis in gastric low-grade mucosa-associated lymphoid tissue-type lymphoma by helicobacter heilmannii infection in C57/BL6 mice. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; 50(2):268-72.
20. Kawamori T, Uchiya N, Sugimura T, Wakabayashi K. Enhancement of colon carcinogenesis by prostaglandin e₂ administration. *Carcinogenesis* 2003; 24(5):985-90.
21. Pradono P, Tazawa R, Maemondo M, Tanaka M, Usui K, Saijo Y et al. Gene transfer of thromboxane a₂ synthase and prostaglandin i₂ synthase antithetically altered tumor angiogenesis and tumor growth. *Cancer Res* 2002; 62(1):63-6.
22. Tai H, Tong M, Ding Y. 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (15-pgdh) and lung cancer. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2007; 83(3):203-8.
23. Jason RG, Roselina GM, Hussein MK, Anita LS, Grossman HB. Cytokeratin 20, an43, pgdh, and cox-2 expression in transitional and squamous cell carcinoma of the bladder. *Urologic oncology* 2003; 21(4):266-70.
24. Yan M, Rerko RM, Platzer P, Dawson D, Willis J, Tong M, et al., 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase, a cox-2 oncogene antagonist, is a tgf- β -induced suppressor of human gastrointestinal cancers. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101(50):17468-73.
25. Mutoh M, Watanabe K, Kitamura T, Shoji Y, Takahashi M, Kawamori, et al. Involvement of prostaglandin e receptor subtype ep4 in colon carcinogenesis. *Cancer Res* 2002; 62(1):28-32.

26. Kawamori T, Uchiya N, Nakatsugi S, Watanabe K, Ohuchida S, Yamamoto H et al., chemopreventive effects of ono-8711, a selective prostaglandin e receptor ep1 antagonist, on breast cancer development. *Carcinogenesis* 2001; 22(12):2001-4.
27. Kelloff G, J Fay, V Steele, R Lubet, C Boone, J Crowell, et al, Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as potential cancer chemopreventives. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5(8):657-66.
28. Tortora G, R Caputo, V Damiano, D Melisi, R Bianco, G Fontanini, et al., Combination of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor zd1839 and protein kinase a antisense causes cooperative antitumor and antiangiogenic effect. *Clin Cancer Res* 2003; 9(4):1566-72.
29. Sheng H, CS Williams, J Shao, P Liang, RN DuBois, and RD Beauchamp, Induction of cyclooxygenase-2 by activated ha-ras oncogene in rat-1 fibroblasts and the role of mitogen-activated protein kinase pathway. *J. Biol. Chem.* 1998; 273(34):22120-7.
30. Gala M, R Sun, and VW Yang, Inhibition of cell transformation by sulindac sulfide is confined to specific oncogenic pathways. *Cancer Letters* 2002; 175(1):89-94.
31. Tsujii M, S Kawano, S Tsuji, H Sawaoka, M Hori, and RN DuBois, Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998; 93(5):705-16.
32. Masferrer JL, KM Leahy, AT Koki, BS Zweifel, SL Settle, BM Woerner, et al., Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res* 2000; 60(5):1306-11.
33. Trompezinski S, I Pernet, D Schmitt, and J Viac, UV radiation and prostaglandin e₂ up-regulate vascular endothelial growth factor (vegf) in cultured human fibroblasts. *Inflammation Research* 2001; 50(8):422-7.
34. Sonoshita M, K Takaku, N Sasaki, Y Sugimoto, F Ushikubi, S Narumiya, et al., Acceleration of intestinal polyposis through prostaglandin receptor ep2 in apc(delta)716 knockout mice. *Nat Med* 2001; 7(9):1048-51.
35. Reed JC. Bcl-2-family proteins and hematologic malignancies: history and future prospects. *Blood* 2008; 111(7):3322-30.
36. Tsujii M and DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995; 83(3):493-501.
37. Sheng H, Shao J, Morrow JD, Beauchamp RD, DuBois RN. Modulation of apoptosis and bcl-2 expression by prostaglandin e₂ in human colon cancer cells. *Cancer Res* 1998; 58(2):362-6.
38. Davis TW, O'Neal JM, Pagel MD, Zweifel BS, Mehta PP, Heuvelman DM et al. Synergy between celecoxib and radiotherapy results from inhibition of cyclooxygenase-2-derived prostaglandin e₂, a survival factor for tumor and associated vasculature. *Cancer Res* 2004; 64(1):279-85.

39. Stolina M, Sharma S, Lin Y, Dohadwala M, Gardner B, Luo J et al. Specific inhibition of cyclooxygenase 2 restores antitumor reactivity by altering the balance of il-10 and il-12 synthesis. *J Immunol* 2000; 164(1):361-70.
40. Shreedhar V, Giese T, Sung VW, Ullrich SE. A cytokine cascade including prostaglandin e₂, il-4, and il-10 is responsible for uv-induced systemic immune suppression. *J Immunol* 1998; 160(8):3783-9.
41. Huang M, Stolina M, Sharma S, Mao JT, Zhu L, Miller PW et al. Non-small cell lung cancer cyclooxygenase-2-dependent regulation of cytokine balance in lymphocytes and macrophages: up-regulation of interleukin 10 and down-regulation of interleukin 12 production. *Cancer Res* 1998; 58(6):1208-16.
42. Yang L, Yamagata N, Yadav R, Brandon S. Cancer-associated immunodeficiency and dendritic cell abnormalities mediated by the prostaglandin ep₂ receptor. *J Clin Invest* 2003; 11(5):727-35.
43. Armitage J and Weisenburger D. New approach to classifying non-hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998; 16(8):2780-95.
44. Sarris A and Ford R. Recent advances in the molecular pathogenesis of lymphomas. *curr Opin Oncol* 1999; 11(5):351-63.
45. Kargman SL, O'Neill GP, Vickers PJ, Evans JF, Mancini JA, Jothy S. Expression of prostaglandin g/h synthase-1 and -2 protein in human colon cancer. *Cancer Res* 1995; 55(12):2556-9.
46. Kutchera W, Jones DA, Matsunami N, Groden J, McIntyre TM, Zimmerman GA et al. Prostaglandin h synthase 2 is expressed abnormally in human colon cancer: evidence for a transcriptional effect. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1996; 93(10):4816-20.
47. Elgert K, Alleva D and D Mullins. Tumor-induced immune dysfunction: the macrophage connection. *J Leukoc Biol* 1998; 64(3):275-90.
48. Murn J, Alibert O, Wu N, Tendil S, Gidrol X. Prostaglandin e₂ regulates b cell proliferation through a candidate tumor suppressor, ptger4. *J. Exp. Med.* 2008; 205(13):3091-103.
49. Potter M, Wax J and Jones GM. Indomethacin is a potent inhibitor of pristane and plastic disc induced plasmacytomagenesis in a hypersusceptible balb/c congenic strain. *Blood* 1997; 90(1):260-9.
50. Kuzu I, Beksac M, Arat M, Celebi H, Elhan AH and Ereku S. Bone marrow microvessel density (MVD) in adult acute myeloid leukemia (aml): therapy induced changes and effects on survival. *Leuk Lymphoma* 2004; 45(6):1185-90.
51. Wellmann S, Guschmann M, Griethe W, Eckert C, Stackelberg A, Lottaz C et al. Activation of the hif pathway in childhood all, prognostic implications of vegf. *Leukemia* 2004; 18(5):926-33.

52. Tomislav Letilovic RV, Srdan Verstovsek, Branimir Jaksic, Alessandra Ferrajoli,, Role of angiogenesis in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2006; 107(5):925-34.
53. Liu P, Li J, Han ZC, Lu H, Wang Y, Xu B et al. Elevated plasma levels of vascular endothelial growth factor is associated with marked splenomegaly in chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*2005; 46(12):1761-4.
54. Legros L, Bourcier C, Jacquel A, Mahon FX, Cassuto JP, Auberger P et al. Imatinib mesylate (sti571) decreases the vascular endothelial growth factor plasma concentration in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2004; 104(2):495-501.
55. Aguayo A, Kantarjian H, Manshour T, Gidel C, Estey E, Thomas D et al. Angiogenesis in acute and chronic leukemias and myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000; 96(6):2240-5.
56. Koster A, van Krieken JHJM, MacKenzie MA, Schraders M, Borm GF, van der Laak JAWM et al. Increased vascularization predicts favorable outcome in follicular lymphoma. *Clin Cancer Res* 2005; 11(1):154-61.
57. Mainou-Fowler T, Angus B, Miller S, Proctor SJ, Taylor PRA, Wood KM. Microvessel density and the expression of vascular endothelial growth factor (vegf) and platelet-derived endothelial cell growth factor (pdegf) in classical hodgkin lymphoma (hl). *Leuk Lymphoma*2006; 47(2):223-30.
58. Sahibinder Singh Bhatti LK, Amit Kumar Dinda, Ramesh Dawar. Prognostic value of bone marrow angiogenesis in multiple myeloma: Use of light microscopy as well as computerized image analyzer in the assessment of microvessel density and total vascular area in multiple myeloma and its correlation with various clinical, histological, and laboratory parameters. *Am. J. Hematol.*2006; 81(9):649-56.
59. Lundberg LG, Hellström-Lindberg E, Kanter-Lewensohn L, Lerner R, Palmblad J. Angiogenesis in relation to clinical stage, apoptosis and prognostic score in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*2006; 30(3):247-53.
60. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med* 2003; 9(6):653-60.
61. Bergers G and Benjamin L. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 2003; 8(3):401-10.
62. Ramsauer M and D'Amore PA. Getting tie(2)d up in angiogenesis. *J Clin Invest* 2002; 110(11):1615-7.
63. Dong X, Han ZC, Yang R, IoHaHo BD. State key laboratory of experimental hematology, chinese academy of medical sciences and peking union medical college, 288 nanjing road, tianjin 300020, pr china, angiogenesis and antiangiogenic therapy in hematologic malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 62:105-18.
64. Ferrara N, Gerber HP and LeCouter J. The biology of vegf and its receptors. *Nat Med* 2003; 9(6):669-76.

65. Ruan J, Hajjar K, Rafii S and Leonard JP. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in non-hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2008.
66. Gerber H-P, McMurtrey A, Kowalski J, Yan M, Keyt BA, Dixit V et al. Vascular endothelial growth factor regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3'-kinase/akt signal transduction pathway. requirement for flk-1/kdr activation. *J. Biol. Chem.* 1998; 273(46):30336-43.
67. Olofsson B, Korpelainen E, Pepper MS, Mandriota SJ, Aase K, Kumar V et al. Vascular endothelial growth factor b (vegf-b) binds to vegf receptor-1 and regulates plasminogen activator activity in endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*.1998; 95(20):11709-14.
68. Beamon Agarwal KNN, Re: Doussis-Anagnostopoulou et al Vascular endothelial growth factor (vegf) is expressed by neoplastic hodgkin-reed-sternberg cells in hodgkin's disease. *J Pathol* 2002; 197: 677-683. *The Journal of Pathology* 2003; 201(2):334-5.
69. Chen H, Treweek AT, West DC, Till KJ, Cawley JC, Zuzel M et al. In vitro and in vivo production of vascular endothelial growth factor by chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood* 2000; 96(9):3181-7.
70. Shipp MA, Ross KN, Tamayo P, Weng AP, Kutok JL, Aguiar RCT et al. Diffuse large b-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med* 2002; 8(1):68-74.
71. Francesco Bertolini MP, Fedro P, Saverio C, Alberto A, Pier Francesco F, Emilia C, Aron G, Giovanni M. Angiogenic growth factors and endostatin in non-hodgkin's lymphoma. *Br. J. Haematol.* 1999; 106(2):504-9.
72. Wang ES, Teruya-Feldstein J, Wu Y, Zhu Z, Hicklin DJ and Moore MAS. Targeting autocrine and paracrine vegf receptor pathways inhibits human lymphoma xenografts in vivo. *Blood* 2004; 104(9):2893-902.
73. Hazar B, Paydas S, Zorludemir S, Sahin B and Tuncer I. Prognostic significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor (vegf) expression in non-hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003; 44(12):2089-93.
74. Gratzinger D, Zhao S, Marinelli RJ, Kapp AV, Tibshirani RJ, Hammer AS et al. Microvessel density and expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in diffuse large b-cell lymphoma subtypes. *Am J Pathol* 2007; 170(4):1362-9.
75. Gratzinger D, Zhao S, Tibshirani RJ, Hsi ED, Hans CP, Pohlman B et al. Prognostic significance of VEGF, VEGF receptors, and microvessel density in diffuse large b cell lymphoma treated with anthracycline-based chemotherapy. *Lab Invest* 2007; 88(1):38-47.
76. Jorgensen JM, Sorensen FB, Bendix K, Nielsen JL, Olsen ML, Funder AM et al. Angiogenesis in non-hodgkin's lymphoma: clinico-pathological correlations and prognostic significance in specific subtypes. *Leuk Lymphoma* 2007; 48(3):584-95.

77. Citak EC, Oguz A, Karadeniz C and N Akyurek. Role of gelatinases (mmp-2 and mmp-9), timp-1, vascular endothelial growth factor (vegf), and microvessel density on the clinicopathological behavior of childhood non-hodgkin lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2008; 25(1):55-66.
78. Weidner N .Angiogenesis as a predictor of clinical outcome in cancer patients. *Human Pathology* 2000; 31(4):403-5.
79. Leahy KM, Ornberg RL, Wang Y, Zweifel BS, Koki AT and JL Masferrer. Cyclooxygenase-2 inhibition by celecoxib reduces proliferation and induces apoptosis in angiogenic endothelial cells in vivo. *Cancer Res* 2002; 62(3):625-31.
80. Mark KS, Trickler WJ and Miller DW. Tumor necrosis factor-alpha induces cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin release in brain microvessel endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297(3):1051-8.
81. Saha D, Datta P, Sheng H, Morrow JD, Wada M, Moses H et al. Synergistic induction of cyclooxygenase-2 by transforming growth factor-beta1 and epidermal growth factor inhibits apoptosis in epithelial cells. *Neoplasia* 1999; 1(6):508-17.
82. Fong CY, Pang L, Holland E and Knox AJ. TGF-beta 1 stimulates il-8 release, cox-2 expression, and pge₂ release in human airway smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279(1):L201-7.
83. Jones MK, Szabo IL, Kawanaka H, Husain SS and Tarnawski AS. Von hippel-lindau tumor suppressor and hif-1a: new targets of nsaid inhibition of hypoxia-induced angiogenesis. *FASEB J*. 2001:01-0589fje.
84. Seno H, Oshima M, Ishikawa T-o, Oshima H, Takaku K, Chiba T et al. Cyclooxygenase 2 and prostaglandin e2 receptor ep2-dependent angiogenesis in apc{delta}716 mouse intestinal polyps. *Cancer Res* 2002; 62(2):506-11.
85. Williams CS, Tsujii M, Reese J, Dey SK and DuBois RN. Host cyclooxygenase-2 modulates carcinoma growth. *J Clin Invest* 2000; 105(11).
86. Ang Yuan C-JY, Shun C-T, Luh K-T, Kuo S-H, Lee Y-C, Yang P-C. Total cyclooxygenase-2 mrna levels correlate with vascular endothelial growth factor mrna levels, tumor angiogenesis and prognosis in non-small cell lung cancer patients. *Int J Cancer*. 2005; 115(4):545-55.
87. Subbaramaiah K, Altorki N, Chung WJ, Mestre JR, Sampat A and Dannenberg AJ. Inhibition of cyclooxygenase-2 gene expression by p53. *J. Biol. Chem*. 1999; 274(16):10911-5.
88. Yuan A, Yu C-J, Luh K-T, Kuo S-H, Lee Y-C and Yang P-C. Aberrant p53 expression correlates with expression of vascular endothelial growth factor mrna and interleukin-8 mrna and neoangiogenesis in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(4):900-10.

89. Ueba T, Nosaka T, Takahashi JA, Shibata F, Florkiewicz RZ, Vogelstein B et al. Transcriptional regulation of basic fibroblast growth factor gene by p53 in human glioblastoma and hepatocellular carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91(19):9009-13.
90. Galya B, Créancier L, Prado-Lourenço L, Prats A-C and Prats H. p53 directs conformational change and translation initiation blockade of human fibroblast growth factor 2 mRNA. *Oncogene* 2001; 20(34):4613-20.
91. Dameron K, Volpert O, Tainsky M and Bouck N. Control of angiogenesis in fibroblasts by p53 regulation of thrombospondin-1. *Science* 1994; 265(5178):1582-4.
92. Daniel T.O, Liu H, Morrow JD, Crews BC and Marnett LJ. Thromboxane a2 is a mediator of cyclooxygenase-2-dependent endothelial migration and angiogenesis. *Cancer Res* 1999; 59(18):4574-7.
93. Nie D, Lamberti M, Zacharek A, Li L, Szekeres K, Tang K et al. Thromboxane a2 regulation of endothelial cell migration, angiogenesis, and tumor metastasis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 267(1):245-51.
94. Liu XH, Kirschenbaum A, Lu M, Yao S, Dosoretz A, Holland JF et al. Prostaglandin e2 induces hypoxia-inducible factor-1alpha stabilization and nuclear localization in a human prostate cancer cell line. *J. Biol. Chem.* 2002; 277(51):50081-6.
95. Hideo Inoue MT, Yoshihito S, Ishibashi H, Yamamoto S, Koshihara Y. Regulation by pge2 of the production of interleukin-6, macrophage colony stimulating factor, and vascular endothelial growth factor in human synovial fibroblasts. *Br. J. Pharmacol.* 2002; 136(2):287-95.
96. Lin PC, Kamiyama M, Yang L, Debusk LM, Breyer RM and A Pozzi. EP2, a receptor for pge2, regulates tumor angiogenesis through direct effects on endothelial cell motility and survival. *AACR Meeting Abstracts* 2006; 2006(1):249-d-250.
97. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van De Putte LBA et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J*. 1998; 12(12):1063-73.
98. Zachary I. Signaling mechanisms mediating vascular protective actions of vascular endothelial growth factor. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280(6):C1375-86.
99. Gurubhagavatula I, Amrani Y, Pratico D, Ruberg FL, Albelda SM and Panettieri JRA. Engagement of human pecam-1 (cd31) on human endothelial cells increases intracellular calcium ion concentration and stimulates prostacyclin release. *J Clin Invest* 1998; 101(1):212-22.
100. Murohara T, Horowitz JR, Silver M, Tsurumi Y, Chen D, Sullivan A et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor enhances vascular permeability via nitric oxide and prostacyclin. *Circulation* 1998; 97(1):99-107.
101. Liu CH, Chang S-H, Narko K, Trifan OC, Wu M-T, Smith E et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 is sufficient to induce tumorigenesis in transgenic mice. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(21):18563-9.

102. Arico S, Pattingre S, Bauvy C, Gane P, Barbat A, Codogno P et al. Celecoxib induces apoptosis by inhibiting 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 activity in the human colon cancer ht-29 cell line. *J. Biol. Chem.* 2002; 277(31):27613-21.
103. Douglas JE, Elder DEH, Laura Playle C, Paraskeva C. The mek/erk pathway mediates cox-2-selective nsaid-induced apoptosis and induced cox-2 protein expression in colorectal carcinoma cells. *International Journal of Cancer* 2002; 99(3):323-7.
104. Nor JE, Christensen J, Mooney DJ and Polverini PJ. Vascular endothelial growth factor (vegf)-mediated angiogenesis is associated with enhanced endothelial cell survival and induction of bcl-2 expression. *Am J Pathol* 1999; 154(2):375-84.
105. Nor JE, Christensen J, Liu J, Peters M, Mooney DJ, Strieter RM et al. Up-regulation of bcl-2 in microvascular endothelial cells enhances intratumoral angiogenesis and accelerates tumor growth. *Cancer Res* 2001; 61(5):2183-8.
106. Nelson AR, Fingleton B, Rothenberg ML and Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. *J Clin Oncol* 2000; 18(5):1135-40.
107. Dohadwala M, Batra RK, Luo J, Lin Y, Krysan K, Pold M et al. Autocrine/paracrine prostaglandin e2 production by non-small cell lung cancer cells regulates matrix metalloproteinase-2 and cd44 in cyclooxygenase-2-dependent invasion. *J. Biol. Chem.* 2002; 277(52):50828-33.
108. Vaday GG, Schor H, Rahat MA, Lahat N and Lider O. Transforming growth factor- β suppresses tumor necrosis factor- α induced matrix metalloproteinase-9 expression in monocytes. *J Leukoc Biol* 2001; 69(4):613-21.
109. Nuria A, Callejas MC, María JM Díaz-Guerra, Boscá L, Paloma M-S. Expression of cyclooxygenase-2 promotes the release of matrix metalloproteinase-2 and -9 in fetal rat hepatocytes. *Hepatology* 2001; 33(4):860-7.
110. Eliceiri BP and Cheresch DA. The role of α v integrins during angiogenesis: insights into potential mechanisms of action and clinical development. *J Clin Invest* 1999; 103(9):1227-30.
111. Dormond O, Bezzi M, Mariotti A and Ruegg C. Prostaglandin e2 promotes integrin alpha vbeta 3-dependent endothelial cell adhesion, rac-activation, and spreading through camp/pka-dependent signaling. *J. Biol. Chem.* 2002; 277(48):45838-46.
112. Dormond O, Foletti A, Paroz C and Ruegg C. NSAIDs inhibit α V β 3 integrin-mediated and Cdc42/Rac-dependent endothelial-cell spreading, migration and angiogenesis. *Nat Med* 2001; 7(9):1041-7.
113. Sgadari C, Angiolillo A and Tosato G. Inhibition of angiogenesis by interleukin-12 is mediated by the interferon-inducible protein 10. *Blood* 1996; 87(9):3877-82.
114. Schwacha M.G, Chung C-S, Ayala A, Bland KI and Chaudry IH. Cyclooxygenase 2-mediated suppression of macrophage interleukin-12 production after thermal injury. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282(2):263-70.

115. Pai R, Soreghan B, Szabo IL, Pavelka M, Baatar D and Tarnawski AS. Prostaglandin e2 transactivates egf receptor: a novel mechanism for promoting colon cancer growth and gastrointestinal hypertrophy. *Nat Med* 2002; 8(3):289-93.
116. Russell KS, Stern DF, Polverini PJ and Bender JR. Neuregulin activation of erbb receptors in vascular endothelium leads to angiogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999; 277(6):2205-11.
117. Pore N, Liu S, Haas-Kogan DA, O'Rourke DM and Maity A. PTEN mutation and epidermal growth factor receptor activation regulate vascular endothelial growth factor (vegf) mrna expression in human glioblastoma cells by transactivating the proximal vegf promoter. *Cancer Res* 2003; 63(1):236-41.
118. Kedar D, Baker CH, Killion JJ, Dinney CPN and Fidler IJ. Blockade of the epidermal growth factor receptor signaling inhibits angiogenesis leading to regression of human renal cell carcinoma growing orthotopically in nude mice. *Clin Cancer Res* 2002; 8(11):3592-600.
119. Lister T, Crowther D, Sutcliffe S, Glatstein E, Canellos G, Young R et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with hodgkin's disease: Cotswolds meeting (published erratum appears in *J Clin Oncol* 1990 Sep; 8(9):1602). *J Clin Oncol* 1989; 7(11):1630-6.
120. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, A predictive model for aggressive non-hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329(14):987-94.
121. Chan AT, Ogino S and Fuchs CS. Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of cox-2. *N Engl J Med* 2007; 356(21):2131-42.
122. Ho C-C, Ling Y-C, Chang LW, Tsai H-T, Tsai M-H and Lin P. 17-beta estradiol and hydroxyestradiols interact via the nf-kappa b pathway to elevate cyclooxygenase 2 expression and prostaglandin e2 secretion in human bronchial epithelial cells. *Toxicol. Sci.* 2008; 104(2):294-302.
123. Li M, Kuo L and Stallone JN. Estrogen potentiates constrictor prostanoid function in female rat aorta by upregulation of cyclooxygenase-2 and thromboxane pathway expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294(6):2444-55.
124. Tzankov A, Pehrs AC, Zimpfer A, Ascani S, Lugli A, Pileri S et al. Prognostic significance of cd44 expression in diffuse large b cell lymphoma of activated and germinal centre b cell-like types: a tissue microarray analysis of 90 cases. *J Clin Pathol*, 2003; 56(10):747-52.
125. Linderorth J, Ehinger M, Akerman M, Cavallin-Stahl E, Enblad G, Erlanson M et al., Tissue microarray is inappropriate for analysis of bcl6 expression in diffuse large b-cell lymphoma. *Eur J Haematol*, 2007; 79(2):146-9.
126. Hedvat CV, Hegde A, Chaganti RS, Chen B, Qin J, Filippa DA et al. Application of tissue microarray technology to the study of non-hodgkin's and hodgkin's lymphoma. *Hum Pathol*, 2002; 33(10):968-74.

127. Johan Linderöth ME, Åkerman M, Cavallin-Ståhl E, Gunilla E, Martin E, Mats J. Tissue microarray is inappropriate for analysis of bcl6 expression in diffuse large b-cell lymphoma. *European Journal of Haematology*, 2007; 79(2):146-149.
128. Ganjoo KN, An CS, Robertson MJ, Gordon LI, Sen JA, Weisenbach J et al. Rituximab, bevacizumab and CHOP (RA-CHOP) in untreated diffuse large B-cell lymphoma: safety, biomarker and pharmacokinetic analysis. *Leuk Lymphoma*, 2006; 47(6):998-1005.
129. Aguiar Bujanda D. Complete response of relapsed angioimmunoblastic t-cell lymphoma following therapy with bevacizumab. *Ann Oncol*, 2008; 19(2):396-7.
130. Portlock C. Anti-angiogenesis and diffuse large b-cell lymphoma: a new treatment opportunity? *Leuk Lymphoma*, 2006; 47(6):961-2.
131. Takeuchi H, Matsuda K, Kitai R, Sato K, Kubota T. Angiogenesis in primary central nervous system lymphoma (pcnsl). *J Neurooncol*, 200; 84(2):141-5.

EKLER

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURULU Edirne, Türkiye
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

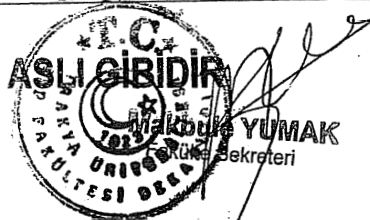
BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2008 /187
	PROTOKOL ADI	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomalarda Anjiogenez Çalışması
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Müzaffer DEMİR
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları Anabilim Dalı
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	T.Ü.T.F. Yerel Etik Kurulu
	DESTEKLEYİCİ FIRMA	Araştırmacıların Kendileri
	FAZİ	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☐ Tek Merkez ☒ Çok Merkez ☒ Ulusal ☐ Uluslararası

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	01.12.2008		☒ Türkçe ☐ İngilizce
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			☐ Türkçe ☐ İngilizce
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ			☐ Türkçe ☐ İngilizce
	OLGU RAPOR FORMU			☐ Türkçe ☐ İngilizce

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 23 / 16	Tarih: 25.12.2008
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Müzaffer DEMİR'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Dr. Erman ÖZTÜRK'ün araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeleri araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş araştırmaya ilişkin gıderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ							
ÇALIŞMA ESASI Helsinki Bildirgesi, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF Etik Kurul Yönergesi							
ÜYELER							
Ünvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza	
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	☐ E ☐ H	☐ E ☐ H		İzinli
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	Romatoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	☐ E ☐ H	☐ E ☐ H		İzinli
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Deontoloji ve Tıp Tarihi	T.Ü.T.F. Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Avukat Barış DEMİREL Üye	Hukuk	T.Ü. Rektörlüğü	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma



Prof. Dr. Murat DİKMENGİL
Dekan