

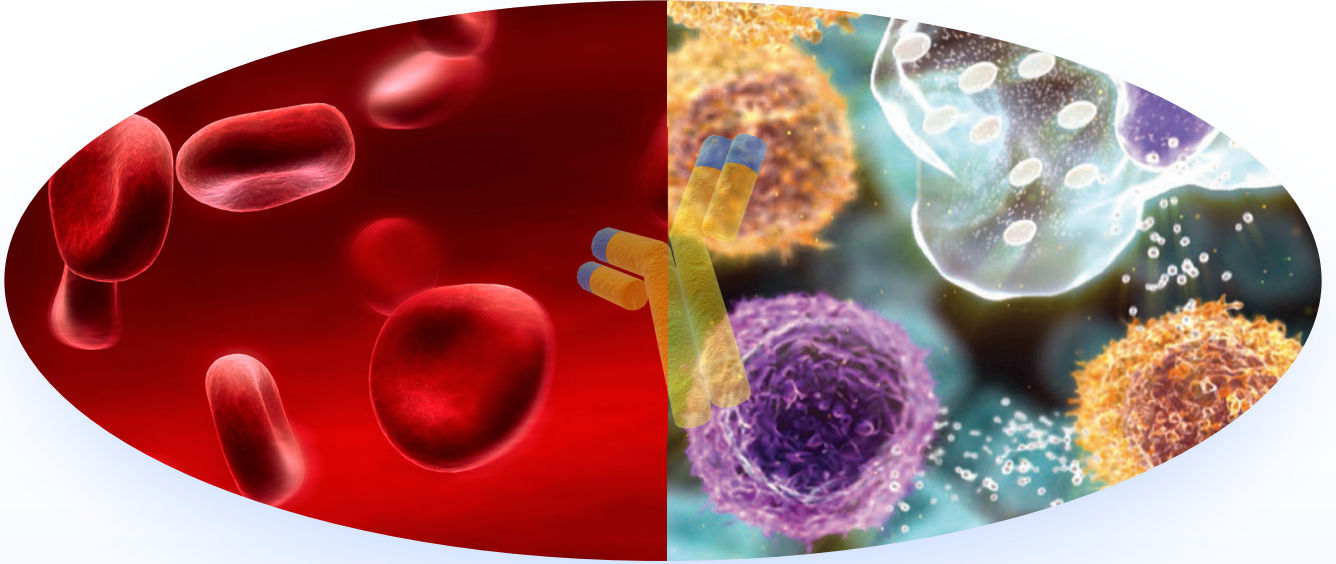


**EHOK**

# **11. EGE HEMATOLOJİ ONKOLOJİ KONGRESİ**

**16 - 18 Mart 2023**

**Radisson Blu Hotel / Çeşme - İzmir**



**BİLDİRİ VE  
KONUŞMA METİNLERİ  
KİTABI**



# 11. EGE HEMATOLOJİ ONKOLOJİ KONGRESİ

16-18 MART 2023

RADISSON BLU HOTEL – ÇEŞME / İZMİR

## BİLDİRİ VE KONUŞMA METİNLERİ KİTABI

DÜZENLEME KURULU

Dr. Güray Saydam – Dr. Fahri Şahin – Dr. Bülent Karabulut – Dr. Canfeza Sezgin

**HEMATOLOJİ SÖZEL BİLDİRİLERİ**

<b>S1-</b> HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKİL ALICILARINDA POTANSİYEL İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ SAYISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	8
<b>S2-</b> HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKİL ALICILARINDA POTANSİYEL İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN BELİRLENMESİNDE KULLANILAN İKİ İLAÇ ETKİLEŞİM VERİ TABANININ UYUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	10
<b>S3-</b> HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SIRASINDA GELİŞEN EPİLEPTİK NÖBETLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ .....	12
<b>S4-</b> AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİ TANISIYLA TAKİP EDİLEN HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ .....	13
<b>S5-</b> AKUT LÖSEMİLERİN YÜZEYDE ZENGİNLEŞTİRİLMİŞ RAMAN SPEKTROMETRESİ İLE İNCELENMESİ .....	15
<b>S6-</b> HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALAR ARASINDA TAMAMLAYICI VE ALTERNATİF TIP KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ: ANKET TEMELLİ KESİTSEL, TANIMLAYICI BİR ÇALIŞMA .....	17
<b>S7-</b> ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE ORAL VE İNTRAVENÖZ SİKLOSİPORİN KULLANIMININ KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİNE ETKİSİ .....	19
<b>S8-</b> TANI MEVSİMİ HODGKİN LENFOMA SAĞKALIMI İLE İLİŞKİLİ MİDİR? .....	20
<b>S9-</b> AKUT MYELOİD LÖSEMİ MEVSİMSSEL DEĞİŞİKLİK GÖSTERİR Mİ? .....	22
<b>S10-</b> AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİ TANISIYLA TAKİP EDİLEN HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ .....	23
<b>S11-</b> AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA VENETOKLAKS VE HİPOMETİLE EDİCİ AJANLAR İLE TEDAVİ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ .....	24
<b>S12-</b> NIEMAN PİCK TİP B TANILI ERİŞKİN HASTADA REKOMBİNANT İNSAN ASİD SFİNGOMİYELİNAZ (OLİPUDAZ ALFA) ENZİMİ REPLASMAN TEDAVİSİ DENEYİMİ .....	27
<b>S13-</b> İSPANYA'DA RELAPS REFRAKTER CD30+ MALİGNİTELERİ OLAN VE YENİDEN BRENTUXİMAB VEDOTİN İLE TEDAVİ EDİLEN ERİŞKİNLERDE TIBBİ KAYITLARIN İNCELENMESİ: BELIEVE ÇALIŞMASININ (NCT:04998331) ÖN ANALİZİ .....	28
<b>S14-</b> KRONİK MYELOİD LÖSEMİ HÜCRE HATTI K562'NİN MAKROALG EKSTRELERİNİN KULLANIMI İLE MEYDANA GELEN ANTİTÜMÖREL VE EKSPRESYONEL DEĞİŞİMLERİNİN TERAPÖTİK POTANSİYELİNİN ARAŞTIRILMASI .....	29
<b>S15-</b> HEMOLİTİK ANEMİ VE PARAVALVÜLER KAÇAK: OLGU SUNUMU .....	32
<b>S16-</b> MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER'DE GEN MUTASYONLARININ SEKANS ANALİZİYLE BELİRLENMESİ .....	34
<b>S17-</b> RUXOLİTİNİB KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HÜCRELERİNDE TOLL-BENZERİ RESEPTÖR SİNYAL YOLAĞINI DÜZENLER .....	36
<b>S18-</b> KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HÜCRE HATTI MODELİNDE NÜKLEER RNA BAĞLAYICI PROTEİN NONO'NUN ARAŞTIRILMASI .....	39
<b>S19-</b> KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HÜCRELERİNDE EPİGALLOCATECHİN-3-GALLATE TEDAVİSİNİN EPİGENETİK MODİFİKASYONLAR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ .....	41
<b>S20-</b> PROSTAT KANSERİNE EŞLİK EDEN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ .....	44

<b>S21- HİPERLÖKOSİTOZLU AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA LÖKOFEREZ SONUÇLARI</b> .....	46
<b>S22- HEMATOLOJİ KLİNİĞİNDE PİPERASİLİN-TAZOBAKTAM İLİŞKİLİ HEPATOTOKSİSİTE</b> .....	47

## **HEMATOLOJİ POSTER BİLDİRİLERİ**

<b>P1- RELAPS/REFRAKTER HOGKİN LENFOMALI VAKADA HDAC+mTOR İNHİBİTÖRÜ İLE TAM YANIT: OLGU SUNUMU</b> .....	50
<b>P2- KARDEŞ İKİ OLGUDA SAPTANAN 3 PRİME UTR+101G&gt;C MUTASYONU TALASEMİ HASTALARINDA KLİNİĞİ ETKİLEYEN BİR MUTASYON OLABİLİR Mİ?</b> .....	51
<b>P3- BETA TALASEMİ İNTERMEDİA HASTASINDA GÖRÜLEN AKUT MYELOİD LÖSEMİ OLGUSU</b> .....	53
<b>P4- BRUTON TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ TEDAVİSİ ALAN KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ OLGUSUNDA HEPATİT B VİRÜS REAKTİVASYONU YÖNETİMİ, OLGU SUNUMU</b> .....	54
<b>P5- KML HASTALARINDA BOSUTİNİB KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ</b> .....	55
<b>P6- NADİR HASTALIK - FAKTÖR XI EKSİKLİĞİ TANI VE YÖNETİMİNE OLGU SUNUMU İLE BAKIŞ</b> .....	57
<b>P7- EDİNSEL HEMOFİLİ A HASTALIĞININ TANI VE TEDAVİ YÖNETİMİNE OLGU SUNUMU İLE BAKIŞ</b> .....	58
<b>P8- RELAPS/REFRAKTER BİR MULTİPLE MİYELOM OLGUSUNDA İKİNCİL HEMATOLOJİK MALİGNİTE TANISI</b> .....	59
<b>P9- KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE NAB-PAKLİTAKSEL ABRAXANE'İN HÜCRESEL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI</b> .....	60
<b>P10- KRONİK FAZ KML TANILI VE İZLEMDE KLL GELİŞEN HASTA, OLGU SUNUMU</b> .....	62
<b>P11- EBV POZİTİF B HÜCRE PROLİFERASYONU İÇEREN ANJİYOİMMÜNÖBLASTİK T HÜCRELİ LENFOMA, NADİR GÖRÜLEN BİR OLGU SUNUMU</b> .....	64
<b>P12- NADİR EKSTRANODAL TUTULUMA SAHİP KLL VAKASI</b> .....	65
<b>P13- KLORAMİNE BAĞLI METHEMOGLOBİNEMİ</b> .....	66
<b>P14- ABSİKSİMAB İLİŞKİLİ TROMBOSİTOPENİ</b> .....	68
<b>P15- ATİPİK PREZANTASYONA SAHİP AKUT MYELOİD LÖSEMİ VAKASI</b> .....	70
<b>P16- KOMBİNE PIHTILAŞMA FAKTÖR V-VIII EKSİKLİĞİ TANILI OLGUDA GEBELİK SÜRECİ, DOĞUM VE SONRASINDA İZLEM</b> .....	71
<b>P17- FETAL KAYIP VE PRE-EKLAMPSİYLE SEYREDEN TEDAVİSİZ PAROKSİSMAL NOKTURAL HEMOGLOBİNÜRİ OLGUSU</b> .....	72
<b>P18- MYELOİD SARKOMDA AZASİTİDİN VENETOKLAKS DENEYİMİ: OLGU SUNUMU</b> .....	73
<b>P19- ADRENOKORTİKAL KARSİNOM TEDAVİSİ TAMAMLANAN HASTADA GELİŞEN AML'İNİN YÖNETİMİ</b> .	74
<b>P20- BLEOMİSİN VE BEKLENMEDİK BİR YAN ETKİ: FLAGELLATE ERİTEM</b> .....	75
<b>P21- ASS GEN DELESYONU BULUNAN KML HASTASINDA TEDAVİ YÖNETİMİ</b> .....	76
<b>P22- EANSİYEL TROMBOSİTEMİ ÖZELLİKLERİ GÖSTEREN BİR KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ OLGUSU</b> .....	77
<b>P23- KORONER ANJİYOGRAFI PLANLANAN HEMOFİLİ A HASTASI YÖNETİMİ</b> .....	78

<b>P24- SİSTEMİK MASTOSİTOZ VE PRİMER MİYELOFİBROSİS TANILI OLGUNUN TEDAVİ YÖNETİMİ OLGU SUNUMU</b> .....	79
---	----

## **ONKOLOJİ SÖZEL BİLDİRİLERİ**

<b>S1- NÜKS GLİOBLASTOME MULTİFORME BİRİNCİ BASAMAK İRİNOTEKAN BEVASİZUMAB YANIT DEĞERLENDİRMESİ</b> .....	82
<b>S2- PEMETREXED TEDAVİSİ ALTINDA PROGRESYON GÖSTEREN İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ</b> .....	84
<b>S3- İSTEM DIŞI KİLO KAYBI İLE BAŞVURAN HASTADA TOKSİK MULTİNODÜLER GUATR VE METASTATİK KOLON ADENOKARSİNOMU BİRLİKTELİĞİ; OLGU SUNUMU</b> .....	85
<b>S4- TROMBOSİT LENFOSİT ORANININ İLERİ EVRE MESANE KANSERİNDE PROGNOSTİK ROLÜ</b> .....	86
<b>S5- GLUTAMİNOLİZ VE GLİKOLİZİN İNHİBİSYONLARININ MEME KANSERİ HÜCRE MODELİNDE ANTİKANSER ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI</b> .....	87
<b>S6- MEME KANSERİ TANILI OLGULARDA İMMUN KONTROL NOKTASI GENLERİNİ REGÜLE EDEN MİRNA'LARIN EKSPRESYON PROFİLLERİNİN BELİRLENMESİ</b> .....	89
<b>S7- SELİNEXOR VE DOCETAXEL'İN TEKLİ VE KOMBİNASYONUNUN MEME KANSERİ HÜCRE HATLARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ</b> .....	93
<b>S8- İNVAZİV MEME KANSERLİ HASTALARDA PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN SAĞKALIMA ETKİSİ</b> .....	95
<b>S9- ANASTAZİN İNDÜKLENDİĞİ BEYİN KANSERİ KÖK HÜCRELERİNDE RİBOZOMAL PESUDOGEN EKSPRESYONU</b> .....	97
<b>S10- KANSER TANISININ DİYABET TEDAVİSİ VE İLAÇ UYUMU ÜZERİNE ETKİLERİ</b> .....	98
<b>S11- KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ HÜCRE SERİLERİNDE CİSPLATİN YANITINDA STING FONKSİYONUNUN İNCELENMESİ</b> .....	99
<b>S12- AKCİĞER KANSERİNDE CİSPLATİN DİRENCİNDE ETKİLİ GENETİK FAKTÖRLERİN TÜM GENOM CRISPR/CAS9-TABANLI GENETİK TARAMA YÖNTEMİ İLE BELİRLENMESİ</b> .....	102

## **ONKOLOJİ POSTER BİLDİRİLERİ**

<b>P1- LOKAL TEDAVİLERE UYGUN OLMAYAN BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM HASTASINDA HEDGEHOG İNHİBİTÖRLERİ</b> .....	105
<b>P2- KOLON KANSERİNDE PROPOLİS VE 5-FU'NUN KOMBİNASYON UYGULAMASI</b> .....	106
<b>P3- SKALP ORJİNLI İNTRAKRANYAL İNVAZYON GÖSTEREN NADİR BİR SİNOVİYAL SARKOM OLGUSU</b> ....	107
<b>P4- METASTATİK HORMON POZİTİF MEME KANSERİNDE CDK4-6 İNHİBİTÖRÜNÜN NADİR GÖRÜLEN YAN ETKİSİ:GÖZ KURULUĞU</b> .....	108
<b>P5- STAUPRİMİDE VE DZNep KOMBİNASYONUNUN MEME KANSER HÜCRE HATLARI ÜZERİNDEKİ APOPTOTİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI</b> .....	110
<b>P6- ÜROTENSİN II RESEPTÖR ANTAGONİSTİ PALOSURAN'IN MEME KANSER HÜCRE HATTI MCF-7 ÜZERİNE İN VİTRO SİTOTOKSİK ETKİSİ: BİR PİLOT ÇALIŞMA</b> .....	111
<b>P7- NEOADJUVAN TAKSAN BAZLI KEMOTERAPİYE İYİ YANITLI BİLATERAL MEME ANJİOSARKOMU</b> .....	112

<b>P8-</b> HT29 HÜCRELERİNDE BIBR1532 VE RESVERATROL KOMBİNASYONUNUN WNT SİNYAL YOLAĞI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ .....	113
<b>P9-</b> AKCİĞER KANSERİNDE PI3K/AKT/MTOR YOLAĞI İNHİBİSYONU SİSPLATİNİN KEMOTERAPOTİK VE RADYOSENSİTİZER ETKİNLİĞİNİ ARTTIRIR MI? .....	114
<b>P10-</b> SELİNEXOR İLE DOCETAXEL'İN MEME KANSERİ HÜCRE HATLARINDA NFAT GENLERİ ÜZERİNDE İFADELERİNİN İNCELENMESİ .....	115
<b>P11-</b> PROSTAT KANSERİNDE ENZALUTAMİDE BAĞLI HUZURSUZ BACAK SENDROMU VE NÖBET .....	116
<b>P12-</b> METASTATİK RENAL HÜCRELİ KARSİNOMDA PARANEOPLASTİK SENDROM OLARAK GELİŞEN LÖKOMOİD REAKSİYON .....	117
<b>P13-</b> MELENA İLE PREZENTE OLAN MİDE GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖR (GİST) OLGUSU .....	118
<b>P14-</b> SENTETİK KANNABİNOİD JWH-018'İN ANAPLASTİK TİROİD KANSERİ HÜCRESİ ÜZERİNDEKİ SİTOTOKSİK ETKİSİ .....	119
<b>P15-</b> NADİR GÖRÜLEN BİR VAKA: RECTUM ANJİOSARKOM .....	120
<b>P16-</b> İNVAJİNASYONA NEDEN OLAN NADİR GÖRÜLEN İNCE BARSAK LEİOMYOSARKOMU: OLGU SUNUMU .....	122
<b>P17-</b> GLİOBLASTOMA TANILI OLGULARDA NRF2 PROMOTOR BÖLGE VARYANTININ (RS35652124) DEĞERLENDİRİLMESİ .....	123
<b>P18-</b> KANSERLİ GENEL CERRAHİ HASTALARININ 2018-2019-2020 YILI ÖZÜRLÜ HEYET VERİLERİ .....	125
<b>P19-</b> GLİOBLASTOMA HASTALARINDA NRF2 PROMOTOR BÖLGESİNDEKİ RS6706649 TEK NÜKLEOTİT VARYANTININ ARAŞTIRILMASI .....	126
<b>P20-</b> CNİCİN'İN VE DOKSORUBİSİN İLE KOMBİNASYONUNUN PANKREAS KANSERİ HÜCRELERİ ÜZERİNDEKİ ANTİ-PROLİFERATİF ETKİLERİ .....	127
<b>P21-</b> BRAF V 600 E MUTANT İZOLE BEYİN METASTAZLI MALİGN MELANOM OLGUSUNDA İPİLİMUMAB + NİVOLUMAB TEDAVİSİ İLE GELİŞEN VE ANTİ IL-6(TOCİLİZUMAB ) TEDAVİSİNE YANIT VEREN FULMİNAN OTOİMMUN HEPATİT .....	128
<b>P22-</b> FUSOBACTERİUM NUCLEATUM' UN KOLOREKTAL KANSERDE TNF-A EKSPRESYON SEVİYESİNE ETKİSİ .....	129
<b>P23-</b> İDRAR KAÇIRMA ŞİKAYETİ İLE TANI ALAN MEME KANSERİ VAKASI .....	130
<b>P24-</b> SOLİTER FİBRÖZ TÜMÖRÜN FARKLI YÜZÜ: NADİR BİR OLGU .....	131

## **KONUŞMA METİNLERİ**

BAŞ BOYUN KANSERLERİ OTURUMU LOKAL İLERİ/SİSTEMİK HASTALIĞIN SİSTEMİK TEDAVİSİNDE İMMUNOTERAPİ .....	133
TRANSPLANT SONRASI REİMMÜNİZASYON: AŞILAR .....	136
PEMETREXED TEDAVİSİ ALTINDA PROGRESYON GÖSTEREN İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ .....	139
AKUT LÖSEMİLERDE MOLEKÜLER YÖNTEMLERİN PATOLOJİDEKİ YERİ .....	140
AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİ VE KÖK HÜCRE NAKLİ: VAKA SERİSİ, TEK MERKEZ DENEYİMİ .....	142
BCL-2 İNHİBİSYONUNUN KLL TEDAVİSİNDEKİ YERİ VE ÖNEMİ .....	144

MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER'DE GEN MUTASYONLARININ SEKANS ANALİZİYLE BELİRLENMESİ.	146
MEME KANSERİ TANILI OLGULARDA İMMUN KONTROL NOKTASI GENLERİNİ REGÜLE EDEN MİRNA'LARIN EKSPRESYON PROFİLLERİNİN BELİRLENMESİ.....	148
TANI MEVSİMİ HODGKIN LENFOMA SAĞKALIMI İLE İLİŞKİLİ MİDİR? .....	150
ADJUVAN ENDOKRİN TEDAVİ. NE DEĞİŞTİ? NE DEĞİŞMEDİ?.....	152
BTK İNHİBİSYONUNUN KLL TEDAVİSİNDEKİ YERİ VE ÖNEMİ .....	156
HİPERLÖKOSİTOZLU AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA LÖKOFEREZ SONUÇLARI .....	158
DEMİR ŞELASYONUNDA TEDAVİ KARARINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER .....	160
METASTATİK HASTALIK TEDAVİSİ; HER2 VE ÖTESİ.....	162
KML' DE TKİ TEDAVİSİNDE GEÇEN 20 YIL: NE ÖĞRENDİK? .....	163
AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA VENETOKLAKS VE HİPOMETİLE EDİCİ AJANLAR İLE TEDAVİ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ .....	166
MF VE PV'DE SORULARLA JAKAVI .....	168
MULTİPL MİYELOM'DA; HÜCRESEL TEDAVİLER VE CAR-T-CELL.....	170
İLERİ EVRE KHDAK SİSTEMİK TEDAVİSİNDE TRK HEDEFLİ TEDAVİLER.....	172
PAUSED İLE MULTİPLE MİYELOMU DURDURMAK: YENİ TANI MULTİPLE MİYELOMDA İDAME TEDAVİSİ.....	174
ADJUVAN TEDAVİDE İMMUNOTERAPİ VE TKİ ÇALIŞMALARI UMUT VERİYOR MU?.....	175
HPV STATUSUNUN BAŞ-BOYUN KANSERLERİNDE ETKİSİ .....	177
BAŞ BOYUN KANSERLERİNDE METASTATİK HASTALIKTA EGFR HEDEFLİ TEDAVİLER .....	179
GLUTAMİNOLİZ VE GLİKOLİZİN İNHİBİSYONLARININ MEME KANSERİ HÜCRE MODELİNDE ANTİKANSER ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI.....	181

# HEMATOLOJİ SÖZEL BİLDİRİLERİ

## S1- HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKİL ALICILARINDA POTANSİYEL İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ SAYISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Mehmet Dokumacı<sup>1</sup>, Ajda Güneş<sup>2</sup>, Bahar Sevgili<sup>2</sup>, Nur Soyer<sup>2</sup>, Filiz Vural<sup>2</sup>, Mahmut Töbü<sup>2</sup>, Fahri Şahin<sup>3</sup>, Ceren Gönen<sup>4</sup>, Güray Saydam<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, <sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, <sup>4</sup>Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

**Giriş ve Amaç:** Hematopoetik kök hücre nakil (HKHN) alıcılarında karmaşık ilaç tedavi rejimleri, polifarmasi, uzayan yatış süreleri gibi nedenlerden dolayı potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri (pİİE) kaçınılmazdır<sup>1</sup>. Bununla birlikte bu hasta grubunda pİİE sayısını etkileyen faktörlerin değerlendirildiği çalışmalar kısıtlıdır. Bu nedenle çalışmamızda, HKHN amaçlı yatışı olan hastalarda pİİE sayısını etkileyen faktörlerin bulunması ile literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmamız Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin HKHN merkezinde prospektif ve gözlemsel olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar nu:21-1.1/3, tarih:10.12.2020). 18 yaş üstü ve bilgilendirmiş olur formunu imzalayan, nakil amaçlı yatışı olan 46 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hazırlık rejimi tamamlanamamış hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Çalışmamızda hastalara ait günlük ilaç istemlerinden pİİE'nin belirlenmesi için Lexicomp® ve Micromedex® veri tabanları kullanılmıştır. Merkezi limit teoremi uygunluk nedeniyle normallik testi yapılmadan parametrik testler kullanılmıştır<sup>2</sup>. Verilerin çözümlenmesinde ölçeklerde sürekli değişkenlerin istatistiği ortalama ve standart sapma, bağımsız iki grup ortalamaları karşılaştırmak için eşleştirilmemiş Student's t test istatistiği verilmiştir. Kategorik değişkenler arası ilişki durumunun değerlendirilmesi için Ki-Kare test istatistiği, sürekli ölçümlerde 8 tekrarlı ölçüm ortalamalarını karşılaştırmada Repeated Measures ANOVA test istatistiği kullanılırken, ikili karşılaştırmalar Bonferroni post-hoc testi ile değerlendirilmiştir. İki sürekli ölçüm arası ilişki değerlendirilmesinde Pearson korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Verilerin istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alınmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS Version 25 ve MedCalc istatistik paket programı kullanılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmamızda HKHN tipine göre; pİİE sayısı ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık görülmüştür. Tablo 1'de görüleceği üzere allojenik HKHN (AHKHN) alıcılarında pİİE sayısı ortalamasının otolog HKHN alıcılarından anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p < 0,05$ ). Graft-versus-host hastalığı (GVHH) profilaksisi rejim tercihine ve post-siklofosamid (post-Cy) kullanımına göre pİİE sayısı ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p > 0,05$ ). AHKHN alıcılarında hazırlık rejimi yoğunluklarına göre pİİE sayısı ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p > 0,05$ ). AHKHN alıcılarında hazırlık rejimi tiplerine göre pİİE sayısı ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p > 0,05$ ). Busülfan içeren hazırlık rejimi alan hastalarda antikonvülzan profilaksi tercihine göre pİİE sayısı ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p > 0,05$ ). Hastalarda ek komorbidite varlığına göre pİİE sayısı ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p > 0,05$ ). Eşlik eden ek komorbidite sayısına göre pİİE sayısı ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p > 0,05$ ). Tablo 1'de görüleceği üzere HKHN alıcılarında nakil tedavi protokolü haricinde kronik ilaç kullanımı sayısı ile pİİE sayısı arasında orta dereceli ( $r:0,43$ ) pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Çoklu yatışı olmayan hastaların yatış süreleri ile pİİE sayısı arasında orta dereceli ( $r:0,50$ ) pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Tekrarlı yatışı olan hastalarda ise toplam yatış süreleri ile pİİE sayısı arasında mükemmel dereceli ( $r:0,92$ ) pozitif yönlü ve anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

Nakil tipi (n:46)	pİE ( $\bar{x}\pm SS$ )		Faktör	pİE
Allojenik n=22	47,9±24,4	p:<0,001	Protokol dışı kronik ilaç kullanım Sayısı	r:0,43, p:0,04
Otolog n=24	20,6±8,5		Tek yatış süresi	r:0,50, p:0,001
			Toplam yatış süreleri	r:0,92, p:<0,001

Tablo 1.

*pİE: potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi, r: Pearson korelasyon katsayısı*

**Sonuç:** HKHN alıcılarında protokol dışı kronik ilaç kullanımı sayısı, yatış süresinin, nakil tipinin pİE sayısını anlamlı bir şekilde etkilediği görülmüştür. Hazırlık rejimi yoğunluğu artışı, busülfan içeren rejim kullanımı, ek komorbidite sayısı artışı, antikonvülzan profilaksinde fenitoin kullanımının, GVHH profilaksisinde post-Cy tercihinin pİE sayısı ortalamalarını arttırma eğilimi gözlemlense de hasta sayısı yetersizliği nedeniyle istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu sonuçlara göre HKHN alıcılarında pİE sayısı üzerinde birçok faktörün etkisinin bulunduğu gözlemlenmiştir. Bu alanda prospektif, geniş hasta katılımı ile çok merkezli çalışmaların literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

1. Glotzbecker B, Duncan C, Alyea E, Campbell B, Soiffer R. Important drug interactions in hematopoietic stem cell transplantation: what every physician should know. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(7):989-1006. doi:10.1016/J.BBMT.2011.11.029
2. Norman G. Likert scales, levels of measurement and the "laws" of statistics. *Adv Health Sci Educ Theory Pract.* 2010;15(5):625-632. doi:10.1007/S10459-010-9222-Y

## S2- HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKİL ALICILARINDA POTANSİYEL İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN BELİRLENMESİNDE KULLANILAN İKİ İLAÇ ETKİLEŞİM VERİ TABANININ UYUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Mehmet Dokumacı<sup>1</sup>, Ajda Güneş<sup>2</sup>, Bahar Sevgili<sup>2</sup>, Nur Soyer<sup>2</sup>, Filiz Vural<sup>2</sup>, Mahmut Töbü<sup>2</sup>, Fahri Şahin<sup>2</sup>, Ceren Gönen<sup>3</sup>, Güray Saydam<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, <sup>3</sup>Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

**Giriş ve Amaç:** Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin (pİE) belirlenmesinde birçok interaktif veri tabanı mevcut olmasına rağmen bu kaynaklarda; ilaç etkileşimlerine dair kanıtların kalitesi veya uygunluğu, tanımlanabilir hasta ve ilaç risk faktörlerinin yokluğu ve etkileşimlerin klinik açıdan anlamlılığın standardizasyonu konusunda sınırlamalar mevcuttur. Bu nedenle farklı ilaç etkileşim veri tabanlarının aynı pİE'yi saptaması, şiddetini veya risk düzeyini belirlemesi ve ortaya koyduğu kanıtın düzeyi değişiklik gösterebilmektedir <sup>1</sup>. Literatürde farklı popülasyonlarda ilaç veri tabanlarının uyumunun belirlenmesi ilgili çalışmalar mevcut olsa da hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) alıcılarında yapılmış bu alanda çalışmalar kısıtlıdır. Bu amaçla çalışmamızda literatürde pİE'nin etkileşimlerinin belirlenmesinde en iyi performansı gösterdiği belirlenmiş olan Lexicomp ve Micromedex veri tabanlarının; HKHN alıcılarında tüm yatış boyunca potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerini saptaması ve risk kategorilerinin ve kanıt düzeylerinin belirlenmesi açısından uyumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır <sup>2</sup>.

**Yöntem :** Çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin HKHN merkezinde prospektif ve gözlemsel olarak gerçekleştirilmiştir. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmasına takiben (Karar nu:21-1.1/3, tarih:10.12.2020) 18 yaş üstü ve bilgilendirmiş olur formunu imzalayan, nakil amaçlı yatışı olan veya nakil komplikasyonları ile yatışı olan toplamda 53 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada pİE'nin belirlenmesi için Lexicomp® ve Micromedex® veri tabanları kullanılmıştır. Bu veri tabanlarının birbirine karşılık gelen risk kategorileri ve kanıt düzeyleri tablo 1'de verilmiştir. Veri tabanlarının birbirine karşılık gelen etkileşim risk kategori ve kanıt düzeyleri belirlenerek Fleiss'in kappa katsayısı testi ile uyum değerlendirilmiştir. Verilerin istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak alınmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS Version 25 programı kullanılmıştır.

**Tablo 1.**

Risk düzeyi sınıflandırılması		Kanıt düzeyi sınıflandırılması	
Lexicomp®	Micromedex®	Lexicomp®	Micromedex®
RISK X	Kontrendike	Mükemmel	Mükemmel
RISK D	Majör	İyi	İyi
RISK C	Orta	Fena değil	Fena değil
RISK B	Minör	Zayıf	-
RISK A	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor

**Bulgular:** Kullanılan iki ilaç etkileşim veri tabanının pİE'yi saptanmasında zayıf dereceli anlamlı olmayan bir uyum bulunmuştur ( $\kappa$ : 0,004 p=0,82). Veri tabanlarının risk kategorilerinde ise zayıf dereceli anlamlı olmayan bir uyum bulunmuştur ( $\kappa$ : 0,02 p=0,28). Kanıt düzeyleri açısından ise fena olmayan dereceli olan anlamlı bir uyum saptanmıştır ( $\kappa$ :0,25, p ≤ **0,001**).

Etkileşim varlığı	Lexicomp		Kanıt Düzeyi	Lexicomp			
Micromedex	Hayır	Evet	Micromedex	Zayıf	Fena Değil	İyi	Mükemmel
<b>Hayır</b>	32(31,1)	474(32,1)	Bilinmiyor	-	-	-	-
<b>Evet</b>	71(68,9)	1001(67,9)	Fena değil	1(16,7)	406(82)	203(46,6)	1(2,3)
Fleiss Kappa:0,004			İyi	5(83,3)	75(15,2)	114(26,1)	25(56,8)
p=0,82			Mükemmel	-	14(2,8)	119(27,3)	18(40,9)
			Fleiss Kappa:0,25, p=<0,001				
Etkileşim Düzeyi	Lexicomp						
Micromedex	B	C	D	X	Fleiss		
<b>Kontrendike</b>	1(0,9)	49(7,8)	4(2,2)	8(15,1)	<b>Kappa:0,02</b>		
<b>Orta</b>	26(22,4)	240(38,2)	71(39,9)	3(5,7)	<b>p=0,28</b>		
<b>Majör</b>	89(76,9)	338(53,7)	103(57,9)	42(79,2)			
<b>Minör</b>	-	2(0,3)	-	-			

**Sonuç:** Çalışmamızda ilaç veri tabanlarının, potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerini saptama ve risk kategorilerin belirlenmesi açısından birbiri ile uyumlu olmadığı gözlemlenmiştir. Kanıt düzeylerinde uyumun ise yeterince iyi olmadığı gözlemlenmiştir. Bu sonuçlara göre HKHN alıcılarında potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesinde birden fazla veri tabanı kullanılması gerekliliği göz önünde bulundurulmalıdır.

1. Barrons R. Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. *Am J Heal Pharm.* 2004;61(4):380-385. doi:10.1093/AJHP/61.4.380
2. Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug–drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract.* 2016;5(4):257. doi:10.4103/2279-042X.192461

### S3- HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SIRASINDA GELİŞEN EPİLEPTİK NÖBETLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Beyza Nur Yılmaz<sup>1</sup>, Serhat Çelik<sup>2</sup>, Şaziye Esra Tubay<sup>3</sup>, Neslihan Mandacı Şanlı<sup>4</sup>, Ali Ünal<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, <sup>3</sup>Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Kayseri, <sup>4</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş ve Amaç:** Hematopoetik Kök Hücre Nakli(HKHN), hematolojik maligniteler, bazı solid tümörler ve immün yetmezlik hastalıkları için en etkili tedavi yöntemlerinden biridir ancak bazı komplikasyonlara sahiptir. Epileptik nöbetler tekrarlayan anormal nöronal deşarjların neden olduğu geçici santral sinir sistemi işlev bozukluğu sonucu oluşan bilinç, motor ve duysal belirtiler olup HKHN sonrası gözlenen komplikasyonlardan biridir ve prognozu oldukça kötü etkilemektedir. Amacımız, HKHN sırasında gelişen epileptik nöbetlerin sebeplerini ve risk faktörlerini saptamak böylece nöbet gelişimini engelleyerek halihazırda komplikasyon oranı yüksek olan HKHN'in prognozunu olumlu yönde etkilemektir.

**Yöntem ve Gereçler:** Ekim 2018 ile Ekim 2022 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Kemik İliği Nakli Ünitesinde nakil amacıyla yatırılırken nöbet geçiren 13 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların verileri geriye dönük olarak incelendi. Subakut sklerozan panensefalit tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

**Bulgular:** Dokuz hastaya (%69.3) Otolog HKHN (OKİT), 4 hastaya (%30.7) ise Allogeneik HKHN (AKİT) yapıldı. OKİT'lerin %8.2'sinde, AKİT'lerin %5.4'ünde epileptik nöbet gözlemlendi. Hastaların laboratuvar bulgularında hiçbirinde hipoglisemi, hiponatremi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testi bozukluğu saptanmadı. Sekiz hastada (%61.5) hipofosfatemi, 6 (%46.1)'sında hipopotasemi, 5 (%38.4)'ünde hipomagnezemi ve 2 (%15.3)'sinde hipokalsemi gözlemlendi. Hastaların median toplam ilaç sayısı  $8 \pm 2.1$  (6-14) 'dir. Nöbet eşiğini düşüren median ilaç sayısı ise  $5.5 \pm 1.4$  (4-8)'dir. Epileptik eşiği düşüren ilaçlardan Flukonazol 10 (%76.9), Meropenem 7 (%53.8), Metronidazol 7 (%53.8), İzoniazid 4 (%30.7) ve Siklosporin 4 (%30.7) hastada kullanılmasıyla dikkat çekti. 10 (%76.9) hastanın beslenme durumu total parental nutrisyon ile sağlanmaktaydı. Bir (%7.6) hastamız exitus oldu.

**Tartışma ve Sonuç:** Epileptik nöbet gelişim sebebinin, HKHN sonrası komplike klinik durumda aynı anda var olan ve birbirleriyle etkileşime giren çoklu faktörlerle korele olduğu düşünülmektedir. HKHN sırasında epileptik nöbet geçiren hastalarımızda hipofosfatemi, hipopotasemi gibi elektrolit bozukluklarının sık olduğu ve polifarmasinin özellikle de nöbet eşiğini düşüren ilaç kullanımının fazla olduğu gözlemlendi. Bu nedenle bu iki faktörün yakın takip edilmesi epileptik nöbet gelişimini önlemede en önemli yaklaşım olarak gözlenmektedir.

## S4- AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİ TANISIYLA TAKİP EDİLEN HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Kemal Fidan<sup>1</sup>, Mustafa Baydar<sup>1</sup>, Nesibe Taşer Kanat<sup>1</sup>, Gülşah Akyol<sup>1</sup>,  
Neslihan Mandacı Şanlı<sup>1</sup>, Muzaffer Keklik<sup>1</sup>, Ali Ünal<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri/Türkiye

**Giriş:** Akut promyelositik lösemi (APL) yeni tanı tüm akut myeloid lösemilerin (AML) yaklaşık %10-15'ini oluşturur. Genellikle anormal WBC düzeyi, düşük trombosit sayısı, koagulopati ve acil tedavi gerektiren kanama ile prezente olur. Tüm AML'ler içinde en iyi prognoza sahip olmasına rağmen koagulopati, diferansiyasyon sendromu ve enfeksiyöz nedenlerden dolayı %20-30 ölümle sonuçlanabilir.

Sıklıkla promyelositik lösemi (PML) geni ile retinoik asit reseptör alfa (RARA) gen füzyonu ile oluşan t(15;17)(q22;q12-21) mevcuttur. Yalnız olguların yaklaşık % 10'u klasik t(15-17)'den yoksun olabilir.

Tedavide ilk olarak antrasiklinler kullanılmış olup all trans retinoik asitin (ATRA) keşfi ve kullanımı ile tedavi yanıtları %90'lara çıkmıştır. ATRA, antrasiklinler, arsenik trioksit (ATO), yüksek doz arabinosin sitarabin (ARA-C) ve gemtozumab ozigamisin (GO), relaps/refrakter (R/R) APL'yi tedavi etmek için kullanılmıştır. APL'de hematopoetik kök hücre nakli (HPKHN) relaps APL için kurtarma tedavisinden sonra CR2 veya ötesindeki hastalar için düşünülebilir.

Burada Erciyes üniversitesi tıp fakültesi iç hastalıkları hematoloji kliniğinde AML M3 (APL) tanısı konulan hastaların genel özelliklerini, tedavi yaklaşımlarını ve tedavi sonuçlarını retrospektif olarak sunmayı planladık.

**Metod-Materyal:** 2009-2023 yılları arası Erciyes üniversitesi tıp fakültesi hematoloji kliniğinde APL tanısı konulan ve tedavi edilen hastaların tanı anındaki sitogenetik tetkikleri, aldıkları tedavi protokolü ve tedavi sonrası sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Toplamda 17 hasta değerlendirilmiş olup, hastaların 12'si erkek (%70,5), 5'i ise kadındı (%29,5). Ortalama görülme yaşı 42.23' idi. Hastaların ortalama takip süresi 45,8 ay (1ay-152 ay)'dir. Tanı anı 3 hastada t(15-17) negatif olmasına rağmen laboratuvar, flow sitometri ve morfolojik olarak AML M3 olarak değerlendirilmiş olup APL gibi tedavi edilmişlerdir. Diğer 14 hastada (%82,37) tanı anında t(15-17) pozitif olarak saptanmıştır. 7 hastaya induksiyon tedavisi olarak ATRA+İDA (%41,17), 7 hastaya ATRA+ATO (%41,17), 1 hastaya ATRA+7/3 (%5,88), 2 hastaya ise ATRA+İDA+ARA-C (%11,76) verildi. İndüksiyon tedavisi sonrası 15 hastada (%88,23) tam remisyon sağlanırken, 2 hasta (%11,77) induksiyon tedavisine refrakterdi. Konsolidasyon tedavisi olarak da induksiyonda ATRA+İDA alan hastalara ATRA+İDA/Mitoksantron; induksiyonda ATRA+ATO alanlara ise çoğunlukla ATRA+ATO verildi. İdame tedavisi olarak 5 hastaya ATRA; 4 hastaya ise ATRA+Metotreskat+Mercaptopurin verildi. Takiplerde 4 hastada ise nüks (%23,52) gelişti. Toplamda 4 hastaya (2 hasta refrakter, 2 hasta relaps) HPKHN (2 hastaya otolog kök hücre nakli (OKHN), 2 hastaya allojenik kök hücre nakli (AKHN) yapıldı. HPKHN yapılan hastalardan 2'si ex olurken, diğer 2'si halen remisyonda takip edilmektedir. Nüks gelişen 1 hasta ATRA+İDA induksiyon tedavisi sonrası remisyondayken akciğer mantar enfeksiyonu+sepsis nedeniyle nüks sonrası 3. ayda ex oldu; diğer hasta ise ATRA+İDA induksiyon, Pethema konsolidasyon ve ATRA idame tedavisi ile nüks sonrası 20. ayında olup, remisyonda takip edilmektedir.

**Tartışma ve Sonuç:** Akut promyelositik lösemisinin (APL) all-trans retinoik asit (ATRA) ile tedavisi, akut lösemilerin hedefe yönelik tedavisi konusundaki ilk örnektir. ATRA'nın keşfinden önce APL, fatal

kanamalara sebep olması nedeniyle yüksek oranda ölüm ile ilişkili iken, şimdi akut lösemilerin en iyi tedavi edilebilir alt tipini oluşturmaktadır. APL tedavisindeki genel kural teşhisin genetik düzeyde doğrulanmasını gerektirse de, tedavi genetik sonuçlar beklenmeden başlanmalıdır.

APL'de All trans retinoik asit (ATRA) ve arsenik trioksit (ATO) kombinasyonu, kemoterapi veya her ikisinin kullanımı %90 tedavi ile sonuçlanır. Tedaviye refrakter olmaması durumunda % 95 tam remisyon (CR) ve % 85- 90 uzun süreli sağkalım sağlar. ATO'nun APL tedavisine girmesiyle tedavi değişmiştir ve kemoterapisiz yüksek başarı oranları gelişmiştir. Gemtuzumab ozigamasin (GO) veya IDA, yüksek riskli hastalığı olan hastalarda indüksiyon tedavisi sırasında tedaviye eklenebilir. ATO'nun yokluğunda veya bulunamamasında ATRA artı kemoterapi kombinasyonları makul bir alternatifi temsil eder. Genel olarak, APL'li hastaların% 5-10'u relaps/ refrakter(R/R) hastalık olarak seyreder. Relapsların çoğu ilk üç yıl içinde meydana gelir ve 3-4 yılın üzerindeki geç relapslar çok nadirdir. ATRA, Antrasiklinler, ATO, yüksek doz ARA-C ve GO, R/R APL'yi tedavi etmek için kullanılmıştır. Birçok çalışma, R/R APL'si olan hastalarda tedavi ATO'yu takiben yüksek CR oranları göstermiştir. APL'de HPKHN CR1'de rol oynamayı bırakmış olup nüks APL için kurtarma terapisinden sonra CR2 veya ötesindeki hastalar için düşünölmeye başlanmıştır.

Sonuç olarak APL hem hedefe yönelik tedaviler ile (ATRA, ATO, GO) hem de klasik kemoterapilerle yüksek tedavi oranına sahip bir akut myeloid lösemi tipidir. İndüksiyon, konsolidasyon ve idame tedavilerle çoğu hastada uzun süre remisyon sağlanmaktadır. Nüks/refrakter hastada ATRA, ATO bazlı kemoterapi rejimleri HPKHN'ni ikinci plana (CR2 ve ötesi) itmiştir.

## S5- AKUT LÖSEMİLERİN YÜZEYDE ZENGİNLEŞTİRİLMİŞ RAMAN SPEKTROMETRESİ İLE İNCELENMESİ

**Fatih Öktem<sup>1</sup>, Münevver Akdeniz<sup>2</sup>, Muzaffer Keklik<sup>3</sup>, Ömer Aydın<sup>2</sup>, Gülşah Akyol<sup>3</sup>, Ali Ünal<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, <sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Biyomedikal Mühendisliği, <sup>3</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş ve Amaç:** Akut lösemiler, lökositlerin kemik iliği erken gelişim süreçlerinde kontrolsüz çoğalması sonucu immatür hematopoetik hücrelerin hem kemik iliğini işgal ederek normal kan hücrelerinin değişimini ve gelişimini engellemesi hem de kemik iliği ve periferik dolaşımda sağlıklı kan hücrelerinin yerini alması sonucu ortaya çıkan hastalıklardır. Başlangıcı ani olup, tedavi edilmeyen hastaların kısa sürede kaybedildiği bu hastalık grubunun kesin tanısı, periferik kan ve kemik iliğinden alınan örneklerin morfolojik, immunfenotipik ve sitogenetik incelemesi neticesinde konulur. Oldukça zaman ve efor gerektiren ayrıca bir hayli maliyetli olan bu tanı yöntemlerinin söz konusu dezavantajlarını giderebilecek basit, hızlı, güvenilir sonuçlar verebilen ve az miktarda kan örneği ile analiz gerçekleştirebilen yöntemlere ihtiyaç vardır. Bu amaca yönelik olarak planlanan çalışmamızda, akut lösemi tanısında yüzeyde zenginleştirilmiş Raman saçılması (YZRS) yönteminin kullanılabilirliğinin araştırılması planlanmıştır.

**Hastalar ve Metod:** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji kliniğinde akut lösemi tanısı konulan hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden alınan serum örneklerinden YZRS kullanılarak akut lösemilerin tanımlanması planlanmıştır. Bu analiz için; söz konusu bireylerden 4-5 ml kan örneği alınıp, 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra serum kısmı eppendorf tüplere aktararak -80°C'de kullanana kadar saklanmıştır. Elde edilen serum örneklerinin YZRS spektrumlarını toplamak için hazırlanan gümüş nanopartikül (AgNP) bazlı YZRS aktif yüzey üzerinde plazma örnekleri incelenmiştir. Serum örneklerinden 400-1800  $\text{cm}^{-1}$  aralığında spektrumlar toplanmıştır. Toplanan spektrumlara data ön işleme adımları uygulanarak standardizasyon yapılmıştır. Standardize edilen spektrumları sınıflandırmak için klasik makine öğrenmesi algoritmaları kullanılmıştır.

**Bulgular:** Çalışma grubunu 20 (%36,4) kadın, 35 (%63,6) erkek olmak üzere 55 hasta ile 13 (%54,2) kadın, 11 (%45,8) erkek olmak üzere 24 sağlıklı gönüllü oluşturmuştur. Hasta grubundan akut miyeloid lösemi (AML) tanısı alanların 22'si (%40) yeni tanı, 21'i (%38,2) nüks AML olarak saptanmıştır. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) grubunda ise 7 (%12,7) yeni tanı, 5 (%9,1) nüks ALL olgusu saptanmıştır. Sağlıklı, AML ve ALL grupları için 496, 532, 590, 639, 726, 812, 885, 1004, 1135 ve 1201  $\text{cm}^{-1}$ 'deki Raman kaymaları ortaktır. 765, 1096, 1275, 1369, 1393 ve 1441  $\text{cm}^{-1}$ 'deki Raman kaymaları ağırlıklı olarak sağlıklı grupta gözlenmiştir. 1073 ve 1254  $\text{cm}^{-1}$ 'deki Raman kaymaları AML ve ALL gruplarında gözlenirken sağlıklı grupta saptanmamıştır. AML ve ALL serum spektrumlarına baktığımızda tirozin ve adeninle ilişkilendirilen 639 ve 726  $\text{cm}^{-1}$ 'deki kaymalarda benzer yoğunluklar olmakla birlikte 639  $\text{cm}^{-1}$ 'deki kayma AML'de daha yoğun iken 726  $\text{cm}^{-1}$ 'deki kayma ALL grubunda daha yoğundur. Nüks AML grubundan elde edilen spektrumlarda tirozinden kaynaklanan 960  $\text{cm}^{-1}$ 'deki kayma yeni tanı AML grubuna göre daha yoğun olarak tespit edilmiştir. Benzer spektral profiller daha yoğun şekilde yeni tanı ALL ile nüks ALL grubunda da görülmüştür. Diğer taraftan, AML, ALL ve sağlıklı serum spektrumlarına uygulanan Hiyerarşik Kümeleme Analizi (HKA) sonucu elde edilen dendrogram grafiğinde gruplarda ayrı kümeler oluştuğu görülmüştür. AML, ALL ve sağlıklı serum spektrumları en iyi Rastgele Orman (RO) algoritması ile sınıflandırılmıştır. AML ve ALL hastaları içerisinde yeni tanı ve nüksü sınıflandırmada en iyi performansı RO algoritması göstermiştir.

**Sonuç:** Çalışma sonunda YZRS ile akut lösemi tanısı ve hatta yeni tanı ile nüks lösemi ayırıcı tanısında potansiyel olarak yararlı ve güçlü bir klinik araç olduğu tespit edilmiştir. Yanı sıra, lösemik hücreleri aynı soydan gelen normal hücrelerden ayırt etmek için makine öğrenmesi ile RO, KYEK (k en yakın komşular) algoritmalarının yüksek doğruluk oranları ile kullanılabilirliği de gösterilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Akut Lösemi, Yüzeyde Zenginleştirilmiş Raman Spektroskopisi, Makine Öğrenmesi

## S6- HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALAR ARASINDA TAMAMLAYICI VE ALTERNATİF TIP KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ: ANKET TEMELLİ KESİTSEL, TANIMLAYICI BİR ÇALIŞMA

Hakan Keski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü

**Giriş:** Tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT) onkoloji hastaları arasında giderek daha fazla kullanılmaktadır. Hayat kalitesini artırmak, olası yan etkilerle baş edebilmek ve psikolojik/fiziksel iyilik halini artırmak TAT kullanımının en sık gerekçeleridir. Sosyoekonomik, kültürel ve coğrafik faktörlerle ilişkili olarak farklı TAT kullanım tercihleri söz konusu olmaktadır (1).

Hematolojik malignitesi (HM) olan hastaların TAT kullanımı ile ilişkili uygulamaları hakkında Türkiye merkezli yeterli bilgi bulunmamaktadır (2,3).

Bu çalışmada, HM olan hastalarda TAT yöntemlerini kullanım sıklığı ve kullanılan TAT çeşitlerinin araştırılması ve olası risklere ışık tutması hedeflendi.

**Yöntemler:** Gönüllülük esasına dayalı, ayaktan tedavi ünitesine başvuran 18 yaş ve üzerindeki HM hastalarına yönelik yüz yüze görüşme şeklinde bir anket çalışması planlandı. Mart-Aralık 2019 tarihleri arasında demografik ve klinik özelliklere ve TAT kullanım tercihlerine yönelik bir anket uygulandı. Bütüncül Tamamlayıcı ve Alternatif Tıbbı Karşı Tutum Ölçeği (BTATÖ) ile hastaların TAT kullanımına yönelik tutumları sorgulandı (4,5). Hastaların TAT kullanım prevalansı ve kullanılan TAT çeşitlerinin sıklığı çalışmanın primer ve sekonder amacı olarak belirlendi.

**Bulgular:** Çalışma grubunda yaş ortalaması 61,2±13,8 yıl olan 178'i kadın (%50,7) ve 173'ü erkek (%49,3) olan 351 hasta vardı. Hastaların %61'i ilköğretim mezunu idi. Çalışma grubundaki hastaların herhangi bir komorbiditesi olması ve kemoterapi kullanım oranı %62,7 ve %69,2 olarak tespit edildi. Lenfoid displaziler en sık (%43) görülen HM tipi idi. Risk sınıflamasına göre yüksek risk ve düşük risk HM'lerin dağılımı %75 ve %25 olarak bulundu. BTATÖ skoru 31,1±4,5 idi. TAT kullanımı olan hastaların BTATÖ skoru, kullanmayan hastalardan anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0,001$ ).

TAT kullanım prevalansı %70,1 olarak bulundu. Aile/arkadaşlar TAT kullanımı için en sık (%42,3) tercih edilen bilgi kaynağı idi. Hastaların %54,9'u TAT kullanımı ile olumlu yönde bir etki göreceğini düşünmekteydi. Hastaların kullandıkları TAT yöntemleri arasında sıklık sırasına göre fitoterapi (%65), vitamin takviyesi (%43,9) ve ruhsal aktivite/dua (%35) ilk üç sırada yer almaktaydı. Curcuma Longa (%49,4) ve Urtica Dioica (%44,4) en sık kullanılan iki fitoterapötik ajandı. TAT kullanan hastaların ECOG performans skoru, kullanmayan hastalara göre daha düşüktü ( $p=0,016$ ). Ozon tedavisi kullanımı ileri yaş ( $p=0,042$ ) ve yüksek ECOG performans skoru ( $p=0,038$ ) olan hastalarda anlamlı olarak daha tercih edilmekteydi.

Yüksek riskli hastaların apiterapi ( $p=0,011$ ) ve ruhsal aktivite/dua kullanımını ( $p=0,020$ ), düşük riskli hastalara göre daha yüksek oranda kullandığı görüldü. Düşük riskli hastalar hacamat ( $p<0,001$ ) ve sülük tedavisini ( $p=0,004$ ), yüksek riskli hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek oranda kullanmakta idi. Sosyal medya, fitoterapi kullanan hastaların en sık bilgi kaynağı idi ( $p=0,016$ ). Ftoterapi ajanlarından Nigella Sativa ( $p=0,007$ ) ve Gingko biloba ( $p=0,026$ ) için en sık birincil bilgi kaynağı sosyal medya iken, TV/gazete Curcuma Longa için ( $p=0,018$ ) birincil bilgi kaynağı idi.

**Tartışma ve Sonuç:** HM hastalarında TAT kullanımı prevalansı %70,1 idi. Türkiye merkezli çalışmalarda benzer oranlar olmakla birlikte, HM tipine göre %16,5 ile %89 arasında değişen TAT kullanımı rapor edilmektedir (2,3,6-9).

Hastaların büyük bir kısmının çoklu TAT yöntemleri, özellikle fitoterapi ve vitamin takviyesi kullanması ile ilişkili olarak HM tedavi sürecinin öngörülemez şekilde etkilenmesi söz konusu olabilir (1,10). Hasta ve toplum bazlı özelliklerin, değişken oranlarda farklı TAT yöntemlerinin tercih edilmesine yol açtığı düşünülmektedir.

TAT yöntemleri hakkında HM hastalarının bilgi ve farkındalıklarını artırmaya yönelik çalışmaların yapılmasının faydalı olacaktır.

### Kaynaklar

1. Hakkoymaz H, Koçyiğit BF. Assessment of complementary and alternative medicine use among patients admitted to the emergency room: a descriptive study from a Turkish hospital. PeerJ. 2019 Aug 20;7:e7584. doi: 10.7717/peerj.7584.
2. Can G, Erol O, Aydinler A, Topuz E. Quality of life and complementary and alternative medicine use among cancer patients in Turkey. Eur J Oncol Nurs. 2009 Sep;13(4):287-94. doi: 10.1016/j.ejon.2009.03.007.
3. Karacan Y, Akkuş Y, Akdemir N, Göker H, Salih A, Sucak GA, Özet G, Tekinalp A, Özkocaman V, Ali R, Özkalemkaş F, İlhan O. Kök hücre nakli hastalarında tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanımı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2012;38(1):1-6.
4. Erci B. Attitudes towards holistic complementary and alternative medicine: a sample of healthy people in Turkey. J Clin Nurs. 2007 Apr;16(4):761-8. doi: 10.1111/j.1365-2702.2006.01655.x.
5. Hyland ME, Lewith GT, Westoby C. Developing a measure of attitudes: the holistic complementary and alternative medicine questionnaire. Complement Ther Med. 2003 Mar;11(1):33-8. doi: 10.1016/s0965-2299(02)00113-9.
6. D'Arena G, Laurenti L, Coscia M, Cortelezzi A, Chiarenza A, Pozzato G, Vigliotti ML, Nunziata G, Fragasso A, Villa MR, Grossi A, Sella C, Deaglio S, La Sala A, Del Poeta G, Simeon V, Aliberti L, De Martino L, Giudice A, Musto P, De Feo V. Complementary and alternative medicine use in patients with chronic lymphocytic leukemia: an Italian multicentric survey. Leuk Lymphoma. 2014 Apr;55(4):841-7. doi: 10.3109/10428194.2013.803223.
7. Hierl M, Pfisteringer J, Andreesen R, Holler E, Mayer S, Wolff D, Vogelhuber M. Complementary and Alternative Medicine: A Clinical Study in 1,016 Hematology/Oncology Patients. Oncology. 2017;93(3):157-163. doi: 10.1159/000464248.
8. Gan GG, Leong YC, Bee PC, Chin E, Teh AK. Complementary and alternative medicine use in patients with hematological cancers in Malaysia. Support Care Cancer. 2015 Aug;23(8):2399-406. doi: 10.1007/s00520-015-2614-z.
9. Rausch Osian S, Leal AD, Allmer C, Maurer MJ, Nowakowski G, Inwards DJ, Macon WR, Ehlers SL, Weiner GJ, Habermann TM, Cerhan JR, Thompson CA. Widespread use of complementary and alternative medicine among non-Hodgkin lymphoma survivors. Leuk Lymphoma. 2015 Feb;56(2):434-9. doi: 10.3109/10428194.2014.916803.
10. Enioutina EY, Salis ER, Job KM, Gubarev MI, Krepkova LV, Sherwin CM. Herbal Medicines: challenges in the modern world. Part 5. status and current directions of complementary and alternative herbal medicine worldwide. Expert Rev Clin Pharmacol. 2017 Mar;10(3):327-338. doi: 10.1080/17512433.2017.1268917.

## S7- ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE ORAL VE İNTRAVENÖZ SİKLOSİPORİN KULLANIMININ KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİNE ETKİSİ

**Ahmet Kaya<sup>1</sup>, Emin Kaya<sup>1</sup>, İrfan Kuku<sup>1</sup>, Mehmet Ali Erkurt<sup>1</sup>, İlhami Berber<sup>1</sup>, Soykan Biçim<sup>1</sup>,  
Emine Hidayet<sup>1</sup>, Salih Cırık<sup>1</sup>, Süleyman Arslan<sup>1</sup>, Fatma Hilal Yağın<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Turgut Özal Tıp Merkezi, <sup>2</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı

**Amaç:** Kemik iliği naklinde hastalarda mukozitlerin geliştiği dönemde graft versus host hastalığını önleyecek ilaçlar özellikle siklosiprin ve benzeri immünespresifler, oral yerine intravenöz yoldan hastaya uygulanır. İntravenöz yoldan uygulanan tedaviler bazen karaciğer fonksiyon testlerinde değişikliğe neden olabilmektedir. Bu çalışmada allojenik kök hücre naklinde siklosiporin uygulamasının karaciğer fonksiyon testlerine etkisini incelemeyi amaçladık.

**Yöntem:** Turgut özal tıp merkezinde allojenik kök hücre nakli olan 152 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Allojenik nakil öncesi, nakilin -2. gününden başlanarak intravenöz siklosiporin aldığı dönem ve taburculuk öncesi oral siklosiporine aldığı dönemde hastanın serum aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, gama glutamil transferaz, total bilirubin, direk bilirubin değerleri retrospektif olarak incelendi. İstatistik programı aracılığıyla allojenik kök hücre naklinde intravenöz veya oral siklosiporin uygulanması arasında fark olup olmadığı ve bu uygulamaların donör özelliğiyle (akraba içi tam uyumlu ve akraba dışı tam uyumlu ) olan ilişkisine bakıldı.

**Bulgu:** Karaciğer fonksiyon testleri açısından allojenik nakil öncesi, intravenöz siklosiporin ve oral siklosiporin sonrası ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. AST, TB, DB açısından ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ([AST F=13,94, p1<0,001], [TB F=30,15, p1<0,001], [DB F=26,45, p1<0,001] ). ALT ve GGT açısından ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ([ALT F=1,29, p1=0,15], [GGT F=1,07, p1=0,25]). AST, ALT, GGT, TB, DB için donör etkileşimi etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

**Sonuç:** Allojenik kök hücre naklinde oral ve intravenöz siklosiporin kullanımı bazı hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde değişikliğe neden olabilmektedir. Allojenik kök hücre naklinde intravenöz siklosiporin kullanımı hastanın yaygın mukozitleri olduğu ve oral alamadığı dönemde oral kullanıma göre hasta açısından daha tolerabl olabildiği gibi karaciğer fonksiyon testleri açısından daha az etkilediği çalışmada görüldü. İntravenöz siklosiporin kullanımı hasta hospitalize olduğu dönemde kullanımı daha uygun olabilir.

## S8- TANI MEVSİMİ HODGKİN LENFOMA SAĞKALIMI İLE İLİŞKİLİ MİDİR?

**Firdevs Pelin Eskin<sup>1</sup>, Püsem Patır<sup>2</sup>, Volkan Karakuş<sup>2</sup>, Erdal Kurtoğlu<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Antalya, <sup>2</sup>Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya

**Giriş:** Hodgkin lenfoma (HL) en iyi prognoza sahip hematolojik maligniteler arasındadır. Buna rağmen, HL'nin patogenezi tam olarak anlaşılammıştır ve HL insidansını ve mortalitesini etkileyebilecek potansiyel bilinmeyen risk faktörleri araştırılmaya devam edilmektedir. Mevsimsel paternin insidans ve mortalite üzerine etkisini incelemek; hem hastalığın patogenezinin hem de mevsimsel varyasyonun bir risk faktörü olarak insidans ve mortalite üzerine etkisinin anlaşılmasında yardımcı olabilir. Biz bu çalışmada bölgemizdeki HL insidansı ve mortalitesinde tanı mevsiminin etkisini analiz etmeyi amaçladık.

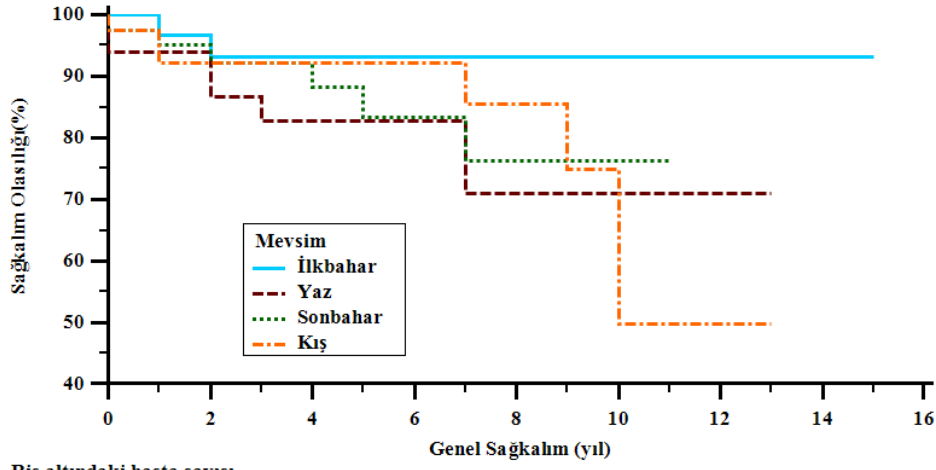
**Metod:** Bu retrospektif çalışmaya, 2007-2022 yılları arasında Türkiye'nin Akdeniz bölgesinde yer alan Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi hematoloji kliniğinde HL tanısı alarak tedavi edilen 148 hasta dahil edildi. Demografik veriler, tanı tarihi, tedaviye yanıt durumu ve sağkalım kaydedildi. Tanı tarihi patoloji raporunda yer alan biyopsi materyalinin patoloji laboratuvarına kabul tarihi olarak kabul edildi. Hastalar tanı tarihinin mevsimine göre kategorize edildi. Ayrıca 1.basamak tedaviye yanıt durumları, olog ve allojenik kök hücre nakli tedavileri kayıt altına alınarak dirençli HL olguları belirlendi. Ayrıca mevsimler ile genel sağkalım arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. Çalışmanın etik izni S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 16/02/2023 tarihinde onaylandı ve 3/24 sayı numarası verildi.

**Bulgular:** Çalışma kapsamında değerlendirmeye %56.1'i (83 kişi) erkek, %43.9'u (65 kişi) kadın olmak üzere toplam 148 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaşları 14 ila 88 arasında değişmekte olup medyan yaş 36 idi. En fazla tanı konulan biyopsi bölgesi supradiyafragmatik bölge (%69.6) ve en fazla raporlanan HL alt tipi nodüler sklerozan tip (%44.6) olarak görüldü. Mevsimlere göre tanı konulan hasta oranları ise şu şekildeydi: %27 sonbahar, %27 kış, %23.7 ilkbahar, yaz %22.3. Aylara göre vakaların büyük çoğunluğu Kasım ayında meydana geldi (%11.5). Hastaların %27.7'si relaps/refrakter idi.

Mevsimlere göre cinsiyetler arasında farklılık görülmedi ( $p=0.317$ ). Ayrıca hastaları yaşlarına göre <65 ( $n=136$ ) ve  $\geq 65$  ( $n=12$ ) olarak 2 gruba ayırdığımızda; 2 yaş grubunda mevsimlere göre tanı da farklılık görülmedi ( $p=0.318$ ). Relaps/refrakter hastalar çoğunlukla kışın teşhis edildi. Oranlar şu şekildeydi: %34.2 kış, %29.3 sonbahar, %19.5 yaz, %17 ilkbahar ( $p=0.493$ ).

Hastaların medyan takip süresi 50.5 (0-189) ay olarak hesaplandı. Mevsimlere göre medyan takip süresi şu şekildeydi: 60 ay kış, 51 ay sonbahar, 44 ay ilkbahar, 41 ay yaz ( $p=0.414$ ). Mevsimlere göre genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi ( $p=0.516$ ) (Tablo 3). Ayrıca tanı mevsiminin ek bir ölüm riskine neden olmadığı saptandı (Figür 1).

**Sonuç:** HL insidansı ve mortalitesindeki mevsimsel varyasyonlar, daha önce kısmen çelişkili sonuçlarla küçük serilerde tanımlanmıştır. İlginç bir şekilde, bunu inceleyen yayınlanmış tüm çalışmalar Norveç, İsveç ve İngiltere veya İskoçya'nın kuzey bölgeleri gibi oldukça kuzey ülkelerinde yapılmıştır. Kuzey enlem ülkelerinde kışın HL tanısı konulan hastalarda ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir. Kuzey yarım kürenin orta enlem bölgesinde yer alan ilimizde ( $36^{\circ} 07' - 37^{\circ} 29'$  kuzey enlemleri) HL'de bir mevsimsel insidans ve mortalite paterni bulamadık. Mevsimsel kalıpların nedenlerini daha iyi anlamak için tropikal kuşak bölgelerini içeren daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.



Ris altındaki hasta sayısı

Grup: İlkbahar

30	25	10	9	5	2	1	1	0
----	----	----	---	---	---	---	---	---

Grup: Yaz

27	22	12	7	3	1	1	0	0
----	----	----	---	---	---	---	---	---

Grup: Sonbahar

39	31	18	12	6	3	0	0	0
----	----	----	----	---	---	---	---	---

Grup: Kış

36	29	21	14	8	4	1	0	0
----	----	----	----	---	---	---	---	---

Figür 1. Tanı mevsimine göre genel sağkalım

## S9- AKUT MYELOİD LÖSEMİ MEVSİMSEL DEĞİŞİKLİK GÖSTERİR Mİ?

**Gülsüm Akgün Çağlıyan<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Hematoloji Bilim Dalı

**Amaç:** Enfeksiyonlar sonucu oluşan antijenik stimulusun akut myeloid lösemi (AML) gelişiminde etkisi olabileceği düşünülmektedir. AML etiyojisinde mevsimsel faktörlerin rolü hala belirsizliğini korumaktadır.

**Yöntem:** Çalışmaya Ocak 2020- Ocak 2023 tarihleri arasında AML tanısı alan hastalar dahil edildi.

**Bulgu:** Çalışmaya alınan 72 hastanın 42' si (%58.3 ) erkek, 30'u ( %41.7) kadındı. Median yaş 65.5 idi ( min 30-max 89 ). 37'si (%51.4 ) 65 yaş üstü idi. AML tanısının en çok pik yaptığı ay Ocak ayı olarak bulundu. 11 hasta (%15.9 ) Ocak ayında tanı almıştı. İkinci sırada Ekim ayında 9 hasta (%12.5 ), üçüncü sırada Eylül ayında 8 hasta (%11.1) tanı almıştı. Olguların 23'ü (%31.9 ) sonbahar, 23'ü (%31.9) ise kış mevsiminde tanı almıştı. 46 (%63.8) hasta sonbahar veya kış mevsiminde tanı almıştı. En az AML tanısı alınan ay Mayıs'tı (1 olgu, %1.4).En az AML görülen mevsim ise ilkbahardı. 14 hasta (%19.4) yaz mevsiminde, 12 hasta (%16.7 ) ise ilkbaharda tanı almıştı. Cinsiyet veya hastaların 65 yaş üstü olması ile mevsimsel farklılık arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamadı.

**Sonuç:** Çalışmamızda özellikle sonbahar ve kış mevsiminde AML tanısının pik yapması, influenza enfeksiyonu gibi enfeksiyon ajanların veya çevresel faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir.

### **Kaynaklar:**

1. Calip GS, McDougall JA, Wheldon MC, Li CI, De Roos AJ. Evaluation of seasonality in the diagnosis of acute myeloid leukaemia among adults in the United States, 1992-2008. Br J Haematol. 2013 Feb;160(3):34350.
2. Hassan J, Adil SO, Haider Z, Zaheer S, Anwar N, Nadeem M, Ansari SH, Shamsi T. Seasonal variations in hematological disorders: A 10-year single-center experience. Int J Lab Hematol. 2021 Feb;43(1):93-98.
3. Sánchez-Vizcaíno F, Tamayo C, Ramos F, Láinez-González D, Serrano-López J, Barba R, Martín MD, Llamas P, Alonso-Dominguez JM. Identification of seasonal variation in the diagnosis of acute myeloid leukaemia: a population-based study. Br J Haematol. 2022 Aug;198(3):545-555.
- 4.Santoyo-Sánchez A, Ramos-Peñafiel C, Palmeros-Morgado G, Mendoza-García E, Olarte-Carrillo I, Martínez-Tovar A, Collazo-Jaloma J. Leucemias agudas. Características clínicas y patrón estacional [Clinical features of acute leukemia and its relationship to the season of the year]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014 Mar-Apr;52(2):176-81.

## S10- AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİ TANISIYLA TAKİP EDİLEN HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Kemal Fidan<sup>1</sup>, Mustafa Baydar<sup>1</sup>, Nesibe Taşer Kanat<sup>1</sup>, Gülşah Akyol<sup>1</sup>,  
Neslihan Mandacı Şanlı<sup>1</sup>, Muzaffer Keklik<sup>1</sup>, Ali Ünal<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Amaç:** Akut promyelositik lösemi (APL) yeni tanı tüm akut myeloid lösemilerin (AML) yaklaşık %10-15'ini oluşturur. Genellikle anormal WBC düzeyi, düşük trombosit sayısı, koagulopati ve acil tedavi gerektiren kanama ile prezente olur. Tüm AML'ler içinde en iyi prognoza sahip olmasına rağmen koagulopati, diferansiyasyon sendromu ve enfeksiyöz nedenlerden dolayı %20-30 ölümle sonuçlanabilir. Sıklıkla promyelositik lösemi (PML) geni ile retinoik asit reseptör alfa (RARA) gen füzyonu ile oluşan t(15;17)(q22;q12-21) mevcuttur. Yalnız olguların yaklaşık %10'u klasik t(15-17)'den yoksun olabilir. Tedavide ilk olarak antrasiklinler kullanılmış olup ATRA'nın keşfi ve kullanımı ile tedavi yanıtları >%90'lara çıkmıştır. ATRA, antrasiklinler, ATO, yüksek doz ARA-C ve GO, R/R APL'yi tedavi etmek için kullanılmıştır. APL'de hematopoetik kök hücre nakli (HPKHN) relaps APL için kurtarma tedavisinden sonra CR2 veya ötesindeki hastalar için düşünülebilir. Burada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Kliniğinde AML M3 (APL) tanısı konulan hastaların genel özelliklerini, tedavi yaklaşımlarını ve tedavi sonuçlarını retrospektif olarak sunmayı planladık.

**Yöntem:** 2009-2023 yılları arası Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniğinde APL tanısı konulan ve tedavi edilen hastaların tanı anındaki sitogenetik tetkikleri, aldıkları tedavi protokolü ve tedavi sonrası sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgu:** Toplamda 17 hasta değerlendirilmiş olup, hastaların 12'si erkek (%70,5), 5'i ise kadındı (%29,5). Ortalama görülme yaşı 42.23' idi. Hastaların ortalama takip süresi 45,8 ay (1ay-152 ay)'dir. Tanı anı 3 hastada t(15-17) negatif olmasına rağmen laboratuvar, flow sitometri ve morfolojik olarak AML M3 olarak değerlendirilmiş olup APL gibi tedavi edilmişlerdir. Diğer 14 hastada (%82,37) tanı anında t(15-17) pozitif olarak saptanmıştır. 7 hastaya induksiyon tedavisi olarak ATRA+İDA (%41,17), 7 hastaya ATRA+ATO (%41,17), 1 hastaya ATRA+7/3 (%5,88), 2 hastaya ise ATRA+İDA+ARA-C (%11,76) verildi. İndüksiyon tedavisi sonrası 15 hastada (%88,23) tam remisyon sağlanırken, 2 hasta (%11,77) induksiyon tedavisine refrakterdi. Konsolidasyon tedavisi olarak da induksiyonda ATRA+İDA alan hastalara ATRA+İDA/Mitoksantron; induksiyonda ATRA+ATO alanlara ise çoğunlukla ATRA+ATO verildi. İdame tedavisi olarak 5 hastaya ATRA; 4 hastaya ise ATRA+Metotreksat+ Mercaptopurin verildi. Takiplerde 4 hastada ise nüks (%23,52) gelişti. Toplamda 4 hastaya (2 hasta refrakter, 2 hasta relaps) HPKHN (2 hastaya OKHN, 2 hastaya AKHN) yapıldı. HPKHN yapılan hastalardan 2'si ex olurken, diğer 2'si halen remisyonda takip edilmektedir. Nüks gelişen 1 hasta ATRA+İDA sonrası remisyondaiken akciğer mantar enfeksiyonu+sepsis nedeniyle ex oldu, diğer hasta ise ATRA+İDA induksiyon, konsolidasyon ve idame tedavisi ile remisyonda takip edilmektedir.

**Sonuç:** APL'de Alltrans retinoik asit (ATRA) ve arsenik trioksit (ATO) kombinasyonu, kemoterapi veya her ikisinin kullanımı %90 tedavi ile sonuçlanır. Genel olarak, APL'li hastaların %5-10'u relaps/refrakter (R/R) hastalık olarak seyreder. Relapsların çoğu ilk üç yıl içinde meydana gelir ve 3-4 yılın üzerindeki geç relapslar çok nadirdir. ATRA, Antrasiklinler, ATO, yüksek doz ARA-C ve GO, R/R APL'yi tedavi etmek için kullanılmıştır. Birçok çalışma, R/R APL'si olan hastalarda tedavi ATO'yu takiben yüksek CR oranları göstermiştir. APL'de HSCT CR1'de rol oynamayı bırakmış olup nüks APL için kurtarma tedavisinden sonra CR2 veya ötesindeki hastalar için düşünölmeye başlanmıştır. Sonuç olarak APL hem hedefe yönelik tedaviler ile (ATRA, ATO, GO) hem de klasik kemoterapilerle yüksek tedavi oranına sahip bir akut myeloid lösemi tipidir. İndüksiyon, konsolidasyon ve idame tedavilerle çoğu hastada uzun süre remisyon sağlanmaktadır. Nüks/refrakter hastada ATRA, ATO bazlı kemoterapi rejimleri HPKHN'ni ikinci plana (CR2 ve ötesi) itmiştir. HSCT'nin diğer alternatifler üzerinde konsolidasyon olarak üstünlüğünü kanıtlamak için prospektif kontrollü çalışmaların yapılması gerekir.

## S11- AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA VENETOKLAKS VE HİPOMETİLE EDİCİ AJANLAR İLE TEDAVİ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Emrah Kılıçaslan<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği İstanbul

**Amaç:** Akut miyeloid lösemi (AML) için standart tedavi, nükleozid analogu ile kombinasyon halinde bir antrasiklin ajanı ile indüksiyon kemoterapisinden ve ardından yüksek doz sitarabin rejimleri veya allogeneik kök hücre nakli ile konsolidasyon tedavisinden oluşur (1). Yaşlı AML hastaları komorbiditeler, bozulmuş organ fonksiyonu ve düşük performans durumu nedeniyle genellikle yoğun indüksiyon kemoterapileri için uygun değildir (2). Geçmişte bu hastalara düşük doz sitarabin, hipometile edici ajanlar (azasitidin ve desitabin) (HMA) gibi düşük yoğunluklu tedaviler uygulanıyordu. Bu tedavilerin yanıt oranları ve yanıt süreleri yüz güldürücü değildir.

Venetoklaks, antiapoptotik protein B-cell lymphoma 2'nin (BCL2) bir BH3 mimetik ve küçük molekülü inhibitörüdür. BCL2, birçok miyeloid ve lenfoid malignitede aşırı eksprese edilir. Preklinik çalışmalar, AML hücrelerinin, özellikle lösemik kök hücrelerin, hayatta kalmak için BCL2'ye bağımlı olduğunu ve venetoklaks tarafından inhibisyonun, apoptotik AML hücre ölümünün hızlı bir şekilde başlamasına yol açabileceğini göstermiştir (3). Venetoklaksın HMA'lar veya düşük doz sitarabin kombinasyonu ile bu hastalarda umut verici yanıtlar elde edilmeye başlanmıştır (4, 5). Bu çalışmadaki amacımız kliniğimizde AML tanısıyla azasitidin/desitabin + venetoklaks tedavisi alan hastalarımızı değerlendirmektir.

**Yöntem:** 2021-2023 yılları arasında kliniğimizde AML tanısıyla venetoklaks + HMA uygulanan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Tedavide azasitidin (75mg/m<sup>2</sup>/gün (1-7. günler)) /desitabin (20 mg/m<sup>2</sup>/gün (1-5. günler)) + venetoklaks 400 mg/gün (1-28. günler) olarak uygulandı. Venetoklaks ilk siklusa 1. gün 100 mg/gün, 2. gün 200 mg/gün, 3. gün ve diğer günler 400 mg/gün olarak verildi. Posakonazol profilaksisi verilen hastalarda venetoklaks dozu arttırılmadı (100 mg/gün olarak devam edildi). Her siklus 28 günde bir tekrarlandı.

**Bulgular:** Venetoklaks + HMA tedavisi alan toplam 15 hastanın verileri incelendi. Hastaların 10 tanesi erkek, 5 tanesi kadınlardan oluşmaktaydı. Tüm popülasyonun ortalama yaşı 69 yıl idi. Üç hasta desitabin + venetoklaks tedavisi alırken, 12 hasta azasitidin + venetoklaks tedavisi aldı. Beş hasta venetoklaks tedavisinden önce AML'e yönelik tedaviler almışken, 10 hasta venetoklaks bazlı tedaviyi ilk sıra olarak aldı. Yedi hastaya posakonazol profilaksisi verilirken 8 hastaya verilmedi. Hiçbir hastada invazif fungal enfeksiyon gelişmedi. Venetoklaks bazlı tedavi ile 12 hastada (%80) kompozit tam yanıt alındı ( 5 hastada CR, 7 hastada CRİ), 2 hastada refrakter hastalık, bir hastada ise yanıt değerlendirmesi yapılamadı (birinci siklus tedavi esnasında pnömoni nedeniyle eksitus oldu). Daha öncesinde tedavi almamış ilk sıra venetoklaks + HMA alan 10 hastanın 9 tanesinde kompozit tam yanıt gözlendi (CR+CRİ), bir hastada yanıt değerlendirmesi yapılamadı. Dört hasta dışında diğer hastalarda sitopeniler nedeniyle venetoklaks süresinde ve/veya dozunda azaltma ihtiyacı oldu. Birinci siklus tedaviyi 13 hasta hastanede yatırılarak alırken 2 hasta ayaktan aldı. Hiçbir hastada tümör lizis sendromu gelişmedi. Sadece bir hastada azasitidine bağlı nefrotoksisite gelişti. Yanıt alınan 12 hastada takip süresi içinde 1 hastada AML nüksü gelişti. Hastaların ortalama takip süresi 6,3 ay olarak saptandı. Çalışma sonlandığında hastaların 8 tanesi (%53) hayatta iken, 7 tanesi (%47) eksitus idi. Bulgular Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların özellikleri ve bulguları

No	Yaş	Cinsiyet	AML öncesi tanı	VEN öncesi AML'e yönelik aldığı tedaviler	Tedavi	Yanıt	Ven sonrası takip süresi (ay)	Nüks	Son durum
1	72	E	MDS-RAEB2	-	6xVen +Aza	CRI	6	yok	Ex
2	72	E	-	-	8X Ven+Aza	CR	8	yok	Hayatta
3	46	E	-	3+7, 3xHIDAC, MEC, MİTO-FLAG	2X Ven+Aza	Refrakter	4		Ex
4	76	E	KMPN	-	8X Ven+Aza	CRI	8	yok	Ex
5	76	E	MDS-RA	-	2XVen+Aza	CR	3	yok	Hayatta
6	71	K	-	-	1XVen+Aza	Değerlendirmeye yapılamadı	1		Ex
7	72	K	MDS-RA	-	2XVen+Aza	CRI	3	yok	Hayatta
8	58	K	-	3+7, 1xHIDAC, MEC, MİTO-FLAG	3XVen+Aza	CRI	8	yok	Hayatta
9	76	E	MDS-RAEB1	-	2XVen+Deci	CRI	3	yok	Ex
10	75	E	-	-	3XVen+Aza	CRI	8	var	Ex
11	75	E	KMML	-	14XVen+Deci	CR	16	yok	Ex
12	60	K	-	3+7 +midastaurin	2xVen+Aza	CR	3	yok	Hayatta
13	76	E	-	40 kür azasitidin	3XVen+Aza	CRI	18	Yok	Hayatta
14	73	E	-	-	2XVen+Aza	CR	3	yok	Hayatta
15	61	K	MDS 5q sendromu	3+7	1XVen+Deci	Refrakter	2		Hayatta

E: erkek, K: kadın, AML: akut miyeloid lösemi, MDS: miyelodisplastik sendrom, KMML: kronik myelomonositer lösemi, VEN: venetoklaks, CR: complete response, CRI: CR with incomplete recovery, Ex: eksitus, Aza: azasitidin, Deci: desitabin

**Sonuç:** AML genellikle yaşlı popülasyonda daha sık görülmekle birlikte tanı anında medyan yaş 67'dir (6). AML'li yaşlı hastalar ( $\geq 65$  yaş), advers genomik özelliklerin daha sık görülmesi ve tedavilere karşı artan direncin bir sonucu olarak genellikle indüksiyon kemoterapisine zayıf yanıt verirler (7). Ayrıca, komorbiditeler, bozulmuş organ fonksiyonu ve düşük performans durumu nedeniyle, yaşlı hastalar geleneksel sitotoksik indüksiyon tedavileri için uygun olmayabilirler. Bu hastalar için düşük yoğunluklu rejimler, ağırlıklı olarak azasitidin veya desitabin veya düşük doz sitarabinden oluşur. Azasitidin veya desitabin monoterapi küratif olmamakla beraber düşük yanıt oranları sunmaktadır (hematolojik yanıt %10-%50), yanıt elde etmek için 3,5 ila 4,3 ay gerekir ve ortalama genel sağkalım 1 yıldan azdır (8). Bu nedenle, AML'li yaşlı hastalar için daha iyi tolere edilebilir ve yüksek oranda klinik yanıtı hızla indükleyebilen hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine ihtiyaç doğmuştur. Bu zorlu hasta popülasyonunda venetoklaks + HMA kombinasyonu, kompozit tam yanıt ve genel sağkalım insidansında önemli gelişmelere yol açan etkili bir tedavi rejimidir. Venetoklaksın HMA ajanlarla kombinasyonu ile %73'lere varan CR ve CRI elde edilmiş ve bu yanıt medyan 11,3 ay kadar sürmüştür. Medyan genel sağkalımın ise 17,5 ay kadar olduğu gösterilmiştir. Tek başına HMA tedavisine kıyasla, venetoklaksli kombinasyonların daha sık ve derin miyelosupresyon yapmasından dolayı bu hastaların daha yakın takibi gerekmektedir.

#### Kaynaklar

1. Dohner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424-47. Epub 2016/11/30. doi: 10.1182/blood-2016-08-733196. PubMed PMID: 27895058; PubMed Central PMCID: PMC5291965.

2. Wang ES. Treating acute myeloid leukemia in older adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014(1):14-20. Epub 2015/02/20. doi: 10.1182/asheducation-2014.1.14. PubMed PMID: 25696830.
3. Pan R, Hogdal LJ, Benito JM, Bucci D, Han L, Borthakur G, et al. Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia. *Cancer Discov*. 2014;4(3):362-75. Epub 2013/12/19. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0609. PubMed PMID: 24346116; PubMed Central PMCID: PMC3975047.
4. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019;133(1):7-17. Epub 2018/10/27. doi: 10.1182/blood-2018-08-868752. PubMed PMID: 30361262.
5. Wei A, Strickland SA, Hou J-Z, Fiedler W, Lin TL, Walter RB, et al. Venetoclax with Low-Dose Cytarabine Induces Rapid, Deep, and Durable Responses in Previously Untreated Older Adults with AML Ineligible for Intensive Chemotherapy. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):284-. doi: 10.1182/blood-2018-99-118729.
6. Almeida AM, Ramos F. Acute myeloid leukemia in the older adults. *Leuk Res Rep*. 2016;6:1-7. Epub 2016/07/14. doi: 10.1016/j.lrr.2016.06.001. PubMed PMID: 27408788; PubMed Central PMCID: PMC4927655.
7. Krug U, Buchner T, Berdel WE, Muller-Tidow C. The treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(51-52):863-70. Epub 2012/01/20. doi: 10.3238/arztebl.2011.0863. PubMed PMID: 22259641; PubMed Central PMCID: PMC3258577.
8. Al-Ali HK, Jaekel N, Junghanss C, Maschmeyer G, Krahl R, Cross M, et al. Azacitidine in patients with acute myeloid leukemia medically unfit for or resistant to chemotherapy: a multicenter phase I/II study. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(1):110-7. Epub 2011/07/20. doi: 10.3109/10428194.2011.606382. PubMed PMID: 21767242.

## S12- NIEMAN PICK TİP B TANILI ERİŞKİN HASTADA REKOMBİNANT İNSAN ASİD SFİNGOMİYELİNAZ (OLİPUDAZ ALFA) ENZİMİ REPLASMAN TEDAVİSİ DENEYİMİ

**Seda Köse<sup>1</sup>, Veysel Ürün<sup>1</sup>, Zehra Narlı Özdemir<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi

**Amaç:** Giriş: Niemann-Pick hastalığı (NPD), dokularda değişen derecelerde lipid depolanması; köpük hücre infiltrasyonunun yanı sıra hepatosplenomegali, pulmoner yetmezlik ve/veya merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu dahil olmak üzere çeşitli klinik özellikler gösteren hasta grubunu ifade eder. Tip A ve B formları sfingomiyelinaz enziminin eksik aktivitesi nedeniyle gelişir. Tip A NPD hastaları, bebeklik döneminde hepatosplenomegali, derin MSS tutulumu sonucunda nadiren 2-3 yaşından sonra hayatta kalırlar. Tip B hastalarında hepatosplenomegali ve akciğer tutulumu görülürken, genellikle MSS tutulumu yoktur. Tip B NPD'nin başlangıç yaşı, ilerleme hızı farklılıklar gösterir, hastalar sıklıkla yetişkinliğe kadar yaşarlar. Burada splenomegali, trombositopeni nedeniyle tetkik edilen ve NPD tip B tanısı alan erişkin hastanın rekombinant insan asid sfingomiyelinaz (olipudaz alfa) enzim replasman tedavisi deneyimini paylaşıyoruz.

**Yöntem:** NPD Tip B tanılı erişkin hastaya, insani amaçlı ilaca erken erişim programı ile olipudaz alfa enzim replasman tedavisi başlandı. Hastamız ülkemizdeki erişkin dönemde enzim replasman tedavisi başlananan ilk NPD hastası olmuştur.

**Bulgu:** Sol üst kadranda dolgunluk ve halsizlik yakınmaları olan 29 yaşındaki erkek hastanın, fizik muayenesinde masif splenomegali dışında özellik yoktu. Hemoglobün 14.8 g/L, lökosit 2.77x10<sup>9</sup>/L, nötrofil 1.55x10<sup>9</sup>/L, monosit 0.26x10<sup>9</sup>/L, lenfosit 0.93x10<sup>9</sup>/L, platelet 74x10<sup>9</sup>/L saptandı. HIV, HBV, HCV, bruselloz için yapılan serolojik incelemeler negatif ve EBV VCA IGG/IGM normal aralıktaydı. Tüm abdomen ultrasonografisinde splenomegali (22cm) ve parankim yapısı homojen olan hepatomegali (17cm) mevcuttu. Splenomegali, bisitopeni etyolojisini aydınlatmak amacıyla yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsisinde tabakalar halinde deniz mavisii histiyositler saptandı. Kemik iliği sellülaritesi %70 olup, blastik hücre infiltrasyonu saptanmadı. Lizozomal depo hastalıkları düşülen olguda; Gaucher hastalığını dışlamak için GBA genine ek olarak NPC1, NPC2, SMPD1 genlerinin ekzon ve ekzon-intron bileşkeleri tarandı. SMPD1(NM\_000543) geninde heterozigot c.416T>C (p.L139P) mutasyonu ve SMPD1(NM\_000543) geninde heterozigot c.488T>C (p.L163P) değişikliği saptandı. Sfingomiyelinaz enzim düzeyi 0.3 nmol/ml/sa (1.3-1.5) saptanan olgu NPD Tip B tanısı aldı. Akriba evliliği sonucu doğan 6 kardeş ve anne-baba aile taramasına alındı. 29, 27 ve 22 yaşlarında iki erkek ve bir kız kardeş SMPD1 geni için birleşik heterozigot ve sfingomiyelinaz düzeyleri sırasıyla 0.3, 0.31 ve 0.33 nmol/ml/sa bulundu. Hastaya erken insani erişim ile olipudaz alfa temin edildi. İlk dozu monitorize edilerek 0.1 mg/kg dozunda verildi. Herhangi bir komplikasyon izlenmeyen hastanın takip eden dozları iki haftada bir kademeli doz artışıyla verildi. 6. hafta sonrasında yapılan abdomen ultrasonografide masif splenomegali (21 cm) ve parankim yapısı homojen olan hepatomegali (16 cm) görüldü. Trombosit sayısının (85x10<sup>9</sup>/L) kademeli olarak arttığı görüldü. 12. haftada önerilen doz artışı sonucunda 2 mg/kg enzim replasmanı yapılan hastanın; halsizlik ve sol üst kadranda ağrı yakınmaları azaldı, efor kapasitesinde düzelme izlendi. 14. hafta ve sonrasında nihai doz olan 3 mg/kg dozunda tedaviye devam edilmesi planlandı.

**Sonuç:** Erişkin yaşta non-nöronopatik bulgular ile seyreden NPD tip B; genellikle atlanmakta veya tanı süreci gecikmektedir. NPD için enzim replasman tedavisi dünyada uygulanmaya başlanmıştır. Ülkemizdeki ilk erişkin hasta deneyimi, olipudaz alfa tedavisinin iyi tolere edildiğini göstermiştir. Bu nedenle hastaların erken tanısı; potansiyel enzim tedavisi adayı olmaları ve replasman tedavisine hızlı ulaşabilmeleri açısından önemlidir.

## S13- İSPANYA'DA RELAPS REFRAKTER CD30+ MALİGNİTELERİ OLAN VE YENİDEN BRENTUXİMAB VEDOTİN İLE TEDAVİ EDİLEN ERİŞKİNLERDE TIBBİ KAYITLARIN İNCELENMESİ: BELIEVE ÇALIŞMASININ (NCT:04998331) ÖN ANALİZİ

**Çiçek Haşhaş<sup>1</sup>, Anna Sureda<sup>2</sup>, Lourdes Baeza<sup>3</sup>, Andrea Naves<sup>3</sup>, Jesus Aparicio<sup>3</sup>, Ramon García-Sanz<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Takeda İlaç Sağlık San. Tic. Ltd. Şti., <sup>2</sup>Hematoloji Bölümü, Katalonya Onkoloji Enstitüsü Hastanesi, IDIBELL, Barcelona Enstitüsü, Barcelona, İspanya, <sup>3</sup>Medikal, Takeda Farmasötik, Madrid, İspanya, <sup>4</sup>Hematoloji Bölümü, Salamanca Üniversite Hastanesi Kliniği, Salamanca, İspanya

**Amaç:** CD30+ Relaps/Refrakter klasik Hodgkin lenfoma (kHL), kütanöz T hücreli lenfoma (KTHL) [mikozis fungoides (MF) ya da primer kütanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma (pkABHL)] ve sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma (sABHL) hastalarında Brentuksimab vedotin (BV)'in etkinliği ve klinik yararı Faz 2 ve 3 pivot çalışmalarında (NCT00848926, NCT01578499, NCT00866047) gösterilmiştir. Bununla birlikte, yeniden tedavi seçeneği olarak BV'nin kullanılması ile ilgili kanıtlar azdır. BV'nin yeniden verilmesi durumunda etkililiği ve güvenliliği hakkında yalnızca iki çalışmadan veriler mevcuttur. Bu araştırma İspanya'da gerçek dünya ortamında bu popülasyonların yeniden BV ile tedavi edilmesinin etkililiğini ve güvenliliğini araştırmayı amaçlamaktadır.

**Yöntem:** İspanya'da 30 özel ve kamuya ait merkezde yürütülen girişimsel olmayan, retrospektif, çok merkezli tıbbi dosya inceleme çalışması. Çalışmaya 18 yaş ve üstü, doğrulanmış kHL, KTHL (MF ve pkABHL) ve sABHL tanısı bulunan, objektif yanıt kanıtı bulunan ve takiben hastalık progresyonu gelişen, yeniden tedavi olarak en az 2 doz BV alan ve minimum 6 ay süreyle takip edilen, tedavinin toksisiteye bağlı olarak kesildiği ya da ölüme kadar sürdürüldüğü hastalar alınmıştır.

**Bulgular:** Kaydedilen 51 hastadan 43'ü bu ön analiz için uygun bulunmuştur: 16 kHL hastası, 12 MF hastası, 2 pkABHL hastası ve 13 sABHL hastası. Toplam popülasyonun ortalama yaşı 47 (33,5–51,5) yaş olup %58'i kadındır. Yeniden tedavi verilirken hastaların Doğu Onkoloji İş Birliği Grubu (ECOG) performans durumu daha kötüdür: 18 (%52,9) hastanın ECOG performans skoru 0; 13'ünün (%38,2) ECOG performans skoru 1, 2 hastanın (%5,9) ECOG performans skoru 2 ve 1 hastanın (%2,9) ECOG performans skoru 3 olup 40 hastada (%93) komorbiditeler mevcuttur. İlk BV tedavisinden yeniden tedavinin başlanmasına kadar geçen süre 18 ay (7-108) olup hastaların çoğunda [40 (%93)] BV yeniden tedavisinden önce en az bir tedavi almıştır. Yeniden tedavi döneminin başlangıcında hastaların %50'sinden fazlası ileri klinik evrede (III ve IV) başvurmuştur. BV ile yeniden tedavi ortalama 5,5 siklus verilmiştir. Yeniden BV tedavisinin sonlanmasından yapılan son kontrol tarihine kadar geçen ortalama süre 8 (6–12) aydır ve hastaların %73'ü hayattadır. Başlıca periferik duysal nöropati (%24,2) olmak üzere hastaların %43,6'sında advers olaylar gelişmiştir.

**Sonuç:** Bu dosya incelemesi gerçek dünya uygulamasında CD30+ maligniteleri olan hastalarda yeniden BV tedavisi verilmesi hakkında bilgi toplamak için yapılan ve klinik özellikler ve tedavi paternleri hakkında bilgi sağlayan ilk İspanyol çalışmasıdır. BV daha önce tedavi edilmemiş hem kHL hem de sABHL'de evre IV için tercih edilen birinci basamak tedavi seçeneği haline gelebileceğinden gelecekte birinci basamakta BV tedavisi aldıktan sonra hastalıkları progresyon gösteren ya da relaps olan hastalarda yeniden BV tedavisi verilmesinin etkililiğini ve güvenliliğini daha fazla araştırmayı amaçlayan çalışmalar yapılabilir.

## S14- KRONİK MYELOİD LÖSEMİ HÜCRE HATTI K562'NİN MAKROALG EKSTRELERİNİN KULLANIMI İLE MEYDANA GELEN ANTİTÜMÖREL VE EKSPRESYONEL DEĞİŞİMLERİNİN TERAPÖTİK POTANSİYELİNİN ARAŞTIRILMASI

İlayda Alçitepe<sup>1</sup>, Besne Çelik<sup>1</sup>, Güray Saydam<sup>2</sup>, İnci Tüney Kızılkaya<sup>3</sup>, Burçin Tezcanlı Kaymaz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, <sup>3</sup>Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Hidrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

**Özet:** Sucul sistemlerin birincil üreticileri olan algler, yeni farmasötik ajanların geliştirilmesinde fonksiyonel, yüksek biyolojik aktiviteye sahip sekonder metabolitlerdendir. Algler yapıları itibariyle mikro ve makroalg olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır ve her grubun kendine özgü fotosentetik pigmentleri mevcuttur. Biyolojik aktiviteye sahip, doğal ürünlerin kaynağı makroalglerin hematolojik malignitelerdeki kullanımı giderek artmaya başlamıştır. Hematolojik malignitelerden kronik myeloid lösemi, BCR-ABL1 füzyonunun varlığı ile karakterize edilen, heterojen klonal hematopoietik kök hücre bozukluğudur.

Çalışma kapsamında, K562 hücrelerinde alg metabolitlerinin anti-kanser, antioksidan potansiyellerinin belirlenmesi ve ekspresyonel değişimlerinin ortaya çıkarılması amaçlanmaktadır.

Çalışmaya, kahverengi alg DDD ve Cytoseria cirinita'nın Etoc ve BuOH ekstraktları ve yeşil alg olan ULM dahil edilmiş olup, hücreleri %50 öldüren sitotoksik IC<sub>50</sub>'nin belirlenmesi sonrası alg ekstraktlarının hücreler üzerindeki apoptotik etkisi ve ekspresyonel değişimleri değerlendirilmiştir. Elde edilen verilere göre sitotoksik aktivite DDD için 15,82 µg/ml; *U. lactuca* türünün metanol ekstresi için 24,31 µg/ml; *C. cirinita* EtoAc ekstresi için 1,68 µg/ml; *C. cirinita* BuOH ekstresi için 35,17 µg/ml olarak belirlenmiştir. Sitotoksik aktivite belirlendikten sonra bu alglerin K562 hücrelerindeki apoptoz analizleri gerçekleştirilmiştir. Sonuçlara göre en yüksek apoptotik etki DDD (diklorometan) ekstresinde tespit edilmiştir. Hücreler üzerindeki apoptotik etkinin belirlenmesinin ardından seçilen genlerin alg ekstraktlarındaki ekspresyonel değişimleri RT-PCR ile belirlenmiştir.

Sonuç olarak bu çalışma ile kahverengi ve yeşil alg ekstraktlarının kronik myeloid lösemi tedavisi için yeni terapötik hedefler olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Makroalg; K562; Apoptoz; Anti-kanser; Ekspresyonel Değişim

**Giriş:** Sığ sularda yaşayan yosunlar çeşitli çevresel değişiklikler ile karşılaşmakta olup, çevresel değişikliklerin zararlı etkilerinden kaçınmak için stres faktörlerine karşı savunma ve onarım gibi çeşitli tepkiler geliştirmektedirler. Bu tepkilerden en önemlisi sekonder metabolitlerin sentez edilmesidir. Sekonder metabolitlerden olan, yeni farmasötik ajanların geliştirilmesinde fonksiyonel, yüksek biyolojik aktiviteli algler oluşmaktadır. Algler, biyolojik yapılarına bağlı olarak makroalg ve mikroalg olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (Bruton et al.,2009) (Mouritsen, 2013). Makroalgler, kırmızı algler (Rhodophyta), yeşil algler (Chlorophyta) ve kahverengi algler (Phaeophyceae) olmak üzere 3 farklı grupta incelenmekte ve her grubun kendine özgü fotosentetik pigmentleri bulunmaktadır (Evangelista, V. et al., 2006). Makroalglerin hematolojik malignitelerde kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır.

Hematolojik malignitelerden kronik myeloid lösemi, heterojen bir klonal hematopoietik kök hücre bozukluğudur. Yapısal olarak aktif bir tirozin kinaz aktivitesine sahip bir onkoproteini kodlayan kimerik BCR-ABL1 ve bunların kaskadları gibi sitoplazmik sinyal proteinlerini indükleyerek lösemiye neden olmaktadır.

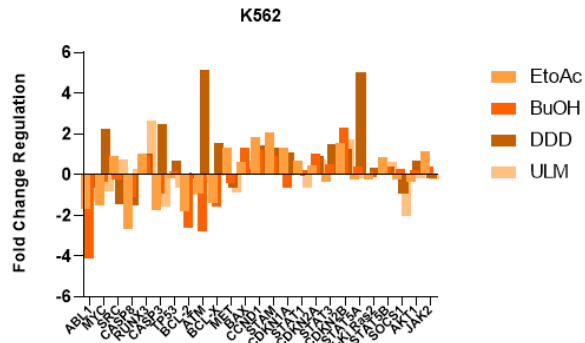
Kronik myeloid lösemi tedavisi açısından yeni ilaç ve farmasötik hammaddelerin geliştirilmesine katkı sağlanması için K562 hücrelerinde, alg metabolitlerinin anti-kanser, antioksidan potansiyellerinin belirlenmesi ve ekspresyonel değişimlerinin ortaya çıkarılması amaçlanmaktadır.

**Yöntem:** İzmir içinden Bostanlı , İnciraltı , Urla ,Güzelbahçe ve İzmir dışındaki tek istasyon olan Gökova Körfezi'nden toplanan makroalg örneklerinin ekstaksiyon işlemi sonrası kahverengi ve yeşil algler elde edilmiştir. Kahverengi alg ürü olan dictyota dictoma var. intricate'nin metan ekstresi (DDD), yine bir kahverengi alg türü cytoseria crinita'nın EtoAc ve BuOH ekstreleri ve yeşil alg türü olan ulva lactuca'nın metanol ekstresi (ULM) ile lösemik hücreler üzerindeki apoptotik, sitotoksik etkileri, karsinogenetik süreçte seçilmiş genlerin mRNA seviyesindeki ekspresyon değişimleri sonucu hücresel yanıtları değerlendirilmiştir. Alg ekstrelerinin sitotoksik etkileri XTT; apoptotik etkileri annexin V; ekspresyonel değişimleri qRT-PCR ile belirlenmiştir.

**Bulgular:** Bu amaçla kahverengi alg ürü olan dictyota dictoma var. intricate'nin metan ekstresi (DDD), yine bir kahverengi alg türü cytoseria crinita'nın EtoAc ve BuOH ekstreleri ve yeşil alg türü olan ulva lactuca'nın metanol ekstreleri (ULM) ile lösemik hücreler üzerindeki apoptotik, sitotoksik etkileri, karsinogenetik süreçte seçilmiş genlerin mRNA seviyesindeki ekspresyon değişimleri sonucu hücresel yanıtları değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler ışığında XTT analizi sonucu alg ekstrelerinin IC<sub>50</sub> değerleri tespit edilmiştir. Elde edilen verilere göre sitotoksik aktivite DDD için 15,82 µg/ml; *U. lactuca* türünün methanol ekstresi için 24,31 µg/ml; *C. cirinita* EtoAc ekstresi için 1,68 µg/ml; *C. cirinita* BuOH ekstresi için 35,17 µg/ml olarak belirlenmiştir. Hücrelerin alg ekstrelerine karşı apoptotik etkisi de değerlendirilmiş olup DDD için %77.4; *C. cirinita* EtoAc için %12; BuOH %14.1; ULM için ise %18.9 apoptotik değişim gözlenmiştir. Seçilmiş hedef genlere ilişkin RT-PCR analiz sonuçları Tablo 1 ve grafik 1'de belirtilmiştir.

**Tablo 1.** GAPDH'a Göre Normalize Edilen Genlerin Kat Değişiminin Hesaplanması

Genler	Log2			
	EtoAc	BuOH	DDD	ULM
<i>ABL1</i>	-1,7	-4,1	-0,66	-1,34
<i>MYC</i>	-1,53	-0,37	2,26	-0,82
<i>SRC</i>	0,91	-0,27	-1,43	0,75
<i>CASP8</i>	-2,68	-1,12	-1,51	0,3
<i>RUNX3</i>	1,05	0,91	1,06	2,64
<i>CASP3</i>	-1,75	-0,95	2,5	-1,57
<i>TP53</i>	-0,2	0,16	0,67	-0,66
<i>BCL-2</i>	-1,82	-2,63	-0,18	-1,01
<i>ATM</i>	-0,92	-2,76	5,12	-0,41
<i>BCL-X</i>	-1,42	-1,59	1,58	0,25
<i>MET</i>	1,32	-0,43	-0,64	-0,85
<i>BAX</i>	0,6	1,32	0,27	0,68
<i>CCND1</i>	1,83	1,22	1,44	1,08
<i>STAM</i>	2,07	0,92	1,32	0,97
<i>CDKN1A</i>	1,31	-0,65	1,08	0,25
<i>STAT1</i>	0,7	0,2	0,22	-0,65
<i>CDKN2A</i>	0,46	1,04	0,9	0,76
<i>STAT3</i>	-0,33	0,49	1,49	0,42
<i>CDKN2B</i>	1,57	2,33	1,28	1,73
<i>STAT5A</i>	0,05	0,37	5	-0,21
<i>V-Ki Ras2</i>	-0,25	0,14	0,34	0,35
<i>STAT5B</i>	0,83	0,42	0,42	0,63
<i>SOCS1</i>	-0,25	0,27	-0,92	-2,02
<i>AKT1</i>	-0,38	0,24	0,71	-0,18
<i>JAK2</i>	1,12	0,39	-0,16	0,02



**Grafik 1.** K562 Hücrelerinde Alg ekstrelerinin Gen Ekspresyon Seviyelerindeki Kat Değişimi

**Sonuç:** Kahverengi alg ürü olan DDD, *C. crinita*'nın EtoAc ve BuOH ve yeşil alg türü olan ULM ekstrelerinin kronik myeloid lösemi için potansiyel olarak yararlı terapötik ajanlar olabileceği düşünülmektedir. Algler ile ilgili sanayinin henüz yetersiz kalması sebebiyle de alg türlerinin stok miktarlarını saptamak amacıyla kullanılan yöntem ve teknoloji giderek gelişmekte ve su ürünleri sektörünün ilerlemesi ile alglere yönelik sanayinin gelişip yaygınlaşacağı düşünülmektedir. Ayrıca yeni ilaç ve ilaç ham maddelerinin gelişiminin, lösemik hücreler üzerinde anti-tümöral etkiler oluşturacak

alternatif terapötik ajanların hayata geçirilmesi için ileri dönemlerde yapılacak çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

#### **Kaynaklar**

Evangelista, V., Frassanito, A. M., Passarelli, V., Barsanti, L., & Gualtieri, P. (2006). Microspectroscopy of the photosynthetic compartment of algae. *Photochemistry and photobiology*, 82(4), 1039-1046.

Mouritsen, O. G. (2013). The science of seaweeds: marine macroalgae benefit people culturally, industrially, nutritionally, and ecologically. *American scientist*, 101(6), 458-466.

Bruton, T., Lyons, H., Lerat, Y., Stanley, M. and Rasmussen M.B., 2009, A Review of the Potential of Marine Algae as a Source of Biofuel in Ireland, Dublin, Ireland Sustainable Energy Ireland

## S15- HEMOLİTİK ANEMİ VE PARAVALVULER KAÇAK: OLGU SUNUMU

**Başak Ünver Koluman<sup>1</sup>, İpek Büber<sup>2</sup>, Gökhan Önem<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD, <sup>2</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, <sup>3</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi ABD

**Giriş ve Amaç:** Paravalvuler kaçak (PVK), daha önce kalp kapağı ameliyatı olan hastalarda kapağın kalbe sabitlenmek için atılan dikişlerde yıpranma sonucu oluşan delik veya yırtıklar ve buna bağlı kaçak oluşumu durumudur ve hemolize neden olabilir (1,2). Biz de hemolitik anemi etyolojisini araştırdığımız ve paravalvuler kaçak saptadığımız bir hastayı sunmak istedik.

**Vaka Sunumu:** 1993'te mekanik MVR (mitral kapak replasmanı) ve 15 sene önce redo-mekanik MVR operasyon öyküsü olan 45 yaşındaki kadın hastamızın anemi ve sık transfüzyon öyküsü mevcuttu. Tam kan sayımında hemoglobin 6,2 g/dl; hematokrit 19; MCV 91,9; total lökosit sayısı 5820 ve trombosit 154 000/mm<sup>3</sup> olarak saptandı. AST (Aspartat Aminotransferaz) 75 IU/L (<32); LDH (laktikdehidrogenaz): 1328 U/L (135-214); T/D Bil: 0,92/0,15 mg/dL ; total protein 8,1 g/L; albümin 3,79 g/L; retikulosit: %6 (düzeltilmiş retikulosit: 2,53) olarak saptandı. Periferik yaymasında hipokromi, anizositoz, polikromazi izlenen ve anemi ve belirgin LDH yüksekliği olan hastada öncelikle hemoliz olabileceği düşünüldü. Direkt coombs Ig G + (Transfüzyon öyküsüne sekonder olarak değerlendirildi); direkt coombs kompleman (c3d) Negatif; indirekt coombs (AHG) +2 poz. (2., 4. kuyucuk), +1 poz. (3.kuyucuk); indirekt coombs (Enzimli) +3 poz.(2.kuyucuk), +1 poz.(4.kuyucuk) olarak saptandı. Hastada hemolitik anemi etyolojisine yönelik tetkikleri istendi. Bu tetkiklerde anlamlı bir etyolojik neden saptanamadı. Ek olarak albümin globülin oranı bozulmuş ve Ig G yüksekliği (23,6 (7-16)) olan hastadan multipl myelom ekartasyonu için gerekli tetkikler istendi. Serum immunfiksasyon tetkikinde Ig G kappa (ince bant) monoklonal gamapati gözlemlendi. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi normoseluler olarak değerlendirildi. Ek olarak eritroid seriyeye ait hücrelerde belirgin artış ve megaloblastik değişiklikler izlendi. Hastanın çekilen bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinde malignite lehine bulgu izlenmedi, ancak batın tomografisinde; karaciğer heterojen görünümde; ek olarak periportal ödem, perihepatik bölgede ve pelviste sıvı izlendi. Batında asit olan hastada parasentez yapıldı, transuda lehine bulgular izlendi. Mitral kapak disfonksiyonuna bağlı kardiyak disfonksiyon? ve sağ kalp yetmezliği? açısından transtorasik ekokardiyografi yapıldı ve biatrial dilatasyon: fonksiyone mekanik protez mitral kapak, orta derecede triküspid yetmezlik (TY), hafif aort yetmezliği (AY) olarak raporlandı. Hemolize neden olabilecek diğer nedenler ekarte edildiği için kardiyoloji ile görüşüldü ve TEE (transözefageal ekokardiyografi) yapıldı; sonucunda mitral kapak triküspit komşuluğunda PVK izlendi. Sol atrium (LA) apendiks ve apendiks LA giriş çıkış hızları normal izlendi. Ciddi TY saptandı. Hastada hemolitik aneminin altta yatan nedeni olarak PVK düşünüldü ve bu açıdan tedavi edilmesi planlandı.

**Tartışma ve Sonuç:** PVK, implante kalp kapağı ile doğal doku –anatomik annulus arasındaki boşlukta kanın retrograd jet akışını ifade eder (2,3). Tüm cerrahi kapak replasmanları dikkate alındığında insidansı 5-18%'dir (1). Mitral kapak replasmanı sonrası (%7-17) insidansı, aortik kapak replasmanına (%2-10) göre daha yüksektir. Çoğunluğu ilk bir yılda tanı alır (2). PVK; dokudaki kırılmalık, enfeksiyon veya annular kalsifikasyona bağlı olabilir (1). PVK, önemli komplikasyonlara neden olarak morbidite ve mortalite artışına neden olabilir. TAVR (Transkateter aortik valf replasmanı) sonrası hafif PVK'ın bile artan 5 yıllık mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4). PVK hastalarının önemli bir kısmı asemptomatiktir (2). PVK; cerrahi kapak replasmanı olan hastaların %2-5'inde klinik olarak kendisini gösterir. Özellikle büyük defektlerde kronik regurjitasyona, sol kardiyak basınç ve hacim artışına bağlı olarak daha çok kalp yetmezliği bulguları görülür. İnfektif endokardite neden olabilir (1,5). Ancak daha az sıklıkla hemolitik

anemi görülebilir; bunun daha çok eritrositlerdeki artmış shear strese bağlı olduğu ve daha çok küçük paravalvular defektlerde olduğu düşünülmektedir. Hemolitik anemi bulguları arasında halsizlik, mukozal solukluk, sarılık sayılabilir. Yeni başlayan üfürüm ve raller izlenebilir (1,5). Tanıda transtorasik ekokardiyografi yapılmalı, gerekirse TEE, özel durumlarda BT veya MR (Manyetik rezonans görüntüleme)'dan da yararlanılabilir. Erken tanı ve tedavide multidisipliner yaklaşım önemlidir. Hemolitik anemi gelişen hastalarda hemolize neden olabilecek diğer nedenlerin ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Hemolitik anemi gelişen hastalarda transfüzyon ihtiyacı olabilir. Aneminin tekrarlamaması için altta yatan PVK'ın tedavisi yapılmalıdır. Yapılan bir çalışmada; perkütan PVK kapatılmasının, hemolizde ılımlı bir iyileşme, hemoglobin seviyelerinde artış ve kan transfüzyonu gereksinimlerinde azalma ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (8). PVK hastalarında medikal tedavi desteğiyle birlikte kesin tedavi, cerrahi onarım veya operasyon için yüksek riskli hastalarda transkateter girişim uygulanması şeklindedir (1,6,7).

**Kaynakça:**

- 1- Bernard S, Yucel E. Paravalvular Leaks-From Diagnosis to Management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2019;21(11):67. doi: 10.1007/s11936-019-0776-6. PMID:
- 2- Cruz-Gonzalez I, Antunez-Muiños P, Lopez-Tejero S, Sanchez PL. Mitral Paravalvular Leak: Clinical Implications, Diagnosis and Management. *J Clin Med.* 2022 Feb 25;11(5):1245. doi: 10.3390/jcm11051245. PMID: 35268336; PMCID: PMC8911516.
- 3- Randall M, Betageri O, Hanayneh S, Anderson RD. Paravalvular Leak: A Systemic Review. *Curr Cardiol Rev.* 2022;18(6):e110522204571. doi: 10.2174/1573403X18666220511113310. PMID: 35546743.
- 4- Inci E, Block PC. A little leak goes a long way! 5-Year-outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2022;99(5):1590-1591. doi: 10.1002/ccd.30200. PMID: 35476286.
- 5- Alawami M, Nicholas B, Watson T, Ruygrok P, Pemberton J. Paravalvular leak after mechanical aortic valve replacement causing hemolytic anemia: closure with vascular plug. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016;17 Suppl 2:e189-e190. doi: 10.2459/JCM.000000000000132. PMID: 25105283.
- 6- Fanous EJ, Mukku RB, Dave P, Aksoy O, Yang EH, Benharash P, Press MC, Rabbani AB, Aboulhosn JA, Rafique AM. Paravalvular Leak Assessment: Challenges in Assessing Severity and Interventional Approaches. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(12):166. doi: 10.1007/s11886-020-01418-7. PMID: 33037927.
- 7- Kanzaki H, Shimahara Y, Amaki M, Okada A, Fujita T, Izumi C, Yasuda S, Kobayashi J. Transcatheter Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis With Prosthetic Mitral Paravalvular Leak and Hemolytic Anemia. *JACC Case Rep.* 2020;2(14):2146-2150. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.07.064. PMID: 34317126; PMCID: PMC8299977.
- 8- Panaich SS, Maor E, Reddy G, Raphael CE, Cabalka A, Hagler DJ, Reeder GS, Rihal CS, Eleid MF. Effect of percutaneous paravalvular leak closure on hemolysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019 ;93(4):713-719. doi: 10.1002/ccd.27917. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30280481.

## S16- MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER'DE GEN MUTASYONLARININ SEKANS ANALİZİYLE BELİRLENMESİ

**Burcu Bölük<sup>1</sup>, Fatma Keklik Karadağ<sup>2</sup>, Sunde Yılmaz Süslüer<sup>1</sup>, Cumhuri Gündüz<sup>1</sup>,  
Güray Saydam<sup>2</sup>, Fahri Şahin<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

**Amaç:** Miyeloproliferatif Neoplaziler (MPN), periferik kanda bir veya daha fazla terminal miyeloid hücre hattının anormal proliferasyonu ile sonuçlanan heterojen bir grup hastalıdır. Kronik Miyeloid Lösemi (KML), Polistemia Vera (PV), Esansiyel Trombositemi (ET) ve Primer Miyelofibrozis (PMF) MPN'lerin klasik dört tipidir. MPN grubuna ait olan KML, farklı olgunlaşma aşamalarında miyeloid hücrelerin kontrolsüz büyümesi ile karakterize edilir. KML'nin sitogenetiği, kromozom 22 ve 9'un uzun kolları arasında karşılıklı bir translokasyon ile karakterize edilir ve BCR-ABL füzyon geni ile sonuçlanır. Bu KML'nin teşhisi olan Philadelphia kromozomları olarak da bilinen kromozom 22'nin uzunluğunun kısalmasına yol açar. Özetle, BCR-ABL1, bu füzyon genini barındıran hematopoyetik hücrelerin klonal genişlemesine yol açan onkoproteininin ekspresyonu ile KML patogenezinde merkezi oyuncudur. KML dışındaki MPN'lerde (PV, ET ve PMF) BCR-ABL1 füzyon geni yani Philadelphia kromozomu bulunmamaktadır bu gruptakiler BCR-ABL1 negatif MPN olarak adlandırılmaktadır.

BCR-ABL1 negatif MPN'ler (PV, ET ve PMF) bir grup klonal miyeloid kök hücre bozukluğudur. Bu bozukluklar, aşırı kırmızı hücre üretiminin baskın olduğu PV, aşırı trombosit üretiminin baskın olduğu ET ve aşırı kemik skarlaşması ve fibrozisin görüldüğü PMF olarak adlandırılır. Bu bozukluklar, birbirini dışlayan JAK2 (Janus Kinaz 2), CALR (Kalretikulin) ve MPL (Miyeloproliferatif Lösemi Virüsü Onkogeni) mutasyonları ile kök hücre kaynaklı klonal miyeloproliferasyon ile karakterize edilir.

Hematolojik malignitelerde genetik belirteçlerin tanı, takip ve tedavide önemli bir yeri vardır. Çalışmanın amacı, BCR-ABL1 Negatif MPN'lerde JAK2 gen mutasyonu negatif olgulardaki (n=30) gen mutasyon profillerini araştırmak ve hastalıkların ilerlemesine katkıda bulunan genetik değişiklikleri kategorize etmektir.

**Yöntem:** JAK2 gen mutasyonu negatif MPN ön tanılı olguların periferik kan örneklerinden izole edilen DNA örnekleri ile yeni nesil dizileme yöntemi kullanılarak olgulardaki varyasyonlar saptanmıştır.

**Bulgular:** Çalışma sonucunda tüm olgularda yeni tanımlanan varyantlar patojenitelerine göre gruplandırılmıştır. Yeni nesil dizileme sonucunda yeni tanımlanmış olan varyantlardan ekzon bölgesinde yer alan patojenik açıdan benin ya da olası benin varyantlar SRSF2, U2AF1L5, IKZF1, RUNX3, CDKN2B, TLR4, SMC3, ZRSR2, ASXL1 ve INF2 genlerinde tanımlanmıştır. Yeni tanımlanmış olan ekzon bölgelerinde yer alan patojenite açısından patojenik yada olası patojenik varyantlardan PTPN11 geninde ekzon 3'de p.Glu110Val değişimi tüm olgularda ortak olarak saptanmıştır.

Ayrıca olguların yarısından fazlasında GNAS geninde yanlış anlamlı değişim bulunmuştur. GNAS geninde ekzon 8'de hem p.Arg199Pro değişimi hem de p.Asp196Ser değişimi tespit edilmiştir. MPN'lerin tanısında yer alan sürücü mutasyonlarından CALR geninde yeni bir varyant bulunurken MPL geninde herhangi bir varyant bulunmamıştır.

**Sonuç:** Çalışmaya MPN ön tanısı almış ve gerçek zamanlı PCR analizi sonucunda JAK2 gen mutasyonu negatif olduğu belirlenen 30 olgu dahil edilmiştir. Dizileme sonucunda 4 olguda JAK2 gen mutasyonu pozitif bulunduğu için 26 olgu üzerinden analiz yapılmıştır. Bu durum bize dizileme çalışmalarının daha hassas sonuç verdiğini gösterir.

Sonuçlar değerlendirildiğinde PTPN11 ve GNAS geni hastalık prognozu için aday genler olarak değerlendirilebilir.

MPN'lerin tanısında yer alan sürücü mutasyonları (JAK2, MPL ve CALR) hastalığın heterojenliğini tam olarak açıklayamamaktadır. Olgularda bu mutasyonlara ek olarak DNA metilasyonu, kromatin modifikasyonu ve kohezin mutasyonları ile ilişkili mutasyonlar da bulunmuştur. Yeni nesil dizileme çalışmalarının kullanımı hematolojik hastalıklarda mekanizmaların aydınlatılması için yaygınlaştırılmalıdır

## S17- RUXOLİTİNİB KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HÜCRELERİNDE TOLL-BENZERİ RESEPTÖR SİNYAL YOLAĞINI DÜZENLER

**Leila Sabour Takanlou<sup>1</sup>, Maryam Sabour Takanlou<sup>1</sup>, Güray Saydam<sup>2</sup>, Çığır Biray Avcı<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İzmir, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji AD, İzmir

**Giriş ve Amaç:** Toll benzeri reseptörler (TLR), sitotoksik T-hücre tepkisini ve inflamatuvar sitokinleri aktive ederek anti-tümör etkilerini düzenleyebilir. TLR ile uyarılan enflamasyon, kanser hücrelerinin gelişiminde katkısı olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda farklı tümör hücre tiplerinde TLR ekspresyonunun artmış olduğu rapor edilmiştir. Myd88, TLR'lerin aşağı akış sinyali aracılığıyla NF-κB aktivasyonuna dahil olur; stimülasyondan sonra Myd88, NF-κB ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolunu IL-1R ile ilişkili kinazlar (IRAK'lar) ve TRAF6 gibi çeşitli ara proteinlerden oluşan bir sinyal kompleksi oluşturarak aktive eder. Çeşitli hematolojik maligniteler, TLR sinyal yolundaki anormal ekspresyon veya genetik eksikliklerle ilişkilendirilmiştir. Ruxolitinib, güçlü JAK/STAT inhibitörü etkisi ile miyelofibrozis tedavisinde kullanılan ilk ajandır.

Bu çalışmada, Ruxolitinib'in TLR yolu bileşenleri üzerindeki anti-lösemik etkisini incelemeyi K-562 insan kronik miyeloid lösemi hücre hattında ve NCI-BL2171 insan sağlıklı B lenfosit hücre hattında amaçladık.

**Yöntem:** Ruxolitinib'in sitotoksik etkisi, K-562 ve NCI-BL 2171 hücre hatlarında WST-1 testi kullanılarak belirlendi. TLR sinyal yolu ile ilişkili genlerin ekspresyon değişikliklerini belirlemek için, Ruxolitinib ile tedavi edilen K-562 ve NCI-BL2171 hücrelerinden ve kontrol grubu olarak tedavi edilmemiş hücrelerden total RNA izole edildi. cDNA sentezi için ters transkripsiyon işlemi uygulanmış ve qRT-PCR ile RT<sup>2</sup> Profiler™ PCR Array Human Toll-Like Reseptör kiti kullanarak gen ifadeleri gösterilmiştir.

**Bulgular:** K-562 ve NCI-BL2171 hücre hatları için IC<sub>50</sub> değerleri 48. saatte sırasıyla 20 ve 23.6 µM olarak tanımlandı. Ruxolitinib ile tedavi edilen K562 hücrelerinde *MAP4K4*, *TLR7*, *IRF1*, *MAPK8IP3*, *MYD88*, *NFKBIL1*, *TAB1*, *IRAK4*, *LY86*, *MAPK8*, *NFRKB*, *CXCL8*, *HRAS*, *TLR4*, *CD14*, *MAP2K4*, *TRAF6*, *NFKBIA*, *TLR2*, *HSPD1*, *PRKRA*, *IRAK2*, *TLR1*, *MAP3K7*, *JUN*, *IKKB*, *TNFRSF1A*, *CHUK*, *IL2* ve *TLR10* genleri kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı azalma (P<0,05) tespit edildi. Ruxolitinib ile tedavi edilen K562 hücrelerinde *IL10*, *TLR9*, *CLEC4E* ve *CD80* genlerinin ekspresyonunda kontrol grubuyla kıyasla artış tespit edildi. Ayrıca, Ruxolitinib ile tedavi edilen NCI-BL2171 hücrelerinde *TLR* yolağı ile ilişkili genlerinin ekspresyonunda bir değişiklik olmadığını göstermekteyiz.

**Sonuç:** Ruxolitinibin moleküler mekanizmalarının *TLR* sinyal yolunun regülasyonu yoluyla aydınlatılmasının kronik miyeloid lösemi tedavisinde yeni bir bakış açısı oluşturacağını düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler** Toll Benzeri Reseptör Yolağı, Ruxolitinib, Kronik Miyeloid Lösemi, *JAK/STAT*

**Giriş:** Kronik miyeloid lösemi (KML), 9 ve 22 karşılıklı translokasyon kromozomlarından üretilen aktive edilmiş bir tirozin kinaz olan BCR/ABL ile karakterize edilen klonal bir hastalıktır. BCR/ABL, PI3K-AKT, MEK-ERK ve STAT5 dahil olmak üzere apoptoz ve hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde yer alan birçok yolu aktive eder. KML teşhisi konan hastalar genellikle imatinib BCR/ABL inhibitörü ile tedavi edilir. Bununla birlikte, tirozin kinaz inhibitörleri direnci, önemli bir klinik konu olarak ortaya çıkmıştır (Jabbour & Kantarjian, 2022). Janus tirozin kinaz (JAK1/JAK2) inhibitörü olarak Ruxolitinib, KML tedavisinde için FDA onaylı ilk ilaçtır. JAK dimerizasyonu, sinyal dönüştürücünün aktivasyonu ve hedef gen ifadelerini artıran transkripsiyon faktörlerinin (STAT'ler) aktivasyonu yoluyla önemli biyolojik süreçleri modüle eder (Chen et al., 2017). Toll benzeri reseptörler (TLR), sitotoksik T-hücre tepkisini ve inflamatuvar sitokinleri

aktive ederek anti-tümör etkilerini düzenleyebilir. TLR ile uyarılan enflamasyon, kanser hücrelerinin gelişiminde katkısı olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda farklı tümör hücre tiplerinde TLR ekspresyonunun artmış olduğu rapor edilmiştir. Myd88, TLR'lerin aşağı akış sinyali aracılığıyla NF-κB aktivasyonuna dahil olur; Myd88 stimülasyondan sonra, NF-κB ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolunu IL-1R ile ilişkili kinazlar (IRAK'lar) ve TRAF6 gibi çeşitli ara proteinlerden oluşan bir sinyal kompleksi oluşturarak aktive eder. Çeşitli hematolojik maligniteler, TLR sinyal yolundaki anormal ekspresyon veya genetik eksikliklerle ilişkilendirilmiştir. BCR ile birlikte TLR7 ve TLR9 da oto-antijenlere verilen cevaba katılır. Akut lösemide TLR-7 ekspresyonu normal kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, TLR-9 anlamlı fark göstermemektedir (S. Li, J.-C. Yao, J. T. Li, A. P. Schmidt, & D. C. Link, 2021). TLR7/8 stimülasyonu, normal hematopoietik kök/progenitör hücrelerin ve akut miyeloid lösemi hücrelerinin miyeloid farklılaşmasını indükler. TLR2/1 ve TLR6/2 aktivasyonunun, kronik lenfositik lösemi hücrelerinde tümör hücresi sağkalımını artırdığını göstermektedir, ve TLR1, TLR2, NF-κB sinyalini tetikleyerek Akut Miyeloid Lösemi (AML) hücrelerinde yukarı regüle edilir. Bir çalışma, kronik miyeloid lösemide (KML) TLR-7 ve TLR-9 etkilerinin normal kontrollerden önemli ölçüde düşük olduğunu göstermişler (Sidan Li et al., 2021; S. Li, J. C. Yao, J. T. Li, A. P. Schmidt, & D. C. Link, 2021). Bu araştırmada, Ruxolitinib'in TLR yolu bileşenleri üzerindeki anti-lösemik etkisini incelemeyi K-562 insan kronik miyeloid lösemi hücre hattında ve NCI-BL2171 insan sağlıklı B lenfosit hücre hattında amaçladık.

**Yöntem:** Bu çalışmada K-562 insan KML hücre dizisi ve NCI-BL-2171 insan normal B lenfositisi kullanıldı. K-562 ve NCI-BL-2171 hücre hatlarının kültürü için 500 ml hacim RPMI-1640 besiyeri ve 50 ml Fetal Bovine Serum (FBS), %1 2mM L-glutamin ve %1 Penisilin-streptomisin hazırlandı ve 37°C'de ve %5 CO2 koşullarında inoküle edildi. NCI-BL 2171 ve K-562 hücreleri, 96 oyuklu plakalar kullanılarak 1 ml medyumda  $6,25 \times 10^4 - 2 \times 10^6$  hücre/mL yoğunlukta inkübe edildi. 72 saatlik bir inkübasyon süresi için optimum hücre konsantrasyonunu belirlemek üzere 10 uL/kuyu WST-1 solüsyonu kullanıldı. NCI-BL 2171 ve K-562 hücrelerinde ruxolitinibin sitotoksik etkileri WST-1 tahlili ile belirlendi. Hücreler,  $1 \times 10^6$  hücre/mL ortam konsantrasyonunda inkübe edildi ve Ruxolitinib, 24, 48 ve 72 saatlik inkübasyonu için 96 oyuklu plakalarda 10 nM ila 10 mM arasında farklı konsantrasyonlarda hücrelere kullanıldı. Ruxolitinib'in sitotoksik etkilerini belirlemek için WST-1 testi kullanıldı. Ruxolitinib'in K-562 ve NCI-BL 2171 hücreleri üzerindeki IC<sub>50</sub> dozları, GraphPad Prism 8.0 yazılımı aracılığıyla hesaplandı. Ruxolitinib ile tedavi edilen NCI-BL 2171 ve K-562 hücrelerinde 48. saatte TLR sinyal yolunda yer alan genlerin ekspresyon seviyesindeki değişiklikleri, gerçek zamanlı PCR ile belirlendi. RNeasy® Mini Kit kullanılarak hücrelerden toplam RNA izole edildi ve RT<sup>2</sup> First Strand Kit kullanılarak cDNA sentezi gerçekleştirildi. TLR sinyal yolu ile ilişkili genlerin ekspresyon değişimi, 2x Master Mix Green ve Light Cycler 480 kullanılarak incelenmiştir. Genlerin kat değişimleri  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  yöntemiyle hesaplandı ve p < 0.05 değerleri anlamlı kabul edildi.

**Sonuçlar Ve Tartışma:** Ruxolitinibin hücreler üzerindeki IC<sub>50</sub> değeri 48. saatte 20 µM and 23,6 µM sırasıyla K-562 ve NCI-BL 2171 hücreleri için belirlendi. Ruxolitinib ile tedavi edilen K562 hücrelerinde *MAP4K4*, *TLR7*, *IRF1*, *MAPK8IP3*, *MYD88*, *NFKBIL1*, *TAB1*, *IRAK4*, *LY86*, *MAPK8*, *NFRKB*, *CXCL8*, *HRAS*, *TLR4*, *CD14*, *MAP2K4*, *TRAF6*, *NFKBIA*, *TLR2*, *HSPD1*, *PRKRA*, *IRAK2*, *TLR1*, *MAP3K7*, *JUN*, *IKBKB*, *TNFRSF1A*, *CHUK*, *IL2* ve *TLR10* genleri kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı azalma (P<0,05) tespit edildi. Ruxolitinib ile tedavi edilen K562 hücrelerinde *IL10*, *TLR9*, *CLEC4E* ve *CD80* genlerinin ekspresyonunda kontrol grubuyla kıyasla artış tespit edildi. Ayrıca, Ruxolitinib ile tedavi edilen NCI-BL2171 hücrelerinde *TLR* yolağı ile ilişkili genlerinin ekspresyonunda bir değişiklik olmadığını göstermekteyiz.

**Sonuç:** Ruxolitinibin moleküler mekanizmalarının *TLR* sinyal yolunun regülasyonu yoluyla aydınlatılmasının kronik miyeloid lösemi tedavisinde yeni bir bakış açısı oluşturacağını düşünüyoruz.

## Kaynaklar

- Chen, M., Wang, J., Yao, S.F., et al. (2017). Effect of YAP Inhibition on Human Leukemia HL-60 Cells. *International Journal of Medical Sciences*, 14(9), 902-910. <https://doi.org/10.7150/ijms.19965>.
- Jabbour, E., & Kantarjian, H. (2022). Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol*, 97(9), 1236-1256. doi:10.1002/ajh.26642
- Li, S., Yao, J.-C., Li, J. T., Schmidt, A. P., & Link, D. C. (2021). TLR7/8 agonist treatment induces an increase in bone marrow resident dendritic cells and hematopoietic progenitor expansion and mobilization. *Experimental Hematology*, 96, 35-43.e37. doi:<https://doi.org/10.1016/j.exphem.2021.02.001>
- Li, S., Yao, J. C., Li, J. T., Schmidt, A. P., & Link, D. C. (2021). TLR7/8 agonist treatment induces an increase in bone marrow resident dendritic cells and hematopoietic progenitor expansion and mobilization. *Exp Hematol*, 96, 35-43.e37. doi:10.1016/j.exphem.2021.02.001

## S18- KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HÜCRE HATTI MODELİNDE NÜKLEER RNA BAĞLAYICI PROTEİN NONO'NUN ARAŞTIRILMASI

Zeynep Mutlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AB.D Malatya/Türkiye

**Özet:** KML'de NONO'nun (POU Olmayan Alan İçeren Oktamer Bağlama) rolleri hakkında çok az şey bilinmektedir. NONO geni, transkripsiyonel düzenleme ve RNA ekleme dahil olmak üzere nükleusta çeşitli roller oynayan bir RNA bağlayıcı proteini kodlar. KML'de BCR-ABL ile ilişkili yolaklardaki NEAT1 ve paraspeckle proteinlerinin işlevleri hala büyük ölçüde bilinmemektedir. Bu çalışmada NONO'nun KML'de BCR-ABL aracılı tümör oluşumundaki rolünün araştırılması amaçlanmıştır. NEAT1 seviyesine bağlı olarak nükleusta NONO lokasyon ve durumunun değişebileceği sonucuna varılmıştır.

**Giriş:** Kronik miyeloid lösemi (KML), Philadelphia kromozomunun (Ph, 9; 22) oluşumundan kaynaklanan hematopoietik malign bir hastalıktır (1). Bu kromozomal füzyon, AKT, ERK ve STAT yollarını etkileyen ve böylece patogeneze yol açan bir tirozin kinaz aktivitesine sahip olan BCR-ABL füzyon proteinini üretir (2). KML'de NONO'nun (POU Olmayan Alan İçeren Oktamer Bağlama) rolleri hakkında çok az şey bilinmektedir. NONO geni, transkripsiyonel düzenleme ve RNA ekleme dahil olmak üzere nükleusta çeşitli roller oynayan bir RNA bağlayıcı proteini kodlar. Ayrıca lncRNA NEAT1 yeniden düzenlemesi ile ilişkilidir. NEAT1'in ifadesi normalde memeli nükleusunda "paraspeckles" adı verilen nükleer RNA protein gövdelerinin oluşumuyla sonuçlanır (3, 4). KML'de BCR-ABL ile ilişkili yolaklardaki NEAT1 ve paraspeckle proteinlerinin işlevleri hala büyük ölçüde bilinmemektedir.

Bu çalışmada NONO'nun KML'de BCR-ABL aracılı tümör oluşumundaki rolünün araştırılması amaçlanmıştır. NEAT1'in BCR-ABL füzyon protein genlerinin aşağı akışını hedefleyebileceğini ve ayrıca NONO'nun bu genleri, KML'de düzenleyebileceği varsayılmıştır. Bu hipotezi test etmek için, kronik miyeloid lösemisinin iyi bilinen bir modeli olan K562 hücre hattındaki NEAT1 ekspresyon seviyelerini modüle edilmiş ve bu modülasyonun KML'deki paraspeckle proteinleri üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Materyal Metod:** İmmünofloresans boyama yöntemi ile NONO proteinlerinin K562 hücreleri içerisindeki lokasyonları tespit edilmiştir.

**Bulgular:** K562 hücrelerinde NEAT1 modifikasyonuna bağlı veya bağımsız olarak, NONO proteinleri nükleusta ve sitoplazma da lokalize olur (Şekil1).

**Sonuç ve Tartışma:** NONO proteini, NEAT1 modifikasyonuna bağlı /bağımsız olarak genotoksik stresi takiben nükleustan sitoplazmaya geçerek KML'de BCR-ABL aracılı aktive olan proteinlerin gen regülasyonunun da görev alabilir. Bu nedenle NONO proteini KML nin tedavisi için yeni aday hedef moleküller arasında yer alabilir.

### Kaynakça

- 1..Goldman , JM. 2012. "Ponatinib for Chronic Myeloid Leukemia." N Engl J Med , 367(22):2148-9.
2. Reddy, EP., Aggarwal, AK. 2012. "The Ins and Outs of Bcr-Abl Inhibition." Genes Cancer, 3(5-6):447-54.
3. Fox, AH., Lam ,YW., Leung, AK., Lyon, CE., Andersen, J., Mann, M., Lamond, AI. 2002. "Paraspeckles: a novel nuclear domain"., Curr Biol , Jan 8;12(1):13-25. doi: 10.1016/s0960-9822(01)00632-7. PMID: 11790299
- 4.Feng P, Li L, Deng T, Liu Y, Ling N, Qiu S, Zhang L, Peng B, Xiong W, Cao L, Zhang L, Ye M. NONO and tumorigenesis: More than splicing. J Cell Mol Med. 2020 Apr;24(8):4368-4376. doi: 10.1111/jcmm.15141. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32168434; PMCID: PMC7176863.

## S19- KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HÜCRELERİNDE EPİGALLOCATECHİN-3-GALLATE TEDAVİSİNİN EPİGENETİK MODİFİKASYONLAR ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

**Maryam Sabour Takanlou<sup>1</sup>, Leila Sabour Takanlou<sup>1</sup>, Güray Saydam<sup>2</sup>, Çığır Biray Avcı<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, İzmir, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji AD, İzmir

**Giriş ve Amaç:** Kronik miyeloid lösemi (KML), Philadelphia kromozomu olarak adlandırılan t(9;22)(q34;q11.2) translokasyonu oluşumu ile karakterize edilen hematopoietik kök hücrenin klonal bir malignitesidir. DNA-histon bağlantısı, metilasyon, demetilasyon, asetilasyon, deasetilasyon, ubikitinasyon ve fosforilasyon enzimlerini kodlayan çok çeşitli genlere aracılık eder. Epigenetik modifikasyonlar, transkripsiyonel aktivite ve hücre proliferasyonu dahil olmak üzere kritik biyolojik süreçlerde ve ayrıca KML dahil olmak üzere çeşitli patolojik mekanizmalarda çok önemli roller oynayan kromatin kompaktlığını düzenler. Epigenetik mekanizmalar, hematopoez de dahil olmak üzere çeşitli gelişim süreçlerinde kritik düzenleyici rollere sahiptir. Epigenetik modifikasyonlar klonal hematopoietik kök hücrenin kendini yenilemesini ve farklılaşmasını da düzenlediğinden, epigenetik düzenleyicilerin anormallikleri, KML dahil olmak üzere farklı hematolojik malignitelere neden olabilir. Yeşil çayda bulunan bir polifenol olan epigallocatechin-3-gallate (EGCG), antikanser etkileri olduğu bildirilmektedir. Çeşitli kanser hücrelerinde apoptozu ve otofajiyi indükler. Son çalışmalar, EGCG'nin hematopoietik malignitede antikanser etkisi olduğunu göstermiştir ve kronik miyeloid lösemisinin tedavisinde araştırmalar devam etmektedir. Bu çalışmada, EGCG'nin K562 KML hücrelerinde sitotoksik etkisinin incelenmesi ve epigenetik mekanizmalar ile ilgili genlerin ekspresyon seviyelerindeki değişikliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** EGCG'nin sitotoksik etkisi, K-562 hücre hattında WST-1 testi kullanılarak belirlendi. Epigenetik mekanizmalar ile ilişkili genlerin ekspresyon değişikliklerini belirlemek için, EGCG ile tedavi edilen K562 hücrelerden ve kontrol grubu olarak tedavi edilmemiş hücrelerden total RNA izole edildi. cDNA sentezi için ters transkripsiyon işlemi uygulanmış ve qRT-PCR ile gen ifadeleri gösterilmiştir.

**Bulgular:** K-562 hücre hattı için IC<sub>50</sub> değerleri 48. saatte 20 µM olarak belirlendi. EGCG ile tedavi edilen K562 hücrelerinde CHD1, CHD4, SMARCA5, DNMT1, HDAC2, STAT2, STAT4, PARP1, SMAD3 ve TNF genleri kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı azalma (P<0,05) tespit edildi. EGCG tedavi edilen K562 hücrelerinde EZH2, CHD2, CHD3, SMARCA1, SMARCA4 ve INO80 genlerinin ekspresyonunda kontrol grubuyla kıyasla artış tespit edildi.

**Sonuç:** Sonuçlarımız, EGCG'nin epigenetik modifikasyon düzenleyici genler üzerinde inhibitör etkileri olduğunu öne sürdükteyiz.

**Anahtar Kelimeler** Epigenetik, EGCG, Kronik Miyeloid Lösemi

**Giriş:** Kronik miyeloid lösemi (KML) esas olarak 9:22 kromozomal translokasyon neden olur. Ortaya çıkan BCR-ABL füzyon proteini, yapısal olarak aktif bir tirozin kinazı kodlayarak kontrolsüz hücre bölünmesine neden olur. BCR-ABL(+) hücreleri böylece kanda birikir; bu, KML'lerin ~%90'nın ayırt edici özelliğidir. 2001'den bu yana, tirozin kinaz inhibitörü (TKI) ilaçları (İmatinib ve varyantları) kullanan hedefe yönelik tedavi, CD34(-) BCR-ABL(+) hücrelerini yok etmede oldukça başarılı olmuştur ve KML'de sonuçları iyileştirmiştir (Kashyap et al., 2021). Bununla birlikte, hastaların çoğu tedavi edilmiyor ve epigenetik süreçleri hedefleyen yeni terapötik stratejiler geliştirmek, iyileşme oranlarını iyileştirmek için umut verici bir yoldur. KML'nin gelişimi ve ilerlemesi sırasında bir dizi epigenetik mekanizma değiştirilir veya yeniden

programlanır, bu da histon modifikasyonlarında, DNA metilasyonunda ve transkripsiyonel mekanizmanın düzensizliğinde değişikliklere neden olur (Bugler, Kinstrie, Scott, & Vetrie, 2019). Epigenetik süreçler tipik olarak üç geniş kategoride tanımlanır: histonlar ve histon modifikasyonları, DNA metilasyonu ve kodlayıcı olmayan RNA'lar. Toplu olarak, bunlar etkilerini (i) transkripsiyonu, DNA hasarını/onarımını ve DNA replikasyonunu doğrudan düzenlemek, (ii) transkripsiyon sonrası RNA seviyelerini ve stabilizeyi düzenlemek ve (iii) protein translasyonunu veya translasyon sonrası protein modifikasyonlarını düzenlemek için gösterebilir (Koschmieder & Vetrie, 2018). Kromatin remodeller'lerinin kromodomain helikaz DNA-bağlayıcı protein (CHD) ailesinin kök hücre fonksiyonu, farklılaşması ve kanserde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. CHD1'in pluripotens için önemli olduğu daha önce gösterilmişti ve CHD4'ün çocukluk AML'sinin sürdürülmesi için gerekli olduğu yakın zamanda tanımlanmıştı, bu da CHD-ailesinin hematopoezde çok önemli bir rol oynadığını gösteriyor (Shahin Varnoosfaderani et al., 2020). Epigenetik modifikasyonlar klonal hematopoietik kök hücrenin kendini yenilemesini ve farklılaşmasını da düzenlediğinden, epigenetik düzenleyicilerin anormallikleri, KML dahil olmak üzere farklı hematolojik malignitelere neden olabilir (Shahin Varnoosfaderani et al., 2020). Epigallokateşin-3-gallat (EGCG) yeşil çayda bulunan polifenoldür. Antioksidan etkisi üzerine yapılan çok sayıda çalışmanın yanı sıra son yıllarda antikanser etkinliği de vurgulanmaktadır. EGCG, sitotoksik ve apoptotik özelliklere sahiptir ve ponatinib'in CML hücrelerine karşı sinerjistik olarak büyümeyi inhibe eden aktivitesi ile işbirliği yapabilir. Çeşitli kanser tiplerinde apoptotik, antineoplastik, antimetastatik özellik gösterdiği belirlenmiş ve bu özellikleri düzenleyen genetik ve epigenetik mekanizmalar aydınlatılmaya başlamıştır (Goker et al., 2014). Bu çalışmada, EGCG'nin K562 KML hücrelerinde sitotoksik etkisinin incelenmesi ve epigenetik mekanizmalar ile ilgili genlerin ekspresyon seviyelerindeki değişikliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Bu çalışmada K-562 insan KML hücre hattı kullanıldı. K-562 hücre hattının kültürü için 500 ml hacim RPMI-1640 besiyeri ve 50 ml Fetal Bovine Serum (FBS), %1 2mM L-glutamin ve %1 Penisilin-streptomisin hazırlandı ve 37°C'de ve %5 CO2 koşullarında inoküle edildi. K-562 hücreleri, 96 oyuklu plakalar kullanılarak 1 mL medyumda  $6,25 \times 10^4 - 2 \times 10^6$  hücre/mL yoğunlukta inkübe edildi. 72 saatlik bir inkübasyon süresi için optimum hücre konsantrasyonunu belirlemek üzere 10 uL/kuyu WST-1 solüsyonu kullanıldı. K-562 hücrelerinde EGCG sitotoksik etkileri WST-1 ile belirlendi. EGCG'in K-562 hücreleri üzerindeki IC<sub>50</sub> dozları, GraphPad Prism 8.0 yazılımı aracılığıyla hesaplandı. EGCG ile tedavi edilen K-562 hücrelerinde 48. saatte epigenetik mekanizma ile ilişkili genlerin ekspresyon seviyesindeki değişiklikleri, gerçek zamanlı PCR ile belirlendi. RNeasy® Mini Kit kullanılarak hücrelerden toplam RNA izole edildi ve RT<sup>2</sup> First Strand Kit kullanılarak cDNA sentezi gerçekleştirildi. Epigenetik mekanizma ile ilişkili genlerin ekspresyon değişimi, 2x Master Mix Green ve Light Cycler 480 kullanılarak incelenmiştir. Genlerin kat değişimleri  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  yöntemiyle hesaplandı ve p < 0.05 değerleri anlamlı kabul edildi.

**Bulgular Ve Tartışma:** K-562 hücre hattı için IC<sub>50</sub> değerleri 48. saatte 20 µM olarak belirlendi. EGCG ile tedavi edilen K562 hücrelerinde CHD1, CHD4, SMARCA5, DNMT1, HDAC2, STAT2, STAT4, PARP1, SMAD3 ve TNF genleri kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı azalma (P<0,05) tespit edildi. EGCG tedavi edilen K562 hücrelerinde EZH2, CHD2, CHD3, SMARCA1, SMARCA4 ve INO80 genlerinin ekspresyonunda kontrol grubuyla kıyasla artış tespit edildi. Sonuç olarak, EGCG'nin epigenetik modifikasyon düzenleyici genler üzerinde inhibitör etkileri olduğunu öne sürdükteyiz.

## Kaynaklar

- Bugler, J., Kinstry, R., Scott, M. T., & Vetrie, D. (2019). Epigenetic Reprogramming and Emerging Epigenetic Therapies in CML. *Front Cell Dev Biol*, 7, 136. doi:10.3389/fcell.2019.00136
- Goker, B., Caliskan, C., Onur Caglar, H., Kayabasi, C., Balci, T., Erbaykent Tepedelen, B., . . . Biray Avcı, C. (2014). Synergistic effect of ponatinib and epigallocatechin-3-gallate induces apoptosis in chronic myeloid leukemia cells through altering expressions of cell cycle regulatory genes. *J buon*, 19(4), 992-998.
- Kashyap, A., Dalal, H., Subramanian, S., Gowda, D., Damodar, S., & Vyas, N. (2021). *Exovesicular-Shh confers Imatinib resistance by upregulating Bcl2 expression in chronic myeloid leukemia with variant chromosomes.*
- Koschmieder, S., & Vetrie, D. (2018). Epigenetic dysregulation in chronic myeloid leukaemia: A myriad of mechanisms and therapeutic options. *Seminars in Cancer Biology*, 51, 180-197. doi:<https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.07.006>
- Shahin Varnoosfaderani, F., Palau, A., Dong, W., Persson, J., Durand-Dubief, M., Svensson, J. P., & Lennartsson, A. (2020). A regulatory role for CHD2 in myelopoiesis. *Epigenetics*, 15(6-7), 702-714. doi:10.1080/15592294.2019.1710913

## S20- PROSTAT KANSERİNE EŞLİK EDEN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Yıldız İpek<sup>1</sup>, Osman Murat İpek<sup>2</sup>, Esra Turan Erkek<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Kartal Dr Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Hematoloji Bölümü

**Özet:** Günümüzde erken tanı ve tedavideki gelişmeler ile erkeklerde prostat kanseri sık görülen ve kür şansı olan malignitedir. Tedavilerde yer alan hormonoterapi ve radyoterapiye bağlı ikincil hematolojik malignite gelişme riski ise genel sağ kalımın artışı ile halen önemini korumaktadır. Çalışmamızda Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi'nde takip edilen prostat kanseri tedavisi alan hastalarda ikincil hematolojik malignite gelişen olguların klinikopatolojik özellikleri değerlendirilmiştir. Hastanemiz üroloji kliniği ve hematoloji kliniğinde, 2000 ve 2023 yılları arasında takip ve tedavi edilen prostat kanseri ve eşlik eden hematolojik malignitesi olan hastalar dahil edilmiştir. Prostat kanseri tedavisi ardından hematolojik malignite gelişen 14 olgunun dosyaları retrospektif taranarak klinik özellikleri, uygulanan tedavi ve eşlik eden hematolojik malignite tanılarına ulaşılmıştır. 14 hastanın (hepsi erkek) ortalama 68 yaşında prostat kanseri tanısı alırken, hematolojik malignite tanısı alma yaşları ise ortalama 71 idi. Hastalar prostat kanseri evre 2 ve 3 olarak değerlendirildi. Prostat kanseri için uygulanan tedavi yöntemlerine bakıldığında 11 hastaya (%78.5) radyoterapi(RT)+androjen deprivasyon(baskılama) tedavisi(ADT), 3 hastaya (%21.5) Retropubik Radikal Prostatektomi(RRP)+RT+ADT uygulandı. Prostat kanseri tedavisi başladıktan ortalama 36.5 ay sonra hematolojik malignite gelişmiştir. Olguların %14.2 'unu myeloid maligniteler oluştururken, %85.8'sinde lenfoid tipte hematolojik malignite görülmüştür. Prostat kanseri nedeniyle tedavisi yapılan hastalarda sağ kalım süresini arttırmak hedeflenirken, tedaviye sekonder malignite gibi öngörülebilir risk faktörlerinin tedavi ve takip sırasında her hasta için değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

**Anahtar sözcükler:** prostat kanseri, sekonder malignite, hematolojik malignite, androjen deprivasyon tedavisi

**Amaç:** Prostat kanseri taramalarının artmasına bağlı olarak, erken tanı ve tedavideki gelişmeler ile erkeklerde en sık görülen solid organ kanseri ve kür şansı olan malignitedir. Düşük risk grubunda cerrahi, orta ve yüksek risk grubunda ise cerrahi, radyoterapi ile birlikte kısa ya da uzun süreli antiandrojen tedavisi tercih edilmektedir. Tedavi sonrası takiplerde kullanılan adjuvan radyoterapi ve hormonoterapi, uzun dönemde ikincil hematolojik malignite gelişme riskini arttırmıştır. Çalışmamızda Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi'nde üroloji polikliniğinde takip edilen prostat kanseri hastalarından ikincil hematolojik malignite gelişen olguların özellikleri değerlendirilmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya hastanemizde 2000-2023 yılları arasında takip edilen prostat kanseri ve eşlik eden hematolojik malignitesi olan hastalar dahil edilmiştir. Öncesinde hematolojik malignitesi olan ve metastatik prostat kanseri olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta dosyaları retrospektif taranarak klinik özellikleri, uygulanan tedavi ve eşlik eden hematolojik malignite tanılarına ulaşılmıştır.

**Bulgular:**14 hastanın (hepsi erkek) ortalama 68 yaşında prostat kanseri (evre 2 ve 3) tanısı alırken, hematolojik malignite tanısı alma yaşları ise ortalama 71 idi. Prostat kanseri sonrasında hematolojik malignite gelişen 13 olgu olurken; 1 hastada lenf nodu diseksiyon materyalinden eş zamanlı tanı koyulmuştur. Prostat kanseri için uygulanan tedavi yöntemlerine bakıldığında 11 hastaya (%78.5) radyoterapi (RT)+ androjen baskılama tedavisi (ADT), 3 hastaya (%21.5) Retropubik Radikal Prostatektomi(RRP)+RT+ADT uygulandı. Prostat kanseri tedavisi başladıktan ortalama 36.5 ay sonra hematolojik malignite gelişmiştir. Olguların %14.2 'unu myeloid maligniteler oluştururken, %85.8'sinde

lenfoid tipte hematolojik malignite görülmüştür. Myeloid grup incelemesinde 1 hastada akut myeloid lösemi (AML) (%7.1), 1 hastada kronik myeloid lösemi (KML) (%7.1) görülmüştür. Lenfoid grup incelemesinde 4 hastada non-hodgkin lenfoma (NHL) (%28.5), 4 hastada multiple myelom (MM) (%28.5), 3 hastada kronik lenfositik lösemi (KLL) (%21.7), 1 hastada hodgkin lenfoma (HL) (%7.1) gelişmiştir. Myeloid tipte hematolojik malignite gelişen hastaların prostat kanseri tedavilerine bakıldığında, %66.6'sinin RT+ADT, %33.4'ünün RRP+RT+ADT aldığı görülmüştür. Lenfoid tipte hematolojik malignite gelişen hastalarda ise %87.5'inin RT+ADT, %12.5'inin RRP+RT+ADT tedavisi görülmüştür.

**Tartışma:** Bazı çalışmalarda, lökemik/lenfoid hücre dizilerinde artmış östrojen ve androjen reseptörleri gösterildi. Androjen ile tedavi edilen hastalarda telomer uzunluğunda bir artış gözlenirken, hem lenfositlerde hem de kemik iliği hücrelerinde Telomeraz Revers Transkriptaz (TERT)'in hormon aracılı up-regülasyonunu ve telomeraz enzimatik aktivitesi artış görüldü (1). Androjen baskılama tedavisi olarak kullanılan; GnRH agonistleri ve oral antiandrojenlerin kullanımıyla hematolojik malignite oluşumunun daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (2). Bazı yayınlarda RT sonrası genotoksik stres, ribozom biyogenez stresi ve RT'den kaynaklanan inflamasyonun klonal hematopoezden dönüşüm riskinin artmasından dolayı sekonder hematolojik malignite gelişeceği belirtilmiştir. Prostat kanseri nedeniyle RT'yi alanlarda, RT veya RRP almayanlara göre, artmış AML, KML ve NHL gelişme riski bulunmuştur (3). KLL'nin özellikle gastrointestinal sistem, cilt ve meme adenokarsinomlarla ilişkisi bilinmekle birlikte, prostat kanseri ile birlikteliği (%0.8) nadirdir (4). MM ve prostat ca ile ilgili çalışmalarda da her iki hastalığın yaşla artan insidansı en büyük etken gösterilmekle birlikte, eşlik ettikleri gösterilmiştir (5). Bizim çalışmamızda da prostat kanseri takiplerinde, KLL ve multiple myelom daha sık görülmüştür. Bu ilişkinin değerlendirilmesi için daha geniş çalışmalar yapılmalıdır.

**Sonuç:** PCa tedavisi sırasında RT ve HT alan hastalarda hematolojik maligniteler için risk altındadır. Bu nedenle RT ve ADT alan hastalarda gelişen hematolojik bozukluklar arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Hastaların takiplerinde tedavi sırasında ortaya çıkabilecek sekonder malignitelerde akılda tutulmalıdır.

1. Danel L, Menouni M, Cohen JHM, Magaud J-P, Lenoir G, Revillard J-P, et al. Distribution of androgen and estrogen receptors among lymphoid and haemopoietic cell lines. *Leukemia Research*. 1985;9(11):1373-8.
2. Kao J, Jani AB, Vijayakumar S. Is there an association between multiple myeloma and prostate cancer? *Med Hypotheses*. 2004;63(2):226-31.
3. Liu ZJ, Wang G, Cai Y, Gu SZ, Zhang XB, Liu L, et al. Androgen receptor CpG island methylation status in human leukemia cancer cells. *Cancer Invest*. 2009;27(2):156-62.
4. Mo X, Zhou M, Yan H, Chen X, Wang Y. Estimating the risk of developing secondary hematologic malignancies in patients with T1/T2 prostate cancer undergoing diverse treatment modalities: A large population-based study. *Cancer Med*. 2021;10(15):5338-46.
5. Tlili G, Ammar H, Majdoub W, Dziri S, Farhat W, Acacha E, et al. Incidental chronic lymphocytic leukemia diagnosed following radical prostatectomy for prostate cancer: A case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;68:102516.

## S21- HİPERLÖKOSİTOZLU AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA LÖKOFEREZ SONUÇLARI

**Tuğcan Alp Kırkızlar<sup>1</sup>, Ahmet Muzaffer Demir<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bölümü

**Amaç:** Hiperlökositoz akut myeloid lösemilerde (AML) %5-13, akut lenfoid lösemilerde (ALL) %10-30 oranında karşılaşılabilen periferik kandaki lökosit sayısının >100 000/mm<sup>3</sup> seviyelerine ulaştığı ciddi klinik bir tablodur. Kötü bir prognostik faktör olup lökositoya ve indüksiyon tedavilerine bağlı gelişebilen tümör lizis sendromu, yaygın damar içi pıhtılaşma gibi ek komplikasyonlarla erken ölüm oranı %30'lara varabilir. Hiperlökositoz yaklaşımında lökoferez bir seçenek olup lösemide kullanımının sonuçları tartışmalıdır. Biz de merkezimizde hiperlökositozlu akut lösemi hastalarında lökoferez etkinliğini ve hastalığın sonlanım durumunu incelemeyi hedefledik.

**Yöntem:** Temmuz 2015-Aralık 2022 tarihleri arasında AML ve ALL tanısı alan hiperlökositoz nedeniyle lökoferez işlemi uygulanmış ardışık 34 erişkin hasta çalışmaya dahil edildi. Lökoferez işlemi Haemonetics ® MCS (USA&Canada) cihazı ile yapıldı.

**Bulgu:** Lökoferez işlemi lökosit sayısının >100 000/mm<sup>3</sup> olan veya lökosit sayısından bağımsız olarak solunum sistemi (dispne, hipoksi, solunum yetersizliği), nörolojik sistem (konfüzyon, somnolans, sersemlik hissi, deliryum, koma, fokal nörolojik semptom), görmede bozukluk, retinal hemoraji, kulak çınlaması gibi bulguları olan ve işlem için kontrendikasyonu olmayan ardışık 34 akut lösemi hastasına uygulanmıştı. Lökoferezi sonlandırma kararı klinik ve laboratuvar bulgularına göre hekimi tarafından verilmişti. Hastaların %58.8'i erkek, %41.2'si kadın olup %88.2'si AML, %11.8'i ALL tanılıydı. Hastaların median yaşı 66.5 idi. Toplam 69 lökoferez uygulaması yapılmış olup ortalama işlem sayısı 2.03'tü. 23 hasta ile en çok semptomatoloji solunum sisteminde görülmüştü ve onu nörolojik semptomlar ve görme bozukluğu izlemişti. İşlem süresince komplikasyon olarak 1 hastada katater tıkanıklığı gelişti. Lökoferez öncesi ortalama lökosit, hemoglobin, trombosit sayıları sırasıyla 153.112 /mm<sup>3</sup> , 8g/dL, 77.882 /mm<sup>3</sup> iken lökoferez sonu değerler 100.161 /mm<sup>3</sup> , 7.9g/dL, 54.515 /mm<sup>3</sup> şeklindeydi. Lökoferez ile ortalama lökosit sayı düşüşü 69.112 /mm<sup>3</sup> ve lökoferez etkinliği %40.9 idi. Hastalar ortalama 21.8 gün takip edilmiş olup hastaların %70.5 (24 hasta) lökoferez öncesi veya sırasında akut lösemi tedavisi başlanmıştı. Takip süresince hastaların %76.5'i hayatını kaybetti. İşlem öncesi ve sonrası lökosit, hemoglobin ve trombosit sayılarının karşılaştırılmasında lökosit ve trombosit sayılarının düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değerleri 0.000, 0.010). Eş zamanlı lösemi tedavisi alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında lökosit düşüşü ve lökoferez etkinliği açısından fark bulunmadı (p değerleri 0.857, 0.562). Ortalama sağkalım süresi 24.9 gündü. Eş zamanlı lösemi tedavisi alan ve almayan hastalar sağkalım açısından karşılaştırıldığında farklılık bulunmadı (p değeri 0.553).

**Sonuç:** Hiperlökositoz akut lösemi hastalarında yaklaşık %20 oranında görülen mortalitesi yüksek acil bir tablodur. Hasta grubumuzda önceki çalışmalarla benzer şekilde lökoferez ile anlamlı lökosit sayı düşüşü sağlanmış ve %40 düzeyinde etkinlik gösterilmiş olsa da komplikasyon riskini artıracak anlamlı trombosit sayı düşüşü görülmüştür. Mortalite oranı %76.5 ile yüksek oranda olup 30. gün sağkalım %35.29 ile düşük bulundu. Çalışmalara bakıldığında lökoferezin erken mortalite üzerine etkisi tartışmalıdır. Ancak çalışmamızdaki yüksek mortalite yaş grubunun ileri olması ve ek lösemi tedavisiyle komplikasyonun artırılmış olma ihtimalini düşündürülebilir. Genellikle lökoferezin akut lösemi tedavisini geciktirmemesi önerilmekte olup eş zamanlı akut lösemi tedavisi başlanan ve sonrasında başlanan hastalar karşılaştırıldığında mortalite farkı çalışmamızda bulunmamıştır.



yüksekliği hastaların %12'sinde saptanmıştır. Hematoloji kliniklerinde nütropenik ateş tedavisinde sık kullanılan bir antibiyotik olması sebebi ile Piperasilin-tazobaktam tedavisi verilen hastalarda karaciğer enzimlerinin takibinin bu açıdan faydalı olacağı düşünülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** hematoloji, piperasilin-tazobaktam, hepatotoksisite

- 1.Perry CM, Markham A. Piperacillin/tazobactam: An updated review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 1999; 57: 805-43
2. Kang Y, Kim SH, Park SY, Park BY, Lee JH, An J, et al. Evaluation of Drug-Induced Liver Injury Developed During Hospitalization Using Electronic Health Record (EHR)-Based Algorithm. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2020 May;12(3):430-442. doi: 10.4168/aair.2020.12.3.430.
3. Wise R. The efficacy and safety of piperacillin/tazobactam in the therapy of bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 1993;31 Suppl A:97-104

# HEMATOLOJİ POSTER BİLDİRİLERİ

## P1- RELAPS/REFRAKTER HOGKİN LENFOMALI VAKADA HiDAC+mTOR İNHİBİTÖRÜ İLE TAM YANIT: OLGU SUNUMU

Elif Gülirmak<sup>1</sup>,Volkan Karakuş<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, <sup>2</sup>Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji

**Giriş:** Hodgkin lenfoma (HL) tüm lenfomaların %10'unu oluşturmaktadır. Kemoradyoterapi ve immunoterapiler ile HL'da kür oranı artmıştır. Relaps/refrakter (R/R) klasik HL tedavisi, kurtarma kemoterapisi ve ardından otolog kök hücre transplantasyonu (OKHT) ile yönetilmektedir. Brentuksimab ve immun checkpoint inhibitörleri hem monoterapi hem de kombine olarak kurtarma tedavisinde, nakil sonrası idamede etkinliklerini göstermişlerdir. Bu ilaçların dışında OKHT sonrası R/R olan hastalar için histon deasetilaz (HiDAC) inhibitörleri ve HiDAC + mTOR inhibitör kombinasyonlarının da etkin olduğu bulunmuştur. Biz burada, OKHT sonrası R/R HL'si olan, vorinostat ve everolimus ile tedavi edilen ve şu anda tam remisyonda izlenen bir hastayı sunuyoruz.

**Olgu:** 21 yaşında erkek hasta kliniğimizde yapılan tekikler sonucunda evre 3A, düşük risk (IPI skoru:0-1) HL tanısı aldı. Üç kür ABVD tedavisi sonrası kontrol PET/BT sonucuna göre primer refrakter HL olarak değerlendirildi. DHAP tedavisine geçildi. 4 kür DHAP sonrası PET/BT'de progresyon görülen hastaya Brentixumab başlandı. 3 kür Brentixumab sonrası PET/BT'de akciğerde multipl parankimal nodüller izlendi ve yeni bulgu olarak değerlendirildi. Üçüncü kurtarma tedavisi olarak GDP verildi. İki kür GDP tedavisi sonrası PET/BT'ye göre hasta parsiyel yanıtı olarak değerlendirilerek OKHT'ye alındı. Nakilin 3. ayında PET/BT sonucu tam yanıtı olan hastanın 9. ayındaki PET/BT'de abdomende portal düzeyde yeni lezyonlar geliştiği görüldü ve Nivolumab tedavisine geçildi. Nivolumab 27. kür sonunda PET/BT'de sağ akciğer orta lateral segmentte ve batında konglomere görünümde multiple lenf nodları (Deauville 5) olması üzerine hasta progresse kabul edilerek hastaya vorinostat 300mg ve Everolimus 5 mg başlandı. 3 kür sonrası yapılan PET/BT'de tam yanıt izlendi.

**Tartışma:** HL tanılı çok sayıda hastada başlangıç tedavisi sonrası tam yanıt ve uzun süre hastalık kontrolü elde edilebilmektedir. ABVD kemoterapi rejimi radyoterapi ile birlikte olsun ya da olmasın HL hastalarında yüksek kür oranlarına sahiptir. Fakat çoğunlukla ileri evre hastaları içeren bir grup hasta ilk sıra tedaviye R/R olabilir. R/R HL hastalarında, kurtarma kemoterapisi sonrası OKHT standart tedavi yaklaşımıdır. Günümüzde OKHT sonrası R/R HL hastaları için brentuksimab, nivolumab, pembrolizumab ve HiDAC + mTOR inhibitörleri de bu seçenekler arasında yer almaktadır. mTOR inhibitörü everolimus, HL'de aktif olan PI3K-AKT-mTOR yolunu bloke ederek anti-tümör etkinlik gösterir. HiDAC enzimi ise hücre progresyonu, diferensiyasyonu, apoptozu, anjiogenez ve immunitesinden sorumludur. Çalışmalar HiDAC + mTOR inhibitörlerinin HL'de sinerjistik etkiye sahip olduklarını göstermiştir. Biz de bu vakada OKHT sonrası R/R HL'de bu kombinasyon tedavisinin etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğunu gözlemledik.

## P2- KARDEŞ İKİ OLGUDA SAPTANAN 3 PRİME UTR+101G>C MUTASYONU TALASEMİ HASTALARINDA KLİNİĞİ ETKİLEYEN BİR MUTASYON OLABİLİR Mİ?

**Ünal Atas<sup>1</sup>, Volkan Karakuş<sup>1</sup>, Erdal Kurtoğlu<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Departmanı, Antalya, Türkiye, <sup>2</sup>Şişli Kolan Uluslararası Hastanesi, Hematoloji Departmanı, İstanbul, Türkiye

**Giriş:**  $\beta$ -talasemi, bir dizi mutasyon sonrası yapısal olarak normal olan  $\beta$ -globin zincirlerinin kantitatif olarak azalması veya olmamasından dolayı, değişen şiddette kronik anemi ile karakterize, dünya çapındaki en yaygın resesif kalıtsal hastalıklardandır (1). Dünya nüfusunun yaklaşık %5,2'sinin potansiyel olarak patojenik bir hemoglobin geni taşıdığı ve her yıl 330 binden fazla yenidoğanın ciddi bir hemoglobin hastalığı taşıdığı tahmin edilmektedir (2). Bugüne kadar, lthaGenes veritabanında 350'den fazla  $\beta$ -talasemi mutasyonu rapor edilmiştir (3). Bu mutasyonların homozigot ve bileşik heterozigot olmaları transfüzyon bağımlı  $\beta$ -talasemiye neden olabilmektedir (4). Burada daha önce tanımlanmış mutasyonların bileşik heterozigotluğuna rağmen, daha önce bildirilmemiş bir mutasyon ile birlikte talasemi intermedia kliniğine sahip iki kardeşten bahsetmek istedik.

**Olgular:** 68 yaşındaki talasemi intermedia tanılı erkek hasta transfüzyon ihtiyacı, şelasyon ve kalp yetmezliği açısından tarafımızca son 12 yıldır takip edilmektedir. Anne ve babasında klinik bir patoloji olmayan hastada ilk olarak 7 yaşında iken splenomegali saptanmış. Ancak net bir tanısı ve takibi olmayan hasta ilk olarak 35 yaşında iken halsizlik ve karın şişliği nedeni ile araştırılmış. O dönem transfüzyon gerektirmeyen mikrositer anemi ile birlikte hepatosplenomegali, safra taşı ve hemoglobin elektroforezinde HbF yüksekliği saptanmış ve hasta talasemi intermedia olarak takibe alınmış. 54 yaşından itibaren dış merkezde bilinmeyen bir neden ile düzenli transfüzyon almaya başlayan ve tranfüzyonel demir birikimi nedeni ile demir şelasyonu alan hastada, şelasyona rağmen 4 yıl sonra kalp yetmezliği gelişmiş. Ardından takibimize giren hastanın yapılan DNA dizi analizinde  $\beta$ -talasemi hastalığına neden olabilecek c.92+6T>C (rs35724775) (IVS-I-6) ve c.93-21G>A (rs35004220) (IVS-I-110) ile  $\beta$ -talasemi hastalığına neden olması şüpheli olan 3 prime UTR+101G>C (+233 relative to termination codon) (rs12788013) genlerinin üçü de heterozigot mutant saptanmıştır. Kendisinden bir yaş küçük olan ve transfüzyon bağımlılığı olmadan talasemi intermedia ile takip edilen kız kardeşinde de aynı mutasyonlar saptanmıştır.

**Tartışma:**  $\beta$ -talasemi, moleküler düzeyde heterojen bir hastalıktır ve farklı etnik kökenlerde farklı mutasyonlar ön plana çıkmaktadır (4-7). Türk popülasyonunda şimdiye kadar 40'tan fazla mutasyon tanımlanmıştır (8,9). Güzelgül ve arkadaşları Çukurova bölgesinde yaptıkları çalışmada, 52 pediatrik hastada 22 farklı  $\beta$ -talasemi mutasyonu tespit etmişlerdir. Bu hastaların 36'sında homozigot mutasyonlar (IVS-I-110 (%58.0), kodon 8 (-AA) (HBB: c.25\_26delAA) (%5.6), -30 (T>A) (HBB: c.- 80T>A) (%5,6), IVS-I-6 (%5,6) ve IVS-II-1 (%5,6)) 13'ünde ise bileşik heterozigot mutasyonlar saptamışlardır. Kardeş iki olgumuzda olduğu gibi 2 hastada ise IVS-I-110 ve IVS-I-6 bileşik heterozigot mutasyon bildirmişlerdir (4). Filistinli hastalar arasında ise en sık IVS-I-6 ve ardından IVS-I-110 mutasyonu bildirilmiştir (5).

Olgularımızda saptanan bu iki mutasyonun bileşik heterozigotluğuna rağmen klinik olarak her ikisi de talasemi intermedia kliniğine sahiptir. Bu iki mutasyonun yanı sıra daha önce tanımlanmamış ancak her ikisinde de saptanmış olan 3 prime UTR+101G>C mutasyonunun varlığı, "kliniği hafifleten bir mutasyon olabilir mi?" sorusunu aklımıza getirmiştir. Bu teoriyi aydınlatmak için, kliniği talasemi intermedia ile uyumlu ve genetik açıdan homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonu olanlarda ek olarak bu mutasyonun varlığının değerlendirilmesi gerekmektedir.

**Kaynaklar**

1. Thein PL. The molecular basis of beta-thalassemia. Cold Spring Harb Perspect Med 2013;3:a011700.
2. Modell B, Darlison M (2008) Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bull World Health Organ 86: 480–487.
3. Kountouris P, Lederer CW, Fanis P, Feleki X, Old J, Kleanthous M. IthaGenes: an interactive database for haemoglobin variations and epidemiology. PLoS One 2014;9:e103020.
4. Guzelgul F, Seydel GS, Aksoy K.  $\beta$ -Globin Gene Mutations in Pediatric Patients with  $\beta$ -Thalassemia in the Region of Çukurova, Turkey. Hemoglobin. 2020 Jul;44(4):249-253. doi: 10.1080/03630269.2020.1792489.
5. Molecular Understanding of Severe Cases of  $\beta$ -Thalassemia in the Nablus Region, West Bank, Palestine. Samha L, Sirdah MM, Reading NS, Karimi B, Agarwal AM. Hemoglobin. 2020 Mar;44(2):128-130. doi: 10.1080/03630269.2020.1763398.
6. Updated Molecular Spectrum of  $\beta$ -Thalassemia Mutations in Duhok Province, Northern Iraq: Ethnic Variation and the Impact of Immigration. Atroshi SD, Al-Allawi NAS, Eissa AA. Hemoglobin. 2021 Jul;45(4):239-244. doi: 10.1080/03630269.2021.1984250. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34794358
7. The Spectrum of  $\beta$ -Thalassemia Mutations in the Population Migration in Lebanon: A 6-Year Retrospective Study. Farra C, Abdouni L, Souaid M, Awwad J, Yazbeck N, Abboud M. Hemoglobin. 2021 Nov;45(6):365-370. doi: 10.1080/03630269.2021.1920975.
8. Nazi Başak A. The molecular pathology of  $\beta$ -thalassemia in Turkey: the Boğaziçi University experience. Hemoglobin. 2007;31(2):233–241.
9. Tadmouri GO, Başak AN.  $\beta$  Thalassemia in Turkey: a review of the clinical, epidemiological, molecular, and evolutionary aspects. Hemoglobin. 2001;25(2):227–239.

## P3- BETA TALASEMİ İNTERMEDİA HASTASINDA GÖRÜLEN AKUT MYELOİD LÖSEMİ OLGUSU

**Selin Kır<sup>1</sup>, Nigar Abdullayeva<sup>1</sup>, Güray Saydam<sup>1</sup>, Mine Hekimgil<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Amaç:** Talasemi, hemoglobini oluşturan alfa veya beta globulin zincirlerinin üretimini etkileyen bir grup otozomal resesif hemoglobinopatidir. Alfa zincir yapımı azlığı alfa talasemiye, beta zincir yapım azlığı beta talasemiye neden olmaktadır. (1)  $\beta$ -Talasemi intermedia, asemptomatik taşıyıcı olan  $\beta$ -talasemi minör ile transfüzyona bağımlı, şiddetli anemi görülen  $\beta$ -talasemi majör arasındaki orta ağırlıkta bir klinik durumdur. (2) Talasemi hastalarında, muhtemel kemik iliği mikro çevresindeki aşırı demir yükünün neden olduğu oksidatif streten kaynaklı olarak maligniteler gibi diğer hastalıklarda artış olduğu düşünülmektedir. (3) Akut miyeloid lösemi (AML) ise, kromozomal anomaliler ve çoklu gen mutasyonları yoluyla hematopoetik öncüllerin klonal transformasyonundan kaynaklanan, kemik iliğinde anormal blast hücrelerinin artışı ile karakterize, heterojen bir lösemi grubudur.(4) Bu vakamızda beta Talasemi intermedia ile takipli bir hastada gelişen akut myeloid lösemi olgusunu tartışacağız.

**Yöntem:** Olgu: 45 yaşında erkek hasta, aktif şikayeti olmayıp durum bildirir raporu almak için polikliniğimize başvurdu. Hastanın anamnezinden çocukluk döneminde talasemi intermedia tanısı aldığı ve 8 yaşında splenektomi yapıldığı öğrenildi. Talasemi sebebi ile en son 1 ay önce kan transfüzyonu yapılmıştı ve 2-3 ayda 1 kere transfüzyon ihtiyacı oluyordu. 2009'daki hemoglobin elektroforezi HbA0:45 HbA2:6.4 HbF:47.6 şeklindeydi. Başvuru anındaki laboratuvar değerleri : WBC:  $9.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ , lenfosit:  $5.32 \times 10^3/\mu$ , nötrofil:  $1.82 \times 10^3/\mu$ , monosit:  $2.34 \times 10^3/\mu\text{L}$ , immatür granülosit:  $0.13 \times 10^3/\mu$ , hgb: 8.5 g/dL, trombosit  $480 \times 10^3/\mu\text{L}$ , ldh: 253 U/L, demir: 197 ug/dL, serum demir bağlama kapasitesi: 232 ug/dL, ferritin: 131 ug/dL, vitamin B12: 1234 ng/L, folik asit : 4.17  $\mu\text{g/L}$ , karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Periferik kan yaymasında anizositoz, poikilositoz, hedef hücreler, polikromazi, %1 normoblast, iri ve dev trombositler, trombosit sayısında artış , %2 blastik hücre, displastik nötrofiller, myeloid öncüller görülmesi üzerine hastaya kemik iliği biyopsisi yapıldı. Kemik iliği biyopsi kesitinde sellülarite %95 dolayında ve yaşa göre hipersellüler nitelikte olup, granülositer ve megakaryositik seri hücrelerini baskılayan interstisyel blastik hücre infiltrasyonu izlendi, akut myeloid lösemi ile uyumlu raporlandı. İmmunhistokimyasal incelemelerde blastik hücreler CD33, CD34, CD117 yaygın pozitif, MPO kısmen pozitif saptandı. Genetik panelinde BCL6 ile yapılan FISH çalışmasında %83 oranında 3q27 lokusu, BCL6 geninde trizomi saptandı. Hastaya AML tedavisi olarak 7+3 (Sitarabin+Daunorubisin ) tedavisi başlandı. Hastanın takip ve tedavisi devam etmektedir.

**Bulgu:**  $\beta$ -Talaseminin hematolojik malignitelerle ilişkisinin araştırıldığı bir literatür taramasında, Hodgkin lenfoma , non Hodgkin lenfoma, akut lenfoblastik lösemi , akut myeloid lösemi, multiple myelom, myeloproliferatif neoplazilerle birlikte görüldüğü vakalar mevcuttur. (5) Literatürde  $\beta$ -Talasemi ve akut myeloid lösemnin birlikte görüldüğü pediatrik grupta bir (6) , ve erişkin grupta iki adet vaka raporlanmıştır. (7,8)  $\beta$ -Talasemili hastalarda, hematolojik malignitelerin ortaya çıkmasının nedeninin rastlantısal mı yoksa; ortak bir etkileşim ve mekanizmanın sonucu olarak mı meydana geldiği tartışılmaya devam etmektedir. Demir yükünün artması, oksidatif stres, transfüzyonla bulaşan virüsler, kan transfüzyonuna sekonder immünsupresyon bu riskin artmasına katkıda bulunabilir.

**Sonuç:** Talasemi hastalığına nadir de olsa hematolojik malignitelerin eşlik edebileceği unutulmamalıdır. Hastaların takipleri yapılırken maligniteler göz önünde bulundurularak anamnez derinleştirilmeli, detaylı fizik muayene yapılmalı ve laboratuvar tetkikleri hematolojik maligniteleri de kapsayacak şekilde istenmelidir.

## P4- BRUTON TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ TEDAVİSİ ALAN KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ OLGUSUNDA HEPATİT B VİRÜS REAKTİVASYONU YÖNETİMİ, OLGU SUNUMU

**Bahar Sevgili<sup>1</sup>,Ajda Güneş<sup>1</sup>,Fatma Keklik Karadağ<sup>2</sup>,Nevin Oruç<sup>3</sup>,Nur Soyer<sup>1</sup>,Fahri Şahin<sup>1</sup>,  
Güray Saydam<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, <sup>2</sup>İzmir Tepecik Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, Hematoloji Kliniği, <sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

**Amaç:** Hepatit B virus (HBV) reaktivasyonu, B hücre disfonksiyonu görülen durumlarda, daha önceki HBV immunizasyonuna bakılmaksızın görülebilmektedir. İbrutinib, B hücre sinyalizasyonunda rol alarak B hücre matürasyonuna yol açan bir bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörüdür. Tirozin kinaz inhibitörlerinin, HBV reaktivasyonundaki etkisine dair çelişkili yayınlar mevcuttur. Sunumumuzda kronik lenfositik lösemi (KLL) tanısıyla ibrutinib altında izlenen olguda HBV reaktivasyonu yönetimimizi anlatmayı planladık.

**Yöntem:** Bilinen RAI evre 2 KLL tanısıyla 2012 yılından itibaren izlenen 75 yaşında erkek hasta. 2017 yılında bisitopeni saptanması üzerine KLL için 6 kür rituksimab-klorambusil protokolü planlandı. Kemoterapi öncesi bakılan viral seroloji panelinde HBV doğal bağışıklık durumu izlenen hastaya, anti CD20 monoklonal antikor bazlı tedavi planlanması nedeniyle HBV profilaksisi tenofovir disoproksil fumarate ile planlandı. 6 kür kemoterapi sonrasında hematolojik açıdan remisyonda görülen hastada HBV reaktivasyonu saptanmadı. Tedavi tamamlandıktan 3 yıl sonra, 2020 yılında hızlı büyüyen lenfadenopatiler ve anemide derinleşme görülmesi nedeniyle KLL tanısına yönelik tekrar tedavi planlandı. Yaşı ve performansında düşüş görülmesi nedeniyle hastaya ibrutinib 420 mg/g başlandı.

**Bulgu:** İbrutinib 6. ayında klinik olarak yanıt görülen hastada 9. ayda ılımlı transaminaz yüksekliği saptandı. Yapılan tetkiklerinde antiHbC İgG negatifleştiği, HBsAg, AntiHbC İgM ve HBV DNA düzeyinin arttığı görülmesi üzerine hastaya gastroenterolojiyle de görüşülerek tenofovir alafenamide fumarat (TAF) başlandı. 3. Ayda HBV DNA düzeyinin regrese olduğu izlendi. HBV tedavisi süresince ibrutinibe, hastalık progresyon riski nedeniyle kesilmeden yakın takip ile devam edildi. KLL açısından progresyon izlenmedi. 2021'den bu yana ibrutinib tedavisi ve TAF profilaksisine sorunsuz devam edildi.

**Sonuç:** BTK inhibitörlerinin yaygın kullanımı sonrasında KLL olgularında HBV reaktivasyon sıklığında azalma bildirilmişse de bu tedavilerin erken dönemde B hücre fonksiyonuna etkileri değişkendir. KLL'nin kendisi de hücre immün yetmezliğe predispozan faktör olarak rol oynamaktadır. BTK inhibitörü kullanan olgularda HBV profilaksisinin yeri çeşitli kılavuzlarda tartışmalıdır. Yine de B hücre fonksiyonlarına etki eden hastalıklar veya tedavilere maruz kalan olgularda HBV açısından yakın monitörizasyon ve gereğinde bireyselleştirilmiş tedavi önem arz etmektedir.

## P5- KML HASTALARINDA BOSUTİNİB KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Gülçin Çelebi<sup>1</sup>, Nigar Abdullayeva<sup>2</sup>, Ajda Güneş<sup>2</sup>, Nur Akad Soyer<sup>2</sup>, Filiz Vural<sup>2</sup>,  
Mahmut Töbü<sup>2</sup>, Fahri Şahin<sup>2</sup>, Emin Karaca<sup>3</sup>, Derya Demir<sup>4</sup>, Güray Saydam<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji, <sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik, <sup>4</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji

Kronik Myeloid Lösemi(KML), Philedelphia kromozomu olarak da bilinen t(9;22) translokasyonunun varlığı ile karakterize bir hastalıktır. Kronik, akselere ve blastik olmak üzere üç fazdan oluşur. Her yaşta görülebilir de genellikle orta yaştan sonra görülür. KML, lösemilerin yaklaşık dörtte biridir ve her 100.000 kişiden 1-2'sinde hastalık görülür. Akut lösemilere oranla genellikle daha az ciddidir.

KML etiyojisinde sorumlu tirozin kinaz aktivitesi gösteren bcr-abl füzyon geninin keşfinden sonra, bu aktiviteyi inhibe eden ilaçların geliştirilmesiyle, daha uzun sağkalım sürelerine ulaşılabilmektedir. Tedaviye direnç gelişmesiyle, ikinci ve üçüncü kuşak ajanların geliştirilmesinin önünü açmıştır. Güncel olarak tedavisinde kullandığımız 5 tane tirozin kinaz inhibitörü mevcuttur. Bunlar imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib ve ponatinib olarak tedavide yer almaktadır. Tedavide ilk basamakta imatinib verilmektedir. İkinci basamakta dasatinib, nilotinib ve bosutinib yer alırken, 3. Basamakta da ponatinib tedavisi seçeneği mevcuttur.

Bu çalışmamızda, EÜTF hematoloji kliniğimizde KML tanısı ile izlenmekte olan ve bosutinib tedavisi alan 12 hastanın yaş, cinsiyet, tanıdan itibaren geçen süre, bosutinib kullanma/yanıt alma süresi, hematolojik/moleküler/sitogenetik yanıt, yan etki profili ve komorbiditeler açısından retrospektif olarak incelemeyi hedefledik.

Tablo-1: Bosutinib öncesi dönem

Yaş	Cinsiyet	Tanıdan geçen süre	2. basamak(Dasa/Nilo)	Dasa/Nilo süresi	Dasa/Nilo bırakma nedeni
77	e	72 ay	Dasatinib	312 ay	Sitogenetik yanıt kaybı
53	e	312 ay	Bosutinib+Nilotinib	156 ay	Hematolojik yanıt kaybı
65	e	88 ay	Dasatinib	47,5 ay	Plevral efüzyon
45	e	108 ay	Nilotinib	13 ay	Sitogenetik yanıt kaybı
56	k	171 ay	Nilotinib+Dasatinib	12 ay	Hematolojik yanıt kaybı
67	k	96 ay	Nilotinib+Dasatinib	12 ay	Moleküler yanıt kaybı
39	k	28 ay	Dasatinib	6 ay	Moleküler yanıt kaybı
49	e	84 ay	Dasatinib+Bosu+Nilotinib	48 ay/12 ay	Plevral efüzyon
74	e	178 ay	Dasatinib	84 ay	Grade 4 cilt toksisitesi
55	e	480 ay	Dasatinib	29 ay	Moleküler yanıt kaybı
81	e	312 ay	Dasatinib+Nilotinib	240 ay/1 ay	Plevral efüzyon/İntolerans
70	k	252 ay	Nilotinib+Dasatinib	1-2 ay/48 ay	İntolerans/Plevral efüzyon

12 hastamızın 8'i erkek, 4 kadın iken, yaş ortalamaları 60,9'idi. Hastalarımızın tanılarından geçen süre ortalama 181,75 ay saptadık.

İmatinib sonrasında beş hastamızda dasatinib, üç hastamızda nilotinib sonrasında dasatinib, bir hastamızda nilotinib, bir hastamızda dasatinib sonrası nilotinib, bir hastamızda önce bosutinib sonrasında nilotinib, bir hastamızda dasatinib sonrası bosutinib devamında yan etki nedeniyle nilotinib tercih edilmiştir.

Dasatinib ve nilotinib tedavileri moleküler/sitogenetik/hematolojik yanıt kaybı, plevral efüzyon veya cilt toksisitesi gibi yan etkilere bağlı bırakılmış olup, nilotinib tedavisine geçilmiştir.

Tablo-2: Bosutinib sonrası dönem

Bosutinib süresi	Bosutinib doz	Bosutinibe en iyi yanıt	Bosutinib yan etki	komorbiditeler	Bosutinibe yanıt	Yanıt koruma	bosutinib bırakma nedeni
37 ay	500 mg/gün	Sitogenetik	Nefes Darlığı	Ht, Astım	3 ay	34 ay	kullanıyor
60 ay	500 mg/gün	Moleküler	*	KBY, HT	3 ay	60 ay	t315r:+
25 ay	300 mg/gün	Klinik/Sitogenetik	*	KAH(CAPG), AMI, KBY	0-1 ay	25 ay	kullanıyor
40 ay	500 mg/gün	Moleküler/Sitogenetik	Ekleme ağrısı, halsizlik	KOAH	3 ay	40 ay	kullanıyor
51 ay	200 mg/gün	Hematolojik	*	Ht, Astım	33 ay	18 ay	akit planı-ponatinib
18 ay	500 mg/gün	Moleküler/sitogenetik	*	*	1 ay	24 ay	kullanıyor
16 ay	500 mg/gün	Sitogenetik	Halsizlik	Fibromiyalji, Nevroz	4 ay	12 ay	kullanıyor
9 ay	400 mg/gün	Moleküler	İshal	Hashimoto tirodiiti	0-1 ay	9 ay	ishal nedeni kesilmiş--nilotinib
32 ay	500 mg/gün	Moleküler/sitogenetik	Yan ağrısı	DM, KAH(CABG), AMI, KOAH	0-1 ay	33 ay	kullanıyor
6 ay	500 mg/gün	Moleküler/sitogenetik	Dispepsi, kemik ağrısı	*	1 ay	5 ay	kullanıyor
3-4 ay	500 mg/gün	Hematolojik	İntolerans, dispne	*	1 ay	3 ay	ishal nedeni kesilmiş--dasatinib
11 ay	200 mg/gün	Moleküler	Halsizlik, iştahsızlık	MM, Demans, Alzheimer	3 ay	11 ay	kullanıyor

Bosutinib, Tablo-1 ve 2’de görüldüğü üzere genelde ruhsat ve kullanma endikasyonundan dolayı çoğu hastada 3. Basamakta tercih edilmiştir. Son zamanlarda bu daha çok 2. basamağa doğru kaymıştır. Bosutinib kullanan hastaların çok büyük bir kısmında daha öncesinde dasatinib veya nilotinib kullanıldığı ve bunlara yanıt kaybı gösterdiği görülmüştür.

Bosutinib tedavisinin her yaş grubunda, ilacın her başlanma sırasında kullanımının, stabil moleküler yanıt sağlaması açısından güvenli olduğu bilinmektedir. Bosutinib kullanan hastaların büyük bir kısmında en az bir yada iki tane komorbideite varlığı aslında ikinci basamakta ilk başta seçilecek olan ajanın Bosutinib olarak seçmemiz gerektiğini bize göstermektedir.

Bosutinibe çok hızlı yanıt alınmış olup, hematolojik/moleküler/sitogenetik yanıt uzun süreli elde edilmiştir.

Bosutinibe bağlı yan etkiler açısından bulantı-kusma gibi dispeptik yakınmalar hastalarımızda az da olsa görülmektedir. 12 hastamızın sadece ikisinde ishal nedeni ilaç kesilmiştir. Yan etki profili açısından kullanımını sınırlayacak bir profile sahip olmaması ve komorbiditeleri olan hastalarda rahatlıkla kullanılabilmesi nedeniyle KML tedavisinde tercih edilebilir bir molekül olarak düşünülmelidir.

## P6- NADİR HASTALIK - FAKTÖR XI EKSİKLİĞİ TANI VE YÖNETİMİNE OLGU SUNUMU İLE BAKIŞ

Seren Şengül<sup>1</sup>, Ceren Ezel<sup>1</sup>, Ufuk Demirci<sup>2</sup>, Mine Miskioğlu<sup>1</sup>, İsmet Aydoğdu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi, <sup>2</sup>Trakya Üniversitesi

**Amaç:** Faktör XI eksikliği nadir hastalıklar içerisinde olup, ilk kez 1950'lerde Rosenthal ve ark. tarafından tanımlanmıştır. 4. kromozomda Faktör XI geninde dört farklı mutasyon ile ortaya çıkabilir. Otozomal kalıtlı ve faktör düzeyinden bağımsız klinik tablolar ile karşımıza çıkabilir. Ashkenazi ve Irak Yahudilerinde sıklığı %8-9, normal popülasyonda yaklaşık 1/1.000.000'dir.1 Ciddi Faktör XI eksikliği, genelde homozigot ya da ikili heterozigot bireylerde görülür ve faktör düzeyinin %20'den az olmasıyla karakterizedir. Heterozigot mutant bireylerde faktör düzeyleri genelde %20-%60 arasındadır. Hastalar cerrahi veya travma ile indüklenen kanama, epistaksis veya ağır menstrüel kanama ile gelebilirler. Spontan kanama nadirdir. Kanamanın şiddeti ya da yeri, vücuttaki Faktör XI düzeyi ile ilişkili değildir. 2 3 aPTT uzun olan ve karışım testi ile normal aralığa dönen hastalarda faktör eksiklikleri ön tanıları akla gelmelidir. aPTT uzunluğunun etyolojisini araştırırken tanı konulan nadir hastalığımız rapor edildi.

**Bulgu:** Olgu Bilinen ek hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan 38 yaşındaki kadın olgu aPTT uzun saptanması üzerine yönlendirildi. Başvurusu sırasında menoraji ve özgeçmişinde 9 yıl önce postpartum artmış kanama öyküsü olduğu öğrenildi. Ek özgeçmiş bulgusu olmayan hastanın kız kardeşinde de aPTT uzunluğu olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Başvurusunda aPTT 71.4 sn, Protrombin zamanı (PT) 12.3 sn, fibrinojen 259 mg/dL saptandı. Tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreleri olağandı. İnkübasyonlu karışım testi sonucunda 0. saat aPTT 35.9 ve 2. saat aPTT değeri 38.5 saniye olarak görüldü. Faktör VIII düzeyi %44, Von Willebrand Faktör antijeni %36.4, vWF Ristosetin Kofaktör düzeyi %71.4, Faktör IX düzeyi %92.9, Faktör XII düzeyi %95 saptandı. Faktör XI düzeyi < %1 olarak neticelendi. Yeni nesil dizilenme analizinde Faktör XI geninde, patojenik, heterojen, NM\_000128.4(F11):c.1247G>A (p.Cys416Tyr) mutasyon saptandı.

**Sonuç:** Faktör XI eksikliğinde spontan kanama genelde beklenmez ancak olduğu zaman karşımıza orta şiddette kanamalar çıkabilir. Her ne kadar faktör düzeyi ile kanamaların yeri ve şiddeti arasında bir ilişki bulunamasa da, Faktör XI düzeyi çok düşük hastalarda görülen, özellikle şiddetli menoraji kanamalarının kontrolünde hem faktör replasmanları hem de fibrinolitik aktivitenin önüne geçilmesi için traneksamik asit uygulamaları gündeme gelmelidir. Bu hastaların tanısı ve ayrıntılı değerlendirmelerinin tamamlanması ardından menstrüel aşırı kanama kontrolünün sağlanması gereklilik olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca hastamıza ileri gebelik planlamaları için takip önerildi ve aile taraması planlandı.

## P7- EDİNSEL HEMOFİLİ A HASTALIĞININ TANI VE TEDAVİ YÖNETİMİNE OLGU SUNUMU İLE BAKIŞ

**Ece Narlı<sup>1</sup>, Melisa Şen<sup>1</sup>, Ufuk Demirci<sup>2</sup>, Mine Miskioğlu<sup>1</sup>, İsmet Aydoğdu<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi, <sup>2</sup>Trakya Üniversitesi

**Amaç:** Edinsel Hemofili A (EHA); Von Willebrand faktör, aktive edilmiş Faktör IX ve negatif yük barındıran fosfolipidler için bir kofaktör görevi gören Faktör VIII aktivitesinin baskılanmasına yol açan spontan olarak gelişen otoantikörlerini (sıklıkla IgG) oluşumuyla meydana gelen otoimmün tablodur. Yaklaşık olarak %50 hastada altta yatan neden saptanamamaktadır. İkincil nedenler olarak malignite, enfeksiyonlar, otoimmün, dermatolojik hastalıklar, ilaçlar değerlendirilmelidir (1,2). Hemofili A'dan farklı olarak hemartroz nadirdir. Sıklıkla cilt altı, mukozalarda ve yumuşak dokularda görülür. Gastrointestinal, intrakranial ve retroperitoneal kanamalar ölümcül seyredebilir. Avrupa Edinsel Hemofili A veri tabanında mortalite %3.2 olarak saptanmıştır (3). Anormal kanama bulguları varlığında veya kanaması olmadan, izole aPTT uzunluğu olan olgularda ayırıcı tanıda mutlaka EHA düşünülmelidir. Bizde kas içi ve ağız içi kanama ile gelen ve aPTT uzunluğu sonrasında tanı alan bir olgu sunacağız.

**Bulgu:** 72 yaş erkek, kanama öyküsü olmayan hasta; sağ bacak medial yüzde 12x6x10 cm'lik ekimoz ile yönlendirildi. Koagülametrik testlerinde aPTT 136.5 sn saptandı. Diğer koagülametrik değerleri olağandı. İnkübasyonlu karışım testinde 0. ve 2. Saatlerde aPTT uzamasının devam ettiği görüldü. Faktör VIII: %<0,1 ve Faktör VIII inhibitör >180 (Bethesda Ünite/ml (BU/ml)) ve lupus antikoagülan testi negatifti. Görüntülemesinde sağda iliopsoas kasında 9.5x6.5x15 cm ve gluteal bölgede kas içinde 10x4x5.5 cm boyutunda hematoma saptandı. EHA etiyojisi için değerlendirilen hastada enfeksiyon lehine semptom veya bulgu yoktu, romatolojik patoloji düşündürülecek bulgu saptanmadı. Covid-PCR negatifti. Kemik iliği biyopsisinde patoloji saptanmadı. 1 mg/kg/gün prednizolon ve Rekombinant FVIIa başlandı. 28 günlük mevcut tedavinin ardından cilt kanamaları ve Faktör VIII düşüklüğü ve inhibitör yüksek titre varlığı devam eden hastaya 100 mg/gün Siklofosfamid tedaviye eklendi. Makroskopik hematüri üzerine bakılan BK Virus ve ateş nedeni ile bakılan CMV PCR pozitif saptandı. İmmüsupresan tedaviye ara verilen hastada klinik düzelleme olması üzerine tedaviye devam edildi. İkili immüsupresif tedavinin 15. gününde kontrol FVIII düzeyinin (%18.2) artmaya başladığı ve inhibitör düzeyinin (< 0.77 BU/ml) gerilediği saptandı. Kontrol görüntülemesinde hematoma boyutlarının 10x4x5.5 ve 4x6x7 cm'e gerilediği saptandı. EHA tanısı sırasında çekilen Toraks bilgisayarlı tomografide kitlesel lezyon saptanan hastanın malignite açısından değerlendirilmesi planlandı.

**Sonuç:** Daha önce kendisinde ve ailesinde anormal kanama öyküsü olmayan, kanama ve aPTT uzaması saptanan hastalarda EHA ön tanısı mortalite ve morbiditeyi azaltmak için önemlidir (1-2). Hastalarda hemartroz nadir olup olgumuzdakine benzer şekilde kas içi kanamalar siktir. İnhibitör varlığı mortaliteyi artırmaktadır. İnhibitör titresinin <0,6 BU/mL ve FVIII aktivitesinin %50'den fazla olmasının hedeflenmesi önerilmelidir (1,3). İmmüsupresif tedavi seçeneği de hastanın laboratuvar bulguları, kliniği ve eşlik eden hastalıklarına göre şekillenebilir. By-pass edici ajanlar kanama varlığında ya da acil cerrahi planlarında kullanımları önemlidir. Ülkemizde bulunan Rekombinant Aktive Faktör FVII veya Aktive Protrombin Kompleks Konsantresi kullanımı hastaya göre seçilebilir (3). Acil değil ise invaziv işlemlerden kaçınılmalıdır. Hasta FVIII düzeyi normal aralığa gelen, FVIII inhibitör düzeyi azalan hastalarda klinik gereklilik halinde profilaktik antikoagülan tedavi önerilir

## P8- RELAPS/REFRAKTER BİR MULTİPLE MİYELOM OLGUSUNDA İKİNCİL HEMATOLOJİK MALİGNİTE TANISI

**Enes Karaoğlan<sup>1</sup>, Gizem Kösem<sup>1</sup>,Ufuk Demirci<sup>2</sup>,Hayriye Mine Miskioğlu<sup>1</sup>,İsmet Aydoğdu<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Celal Bayar Üniversitesi, <sup>2</sup>Trakya Üniversitesi

**Amaç:** Miyelom (MM) güncel tedaviler eşliğinde kür şansı olmayan, çoklu tedaviler, kemik iliği nakli ve sonrasında idame tedaviler ile seyreden kemik iliğinin klonal bir hastalığıdır. Hastalığın prognozunun yanı sıra, komorbiditeler ve tedavi ilişkili yan etkiler morbidite ve mortalitenin önemli nedenleridir. Gerek meydana gelen immunsupresif tablo gerek ise tedavi öyküleri ikincil maligniteler için risk faktörüdür. Tedavi ilişkili oluşabilen hematolojik maligniteler sıklıkla Akut myeloid lösemi (AML) ve Myelodisplastik Sendrom (MDS) olup Hodgkin's lenfoma (HL), Non-Hodgkin's Lenfoma (NHL), Akut lenfoblastik lösemi (ALL), MM ve Kronik Myeloproliferatif hastalıklar için de literatürde bulgular mevcuttur. Bizde otolog kök hücre nakli sonrasında relaps/refrakter MM olarak izlenen ve ikincil bir malignite olarak Akut Myeloid Lösemi (AML) gelişen olguyu sunmak istedik.

**Bulgu:** 59 yaş kadın , 7 yıl önce ISS 3 MM IgG lambda tanısı alan ,2 kür VAD (Vinkristin, adriamisin, deksametazon), 4 kür VCD ( Vinkristin, siklofosamid, deksametazon) sonrasında Melfelan (200 mg/m2/gün) ile otolog kök hücre nakli yapılan hastaya idame lenalidomid verildi. 36 ay sonrasında salgısal artış nedeni ile yapılan kemik iliği biyopsisinde plazma artışı saptanan ve nüks kabul edilen hastaya 2 kür KRd (Karfilzomib, Lenalidomid, Deksametazon) ve 2 kür Daratumumab-Lenalidomid verildi. Takiplerinde refrakter trombositopenisi olan hastaya remisyon değerlendirmesi için yapılan kemik iliğinde MPO +, CD34+, CD33+ %40 oranında myeloblast izlendi ve matürasyonsuz AML olarak değerlendirildi.02.12.22 tarihinde 7+3 kemoterapisi (daunorubisin ,sitozin arabinosid )başlandı. Sonrasında exitus oldu.

**Sonuç:** Tedavi ile ilişkili AML (t-AML) sıklıkla sitotoksik tedaviler, iyonize radyasyon veya immunsupresif tedaviyle ilişkilidir. Tüm AML vakalarının %7-8'ini kapsar. Topoizomeraz II inhibitörleri ile tedavi alanlarda 2-3 yıl içerisinde görülmektedir. Alkilleyci ajanlar sonrası bu süre 5-7 yıla kadar uzayabilir. Radyasyon tedaviye eklenmesi ile bu süre kısalabilmektedir. Kromozal translokasyon yoluyla bir füzyon onkogeninin uyarılması, genom kararsızlığının uyarılması, kemoterapi veya radyasyonun indüklediği pro-inflamatuvar, pro-lösemik bir ortam oluşturan kemik iliği hasarı ve önceden var olan tedaviye dirençli hematopoietik hücre klonlarının aktifleşmesi olası ön görülen patolojik mekanizmalardır. T-AML de en sık mutasyon Tp53 (%25 - %58) ilişkilidir. FLT3 (%15-%18), NPM1 (%7-%9), IDH1/2 (%9-%15) mutasyonları diğer önemli epigenetik mutasyonlardır. Olgumuzda da olan diğer önemli risk faktörleri Lenalidomid ve Melfelan maruziyetidir. Melfelan maruziyeti konusunda literatürde tartışmalı bulgular mevcuttur. İsveç popülasyonu verileri kullanılarak yapılan bir çalışmada 1986-2005 yılı arasında teşhis edilen 8740 Multiple Miyelomlu hastada 1995'ten(yüksek doz melphalan ile otolog kök hücre nakli başlangıcı) önce ve sonra hematolojik ve hematolojik olmayan maligniteler incelenmiş. Multiple Miyelomlu hastalarda Akut Miyeloid Lösemi ve Miyelodisplastik Sendromlar görülme riskinde 11,51 kat artış(%95 güven aralığı: 8,19-15,74) mevcut olduğu izlenmiş. Buradaki artış 1995 yılı öncesi ve sonrası için çok benzer olarak gözlenmiş. Sonuç olarak yüksek doz melphalan maruziyeti mds/aml gelişimi açısından risk teşkil etmediği öne sürülmüş.(1) Lenalidomid ise kemik iliği mikro çevresini etkileyerek kök hücre hasarına yol açabilir ve DNA onarımını bozabilecek sereblon ve DDB1 (DNA Damage Protein-1) inhibisyonuna neden olabilir. Vakamızda olduğu gibi alkilleyci ajan, melfelan ve lenalidomid maruziyeti olan, uzun süredir takipli MM olgularının takiplerinde inatçı sitopenilerin varlığında tedavi ilişkili sitopenilerin yanı sıra MDS/AML ayırıcı tanılarda bulunmalı, hastaların uzun dönem izlemlerinde akılda tutulmalıdır.

## P9- KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE NAB-PAKLİTAKSEL ABRAXANE'İN HÜCRESEL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

**Besne Çelik<sup>1</sup>, İlayda Alçitepe<sup>1</sup>, Güray Saydam<sup>2</sup>, Burçin Tezcanlı Kaymaz<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

**Amaç:** Kronik miyeloid lösemi (KML), tirozin kinaz (TK) aktiviteye sahip onkogenik BCR-ABL1 füzyon proteini ile karakterize edilmektedir. BCR-ABL1 onkoproteini, lösemik hücrelere sürekli proliferasyon sinyali sağlayarak onların sağ kalımlarını tetikler ve apoptozdan korumaktadır. BCR-ABL1 onkoproteini spesifik şekilde hedeflenmesi ile artmış tirozin kinaz aktivitesinin baskılanması, KML tedavisi için yeni bir çağ başlatmıştır. TK'lar, programlanmış hücre ölümüne yol açan bu sinyal iletim sürecinin önemli araçlarıdır. Ayrıca, düzensiz proliferasyonu önler veya apoptotik uyarılara karşı duyarlılığa katkıda bulunur. TK'ların kanser moleküler patogeneziindeki rolü çokbüyüktür ve son zamanlarda, potansiyel antikanser ilaç hedefleri olarak tirozin kinaz aktivitesini baskılayan tirozin kinaz inhibitörü (TKI) İmatinib mesilatıdır (Gleevec). İmatinib, BCR-ABL1'in tirozin kinaz aktivitesini otofosforilasyon yolu ile inhibe ederek hücre proliferasyonunu bloke etmektedir. Buna rağmen bazı olgularda İmatinib yetersiz aktivite göstermektedir zamanla gelişen direnç açısından büyük bir problem oluşturmaktadır. Bu dirence karşı geliştirilen KML'ye yönelik ikinci nesil TKI (Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib) kullanılmıştır. Ancak, birincil ve ikincil nesil TKI'lerinin T315I mutasyonuna sahip KML olgularında etkisiz kalmasından dolayı, üçüncü nesil TKI Ponatinib geliştirilmiştir. Üçüncü nesil bir TKI olan ponatinib, BCR-ABL'ye bağlı direnç mekanizmalarına sahip hastalarda sonuçları iyileştirirse de, hastaların bir kısmı BCR-ABL'den bağımsız olarak direnç geliştirmektedir ve ponatinib tedavisi başarısız olmaktadır. Bu süreçte, KML tedavisi için alternatif kemoterapötik ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Kemoterapötik ajan olan nanoparçacık albümine bağlı paklitaksel (nab-paklitaxel-abraxane) hücre bölünmesi sırasında mikrotübüllerin normal parçalanmasını önleyerek kanser hücrelerini öldürmektedir. Bu formülasyonda paklitaksel, bir dağıtım aracı olarak albümine bağlanmaktadır. Paklitaksel, diğer kemoterapötik DNA'ya zarar veren ilaçlara göre avantajlar sergiler çünkü bir antimikrotübül ajan olarak paklitaksel, Bim gibiproapoptotik proteinleri JNK fosforilasyon yoluyla aktive edebilir, mutant p53'ü atlayabilir ve intrinsik apoptotik yoluyla apoptozu indükleyebilir. BCR-ABL'den bağımsız gelişen bağlı gelişen direncin nab-paklitaksel kemoterapötik ajanı ile KML hücrelerin üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.

**Yöntem:** K562 (Human Caucasian Chronic Myelogenous Leukemia) Kronik miyeloid lösemi hücreleri kültüre edildi. Sitotoksikite analizi "Cell Proliferation Kit (XTT based)" kullanılarak gerçekleştirildi. Formazon boyasının ölçümü ELISA ile gerçekleştirildi ve IC50 değeri belirlendi. K562/kontrol ile K562/abraxane grubunun apoptotik durumlarını belirlemek için Annexin V yöntemi "BD Pharmingen FITC Annexin V Apoptosis Detection Kit" kullanıldı. Total RNA izolasyonu "Magna Pure Compact RNA Isolation" kitiyle gerçekleştirildi. RNA miktar ve saflık ölçümünü 260/280nm ve 230/260nm dalga boylarında absorbanlarının ölçümleri Nanodrop cihazında gerçekleştirildi. RNA'ların cDNA çevrimi "Plus cDNA Synthesis Kit" ile konvansiyonel PCR cihazında yapıldı. Belirlenen hedef genlerin mRNA seviyesindeki ekspresyon profilleri, her bir kuyucuk için eşik döngüsü (CT) değeri, LightCycler 480 Quantification software (kantifikasyon yazılımı) kullanılarak hesaplandıktan sonra, verilerin analizi 2-ΔΔCt metodu gereğince hesaplandı. İstatistiksel analizler Student T testi ile gerçekleştirildi.

**Bulgu:** Kronik miyeloid lösemi kontrol grubu ile Kronik miyeloid lösemi abraxane grubu ile yapılan sitotoksikite sonucu IC50 değeri 48. Saatte 10.15nM olarak belirlenmiştir. Apoptoz deneyleri için bu IC50 değeri kullanılmıştır. KML-abraxane, kontrol grubuna kıyasla %13 apoptozu açmıştır. KML kontrol ve KML abraxane gen ekspresyonu sonucunda apoptoz ile ilgili olan genlerin aşağı-regüle olduğu ve CASP8 geni ise yukarı regüle edildiğini, hücre döngüsü ile ilgili olan genlerin yukarı-regüle edildiğini ve CDKN2A aşağı-regüle edildiğini, JAK-STAT ile ilgili genlerde STAT1, STAT5B ve JAK-2 aşağı regüle edildiği ve STAT3 ile STAT5A'nın yukarı-regüle edildiği, onkogen ile ilişkili ABL1'in yukarı regüle edildiği gözlemlenmiştir.

**Sonuç:** KML hücrelerinde nab-paklitaksel kullanımı intrinsik apoptotik yolu ile apoptozu indükleyebilir.

Ancak, KML'deki yüksek seviyelerde Bcl-2 ailesi proteinleri, paklitaksel kaynaklı apoptoza direnebilmektedir. Bu süreçte KML için yeni ilaç stratejileri için Nab-paklitaksel ile diğer ajanlarla kombinasyonlara ihtiyaç duyulmaktadır

**P10- KRONİK FAZ KML TANILI VE İZLEMDE KLL GELİŞEN HASTA, OLGU SUNUMU****Nigar Abdullayeva<sup>1</sup>, Güray Saydam<sup>1</sup>, Derya Demir<sup>2</sup>, Emin Karaca<sup>3</sup>**<sup>1</sup>-Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı, Bornova- İzmir<sup>2</sup>-Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Bornova- İzmir<sup>3</sup>-Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Bornova- İzmir

**Giriş:** Kronik miyeloid lösemi (KML) ve kronik lenfositik lösemnin (KLL) aynı hastada görülmesi nadir rastlanan bir durumdur. Literatürde, KML'yi KLL tanısı takip eden veya aksi görülen, her iki lösemnin de aynı anda teşhis edildiği az sayıda vaka raporları var. KML tanılı bir hastada izlemde KLL gelişmesi görülen toplam 4 vaka rapor edilmiştir.

**Amaç:** Biz burada Ege üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi Hematoloji Kliniğinde KML tanısıyla takip edilen ve 21. ayında KLL saptanan olguyu tartışmayı amaçladık. Bu olgu bildiğimiz kadarıyla şimdiye kadar literatürde yayınlanmış bu tür bir ilişkinin izlendiği beşinci vaka raporu olacaktır.

**Olgu sunumu:** 57 yaşında erkek hasta kliniğimizde Mart 2021'de lökositoz, hepatosplenomegali nedenli tetkik edilmiş ve yapılan kemik iliği ve genetik sonuçları kronik faz Kronik Myeloid Lösemi (KML) destekler nitelikte bulunmuş. Hastaya Tirozin Kinaz İnhibitörü (TKİ) birinci nesil ilaç olan İmatinib tedavisi başlanmıştır. Tedavinin birinci yılında erken moleküler (MR 2) ve tam sitogenetik yanıt alınan hastanın 9. ayından itibaren başlayan ve sebat eden lenfositozu gelişmiştir. İlk başta ilaç ilişkili düşünülmüş fakat lenfositozda gerileme izlenmeyen hastaya tedavinin 21. ayında tekrar kemik iliği biyopsisi yapılmış, karyotip ve sitogenetik tetkikler tekrarlanmıştır. Hastanın kemik iliği patoloji sonucu Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) olarak sonuçlandı. İmmünohistokimyasal incelemelerde lenfoid hücreler CD20, CD5, Bcl-2 ile pozitif, LEF1 ile negatif saptandı. Güncel karyotip tetkiğinde trizomi 8 saptanan hastada KML tanısı aldığı zaman trizomi yokluğu dikkatimizi çekti ve bunun TKİ tedavisine sekonder olduğu öngörüldü. Sitogenetik tam yanıtı, fakat beklenen major moleküler yanıt alınamayan hastada İmatinib direnç çalışılarak tedavi değişikliği yapılması planlandı. KLL'ye yönelik tedavi şimdilik düşünülmedi. Hastanın takibi boyunca olan tam kan sayımı ve genetik sonuçları sırasıyla Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastanın takip ve tedavileri kliniğimizde devam etmektedir.

	0.	1.AY	3.AY	6.AY	9.AY	12.AY	15.AY	18.AY	21.AY
<b>LÖKOSİT</b> (4.5-11.0 10 <sup>3</sup> /μL)	<b>191</b>	5.89	4.71	4.42	5.13	8.60	7.35	7.88	9.95
<b>NÖTROFİL</b> (1.51- 7.07 10 <sup>3</sup> /μL)	<b>164</b>	4.05	2.14	1.23	1.37	2.19	2.21	1.86	2.21
<b>MONOSİT</b> (0- 0.8 10 <sup>3</sup> /μL)	<b>6.89</b>	0.32	0.25	0.26	0.49	0.95	0.59	0.96	1
<b>LENFOSİT</b> (0.65- 2.80 10 <sup>3</sup> /μL)	<b>11.1</b>	1.47	2.29	2.9	<b>3.24</b>	<b>4.85</b>	<b>4.45</b>	<b>4.96</b>	<b>6.58</b>
<b>BAZOFİL</b> (0- 0.210 <sup>3</sup> /μL)	<b>2.66</b>	0.03	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02
<b>HEMOGLOBİN</b> (13.1- 17.2 G/DL)	<b>9.96</b>	9.1	10.7	9.8	11.3	13.5	13	13	13.6
<b>TROMBOSİT</b> (150 – 450 10 <sup>3</sup> /μL)	<b>308</b>	194	<b>75</b>	<b>33</b>	<b>64</b>	<b>98</b>	107	115	138
<b>BCR/ABL</b>	%98	%82	%23	%6	4,92 %IS	1,14 %IS	0,83 %IS	0,76 %IS	<b>Negatif</b>
	FİSH	FİSH	FİSH	FİSH	PCR	PCR	PCR	PCR	FİSH

**Tablo 1.** Hastanın klinik takibindeki tam kan sayımı ve genetik sonuçları

**Sonuç:** TKİ tedavisi alan hastalarla, genel popülasyonun yaşam boyu kanser geliştirme riski analiz edildiğinde, şu anda TKİ'lere maruz kalmanın kanserojen olduğunu gösteren hiçbir kanıt yoktur. Bu hastaların sürekli olarak uzun vadeli izlenmesi ve ikinci kanser gelişen hastaların raporlanması olası uzun vadeli risklerin daha fazla tanımlanması için çok önemlidir.

## P11- EBV POZİTİF B HÜCRE PROLİFERASYONU İÇEREN ANJİYOİMMÜNOBLASTİK T HÜCRELİ LENFOMA, NADİR GÖRÜLEN BİR OLGU SUNUMU

**İmge Akın<sup>1</sup>, Nigar Abdullayeva<sup>2</sup>, Damla Çağla Patır<sup>2</sup>, Ajda Güneş<sup>2</sup>, Mine Hekimgil<sup>3</sup>, Fahri Şahin<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, <sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

**Amaç:** Periferik T hücreli lenfomalar (PTCL), erişkinlerdeki tüm non-Hodgkin lenfomaların %15'inden azını oluşturan, genel olarak agresif neoplazmların heterojen bir grubu olarak tanımlanmıştır. Anjiyoimmünoblastik T hücreli Lenfoma (AITCL), en yaygın PTCL'lerden biridir ve foliküler yardımcı T hücrelerine karşılık gelen periferik CD4 pozitif T hücrelerinin bir alt grubundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Hastalar tipik olarak sistemik bir hastalığın akut başlangıcı ile başvururlar. Biz burada kliniğimizde takip ettiğimiz, AITCL tanısı alan bir kadın olguyu sunmayı hedefledik.

**Bulgu:** 51 yaşında bilinen kronik hastalığı olmayan kadın hasta, boğaz ağrısı, ateş, gece terlemesi şikayetleriyle kliniğimize başvurmuştur. Hasta çekilen bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesinde mediasten, her iki servikal, aksiller, inguinal bölgede, batin içerisinde multipl patolojik lenfadenopatiler, splenomegali, akciğer parankiminde multipl sayıda nodüler lezyonlar saptanması üzerine hematolojik malignite açısından tetkik edilmiştir. Hastaya sağ supraklavikuler lenf nodundan yapılan eksizyonel biyopsi sonucu ANJİYOİMMUNOBLASTİK T HÜCRELİ LENFOMA (EBV pozitif B Hücre proliferasyonu içeren) ile uyumlu sonuçlanmıştır. Kemik iliği tutulumu da olan hastanın laboratuvar tetkiklerinde Lökosit:  $5.340 \times 10^3/\mu\text{L}$ , Lenfosit:  $880 \times 10^3/\mu\text{L}$ , Hemogloblin: 7.9 g/dl, Trombosit:  $139 \times 10^3/\mu\text{L}$ , LDH: 428 U/L, AST/ALT:103/66 U/L, ALP/GGT:93/257 U/L, Total bilirubin/Direkt bilirubin:2.11/2,04 mg/dL, Ferritin:1598  $\mu\text{g/L}$ , CRP:75  $\mu\text{g/L}$  şeklinde sonuçlandı. Hastaya CHOEP kemoterapi (KT) protokolü başlandı. Tekrarlayan ateş, kemik iliği biyopsi yerinde pürülan akıntı olması, sağ kolunda trombofilebit gelişmesi üzerine hasta Meropenem, Teikoplanin, Tigesiklin içeren antibiyotik tedavileri aldı. Ek olarak klinik izleminde tonsiller bölgeden alınan biyopsinin direkt bakışında hif görülmesi, kanda CMV-DNA pozitifliği de saptanması üzerine hastaya Amfoterisin B ve Gansiklovir tedavileri başlandı. İzleminde septik şok tablosu, inotrop ihtiyacı gelişmiş ve yapılan tetkikler hemofagositik lenfohistiyositozu destekler nitelikte olması üzerine hastaya intravenöz immunoglobulin tedavisi uygulanmıştır. CHOEP protokolü sonrasında hastaya Brent-CHP KT protokolü uygulandı. Hastanın yanıt değerlendirme amaçlı ilk KT sonrası yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsi sonucu normosellüler kemik iliği olarak raporlandı. Hasta Brent-CHP KT protokolünü ayaktan almakta olup takip ve tedavileri devam etmektedir.

**Sonuç:** AITCL klinik olarak ani başlangıçlı yapısal semptomlar, lenfadenopati, hepatosplenomegali, sık otoimmün fenomenler ile karakterize nadir ve agresif bir hastalıktır. Hemen hemen tüm vakalar, EBV ile enfekte olmuş bir B hücresi popülasyonu içermektedir. Hastaların önemli bir kısmında otoimmün hemolitik anemi, soğuk aglütinin hastalığı, vaskülit, poliartrit, otoimmün tiroidit gibi otoimmün hastalıklar tespit edilebilir. AITCL'li hastalar için standart tedavi seçeneği henüz net bir şekilde belirlenmemiştir. Bu nedenle tedavi yaklaşımı tek başına steroid, sitotoksik ilaçlar ve kombine kemoterapi rejimleri arasında değişkenlik göstermektedir. İleri yaşlarda tek başına steroid iyi bir tedavi seçeneği olabileceği gibi tek başına steroid alan hastalarda remisyon süreleri genellikle kısadır ve toplam hastalar ele alındığında kombinasyon kemoterapilerinin, tek başına steroide göre üstün olduğu gösterilmiştir. CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) ve CVP (siklofosfamid, doksorubisin, prednizon) gibi kombinasyon kemoterapileri %50'ye varan tam yanıt oranlarına ulaşmakla beraber, nüks oranları yüksek saptanmıştır. Kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi ilk tam remisyonda veya nüks zamanı uygun hastalarda düşünülebilir.

## P12- NADİR EKSTRANODAL TUTULUMA SAHİP KLL VAKASI

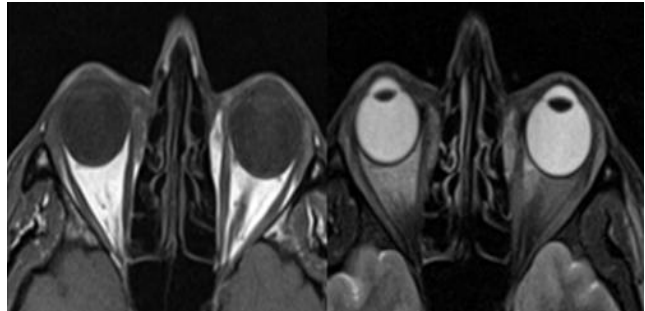
**Sabay Emek Akbaş<sup>1</sup>, Nigar Abdullayeva<sup>2</sup>, Mine Hekimgil<sup>3</sup>, Fahri Şahin<sup>2</sup>, Güray Saydam<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, <sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

**Amaç:** Kronik lenfosit lösemi, Batı toplumunda en sık görülen erişkin lösemisi olup olgun B hücrelerinin klonal bozukluğudur. Asemptomatik olgular başka bir neden ile bakılan kan tahlilinde saptanan lenfositoz ile tanı alırlar. Hematolojik hastalığa karşın B semptomları ileri evrelerde ortaya çıkar. Hastalık ilerledikçe lenfadenopati, hepatosplenomegali ve sitopeniler görülür. Ekstranodal tutulum arasında saçlı deri, subkonjunktiva, farenks, gonadlar, merkezi sinir sistemi infiltrasyonları sayılabilir. Burada nadiren karşımıza çıkan orbita ve cilt tutulumu olan KLL hastamızı sunmak istedik.

**Bulgu:** 51 yaş erkek hasta, 2011’de boyunda ele gelen şişlik nedeniyle yapılan lenf nodu biyopsisinde kronik lenfosit lösemi tanısı almış. 7 yıl tedavisiz takip edilen hastaya, 2018’de kemik iliği tutulumu da saptanması nedeniyle dış merkez takibinde 6 kür fludarabin-siklofosamid-rituksimab kombinasyonu verilmiş. 2019’da tarafımıza başvurusunda görme bulanıklığı gözlerde şişlik nedeniyle çekilen orbita MR’da bilateral propitozis, T1 ve T2’de hipointens ekstrakoanal alandan başlayıp, medial yüzden devam eden ve bulbusa dayanan yumuşak doku, hastalık tutulumu lehine değerlendirildi. Tedaviye refrakter olması nedeniyle ikinci basamak tedavide ibrutinib başlanılan hastanın 17p delesyonu negatifti. Pandemi dönemi boyunca 2,5 yıl ibrutinib ile izlenen hastanın 2022’de sağ infraklavikuler bölgede parotis lojunda oluşan şişlik nedeniyle yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisinde atipik lenfoid hücreler görüldü. Tedavi yanıtı olmadığı nedeniyle olası sekonder malignite ayrımı açısından parotidektomi yapıldı, CD5 pozitifliği ve siklin D1 negatifliği görülmesi üzerine KLL tutulumu olarak değerlendirildi. Hastanın takipte sol supraorbital bölgede oluşan nodüler oluşum nedeniyle alınan eksizyonel biyopside bir alanda lenfositik ve histiyositik popülasyon izlendi. İbrutinib altında hastalık progresyonu gözlenmesi üzerine relaps/refrakter KLL kabul edilerek rituksimab-venetoklaks rejimi planlandı.

**Sonuç:** KLL, B hücreli maligniteler arasında en az malign olarak kabul edilmektedir. Hastaların tümüne tanı aldığı sırada tedavi gerekmemektedir. Tek küratif tedavisi kemik iliği nakli olup kemoterapideki yeni gelişmeler hastalısız sağkalım süresinin uzamasını sağlamıştır. Tedavinin seçimi ve zamanlaması hastanın evresine ve kliniğe bağlıdır. Literatürde cilt tutulumu olan KLL nadir olarak yer almakta olup venetoklaks/obinutuzumab rejimi sonrası komplet remisyonda izlenen vaka örneği mevcuttur.



## P13- KLORAMİNE BAĞLI METHEMOGLOBİNEMİ

**Eren Eyüpoğlu<sup>1</sup>, Kamil Gönderen<sup>2</sup>, Alev Garip Acar<sup>3</sup>, Dilan Gündoğan Atabay<sup>1</sup>, Kemal Aygün<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Dahiliye Ana Bilim Dalı, İzmir, <sup>2</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Bilim Dalı, İzmir, <sup>3</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

**Giriş:** Methemoglobin, ferröz (Fe+2 ) hemoglobin demirinin oksidasyon ile ferrik (Fe+3 ) hale geçmesi sonucu oluşan konjenital veya kazanılmış olabilen hemoglobin şeklidir. Normal sağlıklı bireylerde oksidan maddelerle (besin, ilaç, kimyasal madde) temas sonucu oluşan methemoglobin sitokrom-b5 redüktaz enzim sistemi tarafından %2'nin altında tutulur. Oksidasyon ve redüksiyon arasındaki denge oksidasyon lehine bozulduğunda methemoglobinemi ortaya çıkar. Siyanoz, taşikardi, taşipne, hipotansiyon, konfüzyon ve hatta ölüm ortaya çıkabilir(1). Kloramin hemodiyaliz hastalarında methemoglobinemi gibi komplikasyonların gelişmesine neden olabilir. Bu olgumuz literatüre katkı amaçlı sunulmuştur.

**Olgu:** 44 yaşında bilinen HT, DM ve SDBY öyküleri olan kadın hasta acil servise 4 saatlik HD sonrası baş ağrısı, baş dönmesi ve halsizlik nedeniyle başvurdu. Fizik muayenesinde kan basıncı 100/60mmHg, solunum 16/dk, kalp hızı 105vuru/dk olarak saptandı. Tam kan sayımında hemoglobin 6.5 g/dl, hematokrit %10, beyaz küre 13.300/mm<sup>3</sup>, trombosit 217.000/mm<sup>3</sup> saptandı.. Kranial MR'da sağ internal kapsül posterioru ve talamik alanda milimetrik infarktla uyumlu difüzyon kısıtlılığı saptandı. Mevcut kliniği MR bulguları ile açıklanamayan hastada parmak ucu oksijen saturasyonu:%91 olarak görülmesi üzerine alınan arteriyel kan gazı incelemesinde PH:7,43, pCO<sub>2</sub>:30,5 mmHg, pO<sub>2</sub>:92,9 SAO<sub>2</sub>:98,9 HCO<sub>3</sub>:19,5mmol/L, methemoglobin düzeyi:%18,2 saptandı.Kontrol kan gazlarında da methemoglobin düzeyi %22,3 ve %24,7 izlenerek methemoglobinemi tanısı konan hastanın önceden periton diyalizi yaptığı, ilk defa hemodiyalize girdiği öğrenildi. Yoğun bakım izlemine alınan hastaya askorbik asit tedavisi başlandı ve lökosit filtreli eritrosit süspansiyonu verildi. 10 Ü taze donmuş plazma ile terapötik plazma değişimi uygulanması sonrası methemoglobin düzeyinin tedricen düştüğü izlendi. Eş zamanlı, hastanın klinik bulgularının düzeldiği görüldü.

**Tartışma:** Diyaliz membranı birçok toksik maddeye karşı geçirgen olduğundan, güvenli bir diyaliz için tüm bu maddelerin uzaklaştırılması oldukça önemlidir. Kloramin dekontaminasyon amaçlı içme suyuna katılan bir maddedir. Karbon tanklarında diyaliz suyundan kloramin uzaklaştırılır. Ancak karbon tanklarının doygunluk seviyesinin aşılması gibi durumlarda kloramin uzaklaştırılmaz ve diyalizattaki miktarı artar. Bu durum hastalarda hemoliz ya da methemoglobinemi gibi komplikasyonların gelişmesine neden olabilir(2). Methemoglobinemi nefes darlığı, baş ağrısı, halsizlik, siyanoz gibi nonspesifik klinik bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. Oksijen saturasyonu düşer ve pO<sub>2</sub> normal olmasına rağmen siyanoz gözlenir . Methemoglobinemi sırasında kan, koyu kırmızı veya çikolata rengindedir. Ayrıca periferik yaymada oksidatif strese bağlı oluşan hemolizle uyumlu olarak fragmente eritrositler, sferositoz ve özel boyama ile Heinz cisimciği saptanabilir. Siyanoz, methemoglobin seviyesi 1,5 g/dl'yi aştığında veya toplam hemoglobinin %8-12'sini oluşturduğunda belirgin hale gelir ve oksijen desteğine rağmen iyileşme görülmez. %30-50 arasında yorgunluk, konfüzyon, taşipne ve taşikardi, %50'nin üzerinde koma, konvülsiyon, aritmi ve asidoz olur. %70 ve üzerindeki konsantrasyonlar ise ölümlü sonuçlanır(3,4,5).

Methemoglobin düzeyinin %20'den daha az olduğu konsantrasyonlarda, methemoglobinemiye neden olan ajanı uzaklaştırmak tedavi için yeterlidir. Daha yüksek konsantrasyonlarda ise metilen mavisi, 1-2 mg/kg dozunda, en az beş dakika süreyle intravenöz olarak kullanılabilir ve gerekirse 1 saat sonra doz tekrarlanabilir(2). Metilen mavisi, kofaktör olarak NADPH kullanan ve sitokrom b5 redüktaz enziminden ayrı olan bir başka redüktaz sistemini kullanarak methemoglobin düzeyini düşürür. NADPH için normal

heksoz monofosfat şantı gerektiğinden, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliğinde metilen mavisi kullanılmamalıdır. Bu durumda metilen mavisi yerine askorbik asit kullanılabilir(6). Methemoglobin düzeyi % 70'in üzerinde ise ek olarak kan değişimi veya hiperbarik oksijen tedavisi düşünülmelidir(7). Biz hastamızda metilen mavisine ulaşamadığımız için askorbik asit ve takiben eritrosit infüzyonu ve plazma değişimi uyguladık.

Klinikte kullanılan birçok kimyasal ajan ve ilaç, methemoglobinemiye neden olabilmektedir. Ölümle sonuçlanabilmesi nedeniyle dikkat edilmesi gereken önemli bir durumdur.

### **Kaynaklar**

1. Skold A, Cosco DL, Klein R. Methemoglobinemia: pathogenesis, diagnosis, and management. *South Med J.* 2011;104(11):757-761
2. Recommendations for diagnosis and treatment of methemoglobinemia: review. *Am J Hematol* 2021 Dec 1;96(12):1666-1678.
3. Methemoglobinemia induced by topical vaginal sulfanilamide cream in a patient with cervical cancer: A case report. *Gynecol Oneal* 2005; 97:953-956.
4. Benzocaine-induced methemoglobinemia: a condition of which all endoscopists should be aware. *Can J Gastroenterol* 2004; 18:625-629.
5. Acute methemoglobinemia after endoscopy. *JAm Board Fam Pract* 2004; 17:227-229.
6. Rino PB, Scolnik D, Fustinana A, Mitelpunkt A, Glatstein M. Ascorbic acid for the treatment of methemoglobinemia: the experience of a large tertiary care pediatric hospital. *Am J Ther.* 2014;21(4):240-243.
7. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med.* 1999;34(5):646-656.

## P14- ABSİKSİMAB İLİŞKİLİ TROMBOSİTOPENİ

**Alev Garip Acar<sup>1</sup>,Eren Eyüpoğlu<sup>2</sup>,Kemal Aygün<sup>1</sup>,Tuğba Çetintepe<sup>1</sup>,Hatice Demet Kiper Ünal<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi,Hematoloji Ana Bilim Dalı,İzmir, <sup>2</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Dahiliye Ana Bilim Dalı, İzmir

**Giriş:** Absiksimab potent bir glikoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) reseptör inhibitörüdür. Koroner anjiyografi sırasında görülen trombüslerde, yavaş akım ya da no reflow gibi komplikasyonlarda kurtarma tedavisi olarak kullanılabilir. Tedavideki başarısının yanı sıra hipotansiyon, major kanama ve trombositopeni gibi yan etkiler görülebilir (1-3). Bu olgumuz literatüre katkı amaçlı sunulmuştur.

**Olgu:** Hipertansiyon, hiperlipidemi, DM, kalp yetmezliği, koroner anjiyografi ve stent uygulaması öyküleri olan 58 yaşındaki erkek hasta hastanemizin acil servisine mide ağrısı yakınması ile başvurdu. EKG’de anterior derivasyonlarda ST elevasyonu, serum troponin: 292 ng/l ve CK-MB: 6,4 ng/dl saptanınca akut miyokard infarktüsü (AMI) tanısı ile Koroner Yoğun Bakım ünitesine (KYBÜ) yatırıldı. Yatışında hemoglobin 13,7 gr/dl, lökosit: 13.200/ mikrol ve trombosit sayısı: 222.000/ mikrol idi. KYBÜ’de perkutan koroner girişim ile verilen absiksimab tedavisinden 12 saat sonra iki kez bakılan hemogramda trombosit sayısı: 19.000 ve 27.000/mikrol bulunan hastadan hematoloji görüşü istendi. Klinik kanaması olmayan hasta için ilk önerimizde absiksimaba bağlı derece 4 trombositopeni nedeni ile trombosit süpsansiyonu transfüzyonu ve uygulanan ASA ve tikagrelor ikili antitrombosit tedavisinin durdurulması önerildi. Çevresel kan yayması (ÇKY) ile eritrositler normositer normokrom, trombosit sayısı 65-75.000/mikrol ve birkaç alanda trombositlerin küçük de olsa kümeler oluşturduğu gözlemlendi. INR, APTT, fibrinojen ve d-dimer düzeyleri normal sınırlardaydı. İşlemin yapıldığı gün saatler içinde trombositopeni gelişmesi, yeni gelişen kanama ya da tromboz kliniği bulunmaması, koagülasyon parametrelerinde, eritrosit morfolojisinde trombotik mikroanjiyopatiyi düşündüren değişiklikler saptanmaması, anemi gelişmemesi, hemoliz bulgusuna rastlanmaması bize gelişen trombositopeninin absiksimabın neden olduğu trombositopeniyi düşündürdü. ÇKY ile trombositopeni varlığına rağmen daha yüksek trombosit sayısı ve arada küçük de olsa trombosit kümelerinin görülmesi EDTA’nın indüklediği psödotrombositopeninin de buna eşlik ettiği kanısını destekledi. Primer hekimi tarafından restenoz riski nedeni ile hastaya antiagregan tedavinin devam etmesine karar verildi. Sitratlı tüpe kan alınması tarafımızdan önerildi ancak bu tetkik sonucu görülemedi. Trombosit süpsansiyonu verilmeden ikinci ve üçüncü gün trombosit sayısı 31.000 ve 36.000/mikrol olan ve genel durumu iyi, klinik kanaması bulunmayan hastanın çıkışının yapıldığı öğrenildi.

**Tartışma:** Absiksimab potent bir glikoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) reseptör inhibitörüdür. Koroner anjiyografi sırasında görülen trombüslerin tedavisindeki başarısının yanı sıra hipotansiyon, major kanama ve trombositopeni gibi yan etkileri görülebilir.

Hastanın 65 yaşından büyük, 80 kilogramın altında, başlangıç trombosit sayısı < 200.000/mikrol altında olması trombositopeni için majör risk faktörlerini oluşturur (1-3). Absiksimab sonrası akut ağır trombositopeni (trombosit sayısı <20×10<sup>9</sup>/l) %2 sıklıkta görülür. Trombositopeni tipik olarak tedaviye başladıktan sonra 2-4 saat içinde ortaya çıkar ve genellikle 5-10 gün sonra düzelir (4-5). Trombosit GP IIb/IIIa (fibrinojen) reseptöründe absiksimab ile indüklenen konformasyonel değişiklikler ve bazı trombosit otoantikörlerinin 37°C’de reaksiyona girme yeteneği, absiksimab tedavisi sırasında psödotrombositopeni ve/ veya trombositopeni gelişmesi olasılığını artırır. Antikoagülan yokluğunda da tek başına absiksimabın, sıcak anti-trombosit otoantikörleri için kriptik epitopu ortaya çıkarmada yeterli olmasının, trombositlerin immün aracılı klirensine ve trombositopeniye yol açtığı bildirilmiştir (6-7). Psödotrombositopeni, absiksimab ile koroner girişim yapılan hastalardaki düşük trombosit sayısının üçte

birinden fazlasının (%36,3) nedenidir. Absiksimab ile gelişen psödotrombositopeninin kanamayı, inmeyi, transfüzyon gereksinimini veya revaskülarizasyon ihtiyacını artırmadığı gösterilmiştir (8).

İşlem günü absiksimab tedavisi aldığı görülen hastada absiksimabın sebep olduğu trombosit yıkımı yanı sıra trombosit GPIIb-IIIa yapısındaki değişikliğe bağlı olarak in vitro gelişen EDTA'ya bağlı pseudotrombositopeni olduğu düşünüldü.

### Kaynaklar

1. Golden T, Ghazala S, Wadea R, Junna S. Abciximab-induced acute profound thrombocytopenia post percutaneous coronary intervention. *BMJ Case Rep.* 2017;2017: bcr2017221182. doi: 10.1136/bcr2017-221182.
2. Makoni SN. Acute profound thrombocytopenia following angioplasty: the dilemma in the management and a review of the literature. *Heart.* 2001;86(6):E18.
3. Kereiakes DJ, Essell JH, Abbottsmith CW, Broderick TM, Runyon JP. Abciximab-associated profound thrombocytopenia: therapy with immunoglobulin and platelet transfusion. *Am J Cardiol.* 1996;78(10):11613.
4. Coller B. Anti-GPIIb/IIIa drugs: current strategies and future directions. *Thromb Haemost.* 2001;86:427–43.
5. Madan M, Kereiakes D, Hermiller J, Rund M, Tudor G, Anderson L, McDonald M, Berkowitz S, Sketch M, Phillips H, Tchong J. Efficacy of abciximab readministration in coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2000;85:435–40.
6. Christopoulos CG, Machin SJ. A new type of pseudothrombocytopenia: EDTA-mediated agglutination of platelets bearing Fab fragments of a chimeric antibody. *Br J Haematol.* 1994;87:650–2.
7. Gawaz M, Ruf A, Neumann F-J, et al. Effect of glycoprotein IIb-IIIa receptor antagonism on platelet membrane glycoproteins after coronary stent placement. *Thromb Haemostas.* 1998;80:994–1001).
8. Sane DC et al. Occurrence and Clinical Significance of Pseudothrombocytopenia During Abciximab Therapy. *JACC.* 2000;36-1:75-83.

**P15- ATİPİK PREZANTASYONA SAHİP AKUT MYELOİD LÖSEMİ VAKASI****Mustafa Duran<sup>1</sup>,Çiğdem Özdemir<sup>1</sup>,Pirsu Uğuz<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Amaç:** Lösemik hücrelerin epidermis, dermis veya deri altı dokulara infiltrasyonu sonucu gelişen cilt tutulumundan kaynaklı tipik olarak deri lezyonlarına "lösemia cutis" denilmektedir. Daha çok gövde ve ekstremiteleri tutan ve çapı 0.5 ila 2.0 cm olan çok sayıda kırmızı veya mor kırmızı sert papüller, plaklar veya nodüller olarak ortaya çıkar. İnsidansının %2 olduğu, kötü bir prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir

**Bulgu:** 47 yaşında erkek hasta bilinen hastalık öyküsü yok 2-3 gün içerisinde gelişen karın cildin de mor-kahverengi renginde birden çok yaklaşık 0.5-1 cm çapında lezyonlar nedeniyle dış merkeze başvurdu (Şekil 1).Hastanın alınan Laboratuvar tetkiklerinde lökosit :23000 %24 nötrofil, %18 lenfosit, %2 eozinofil ve %56 monosit ile 10,6 g/dL hemoglobin ve trombosit, 22 x10<sup>3</sup> / µL LDH :5546 U/L ,renal ve karaciğer fonksiyonları normal olarak saptanmış olup periferik yaymasında %50 atipik monositoid hücre izlenmesi üzerine hastanın akım sitometrisinde %75 anormal popülasyonda CD33/13/64/56/19/HLA-DR pozitiflik saptandı.Hastada ön planda akut myeloid lösemi düşünülerek kemik iliği aspirasyon biopsisi yapıldı ve akut myeloid lösemi ile uyumlu bulgular izlendi, aynı zamanda cilt biopsisi yapıldı. Hastamıza 7+3 indüksiyon kemoterapisi başlandı. Tedavi sürecinde cilt biopsi sonucu da atipik myeloid hücre infiltrasyonu olarak raporlanan hasta da myeloid lösemi-lösemi cutis tanısı konuldu. Tedavisi esnasında malasef cilt lezyonlarında regresyon saptanmayan hasta uzamış derin nötropeni sonrası gelişen septik şok nedeniyle kaybedildi

**Sonuç:** Akut Lösemi nadir de olsa deri infiltratları dahil olmak üzere bir dizi ekstramedüller miyeloid hücreli tümörle kendini gösterebilir. Sıklıkla olarak, önceden teşhis edilmiş bir hematolojik malignite durumunda not edilir, ancak nadiren yeni bir lösemi teşhisinin ilk belirtisi olabilir. Leucemia cutis(LC) olarak adlandırılan bu süreç kötü prognoz olarak değerlendirilebilmektedir. Bazı çalışmalarda LC'li AML hastaları için ortanca iki yıllık sağkalım <%10 iken, LC yokluğunda %30'dur.(3) Sonuç olarak sunmuş olduğumuz vaka da Akut lösemi hastalarının klinik de farklı nadir bir şekilde cilt tutulumu ile başvurabileceğini , bu tarz başvuran hastaların tedaviye direnç ve kötü prognozla seyredebileceği yönünde farkındalık yaratmak istedik.

## P16- KOMBİNE PIHTILAŞMA FAKTÖR V-VIII EKSİKLİĞİ TANILI OLGUDA GEBELİK SÜRECİ, DOĞUM VE SONRASINDA İZLEM

**Arzu Nur Yalçın<sup>1</sup>, Lala Salamzade<sup>1</sup>, Ufuk Demirci<sup>2</sup>, Hayriye Mine Miskioğlu<sup>3</sup>, İsmet Aydoğdu<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı, <sup>3</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı

**Amaç:** Kombine Faktör V-VIII eksikliği (FV-FVIII), hem pıhtılaşma Faktörü V hem de VIII düzeylerinin azaldığı, otozomal resesif kalıtım gösteren nadir bir pıhtılaşma bozukluğudur. Genel popülasyonda insidansının 1/1.000.000 olduğu tahmin edilmektedir. Her iki cinsiyette de benzer orandadır. Orta Doğu Yahudileri ve Yahudi olmayan İranlılarda daha sıktır (Yaklaşık 1:100.000). Her iki faktörün eksikliğinden daha fazla kanama görülmemektedir. FV-FVIII etiyojisinde 18. kromozomun uzun kolundaki LMAN-1 geni patolojiktir. Endoplazmik retikulum ve golgi ara kompartmanında bulunan ERGIC-53 adlı proteini kodlar. Her iki faktörün ve bazı proteinlerin hücre içine giriş-çıkışını kontrol eder. Hepatositlerde faktör sentezi normal olsa da, ERGIC-53 fonksiyon bozukluğuna bağlı faktörlerin hücre içinden geçişi ve dolaşıma verilmesi bozulmaktadır. Olgu sunumumuzda gebelik planı öncesinde FV-FVIII tanısı alan ve gebelik sürecince izlenen bir olguyu sunmaya çalıştık.

**Yöntem:** 32 yaş kadın hasta bacaklarındaki morluklar nedeniyle başvurdu. Sistemik hastalık veya düzenli ilaç kullanımı olmadığı, son zamanlarda antikoagülan veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı olmadığı öğrenildi. Özgeçmişinde çocukluk yaşlarında aralıklı olan kısa süreli burun kanaması ve 8 haftalık bir gebelikte abort öyküsü mevcuttu. Akriba evliliği yoktu. Tam kan sayımı ve biyokimyasal değerleri olağandı. Protrombin zamanı (PT) 20,4 sn ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) zamanı 72.1 sn olarak uzamış olduğu görüldü. Fibrinojen 477 mg/dL'di. Karışım testinde aPTT ve PT nin normale döndüğü görüldü (PT 13.7 sn, aPTT 37.1 sn). Faktör IX, X ve Von Willebrand faktör düzeyi olağandı. Faktör V %13 ve Faktör VIII %4.1 olduğu görüldü. FV-FVIII tanısı alan hastanın gebelik istemi olması üzerine kadın hastalıkları ve doğum bölümü ile birlikte ayda bir olacak şekilde takibe alındı. Gebelik boyunca hastada kanama olmadı. Sezaryenin hemen öncesinde Rekombinant FVIII (rFVIII) 2000Ü/gün ve sezaryen sonrası 5 gün boyunca uygulandı. Taze donmuş plazma (15 ml/kg) verildi ve mekanik tromboz profilaksisi yapıldı. Hastanın sezaryen sonrasında mobilizasyonu hızlıca sağlandı. Postpartum 5 gün düşük molekül ağırlıklı heparin profilaktik olarak uygulandı. Hemoraji ya da tromboz gelişmedi. Ailede genetik tarama yapıldı, hastada LMAN-1 mutasyonuna rastlanmadı.

**Bulgu:** FV-FVIII tanılı hastalarda gebelik ile ilgili veriler literatürde kısıtlıdır. Gebelik sırasında Faktör V düzeyleri sabit kalır ve Faktör VIII düzeyleri yükselir. Bu nedenle peri-post partum dönemde kanamanın Faktör V düzeyiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Multidisipliner yaklaşım önemlidir. Son trimesterde her iki faktör düzeyi bakılarak doğum planlanmalı ve Faktör VIII düzeyi 50 İÜ/dL'nin üzerinde ve Faktör V düzeyinin 15 İÜ/dL'nin üzerinde olması hedeflenmelidir. Sezaryen vakalarda PT ve aPTT normal sınırlarda tutacak şekilde yerine koyma tedavisine devam edilmelidir. Erkek bebeklerde faktör düzeylerinin ölçülmesi önemlidir. Mümkünse normal doğum önerilmekte ve ancak uzamış travay ve veya acil durumlarda sezaryen ile doğum gerçekleştirilmelidir. Forceps gibi yardımcı alet kullanımından kaçınılmalıdır. Plazma faktör düzeyleri %50'nin altında olan kadınlarda vajinal doğumda doğum sonrası en az 3 gün, sezaryen ile yapılacak doğumda en az 5 gün faktör düzeyleri %50'nin üzerinde olacak şekilde faktör konsantreleri verilmelidir. Faktör VIII düzeyinin doğum sonrası 2. haftanın sonunda gebelik öncesi düzeylere gerileyebilmesi nedeni ile izlem önemlidir. Faktör kullanımı olan, plazma verilen ve immobilizasyon uzun olabilecek olgularda mekanik ve DMAH profilaksi önemlidir.

**Sonuç:** Hastada ve yenidoğanda peripartum ve postpartum dönemde herhangi bir anormal kanama gelişmedi. Annenin ve bebeğin genel durumu iyiydi. Yenidoğandan gönderilen koagülasyon testlerinde anormal bir durum saptanmadı.

## P17- FETAL KAYIP VE PRE-EKLAMPSİYLE SEYREDEN TEDAVİSİZ PAROKSİSMAL NOKTURNAL HEMOGLOBİNÜRİ OLGUSU

**Batuhan Tunalı<sup>1</sup>, Rana Allahverdiyeva<sup>1</sup>, Hayriye Mine Miskioğlu<sup>1</sup>, İsmet Aydoğdu<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi

**Amaç:** Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri (PNH) nadir görülen intravasküler hemoliz, sitopeni ve trombozlar ile seyreden hematopoetik kök hücrelerin klonal bir hastalığıdır. Kompleman inhibitör proteinlerinden olan CD55 ve CD59 eksikliği kompleman sisteminin işleyişinin bozulmasına ve hematopoezisin etkilenmesine neden olmaktadır. Bu proteinlerin yapımı x-linked phosphatidylinositol gylcan complementation class A [PIGA] genindeki mutasyonlar sonucu bozulur. Gebelik sürecinde artan kompleman aktivasyonu tromboz riskinde artışa ve hemolize bağlı sitopeninin derinleşmesine neden olmaktadır. Pre-eklampsi ve HELLP sendromu ise PNH ile karışabilmekte hatta bazen birliktelik gösterebilmektedirler. Gebeliği 3. trimester'de fetal kayıp ile sonlanan olgu üzerinden pre-eklampsi ve PNH ayırıcı tanısına dikkat çekmek istedik.

**Yöntem:** 41 yaşında, daha önce 4 sağlıklı çocuğu olan 5. gebeliğinin 28. haftasında vajinal kanama ve doğum sancılarının başlaması üzerine başka bir merkeze başvurmuş. Muayene esnasında bebeğin çıkımda olması ve fetal kalp sesi saptanmaması üzerine intrauterin exitus olarak kabul edilmiş. Ağır anemi, trombositopeni ve hipertansiyon olan hasta, hayati riskle ve dissemine intravasküler koagulopati (DİK), missed abortus ön tanıları ile hastanemize sevk edilmiş. Acil servis laboratuvar testlerinde Hb:5,1 g/dL, Plt:2x10<sup>3</sup>/μL, LDH:555 U/L, Total/indirekt bilirubin:3,32/1,98 mg/dL, saptanıp eritrosit, trombosit ve taze donmuş plazma (TDP) replasmanı sonrası anestezi yoğun bakıma yatırılı yapılmış.

**Bulgu:** DİK ön tanısıyla yapılan hematoloji konsültasyonunda, anamnezinde ve fizik muayenesinde belirgin özelliği yoktu. Hasta daha önceden ek bir hastalığı olmadığını ve herhangi bir tedavi almadığını söyledi. Magnezyum, nitrat infuzyonu, amlodipin ve kandesartandan oluşan çoklu hipertansif tedavisine rağmen kan basıncı 160/95 mmHg civarındaydı. Tam idrar sayımında protein (+++) olması üzerine preeklampsi olarak değerlendirildi. Laboratuvarında pansitopeni, LDH ve bilirubin artışı, albumin düşüklüğü saptandı. Periferik yaymada her alanda 1-2 fragmente eritrosit görüldü, koagülasyon testleri normaldi. Hemoliz bulguları olması üzerine hemolitik süreçlerin ayırıcı tanısına odaklanıldı. 24 saatlik idrarında 4 gr proteinüri saptandı. Direkt/indirekt COOMBS negatif, retikülosit normaldi. ANA, Anti-DsDNA, Lupus Antikoagulanı, Kardiyolipin IgG/IgM-negatif, G6PD düzeyi ve ADAMTS-13 aktivitesi normal bulundu. Kemik iliği ASP : biyopsisinde selülarite %50, blast %2-3, retikülosit lif derece I, belirgin eritrositer hiperplazi ve eritroid öncüllerde artış yanı sıra megakaryositer seride belirgin azalma görüldü. Batın BT/üsg'de karaciğer, dalak olağandı. Coombs negatif immün sitopeni dışlanamadığından steroid, folat ve B12 tedavisi başlandı PNH ön tanısıyla iki kez istenen FLAER testlerinde Eritrositlerde %0,92/%15,57, Monositlerde %12,98/%28,4 Granülositlerde %1/%11,35 PNH klonu saptandı. Takibinde tansiyonları, proteinürisi azalan ve steroide yanıt vermeyen hastada steroid ve hipertansif tedavisi kademeli olarak azaltılarak kesildi. Hastanın Eculizumab tedavisi başlanması ve izlemi açısından poliklinik takibine alındı. Hastanın yatışı süresince 24 trombosit, 10 TDP, 8 eritrosit replasmanı yapıldı. Eculizumab sonrası sitopenisi göreceli olarak düzelen hastanın poliklinik takiplerinde replasman ihtiyacı büyük oranda azaldı.

**Sonuç:** PNH'da gebelik sürecinde hemoliz ve tromboz riski önemli derecede artmakta ve ciddi fetomaternal komplikasyonlara yol açabilmektedir. Tromboz profilaksisi açısından DMAH kullanımı önerilmekte olup uygun hastalarda eculizumab tedavisinin PNH ilişkili mortalite ve morbiditeyi azalttığı bilinmektedir. Teratojenite açısından yapılan çalışmalarda fetüs kanında ve anne sütünde az miktarda eculizumab-C5 kompleksi görülmüş ama bebeğin kompleman aktivitesinde işleyişini aksatan bir bozukluk saptanmamıştır.5 PNH tanılı hastaların takip ve tedavilerinin düzenli olması hayati önem taşımakta olup pre-eklampsi ve HELLP sendromu açısından dikkatli olunmalıdır. Pre-eklampsi ve HELLP sendromlarında da kullanımı çalışılan Eculizumab tedavisinin ise uzun süreli sonuçlarının takibi yararlı olacaktır.

## P18- MYELOİD SARKOMDA AZASİTİDİN VENETOKLAKS DENEYİMİ: OLGU SUNUMU

İsmail Can Kendir<sup>1</sup>,Özde Elver<sup>1</sup>,Gülsüm Akgün Çağlıyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

**Amaç:** Myeloid sarkom (MS) akut lösemnin nadir klinik prezentasyonlarından biridir. Bu tümörler nadiren bilinen myeloid ya da lenfoid hastalık olmaksızın herhangi bir anatomik bölgede ortaya çıkabilirler. En sık kemik, deri, lenf nodları olmak üzere, hemen her anatomik bölgede görülebilir. Nadiren izole kitle olarak görülür. Bu hastaların çoğunda da devamında AML gelişir. Vakamızda bukkal bölgeden tanı almış myeloid sarkom olgusunun yönetimini anlatmak istedik.

**Bulgu:** Nisan 2022 de 71 yaşında erkek hasta sağ bukkal alanda şişlik nedeniyle başvurdu. Yapılan biyopsisinde CD33, CD34, CD56, CD68, CD19,CD4 (+) olarak saptandı. Lizozim blastik hücreler kısmen ve soluk pozitif. Mast Hücre Triptazı pozitif. İmmunohistokimyasal olarak CD45, CD43, BCL2 (+) olarak bulundu. Ki67 %35 saptandı. Bu bulgularla hastaya Myeloid Sarkom tanısı konuldu. Hastaya Kemik iliği biyopsisi "Disgranulopoez, diseritropoez, %1 blastik hücre, retikuler lif:3 CD34: %2-3, CD138: %5" olarak raporlandı. Hastaya PET CT çekildi. Servikal bölgede sağda auriküler seviyede anteriorda maksilla inferioru komşuluğunda izlenen 14.8x13.2 mm boyutundaki bir alanda fokal artmış F-18 FDG tutulumu (SUV max: 6.87; D5) izlendi. Ayrıca bilateral superior juguler lenf nodlarında, dil anteriorunda, submental ve submandibüler bölgede D2-3 lezyonları mevcuttu. Hastaya Azasitidin (75 mg/m<sup>2</sup> - 7 gün) + Venetoklaks tedavisi (kür süresi 28 gün) başlandı. Venetoklaks 100 mg ile başlandı. Kademeli olarak artırılarak birinci ayın sonunda 400 mg'a çıkılmış oldu. 4. Kür tedavisi sonrasında Yüz MR + PET CT + kemik iliği biyopsisi planlanması yapıldı. 4. Kür sonrası çekilen Yüz MR da rezidü lezyon saptanmadı. PET CT de servikal lezyonların FDG tutulumlarında belirgin azalma izlendi. Tedaviye yanıt olarak yorumlandı. Kontrol kemik iliği biyopsisi "Normosellüler olup, blastik hücre artışı izlenmemiştir" olarak raporlandı. Nötropeni nedeniyle Venetoklaks dozu 200 mg'a düşüldü. Hastanın tedavisinin 6 küre tamamlanması planlandı. Hastanın takip ve tedavisine kliniğimizde devam edilmektedir. 6. Kür sonunda tekrar yanıt değerlendirmesi yapılacaktır.

**Sonuç:** Myeloid Sarkom, immatür myeloid hücrelerden oluşan ekstramedüller tümör kitlesidir. Myeloid Sarkom herhangi bir lokalizasyonda ortaya çıkabilir. Kesin tanı için immünohistokimyasal çalışmalar gereklidir. Kitle ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır.

## P19- ADRENOKORTİKAL KARSİNOM TEDAVİSİ TAMAMLANAN HASTADA GELİŞEN AML'NİN YÖNETİMİ

Özde Elver<sup>1</sup>, İsmail Can Kendir<sup>1</sup>, Gülsüm Akgün Çağlıyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

**Amaç:** Adrenokortikal karsinomlar nadir görülen bir kanser türüdür. Hastaların tek küratif tedavisi cerrahidir. Diğer tedaviler; kemoterapi ve radyoterapidir. Adrenokortikal karsinomlar ve diğer onkolojik kanserlerin tedavileri sonrası sekonder maligniteler gelişebilir. Kliniğimizde adrenokortikal karsinom tedavisi sonrası lösemi gelişen hastanın yönetimini paylaşacağız.

**Bulgu:** Haziran 2021 yılında Adrenokortikal karsinom tanısı alan hasta operasyon sonrası kemoterapi ve radyoterapi tedavisi almış olup Onkoloji tarafından remisyonda takipleri devam ederken Eylül 2022'de; lökosit sayısı: 149549/uL, nötrofil sayısı: 5190/uL, Hbg:8.5 g/dL, trombosit sayısı:56000/mL olarak tespit edildi. Hastaya hematoloji polikliniğinde yapılan periferik yayma silme blast tespit edilmesi üzerine hematoloji servisine yatışı yapıldı. Hastaya kemik iliği aspirasyonu-biyopsi yapıldı. Kemik iliği aspirasyonu ve flow da >%95-98 Akut Miyeloid Lösemi (AML) blastı tespit edildi. Hastaya 3/7 kemoterapisi (idarubisin+sitarabin) başlandı. Hastanın takiplerinde 28.gün kemik iliği aspirasyonu-biyopsi kontrollü yapıldı. Kemik iliği aspirasyonu ve flow da <%1'den blast tespit edildi. Hastaya konsolidasyon amacı ile high doz ARA-C tedavisine devam edildi. Takipleri devam ederken Onkolojik Pet-BT'si çekilen hastanın onkolojik açıdan remisyonda olduğu tespit edildi. Hasta 3.kür konsolidasyon tedavisini 26 Ocak 2023'de aldı. Tedavisi sırasında problem yaşanmayan hastanın genetik riski standart olarak saptanmış olup, hastanın allojenik vericisi bulunmamaktadır. Akraba dışı nakil için taramaları devam etmektedir.

**Sonuç:** Sekonder malignite olarak gelişen lösemilerin başında AML bulunmaktadır. Tedavi sonrası oluşan AML tedaviye oldukça dirençlidir. Ancak aderenokortikal karsinom görülme sıklığında az olduğu düşünüldüğünde; tedavi sonrası gelişen AML olgularının tedavisi ve prognozunu gösteren yeterli veri bulunmamaktadır. Nadir görülen bu olgu da remisyonda takibimiz devam etmektedir.

## P20- BLEOMİSİN VE BEKLENMEDİK BİR YAN ETKİ: FLAGELLATE ERİTEM

**Kübra Yel Uygun<sup>1</sup>, Hatice Zeynep Dikici<sup>1</sup>, Atakan Tekinalp<sup>1</sup>, Sinan Demircioğlu<sup>1</sup>, Fatih Kılıç<sup>2</sup>,  
Munise Daye<sup>2</sup>, Özcan Çeneli<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Neü Meram Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, <sup>2</sup>Neü Meram Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

**Amaç:** Hodgkin Lenfoma, nadir görülen bir B hücreli lenfomadır. Tüm lenfomaların % 11'ini oluşturur. Hastalık genellikle yaygın lenfadenopati ile prezente olur. Hastaların üçte birinde B semptomları adı verdiğimiz ateş, gece terlemesi, kilo kaybı ve halsizlik görülmektedir (1). Hastaların %0,5-3,4'ünde deri tutulumu da görülebilmektedir. Bu tutulum daha çok dermal ve subkutanöz nodüller şeklindedir (2). Nadiren de (%8-66) bizim vakamızda da olduğu gibi tedaviye bağlı ciltte flagellate eritem gelişebilmektedir (3).

**Bulgu:** 67 yaş erkek hasta sol boyunda ele gelen kitle ile dış merkeze başvuruyor. Yapılan görüntülemelerde yaygın lenfadenopatisi olduğu saptanan hastadan alınan eksizyonel biyopsi sonucu noduler sklerozan Hodgkin lenfoma olarak raporlanması üzerine tarafımıza yönlendirilmiş. İlk değerlendirme sonrası evre 3 IPS-7 skoru 3 olan hastaya ABVD (Adriamisin, Bleomisin, Vinkristin, Dakarbazin) kemoterapisi başlandı. 1.kür 15. gün tedavisini aldıktan 1 gün sonra hastanın ense, alt ve üst ekstremitelerde ekstansör yüzlerinde kaşıntılı eritematöz lezyonlar gelişmesi üzerine cildiyeye konsülte edilen hastadan punch biyopsi alındı ve ön planda bleomisine bağlı flagellate dermatoz düşünülerek bleomisinin tedaviden çıkartılması önerildi. Bleomisin yerine Brentuksimab ile tedaviye devam edilen hastanın lezyonları topikal tedavi ile gerilerken patoloji sonucu da bleomisin ile indüklenen dermatoz lehine değerlendirilebilir olarak sonuçlandı.

**Sonuç:** Hodgkin Lenfoma erken evrede %90 ileri evde hastalarda yaklaşık %80 ilk sıra tedavi ile kür şansı olan nadir bir B hücreli lenfomadır (1). Ancak tedavide kullandığımız ilaçlara bağlı yan etkiler de pek tabii bazen biz hekimleri zorlayabilmektedir. Bleomisin daha çok pulmoner fibrozis gelişme riski ile popüler bir kemoterapötik ajan olsa da, bir diğer yan etkisi de nadir görülmesine karşın cilt reaksiyonlarıdır. Daha çok hiperpigmentasyon, hiperkeratozis, skin rash gibi masum karakterde olmasına karşın nadiren skleroderma gelişimine neden olan deri fibrozisi de gelişebilmektedir (4). Vakamız da ise yine nadir bir prezentasyon olan flagellate eritem gelişmiştir. Biz de bu paylaşım ile kemoterapi süresince hastalarımızın yakın takibinin ve gelişebilecek yan etkiler açısından allert olmanın önemini vurgulamak istedik.

## P21- ASS GEN DELESYONU BULUNAN KML HASTASINDA TEDAVİ YÖNETİMİ

**Betül Kübra Tüzün<sup>1</sup>, Ajda Güneş<sup>1</sup>, Nur Soyer<sup>1</sup>, Fahri Şahin<sup>1</sup>, Güray Saydam<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kronik myeloid lösemi , myeloid öncül hücrelerin anormal klonal çoğalması ile seyreden kronik bir lösemi türüdür. İnsidansı 1-2/100.000 olup erişkin lösemilerin %15'ini oluşturmaktadır.

Kronik myeloid lösemide(KML) t(9:22) sonucu BCR-ABL1 füzyon geni oluşur ve bu genin ürünü olan p210 peptidi tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Hastaların yaklaşık %90-95'inde Philadelphia kromozomu saptanır. %10-15 hastada kromozom 9 üzerinde delesyonlar mevcuttur.

Çalışmalarda 9. kromozom delesyonuna sahip hastalarda imatinib tedavisi altında hastalık progresyonunun ,delesyon bulunmayan hastalara göre daha hızlı gerçekleştiği ve majör sitogenetik yanıt oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Biz de ASS gen delesyonuna (9q34) sahip bir KMLolgumuzu ve tedavi sürecini aktaracağız.

**Olgu:** 52 yaşında erkek olgu halsizlik nedeni ile başvurduğu acil serviste lökositöz saptanması üzerine tetkik edilip, ekim 2021 tarihinde kronik myeloid lösemi tanısı almıştır. Tanı anında t(9:22) %98 olarak gelmiştir. Eş zamanlı olarak 9q34 lokusu ASS geni delesyonu saptanmıştır. Fizik muayenesinde dalak 8 cm palpabl, trombosit sayısı 385000, periferik kanda blast oranı:%4 olan hastanın SOKAL risk skoru:1.3 olarak (yüksek riskli ) hesaplanmıştır. Hastaya imatinib tedavisi başlanmış olup tedavinin 1. ayında hematolojik yanıt alınmıştır. 3. Ayında BCR-ABL IS:%90, tedavinin 5. ayında BCR-ABL IS:%79 olarak hastada tedrici trombositopeni olması üzerine kemik iliği biyopsisi yapılmıştır. Periferik yayma ve kemik iliği biyopsisinde blastik hücre saptanmayan hastada tam hematolojik yanıt ancak minimal sitogenetik yanıt saptanmış olup dasatinib tedavisine geçilmiştir. Hastada imatinib direnci saptanmamıştır. Dasatinib tedavisinin 1. ayında BCR-ABL IS : %13 olarak saptanmış olup, trombositopeninin derinleşmesi üzerine Bosutinib tedavisine geçildi. Nisan 2022 tarihli BCR-ABL IS :%4.5 olarak gelmiş olup trombosit sayısı yükselmeye başlamış idi. Temmuz 2022'de BCR-ABL IS:%19.4 olarak gelen trombosit:71.000 olan hastaya allojenik kök hücre nakli planlanmış olup hastanın nakil olmak istememesi üzerine Bosutinib tedavisine devam edilmiştir. Bosutinib tedavisinin 3. ayında BCR-ABL IS:1.1 , 6. ayında IS:3.8 olarak gelen hasta stabil hastalık olarak kabul edilmiştir. Kasım 2022 tarihli BCR-ABL IS: 1.78 olan periferik yaymasında blast bulunmayan , dalak boyutu normale dönen hastada hastada bosutinib tedavisi devam etmektedir.

**Sonuç:** KML hastalarında kromozom 9 ve 22 türevi delesyonların blastik evreye hızlı ilerleme, imatinib tedavisi altında hızlı progresyon, allojenik kök hücre nakli sonrası daha düşük yanıt oranı , daha düşük hematolojik ve sitogenetik yanıt ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle interferon tedavisi alan hastalarda delesyon bulunan ve bulunmayan grup arasında mevcut parametreler açısından fark belirgindir. Sokal skoru ve delesyon durumunun genel sağ kalım üzerinde bağımsız risk faktörü olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Bizim hastamızda da imatinib tedavisine rağmen sitogenetik yanıt alınamamış, 2. Nesil tirozin kinaz inhibitörleri ile de kısmi sitolojik yanıt sağlanmıştır.

## P22- EANSİYEL TROMBOSİTEMİ ÖZELLİKLERİ GÖSTEREN BİR KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ OLGUSU

**Denis Bozer<sup>1</sup>, Mahmut Töbü<sup>1</sup>, Ajda Güneş<sup>1</sup>, Mine Hekimgil<sup>2</sup>, Güray Saydam<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD, İzmir, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji BD, İzmir

**Amaç:** Kronik miyeloid lösemi (KML), miyeloid beyaz kan hücrelerinin aşırı üretimi ile karakterize edilen miyeloproliferatif bir neoplazmdir. Philadelphia kromozomu KML tanısı için önemli bir bulgudur. Genel olarak, esansiyel trombositeminin (ET) klinik tanısı periferik kanda izole edilmiş belirgin trombositozdan konulabilir. Bununla birlikte, Philadelphia kromozom pozitifliği veya izole trombositozlu bcr/abl mutasyonu saptanması durumunda Dünya Sağlık Örgütü tanı kriterlerine göre ET değil, KML olarak teşhis edilmelidir. Bu nedenle, periferik kanda izole trombositoz vakalarında Philadelphia kromozomunun veya bcr/abl yeniden düzenlemesinin varlığını doğrulamadan KML dışlanmamalıdır. İmatinib ile başarılı bir şekilde tedavi edilen bir hastada ET'nin klinik özelliklerine sahip bir KML vakası sunuyoruz.

**Bulgu:** 40 yaşında herhangi bir kronik hastalık öyküsü olmayan kadın hasta, son bir yıldır olan halsizlik yorgunluk şikayetleri ile dış merkez başvurusunda bakılan tetkiklerinde lökosit 7720, nötrofil 5600, hb:11, trombosit 1150000 saptanması üzerine hasta hematoloji hekimine yönlendiriliyor. Orada yapılan kemik iliği biyopsi incelemesi; Esansiyel trombositemi lehine olmakla birlikte erken dönem /prefibrotik primer myelofibröz dışlanmamıştır şeklinde raporlanıyor. Bakılan JAK-2, CAL-R, MPL negatif olarak değerlendiriliyor. Hastaya hidroksiüre 2x1 po olarak başlanıyor ve iki ay ara ile bakılan trombosit değerleri sırası ile 1344000, 1038000 olarak değerlendiriliyor. Anagrelid 2x1 po olarak tedavisine ekleniyor. Hasta hastanemizde takip olmak için polikliniğimize başvuruyor. Bize başvurusunda hidroksiüre 2x1 ve anagrelid 2x1 tedavisi almakta idi. Fizik muayenesinde dalak kot altında 2 cm palpabl olarak değerlendirildi. Başvuru sırasında kontrol tetkiklerinde lökosit 3650, nötrofil 2100, hb:9,7, trombosit 1113000 olarak değerlendirildi. Bakılan periferik yayma incelemesinde eritrositlerde anizositoz, poikilositoz, makrositer anemi bulguları, lökosit dağılımı formül ile uyumlu, trombosit 1000000 ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hastanın dış merkezde yapılan kemik iliği biyopsi materyalleri hastanemiz patoloji biriminde incelenmek üzere konsülte edildi. Konsültasyon değerlendirmesinde Sellülarite %90 dolayında ve hiperselüler olup, megakaryositlerde belirgin artış, kümelenme, anormal lokalizasyon, dismegakaryopoez (mikromegakaryositler, multinukleuslu formlar) ve interstisyel küçük lenfoid hücre artışı mevcut izlendi. Hiperselüler kemik iliği , miyelofibrozis, retiküler lif derecesi III olarak raporlandı. Çekilen batın ultrasonografik incelemesinde Karaciğer uzun aksı artmış 180 mm, dalak 150 mm artmış parankimi homojen olarak değerlendirildi. Gönderilen karyotip analizi 46XX,t(9:22) 45 XX-14, t(9:22) olarak değerlendirildi. Gönderilen bcr-abl (p210) NCN(%): 138, IS(%): 137, POZİTİF, Bcr-abl: FISH ile POZİTİF (% 7 oranında) olarak raporlanması üzerine hastaya imatinib 400 mg po başlandı , hidroksiüre ve anagrelid stoplandı. Hastanın birinci ay kontrolünde bakılan tetkiklerinde lökosit değeri 2530, nötrofil 1320, hb 9,6, trombosit değeri 108000 olarak değerlendirildi. Bcr-abl(p210) kontrol değeri beklenmekte olup hasta halen polikliniğimizde takip olmaktadır.

**Sonuç:** Tirozin kinaz inhibitörlerinin ortaya çıkması ile KML tedavisinde terapötik bir ilerleme elde edilmiştir ve uzun süreli sağkalım oranları %89a yükselmiştir. Esansiyel trombositoz ile KML arasındaki farklı terapötik yaklaşımlar ve klinik sonuçlar nedeni ile ilk tanı esnasında benzer laboratuvar bulgularına sahip olabilem KML'yi ET'den ayırmalıyız. İzole trombositoz ile başvuran KML vakaları nadirdir. Fakat eşlik eden splenomegali durumunda veya hidroksiüre tedavisine dirençli bir olguda KML olasılığı ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

## P23- KORONER ANJİYOGRAFİ PLANLANAN HEMOFİLİ A HASTASI YÖNETİMİ

İsmail Can Kendir<sup>1</sup>, Özde Elver<sup>1</sup>, Nevin Alayvaz Aslan<sup>1</sup>, Nil Güler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pamukkale Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

**Amaç:** Hemofilli A, Faktör 8 eksikliğine bağlı gelişen nadir bir kalıtsal kanama bozukluğudur. Sıklıkla eklem ve kas içine kanamalarla kliniğe başvurabilir. Tedavinin temel amacı ise bu kanamaların önlenmeye çalışılmasıdır. Bu amaçla Faktör 8'in yerine konması amaçlanır. Faktör tedavileri ile hemostazın sağlanması önemlidir. Hemofili hastalarının ortalama ömrü arttıkça kardiyak sorunlar ve antiagregan kullanım zorunluluğu da ortaya çıkmaktadır. Biz üniversitemize göğüs ağrısı ile başvuran koroner anjiyografi yapılan ve stent takılan Hemofili A tanılı hastanın yönetimini sunmak istedik.

**Bulgu:** 59 yaşında Hemofili A tanılı erkek hasta göğüs ağrısı nedeniyle kardiyoloji servisine koroner anjiyografi yapılması için yatırıldı. Yatışından 4 gün önce evde Faktör 8 konsantresi 4500 IU kullandığı öğrenildi. Hastanın geçmişi incelendiğinde 2020 yılına ait Faktör8 düzeyi %0,9 olduğu görüldü. Hastadan güncel Faktör 8 ve Faktör 8 inhibitörü gönderildi. Hastanın laboratuvar değerlerinde hemogram, biyokimya değerleri normal sınırlardaydı. APTT: 60,5 sn olarak geldi. Hastanın Faktör düzeyleri sonuçlanana kadar anjiyografi yapılması gerektiği için hastaya 2000 Ü Faktör 8 verildikten 1 saat sonra APTT düzeyi bakıldı ve normal sınırlara geldi (APTT: 29 sn). Bu dozdan 10 saat sonra Koroner Anjiyografi yapılacağı öğrenildi. Vücut ağırlığı 90 kg olan hastaya işlemden 30 dk öncesinde 3600 IU Faktör 8 verilmesi, heparinize edilmesi, işlemin radial arterden yapılması ve antagregan tedaviye kadar hastanın hedef Faktör düzeyinin %80 tutulması planlandı. İşlemden 30 dakika önce 3600 IU Faktör 8 verildi. Hastaya işlem sırasında LAD'ye 2 adet ilaç kaplı stent yerleştirildi. İşlemden 8 saat sonra bakılan APTT: 29 sn olarak geldi. İşlemden 18 saat sonra 1000 İÜ daha Faktör 8 konsantresi yapıldı. Hastanın işlemi sorunsuz yapıldı. Tekli antiagregan (klopidogrel) başlanan hastaya Faktör 8 dip düzeyi %5 üzeri olarak planlandı. Taburculuğunda 25 İÜ/KG gün aşırı dozunda Faktör 8 tedavisi düzenlendi.

**Sonuç:** Hemofili, nadir görülen bir kalıtsal kanama bozukluğu olmakla birlikte son yıllardaki gelişmelerle birlikte kanamalarla ilişkili mortalitede azalma ve yaşam süresinde artış mevcuttur. Kardiyak sorunlar yaşla birlikte artış göstermektedir. Hemofili hastalarında anjiyografi ve antiagregan kullanımını dikkat ve özen gerektirmektedir.

## P24- SİSTEMİK MASTOSİTOZ VE PRİMER MİYELOFİBROSİS TANILI OLGUNUN TEDAVİ YÖNETİMİ OLGU SUNUMU

<sup>1</sup>Ece Eylül Eron Sünbül, <sup>2</sup>Bahar Sevgili, <sup>2</sup>Güray Saydam, <sup>2</sup>Nur Akad Soyer, <sup>2</sup>Fahri Şahin

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç hastalıkları Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji bilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Giriş:** Mastositoz, toplumda 1/10000 oranında görülen nadir bir hastalıktır. Kemik iliği biyopsisi, triptazin sürekli olarak >20 ng/mL olması ile tanı konulur. Primer miyelofibrosis ise, daha nadir olarak görülür. Değişken şekilsel olgunluktaki miyeloid hücrelerin klonal çoğalması ve hematopoietik etkinlikle tanımlanır. Sistemik mastositozun hematolojik malignite ilişkili varyantları (SM-AHN) sıklıkla hepatosplenomegali, konstitüsyonel semptomlar ve lenfadenopati ile prezente olur. Bu durum mastositoza veya organlardaki hematolojik hücre infiltrasyonuna bağlı olabilir. SM-AHN vakalarının yaklaşık %90'ında, eşlik eden hematolojik malignite miyeloid öncüdür. Bu bilgilerle uyumlu olarak, kemik iliği biyopsisiyle sistemik mastositoz ve miyelofibrosis tanısı alan bir olguyu sunacağız.

**Olgu:** Bilinen sağ göz kapağında ve göz altında in situ skuamöz hücreli karsinom tanılı, 79 yaşında erkek hasta; halsizlik, iştahsızlık, minimal ateş, gece terlemesi, son 3 ay içinde kilo kaybı şikayetleriyle Ekim 2022'de dış merkez iç hastalıkları polikliniğine başvurmuş. Bakılan USG'de dalak boyutu 17 cm saptanması ve trombositopeni olması üzerine hematoloji kliniğine refere edilmiş. Lökosit: 32390/mm<sup>3</sup>, Hb:15 g/dl, MCV:81.8 fl, plt: 59000/mm<sup>3</sup>, sedimentasyon: 34 mm/sa, kreatinin:0.82 mg/dl, ALP:1070 U/L, GGT:39 U/L, CRP:56 mg/L, alb 4.6 g/dl, globulin 3.4 g/dl, LDH:264 (N<220), Ca:9.1 mg/dl saptanmış. Monosit oranı %20 düzeylerinde belirlenmiş (6000-7000/mm<sup>3</sup>). 26.10.2022 tarihinde kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi (KİAB) yapılmış. Biyopsi materyalinde Hipersellülerite (%90), Dismegakaryositopoez, derece 1 retiküler lif artışı raporlanmış. Akım sitometri yapılmış. Blast saptanmamış. FISH ile BCR ABL negatif bulunmuş. 21.11.2022 tarihinde hidroksiüre 500 mg/gün başlanmıştır. 18.11.2022 lökosit: 43050/mm<sup>3</sup>, Hb: 12.8 g/dl, plt: 40000/mm<sup>3</sup>, Monosit:10440/mm<sup>3</sup> (%24) bulunmuş. 09.12.2022'de kontrol KİAB EÜTF'de yapıldı. Fizik muayenesinde yumuşak damak mukozasında az sayıda peteşi vardı, LAP yok, karaciğer nonpalpabl, dalak kot kavsini 9 cm geçiyordu. KİAB patoloji raporuyla sistemik mastositoz ve miyelofibrosis tanısı aldı. 26.12.2022'de hipersplenizm (20 cm) ve trombositopeni (2600/ mm<sup>3</sup>) nedeniyle splenik rt için kabul edildi. B 12 Vitamini: 1940 ng/L, triptaz: 108 µg/L saptandı. Ciddi sitopeni nedeniyle hidroksiüreyi 10 gün kullanabilen hastaya rüksolitinib endikasyon dışı başvuru ile başlandı. Daha önce zona öyküsü olan hastaya gr'ye göre doz ayarı yapılarak asiviral profilaksisi hasta ile de görüşülerek başlandı. 10 gün sonra kontrol rutinleri görüldü, Lökosit: 11730 /µL, Trombosit: 26000/µL, kreatinin: 1.25 mg/dL. Lökosit açısından tedavi yanıtı görülen hastanın tedavisi doz revizyonu yapılarak sürdürüldü. Hastanın tedavisi devam etmektedir.

**Sonuç:** Sunulan vakada hematolojik maligniteye eşlik eden bir sistemik mastositoz vakası anlatılmıştır. Sistemik mastositoz, primer miyelofibrosis gibi hematolojik malignitelere eşlik edebilir. Primer miyelofibrosis, yılda yaklaşık 100000'de 1.5 oranında görülür. SM-AHN olan vakalarda, primer malignitenin mi sistemik mastositozun mu öncelikli tedavi edileceği aciliyet durumuna göre planlanır. İki rejimi aynı anda vermek ilaç etkileşimini ve toksisiteyi arttıracığından önerilmez. Bu vakada, miyelofibrosisin öncelikli olduğu düşünüldü ve hidroksiüre tedavisi başlandı. Sitopeni nedeniyle kesilen tedaviye rüksolitinib ile devam edildi. 10 gün sonra görülen rutinlerinde sitopenisi derinleşmemiş ve lökositözu azalmış görüldü de, tedavi yanıtı değerlendirmek için erken olduğu düşünüldü. İki maligniteye aynı oranda etkili tedavi seçeneklerinin kullanımı ile tedavi yanıtının artması hedeflenmektedir, bunun için çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Kaynakça:**

- 1- Akin, Cem, and Jason Gotlib. *UpToDate*, [https://www.uptodate.com/contents/systemic-mastocytosis-determining-the-subtype-of-disease?search=mastositoz&source=search\\_result&selectedTitle=3~107&usage\\_type=default&display\\_rank=3#](https://www.uptodate.com/contents/systemic-mastocytosis-determining-the-subtype-of-disease?search=mastositoz&source=search_result&selectedTitle=3~107&usage_type=default&display_rank=3#).
- 2- Castells,, Mariana C, and Cem Akin. "Mastocytosis (Cutaneous and Systemic) in Adults: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Diagnosis." *UpToDate*, 15 July 2021, <https://www.uptodate.com/contents/mastocytosis-cutaneous-and-systemic-in-adults-epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis#!>
- 3- Gotlib, Jason. "Advanced Systemic Mastocytosis: Management and Prognosis." *UpToDate*, 9 June 2022, [https://www.uptodate.com/contents/advanced-systemic-mastocytosis-management-and-prognosis?search=mastositoz&source=search\\_result&selectedTitle=2~107&usage\\_type=default&display\\_rank=2#H218638062](https://www.uptodate.com/contents/advanced-systemic-mastocytosis-management-and-prognosis?search=mastositoz&source=search_result&selectedTitle=2~107&usage_type=default&display_rank=2#H218638062).
- 4- Tefferi, Ayalew. *UpToDate*, 13 Sept. 2022, [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-primary-myelofibrosis?search=miyelofibros&source=search\\_result&selectedTitle=1~141&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-primary-myelofibrosis?search=miyelofibros&source=search_result&selectedTitle=1~141&usage_type=default&display_rank=1).

# ONKOLOJİ SÖZEL BİLDİRİLERİ

## S1- NÜKS GLİOBLASTOME MULTİFORME BİRİNCİ BASAMAK İRİNOTEKAN BEVASİZUMAB YANIT DEĞERLENDİRMESİ

**Ahmet Özveren<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Özel İzmir Kent Hastanesi, Tıbbi Onkoloji

**Giriş:** Glioblastoma, ortalama başlangıç yaşı yaklaşık 55 ila 60 olan erişkinlerde en yaygın malign primer beyin tümörüdür(1). Glioblastomalı hastaların çoğu, ilk ameliyatı takiben adjuvan postoperatif radyasyon tedavisi ve adjuvan kemoterapiyi içeren kombine modalite yaklaşımıyla tedavi edilir. Standart tedavisi gros total rezeksiyon sonrası en az 6 ay adjuvan temozolamid verilmesidir. Nüks hastalıkta ise yapılabiliriyorsa re-rezeksiyon, ilk seri radyoterapiyi aldığı tarihe göre ikinci seri ışınlama ve kemoterapidir. Maksimal tedavi ile bile, glioblastoma yüksek bir nüks oranına ve 1,5 ila 2 yıl arasında değişen genel sağkalıma sahiptir. Ülkemizde de onaylı daha önce temozolamid kullanmış cerrahi ve radyoterapi aday olmayan GBM tanılı hastalarda birinci basamak irinotekan bevasizumab etkinliği araştırılmıştır.

**Materyel Metod:** Özel İzmir Kent Hastanesinde 2017-2022 yılları arasında takip ve tedavi görmüş olan GBM tanılı hastalar incelendi. 67 GBM tanılı hastada birinci basamak tedavide radyoterapi ve cerrahi için aday olmayan ve irinotekan bevasizumab tedavisi almış 41 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların median hastalısız sağkalım (DFS), 1.basamak tedavi sonrası progresyonsuz sağkalım (PFS), nüks hastalık sonrası genel sağkalım (OS) verileri analiz edildi.

**Sonuç:** Çalışmaya 41 hasta dahil edildi. Ortalama tanı yaşı 57 idi. Hastaların %63.4 ü (26) erkek, 36.6 sı (15) kadındı. %70.7(29) IDH wild tip, %12.2(5) IDH mutant, %17.1(7) IDH durumu bilinmiyordu. %58.5(24) hastada gros total rezeksiyon yapılabilmmişti. Sadece 3 hastada (%7.3)hipofraksiyone radyoterapi tercih edilmişken, diğer hastalarda standart temozolamid eşliğinde toplam 60 Gy radyoterapi verilmişti.

%26.8 (11) hasta adjuvan 6 ay altında temozolamid kullanmışken, %36.6 (15) 6 ay temozolamid kullanmış, %22 (9) 6-12 ay arası, %14.6 (6) 12 aydan uzun süre temozolamid kullanmıştır. Adjuvan temozolamid kullanılma süresi median 6 aydı. Median DFS 10,1 aydı.

1.basamak irinotekan-bevasizumab ile mPFS 7 ay olduğu görüldü. 1.basamak irinotekan bevasizumab sonrası progresyonda 2.hat tedavi verilebilen hasta %39 (16) idi. Hastaların %85.4 ünün (35) değerlendirme sırasında exitus oldukları görüldü. mOS 11.7 ay olarak tespit edildi.

55 yaş altı ve üstü hastalar karşılaştırıldığında 55 yaş ve altında OS 15.5 ay, 55 yaş üstünde 10.1 aydı (p:0.234). 55 yaş ve altı mDFS 14.7 ay, 55 yaş üstünde 9.8 aydı (p:0.004). 55 yaş altı median PFS 9 ay, 55 yaş üstü ise 6 aydı (p:0.683). Gros Total rezeksiyon yapılanlar ile yapılmayanlar arasında DFS, mPFS, mOS açısından fark yoktu.

Retrospektif hasta dosyası analizi şeklinde yaptığımız çalışmamızda WHO grade 4 glioblastome multiforme nüks hastalıkta 1.basamakta verilen irinotekan bevasizumab ile medyan PFS 7 aydı. 55 yaş altı veya üstünde olmak PFS yi etkilemezken DFS sonucunu etkiliyordu. Mevcut veriler literatür verileri ile uyumlu olarak gözükmektedir.

**Tartışma:** Glioblastoma ve diğer infiltratif gliomaları olan hastalar için uygun sistematik tedavinin seçimi, yeterli moleküler karakterizasyona bağlıdır. Glioblastoma için, tümör numuneleri metilguanin-metiltransferaz (MGMT) promotör metilasyonu ve izositrat dehidrogenaz (IDH) tip 1 veya tip 2 mutasyonları (özellikle <55 yaşındaki hastalarda) için test edilmelidir. Bir IDH1/2 mutasyonunun varlığı,

rutin klinik uygulamada ön tedavi için henüz tedavi etkilerine sahip olmasa da, önemli ölçüde iyileştirilmiş prognoz sağlar ve klinik çalışma uygunluğunu etkileyebilir. Orijinal çalışmada tek başına veya irinotekan ile kombinasyon halinde bevacizumab ile objektif yanıt oranları sırasıyla yüzde 28 ve 38 idi ve 6 aylık PFS ve OS oranları sırasıyla %43 vs 50 ve 9.2 vs 8.7 aydı (2). Çalışmamızda irinotekan bevasizumab ile elde edilen mPFS 7 ay, mOS 11.7 ay olarak tespit edilmiştir. PFS ve OS deki farklılık radyoterapi yöntemlerindeki gelişme, nüks hastalıkta cerrahi ve/veya radyoterapinin tekrar uygulanma oranlarında artışa sekonder olarak yorumlanabilir. Çalışmamızda glioblastome multiforme dışındaki yüksek dereceli gliomlar dışlanmıştır. Bunların da dahil edilmesi ile sonuçların etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Nüks yüksek gradeli gliomların tedavisinde genotip hedefli tedaviler için yeni nesil dizileme opsiyonu göz önünde bulundurulmalı özellikle NTRK ve BRAF mutasyonu incelenmelidir.

#### **Kaynaklar**

- 1- Central Nervous System Tumours, 5th ed, WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), International Agency for Research on Cancer, 2021
- Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol 2009; 27:4733.

## S2- PEMETREXED TEDAVİSİ ALTINDA PROGRESYON GÖSTEREN İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

**Eda Eylemer Mocan<sup>1</sup>, Özkan Kanat<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD, <sup>2</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD

**Giriş:** Akciğer kanseri dünyada kanserden ölümün en sık nedenidir. En sık küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) görülür. Tedavi planı; tümörün tipi, evrelemesi, KHDAK ise EGFR, ALK, ROS1 durumlarına ve hastanın fonksiyonel kapasitesine göre yapılır.

**Materyal Metod:** Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2010-2017 arasında onkoloji polikliniğinde takip edilen, pemetreksed tedavisi altında progresyon gösteren, ileri evre KHDAK 96 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmada hastaların tanı yaşı ve cinsiyetleri, metastaz durumları, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru, aldığı kemoterapileri, progresyona kadar geçen süre (PFS), sağkalım (3. kemoterapi başlangıcından ölüme kadar geçen süre - OS) incelendi. Sağkalım ve radyolojik progresyona kadar geçen süre için yapılan univaryans analizlerde log-rank testi ve Kaplan-Maier analizi kullanıldı. P değeri 0,05'ten küçük olan değişkenler anlamlı olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Hastaların 81'i (%84,4) erkek, 15'i (%15,6) ise kadındı. Median yaşı 55,3'tü. ECOG PS genel olarak 2-3 arasındaydı. Tanı anında veya takipleri sırasında hastaların çok büyük kısmı metastatikti. 95'ine (%99) 1. basamakta platin bazlı kemoterapi (KT) verildi. Sadece 1 hastaya diğer başlığı altında ele aldığımız dozetaksel kemoterapisi verildi. 2. basamakta yine 95 hastaya pemetreksed tekli veya başka bir ajanla kombine olarak başlandı. 3. basamakta TKIs en fazla verilen tedavi rejimi olarak saptandı. 48 hastaya Erlotinib verildi. Toplamda 52 hastaya (%54,1) TKIs, 13 hastaya (%13,5) taksan grubu, 19 hastaya (%19,7) antimetabolit, 12 hastaya da (%12,7) diğer başlığı altında ele aldığımız vinka alkaloidleri, immünoterapi, platin bazlı kemoterapilerden biri verildi.

Hastalardan 78'i (%81,2) ex oldu. Üçüncü basamak KT sonrasında PFS ortalama 16,7 (14-19,3) hafta olarak hesaplandı. 89 hastada 3. basamak KT sonrası progresyon gelişti. PFS'de cinsiyet, ECOG PS, metastazlar anlamlı bulunmadı. Üçüncü basamak KT alan hastaların PFS'yi arttığı saptandı (p=0,022). TKIs alan 50 hasta progresse oldu, PFS 18,1 hafta (14,5-21,7) olarak hesaplandı (p=0,014).

Cinsiyetin OS etkisi anlamlı bulundu (p=0,044). Kadınların sağkalım süresinin median değeri 30 hafta (20,4-39,5) iken erkeklerinki 53,4 (42-64,8) hafta olarak saptandı. ECOG PS 0, 1 ve 2 olan hastalar ile 3 ve 4 olan hastalar karşılaştırıldığında skoru düşük olan hastaların sağkalımlarının anlamlı derecede daha uzun olduğu görüldü (p=0,003). Metastaz lokalizasyonuna göre incelendiğinde kranial metastazı olan hastaların sağkalımlarının daha kısa olduğu saptandı (p=0,023). Üçüncü basamak KT'nin OS'yi arttığı gösterildi (p=0,015). TKIs alan 52 adet hastanın sağkalımı 37,2 hafta (26,8-47,7) olarak hesaplandı ancak kalan üç grup ve alt gruplar ile kıyaslandığında tek başına anlamlı istatistiksel sonuç alınamadı (p=0,617). 2. en sıklıkta antimetabolit grubu verildi. Sağkalımı 61,8 hafta (37,5-86,1) olarak bulundu. Taksan grubu alan 13 adet hastanın sağkalımı 21,5 hafta (17-26) olarak bulundu. Diğer başlığı altındaki tedavilerden alan 12 adet hastanın sağkalım süreleri de 21,7 hafta (0-48,1) olarak bulundu.

**Sonuç, Tartışma:** Çalışmada metastatik ileri evre KHDAK hastalarında üçüncü basamak KT'nin PFS ve OS'yi arttırdığını bulduk. Erlotinib, diğer TKIs tedavilerine ve sitotoksik ajanlara göre üstün bulunmasa da literatürde, üçüncü seçimde hasta eğer daha önce almadıysa Erlotinib tedavisi önerilmektedir. Çalışmanın en büyük kısıtlıklarından biri de, çalışmanın yapıldı dönemin şartları gereği hastaların driver mutasyon durumunun bilinmemesidir.

### S3- İSTEM DIŞI KİLO KAYBI İLE BAŞVURAN HASTADA TOKSİK MULTINODÜLER GUATR VE METASTATİK KOLON ADENOKARSİNOMU BİRLİKTELİĞİ; OLGU SUNUMU

**Yunus Demirkol<sup>1</sup>, Muslih Ürün<sup>2</sup>, Yunus Tanrıverdi<sup>3</sup>, Azer Karakoyunlu Gökmen<sup>2</sup>, Murat Alay<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, <sup>3</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, <sup>4</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

**Amaç:** Toksik nodüler (TNG) ve toksik multinodüler guatr (TMNG), bir veya birden fazla otonom fonksiyone tiroid nodülünün varlığı ile karakterize hipertiroidiye yol açan hastalıklardır. Toksik nodüler (TNG) ve toksik multinodüler guatr (TMNG), graves hastalığından sonra hipertiroidinin en sık nedenleridir. Yaşla birlikte sıklıkları artar ve özellikle iyot eksikliği bölgelerinde Graves hastalığından daha sık görülebilirler. Kolon kanserleri, erkeklerde üçüncü en sık kadınlarda ise ikinci en sık görülen kanserdir. İstemsiz kilo kaybının en sık nedenleri maligniteler, endokrinopatiler, kronik hastalıklar ve psikiyatrik bozukluklardır. Malign hastalıklar %15-37 ile en sık rastlanılan nedendir. İstemsiz kilo kaybı ile başvuran hastalarda hem maligniteler hem de diğer nedenler göz önünde bulundurulmalıdır. Tanı anında kilo kaybı yapan iki ayrı neden mevcut olan olgumuzu bu nedenle sunmaktayız.

**Yöntem:** Olgu sunumu olarak hazırlanmıştır.

**Bulgu:** 71 yaşında erkek hasta dahiliye polikliniğe kilo kaybı nedeni ile başvuruyor. Alınan anamnezinde hastanın son 1 ayda 10 kilo kaybettiğini ayrıca ; epigastrik ağrı, çarpıntı ve halsizlik şikayetlerinin de mevcut olduğunu belirtiyor. Yapılan tetkiklerinde TSH <0.001 uIU/ml, T3: 5.5 pg/ml (1,71-3,71 pg/ml) ve T4:1.7 ng/dl (0.7-1.48 ng/dl ) olması ve yapılan tiroid usg'de her iki lobda multinodüller görülmesi (MNG ) üzerine toksik multinodüler guatr tanısı konuldu. Hastaya propranolol 2\*20 mg ve metimazol 2\*5 mg tedavisi başlandı. Epigastrik ağrı şikayeti mevcut olan hastaya yapılan fizik muayenede sağ üst kadranda ele gelen kitle olması üzerine istenen kontrastlı tomografide karaciğerde dağınık yerleşimli büyüğü karaciğer sol lobun tamamına yakınına dolduran 105\*90 mm ebatlı heterojen kontrastlanan kitle lezyonlar saptandı ( metastaz ?) ve sigmoid kolon proksimal kesiminde yaklaşık 6 cm uzunluğunda lümende daralmaya yol açan malign görünümlü kalınlaşma izlendi. Yapılan üst gis endoskopi eroziv antral gastrit olarak raporlandı. Kolonoskopide sigmoid kolonda 1,5 cm polip ve komşuluğunda lümene protrüde kitle lezyon izlendi. Polipektomi yapıldı ve kitleden çok sayıda biyopsi alındı. Patoloji sonucu; 1 numaralı blok high grade displazi, 2 numaralı blok adenomatöz polip olarak raporlandı. Kolonoskopide malign kitle görülmesine rağmen histopatolojik olarak malignite tanısı konulamayan hastaya ultrason eşliğinde karaciğerdeki lezyonundan perkütan biyopsi yapıldı. Patolojisi; immünohistokimyasal olarak neoplastik hücrelerde CDX2(+) , CK20(+), Villin(-),CK7(-) olarak görüldü ve adenokarsinom metastazı olarak raporlandı. Hastanın kolonunda kitle mevcut olması ve karaciğerdeki biyopsi sonucu adenokarsinom olması nedeni ile primeri kolon kaynaklı metastatik adenokarsinom tanısı konuldu. Hasta onkolojiye konsulte edildi. Onkoloji tarafından hedefe yönelik tedavilere uygunluk açısından moleküler genetik inceleme istendi. Yapılan incelemede KRAS mutasyonu saptanınca hastaya tedavi olarak kemoterapi+bevacizumab tedavisi başlandı.

**Sonuç:** İstemsiz kilo kaybı altta yatan ciddi bir hastalığa işaret edebilir. Son 6 ay içinde vücut ağırlığının %10'dan fazlasının kaybedilmesi anlamlıdır. İstemsiz kilo kaybının yaşlara göre nedenleri değişmektedir. Yaşlı bireylerde maligniteler ve nöro-psikiyatrik hastalıklar ön planda iken daha genç bireylerde ise diyabetes mellitus, hipertiroidi, anoreksiya gibi nedenler ön plana çıkmaktadır. İstemsiz kilo kaybı olan hastalar mutlaka tetkik edilmeli muhtemel bir etyoloji saptandığında ise bizim vakamızda olduğu gibi ikinci bir nedenin de olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

## S4- TROMBOSİT LENFOSİT ORANININ İLERİ EVRE MESANE KANSERİNDE PROGNOSTİK ROLÜ

**Ömer Acar<sup>1</sup>, Mustafa Şahbazlar<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi tıp fakültesi tıbbi onkoloji

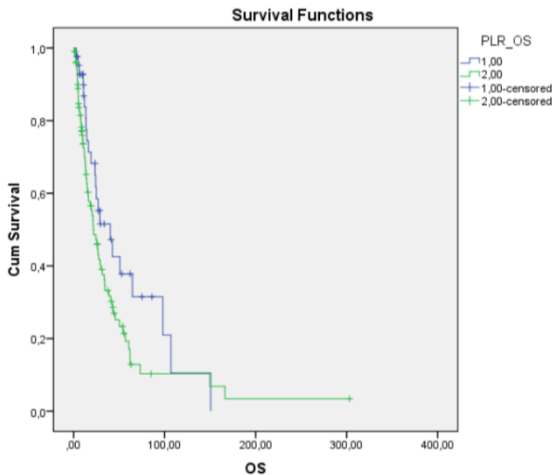
**Giriş:** Metastatik mesane kanseri tedavisinde kür şansı yoktur. Platin bazlı kemoterapi kullanımı tedavide standarttır ve 5 yıllık sağ kalım %15'in altındadır. Hastanın yaşı, performansı, beslenme durumu, moleküler özellikler, metastaz anında CRP, albumin gibi parametreler hastalığın prognozunu etkilemektedir. Bu çalışmada metastatik mesane kanseri tanısı ile takip ve tedavi edilen hastalarda hematolojik parametrelerle ile hesaplanan platelet lenfosit oranının (PLR) sağkalım ile ilişkisi araştırılması amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya 2010-2020 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi tıp fakültesi hastanesi tıbbi onkoloji kliniğine başvurmuş de novo metastatik veya nüks olmuş mesane kanseri tanılı hastalar alındı. Hastaların demografik özellikleri, performansı, histolojik özellikleri, hemogram, biyokimyasal parametreler gibi sağkalımı etkileyen faktörler kaydedildi. PLR formülü (platelet sayısının lenfosit sayısına oranı) hastaların metastatik tanı anındaki laboratuvar değerleri kullanılarak hesaplandı. Hastaların metastaz anındaki PLR düzeyine göre ROC analizi kullanılarak genel sağ kalım (OS) üzerine prognostik etkisi incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 45 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 67 (40-83) idi. Hastaların % 95'i erkek idi. Hastaların % 24'ünde hipertansiyon (HT), %20'sinde koroner arter hastalığı (KAH) % 9'unda diyabet mellitus (DM) eşlik eden komorbid durumları. Hastaların %71'inde ECOG-PS 0-1, %17 sinde ECOG-PS 2 idi. Tanı anında hastaların %57'sinde akciğer metastazı, %51'inde kemik metastazı, %35'inde karaciğer metastazı vardı. ROC analizi ile elde edilen prognostik PLR değeri 129 olarak hesaplandı. PLR değeri 129 ve üzerindeki değerde olan hastalarda median OS 21 ay iken, PLR değeri 129'dan düşük olan hastalarda median OS 40 ay bulundu. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p=0.056)

**Sonuç:** Çalışmamızda PLR değerinin sağkalımla ilişkisi sayısal olarak fark olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu nedenle PLR değerinin sağkalımla ilişkisi açıkça ortaya konamamıştır. Mevcut bulguların prospektif daha geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalarla değerlendirilmesinin uygun olacağı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: metastatik mesane kanseri, prognostik PLR, genel sağkalım



## S5- GLUTAMİNOİZ VE GLİKOLİZİN İNHİBİSYONLARININ MEME KANSERİ HÜCRE MODELİNDE ANTİKANSER ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

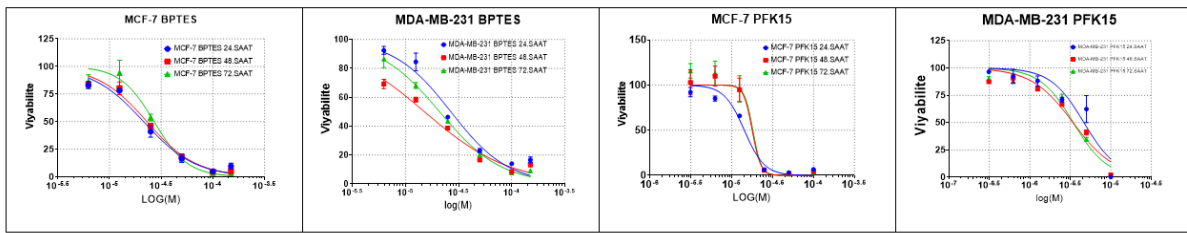
**Zeynep Özileri<sup>1</sup>, Besra Özmen Yelken<sup>2</sup>, Cumhuri Gündüz<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, <sup>2</sup>İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

**Amaç:** Kanser, kontrolsüz hücre büyümesi ve proliferasyon ile karakterize, karmaşık ve heterojen özellikler gösteren çok aşamalı bir hastalıktır. Kanser hücreleri, farklılaşmış metabolik gereksinimler gösterirler ve metabolizmalarındaki değişiklikler proliferasyona ve makro moleküllerin biyosentezine katkıda bulunmaktadır. Kanser hücrelerinin metabolizmasında anahtar rolü olan glikoliz ve glutaminolizin, glutaminoliz inhibitörü BPTES ve glikoliz inhibitörü PFK15 etken maddelerinin kombinasyonu aracılı baskılanmasıyla, meme kanseri hücre modelinde proliferasyonun inhibisyonu ve apoptozun indüklenmesi amaçlandı. Bu amaç doğrultusunda; meme kanseri hücre modelinde BPTES ve PFK15'in sitotoksitesi belirlendi, BPTES+PFK15 kombinasyonunun sitotoksitesi ve apoptoz üzerine etkileri araştırıldı. Ayrıca, glikoliz ve glutaminoliz ile ilişkilendirilen bazı genlerin ekspresyon seviyeleri mRNA düzeyinde belirlendi. BPTES ve PFK15 kombinasyonunun meme kanseri ve daha sonrasında diğer solid kanser türlerinde de mevcut tedavilere katkıda bulunması hususunda ileri araştırmaların yapılmasına olarak sağlanması hedeflendi.

**Yöntem:** BPTES, PFK15 ve BPTES+PFK15 kombinasyonunun MCF-7 ve MDA-MB-231 kanser hücre hatlarında canlılığı üzerine sitotoksik etkileri RTCA-SP cihazı ile gerçek zamanlı olarak belirlenmiştir. Elde edilen sitotoksite sonuçlarından CalcuSyn v2.0 yazılımında izobologram analizi ile K<sub>i</sub> ve doz-etki eğrileri elde edilmiştir. BPTES, PFK15 ve BPTES+PFK15 kombinasyonunun MCF-7 ve MDA-MB-231 hücre hatları üzerinde apoptotik etkileri FITC Annexin V/PI protokolüne uygun olacak şekilde BD Accuri akım sitometrisi cihazı ile analiz edilmiştir. BPTES, PFK15 ve BPTES+PFK15 kombinasyonunun MCF-7 ve MDA-MB-231 hücre hatlarına uygulanması PFKFB3, GATA3, MYC, MYCN ve GLS2 ekspresyonları RT-PCR LightCycler 480 II cihazında incelenmiştir.

**Bulgu:** BPTES'in MCF-7 hücre hattı üzerindeki IC<sub>50</sub> değeri 23 µM, MDA-MB-231 hücre hattı üzerinde ise 15 µM olarak belirlendi. PFK15'in ise MCF-7 hücre hattı üzerindeki IC<sub>50</sub> değeri 17.8 µM, MDA-MB-231 hücre hattı üzerinde ise 3.4 µM olarak belirlendi.



**Şekil 1.** BPTES ve PFK15 etken maddelerinin MCF-7 ve MDA-MB-231 hücre hattı üzerinde 24., 48. ve 72. saat doz-etki grafiği

BPTES+PFK15 kombinasyonu farklı dozlarda uygulanmış olup, MCF-7 hücre hattında hesaplanan 48. saat için en yüksek doz hariç bütün dozlar sinerjik etkiye sahip olup (K<sub>i</sub>=0.25, 0.17, 0.31 ve 0.58) ve en yüksek doz additif etkiye sahip olarak hesaplandı (K<sub>i</sub>=1). MDA-MB-231 hücre hattında hesaplanan 48. saat için en yüksek doz hariç bütün dozlar antagonist etkiye sahip olup (K<sub>i</sub>=10.7, 20.6, 12.2 ve 2.5), en yüksek doz additif etkiye sahip olarak hesaplandı (K<sub>i</sub>=1).

Apoptotik etkilerin araştırılmasında MCF-7 hücre hattı üzerinde BPTES uygulamasının 2,7 kat, PFK15 uygulamasının 2 kat, kombinasyonun IC<sub>50</sub> dozunun 3,7 kat, daha düşük kombinasyon dozunun 3,4 kat ve en düşük kombinasyon dozunun 3,2 kat apoptozu indüklediğini bulduk. MDA-MB-231 hücre hattı apoptoz analizine göre BPTES uygulamasının 1,2 kat, PFK15 uygulamasının 0,7 kat, kombinasyonun IC<sub>50</sub> dozunun 1,5 kat, daha yüksek kombinasyon dozunun 2,2 kat ve en yüksek kombinasyon dozunun 2,25 kat apoptozu indüklediğini bulduk.

BPTES ve PFK15 kombinasyonunun glutaminoliz ve glikoliz yolları üzerine etkilerini aydınlatmak amacıyla gerçekleştirilen mRNA düzeyinde ekspresyon analizinde ise incelenen genler PFKFB3, GATA3, MYC, MYCN ve GLS2'dir. Ekspresyon analizi sonucunda MCF-7 hücre hattında PFKB3 ekspresyonu PFK15 uygulamasında 9 kat artmış, GATA3 ekspresyonu PFK15 uygulamasında 25 kat artmış ve MYC ekspresyonu PFK15 uygulamasında 18 kat artmış olarak bulundu. MDA-MB-231 hücre hattında ise PFKB3 ekspresyonu PFK15 uygulamasında 3.6 kat artmış ve GLS2 ekspresyonu ise BPTES uygulamasında 2,5 kat artmış olarak bulundu.

**Sonuç:** BPTES ve PFK15 etken maddelerinin ve kombinasyonunun meme kanseri hücre hatları üzerindeki antikanser etkilerinin belirlenmesi üzerine yapılan çalışmalarda hem sitotoksikite hem de apoptoz sonuçları ele alındığında tutarlı sonuçlar elde edilmiş olup, glikoliz ve glutaminoliz mekanizmalarının eş zamanlı inhibisyonu ile proliferasyonun inhibisyonu ve apoptozu indüklenmesi gözlemlenmiştir. BPTES+PFK15 kombinasyonu Luminal A tipi meme kanseri araştırmalarında ileri aşama çalışmalar için elverişlidir.

#### Referanslar:

- Liberti, M. and Locasale, J., 2016. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells?. Trends in Biochemical Sciences, 41(3), pp.211-218.
- Lu, L., Chen, Y., & Zhu, Y. (2017). The molecular basis of targeting PFKFB3 as a therapeutic strategy against cancer. Oncotarget, 8(37), 62793-62802. doi: 10.18632/oncotarget.19513
- Lukey, M., Cluntun, A., Katt, W., Lin, M., Druso, J., & Ramachandran, S. vd. (2019). Liver-Type Glutaminase GLS2 Is a Druggable Metabolic Node in Luminal-Subtype Breast Cancer. Cell Reports, 29(1), 76-88.e7. doi: 10.1016/j.celrep.2019.08.076
- Masisi, B., El Ansari, R., Alfarsi, L., Rakha, E., Green, A. and Craze, M., 2020. The role of glutaminase in cancer. Histopathology, 76(4), pp.498-508.
- Vander Heiden, M. (2011). Targeting cancer metabolism: a therapeutic window opens. Nature Reviews Drug Discovery, 10(9), 671-684. doi: 10.1038/nrd3504

## S6- MEME KANSERİ TANILI OLGULARDA İMMUN KONTROL NOKTASI GENLERİNİ REGÜLE EDEN MİRNA'LARIN EKSPRESYON PROFİLLERİNİN BELİRLENMESİ

Mustafa Barış Zeytunlu<sup>1</sup>, Fazilet Esra Düzdağ<sup>2</sup>, Gürcan Günaydın<sup>3</sup>, Hüseyin Esin<sup>2</sup>, Burçin Tezcanlı Kaymaz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Temel Onkoloji Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, <sup>3</sup>Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı

**Özet:** Meme kanseri (MK) hücreleri oldukça heterojen bir yapıda olup tedavide genel yaklaşım tümör rezeksiyonu sonrası kemoterapi, radyoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve immunoterapidir. İmmunoterapide, immun kontrol noktası inhibitörleri (İKNi) ile tümör mikroçevresinde (TMÇ) immunosupresif ortama neden olan moleküller hedeflenerek immun mikroçevrenin kanser hücreleri üzerindeki aktivitesinin artırılması ile tümör hücrelerinin eliminasyonu amaçlanmaktadır. İmmunoterapi etkinliğini belirleyen en önemli etkenlerden biri, immun kontrol noktası (İKN) moleküllerinin, kanser immun mikroçevresine göre değişen ekspresyon profilleridir. Bu nedenle İKNi'lerinin duyarlılığını artırmak ve İKN'larında görevli genlerin ekspresyon profillerinin belirlenmesi ve moleküler patogenezinin aydınlatılarak hedefe yönelik tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi önemlidir. MikroRNA'lar (miRNA), post-transkripsiyonel seviyede gen ekspresyonunun regülatörleri olarak, hücre proliferasyonu, apoptoz, invazyon, metastaz gibi onkojenik ve birçok hücrenel süreçte görev alan kısa kodlanmayan RNAlardır. Terapötik bir hedef olmalarının dışında, diagnostik ve prognostik belirteç olarak da kullanılabilir. Ayrıca miRNA profillemesinin, hastalıkların altında yatan moleküler patogenezin aydınlatılmasında ve yeni hedef tedavi modellerinin geliştirilmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. miRNA'lar ile İKN'larında rol alan ko-inhibitör moleküllerin prognostik rolleri veya bu molekülleri hedef alan antikörlerinin terapötik etkileri arasındaki korelasyon hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu amaçla çalışmamızda, MK tanılı olgular ile sağlıklı kontrol grubu olgularında, İKN'larında görevli olan PD-1, PDL-1, CTLA-4, LAG-3 genlerinin mRNA ekspresyon seviyeleri ile, genleri regüle edebileceği in silico analizle belirlenen 21 adet miRNA'nın ekspresyon profillemesi gerçekleştirildi. Böylece, İKN'larında görev alan genlerin ekspresyonunun altında yatan moleküler mekanizmaların aydınlatılması ile yeni hedef tedavi modellerinin geliştirilmesine katkı sağlanması amaçlanmıştır. MK tanılı olgular (n=50) ile sağlıklı kontrol grubu olgularından (n=46) alınan periferik kan örneklerinden total RNA ve miRNA izolasyonu yapılmış ve reverse transkripsiyon ile cDNA sentezlenmiştir. İKN'larında ko-inhibitör moleküller olarak rol alan PD-1, PDL-1, CTLA-4, LAG-3 genlerinin mRNA düzeyindeki ekspresyonları ile bu genleri regüle edebildiği in silico olarak belirlenen 21 adet miRNA'nın ekspresyonu q-RT-PCR yöntemi ile belirlenmiştir. Hedef genlerin mRNA ve bu genleri regüle ettiği düşünülen miRNAların ekspresyon seviyeleri p<0.05'in önemi referans alınarak değerlendirilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hastaların PD-1, PD-L1, CTLA4 ve LAG3 mRNA düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte hastalarda 21 miRNA'nın analizi yapılmış ve bunlardan 11 tanesinin kontrol grubuna göre farklı düzeylerde artış veya azalış olduğu belirlenmiştir. En çok ekspresyon farkı, mir 6838-5p ve mir 195-5p seviyelerinde sırasıyla 6,42 ve 3,09 kat artış, mir 15b-5p seviyesinde ise 3,06 kat azalış olarak belirlenmiştir. Çalışma örneğimizi oluşturan periferik kan hücrelerinde hücre proliferasyonu ve invazyonunda rol oynadığı bilinen miRNAların artan ifadelerinin, bunların MK'nde diagnostik ve prognostik bir belirteç olarak kullanımına imkan sunacağı ve ileri çalışmalarla immün temelli etkin tedavilerin geliştirilmesine katkı sağlayacağı öngörülmektedir.

**Giriş:** Dünya genelinde kadınlarda en yüksek insidansa sahip olan meme kanserinin kadınlardaki ölüm oranı akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1). Meme kanseri (MK) hücreleri oldukça heterojen bir yapıya sahiptir (2, 3). MK tedavisinde genel yaklaşım tümör rezeksiyonu sonrası

kemoterapi, radyoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve immunoterapidir (4). Düşük tümör mutasyon yükü ve tümöre infiltre edici lenfositlerin azlığı nedeniyle MK hücreleri zayıf immunojenik olarak bilinmektedir. Bununla birlikte üçlü negatif meme kanseri, diğer tiplere göre daha fazla immunojenik olduğundan kanser immunoterapisine daha iyi yanıt vermektedir (5, 6). İmmunoterapi ile, immun kontrol noktası inhibitörleri (İKNi) ve tümör mikroçevresinde (TMÇ) immunosupresif ortama neden olan moleküller hedeflenerek immun mikroçevrenin kanser hücreleri üzerindeki aktivitesinin artırılması ile tümör hücrelerinin eliminasyonu amaçlanmaktadır.

İmmunoterapi etkinliğini belirleyen en önemli etkenlerden biri, immun kontrol noktası (İKN) moleküllerinin, kanser immun mikroçevresine göre değişen ekspresyon profilleridir. Bu nedenle İKNi'lerinin duyarlılığını artırmak ve İKN'larında görevli genlerin ekspresyon profillerinin belirlenmesi ve moleküler patogenezinin aydınlatılarak hedefe yönelik tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi önem taşımaktadır.

miRNA lar 20-22nt uzunluğunda olan hedef genlerin post transkripsiyonel süreçte regülasyonuna neden olan küçük kodlanmayan RNA molekülleridir. miRNA ların anormal düzeydeki ekspresyonlarının kanser dahil birçok hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Terapötik bir hedef olmalarının dışında, diagnostik ve prognostik belirteç olarak da kullanılabilir (7). Ayrıca miRNA profillemesinin, hastalıkların altında yatan moleküler patogenezin aydınlatılmasında ve yeni hedef tedavi modellerinin geliştirilmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. MikroRNA'lar ile İKN'larında rol alan ko-inhibitör moleküllerin prognostik rolleri veya bu molekülleri hedef alan antikorlarının terapötik etkileri arasındaki korelasyon hakkında çok az şey bilinmektedir.

Bu amaçla çalışmamızda, MK tanılı olgular ile sağlıklı kontrol grubu olgularında, İKN'larında görevli olan PD-1, PDL-1, CTLA-4, LAG-3 genlerinin mRNA ekspresyon seviyeleri ile, genleri regüle edebileceği in silico analizle belirlenen 21 adet miRNA'nın ekspresyon profillemesi gerçekleştirildi. Böylece, İKN'larında görev alan genlerin ekspresyonunun altında yatan moleküler mekanizmaların aydınlatılması ile yeni hedef tedavi modellerinin geliştirilmesine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

## Yöntem

### Hasta ve Kontrol Grubunun Özellikleri ve Kan Örneklerinin Alınması

Çalışmamız, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan 29.06.2021 tarihli E.209614 sayılı etik kurul onayı ile gerçekleştirildi. SBÜ Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi'nde takipleri yapılan, 18 yaş ve üstü, unilateral veya bilateral MK hikayesi olan, cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi de dahil olmak üzere herhangi bir tedavi almış veya almamış gönüllü kadın hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubunu ise, son 1 yıl içerisinde mamografi çekilmiş ve memesinde kitle bulunmayan sağlıklı gönüllü kişiler oluşturmaktadır.

Araştırmanın güç analizi, G\*Power 3.0.8 programı ile yapıldı. Her bir grupta 50 hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere (toplamda 100 kişi) ile çalışıldı.

Çalışmaya dahil olan her bireyden 5 ml periferik kan toplandı ve 10 dakika süreyle 3000x g'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası genetik materyali içeren yaklaşık 2 ml serum, ileri analizler için -80°C'de saklandı.

### Kantitatif Real-Time PCR ile Hedef Gen ve miRNA İfade Düzeylerinin Belirlenmesi

Olgu ve kontrol grubu serum örneklerinden total RNA izolasyonu için **Hybrid-R Mini (Cat # 305-101, GeneAll Biotechnology)** kiti, miRNA izolasyonu için ise **Hybrid-R miRNA mini 5 (Cat # 325-150, GeneAll Biotechnology)** kiti kullanıldı. Elde edilen RNA örneklerinin konsantrasyon ve saflık kontrolleri için, her

bir örnekten 1-1,5uL kullanılarak, 260/280nm ve 230/260nm dalga boylarında Nanodrop cihazı ile absorbanları ölçüldü. Uygun miktar ve saflıkta olan kalıp RNA'lerden ***cDNA Synthesis Kit (High Capacity) (Cat # C03-01-05, A.B.T. Laboratory Indust.)*** kiti kullanılarak cDNA sentezi gerçekleştirildi. cDNA sentezini takiben, ekspresyon analizi için seçilmiş immun kontrol noktası ko-inhibitör molekülleri hedef genlerinden PD1, PDL1, CTLA-4, LAG3'ün hedef bölgelere özgü primerleri ile bu hedef genlerin regülasyonunda rol oynadığı in silico olarak (TargetScan; Release 7.2) belirlenen 21 adet miRNA'nın primer dizileri kullanılarak mRNA ve miRNA seviyesindeki transkript miktarı uygun termal profilde, LightCycler 480 cihazı ile belirlendi. Referans miRNA olarak SNORD48 primeri (Qiagen GmbH, Hilden, Almanya), referans mRNA olarak da beta aktin kullanıldı. Sonuçlarının analizi  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  metodu kullanılarak gerçekleştirildi.

### İstatistiksel Analizler

Tüm deneyler 3 tekrarlı olacak şekilde çalışıldı. RT-qPCR ile tespit edilen hedef genlerin mRNA ve miRNA ekspresyon seviyeleri, oldu ve kontrol grupları karşılaştırılarak, SPSS 25.0 (IBM) yazılımında  $p < 0.05$ 'in önemi referans alınarak Mann-Whitney U Test ve Wilcoxon W testi ile değerlendirildi.

### Bulgular

#### Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışma, hasta grubu 50 ve kontrol grubu 50 olmak üzere çalışma toplam 100 kişiden oluşmaktadır. Hasta ve kontrol grubunun tamamı kadınlardan oluşmakta olup hasta grubunun yaş ortalaması 53,68±6,14 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 47,9±5,4 idi. Hastaların %82 si invazif duktal karsinoma, %2 si invazif lobuler karsinoma ve %16 sı ise meme ucu+aerola karsinomalı olup 23 (%46) hastada hormon reseptörü pozitifliği mevcutken 27 (%54) hastada ise hormon reseptörü ekspresyonu negatifti.

#### mRNA Gen Ekspresyon ve miRNA Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubundan elde edilen örneklerde PDCD1, CTLA4, PDCD1LG1 ve LAG3 gen ifadelerinin RT-qPCR yöntemi ile belirlendi. PDCD1 geninin kat değişimi hasta grubunda 5,4395±10,10, kontrol grubunda 12,595±21,93, CTLA4 geninin kat değişimi hasta grubunda 2,3954±3,48, kontrol grubunda 4,5652±7,34, PDCD1LG1 geninin kat değişimi hasta grubunda 6,7422±12,52, kontrol grubunda 8,0841±14,05 ve LAG3 geninin kat değişimi hasta grubunda 4,2709±8,55, kontrol grubunda 3,9493±4,57 olarak belirlenmiş olup hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı .

Hasta ve kontrol grubundan elde edilen örneklerde, PD-1, PDL-1, CTLA-4, LAG-3 genlerinin regülasyonunda rol oynadığı in silico olarak belirlenen 21 adet miRNA'nın ekspresyon analizleri gerçekleştirildi. Analizi yapılan 21 miRNA'dan 11 tanesinin hasta grubunun kontrol grubuna göre ifadeleri kıyaslandığında farklı düzeylerde artış veya azalış olduğu belirlendi. Buna göre, en çok ekspresyon farkı, mir 6838-5p ve mir 195-5p seviyelerinde sırasıyla 6,42 ve 3,09 kat artış, mir\_15b-5p seviyesinde ise 3,06 kat azalış olarak saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçlarına dayanılarak hücre proliferasyonu, invazyon ve metastaz süreçleri ile epitelyal mezenkimal geçiş gibi proseslerin düzenlenmesinde rol oynayan miRNA'lardaki anlamlı ekspresyon değişimlerinin saptanması, meme kanserinde diagnostik ve prognostik bir belirteç olarak kullanımına katkı sağlayabilir. Bunun yanında, çalışma örneğimizi oluşturan periferik kan hücrelerinde İKN moleküllerinin ekspresyonunun sağlıklı kontrollere göre farklı olmamasının nedeni bu bölgede bulunan kanser hücrelerinden oluşturulan kronik immunojenik uyarıların az olmasından dolayı inhibitör sinyallerin oluşmaması olabilir. Tümör dokusunda da ekspresyon analizlerinin yapılması gibi daha ileri

çalışmalar, immün temelli tedavilerin oluşturulmasına katkıda bulunacak yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

### Kaynaklar

1. World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2020: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020. <https://gco.iarc.fr/> ; 2020 [cited 2023 March 9].
2. Waks, A. G., & Winer, E. P. (2019). Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*, 321(3), 288–300. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>
3. Kohler, B. A., Sherman, R. L., Howlader, N., Jemal, A., Ryerson, A. B., Henry, K. A., Boscoe, F. P., Cronin, K. A., Lake, A., Noone, A. M., Henley, S. J., Ehemann, C. R., Anderson, R. N., & Penberthy, L. (2015). Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *Journal of the National Cancer Institute*, 107(6), djv048. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv048>
4. Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi (2020). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı
5. Zhang, J., Pan, S., Jian, C., Hao, L., Dong, J., Sun, Q., Jin, H., & Han, X. (2022). Immunostimulatory Properties of Chemotherapy in Breast Cancer: From Immunogenic Modulation Mechanisms to Clinical Practice. *Frontiers in immunology*, 12, 819405. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.819405>
6. Schmid, P., Adams, S., Rugo, H. S., Schneeweiss, A., Barrios, C. H., Iwata, H., Diéras, V., Hegg, R., Im, S. A., Shaw Wright, G., Henschel, V., Molinero, L., Chui, S. Y., Funke, R., Husain, A., Winer, E. P., Loi, S., Emens, L. A., & IMpassion130 Trial Investigators (2018). Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *The New England journal of medicine*, 379(22), 2108–2121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615>
7. Bartel D. P. (2004). MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 116(2), 281–297. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(04\)00045-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(04)00045-5)

## S7- SELİNEXOR VE DOCETAXEL'İN TEKLİ VE KOMBİNASYONUNUN MEME KANSERİ HÜCRE HATLARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

**İrem Karacan<sup>1</sup>, İbrahim Halil Çitçi<sup>1</sup>, Duygu Döndü Aygüneş Jafari<sup>1</sup>, Buket Kosova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye

Selinexor karsinogenezde önemli olan proteinlerin taşınımını gerçekleştiren XPO1 export reseptörüne, Docetaxel ise mikrotübüllerin ana bileşenlerinden beta-tübüline bağlanarak inhibe ederler ve bu sayede kanser hücrelerini seçici olarak apoptotik yolla öldürürler. Günümüzde, Docetaxel meme kanseri tedavisinde kullanılan temel kemoterapötik ajandır. Bunun sıra, 2019 yılında FDA onayı almış olan Selinexor ise bu kanserin tedavisinde yeni kullanılmaya başlanmıştır. Fakat bu iki ajanın kombine olarak meme kanserinde kullanıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Günümüzde kullanılan kemoterapötik ilaçların birçoğu onkogenleri hedefleyerek etkisini göstermektedir. Bu iki kemoterapötik ajanlar farklı kanser türlerinde ve çalışmamızda kullandığımız hücre hatlarında tekli kullanılmış olmasına rağmen, iki ajanın kombinasyonunun uygulandığı bir çalışma bulunmamaktadır.

**Amaç:** Çalışmamızda, iki farklı özellikteki meme kanseri hücre hattı olan MDA-MB-231 ve MCF-7 kullanılarak selinexor ve docetaxel'in tek başına ve ilk kez uygulanacak kombine kullanımlarının hücre canlılığı ve migrasyon üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışma Grupları: Çalışmada, MDA-MB-231 (TNBC) ve MCF-7 (LA) meme kanseri hücre hatları kullanılacaktır. Her bir hücre hattı için 4'er grubun oluşturulması planlanmıştır. Bunlar,

1. Grup: Kontrol Grubu; etken madde uygulanmamış MDA-MB-231 ve MCF-7 hücreleri;
2. Grup: Selinexor uygulanmış MDA-MB-231 ve MCF-7 hücreleri;
3. Grup: Docetaxel uygulanmış MDA-MB-231 ve MCF-7 hücreleri;
4. Grup: Selinexor ve Docetaxel'in IC50 değerlerinin MDA-MB-231 ve MCF-7 hücrelerinde uygulanması.

### 1. Hücre Kültürü:

MDA-MB-231 ve MCF-7 hücreleri Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) besiyerinde %10 FBS (Fetal Bovine Serum), %1 Penisilin Streptomisin ve 2 mM %1 L-Glutamin ilavesi sonrasında 37°C'de %5 CO<sub>2</sub>'lik etüvde inkübe edilmiştir. Hücre canlılığı düzenli aralıklarda Tripan Mavisi boyası ve Neubauer lamı yardımıyla ışık mikroskobu altında kontrol edilmiştir.

### 2. Hücre Proliferasyonu:

Hücre proliferasyonu deneyi RTCA-SP 'i kullanılarak yapılmıştır. İleri moleküler analizlerde kullanılmak üzere kuyucuk başına optimum hücre sayısını belirlemek için; MDA-MB-231 hücre hattı için 2x10<sup>5</sup> hücre sayısından, MCF-7 hücre hattı için 1x10<sup>5</sup> hücre sayısından başlanarak seri dilüsyon şeklinde e-plakalara ekilmiştir. Hücreler e-plate ekildikten sonra gerçek zamanlı olarak 15 dakikada bir ölçülerek 72 saat boyunca izlenmiştir. Bunun sonunca ileri moleküler analizler için kuyucuk başına ne kadar hücre ekileceği cihaza ait yazılım ile tespit edilmiştir.

### 3. Sitotoksiste:

Etken maddelerin hücre canlılığı üzerine etkilerini tespit etmek amacıyla sitotoksiste analizi gerçekleştirilecektir. Bunun için, ajanların ve kombinasyonlarının IC<sub>50</sub> değerleri, yani hücrelerin %50

canlılık gösterdikleri inhibisyon konsantrasyonu (IC) belirlenmiştir. Deneylerde % hücre canlılığı, % sitotoksosite ve kombinasyon indeks (CI) değerleri hesaplanarak, sonunda ajanların birlikte kullanımının sinerjistik/antagonistik etkisi belirlenmiştir.

#### 4. Yara İyileşme Deneyi:

MCF-7 ve MDA-MB-231 hücre hatları üzerinde Selinexor ve Docetaxel'in migrasyon etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla yara iyileşme deneyi yapılmıştır. İnsertler well'e yerleştirilir ve 70uL de gerekli miktarda hücreler inserte ekilir üzerine 3 ml serumlu ortam eklenir. 24 saat inkübe edilir. Sonunda serumlu ortam çekilir insertler çıkarılır. Daha sonra kontrol için sadece serumlu ortam, diğer wellere ise ilaçlı ortam eklenir ve 0., 3., 6., 12. ve 24 saatte görüntüleme yapılmıştır.

**Bulgular:** Selinexor ve Docetaxel'in MCF-7 ve MDA-MB-231 hücre hatları için sitotoksik etkilerinin belirlenebilmesi için iki hücre hattına farklı konsantrasyonlarda ilaçların tekli uygulamaları yapıldı. Bu uygulama sonucu elde edilen IC<sub>50</sub> değerleri ile 24., 48. ve 72. saat olarak değerlendirildi. Farklı dozlarda uygulamalardan sonra MCF-7 Selinexor için 8.28 µM; Docetaxel için 6.41 nM MDA-MB-231 Selinexor için 40.54 nM Docetaxel için 115.72 nM olarak belirlendi. Yara açma deney görüntüleri, Tscratch programı ile yüzdesel olarak hesaplandı. Elde edilen sonuçların analizleri Graphpad Prism uygulanması kullanılarak yapılmıştır.

**Sonuç:** Araştırmamızda Selinexor ve Docetaxel etken maddelerinin MDA-MB-231 ve MCF-7 meme kanseri hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri incelenmiştir. Deneyler 24., 48., ve 72. saat olmak üzere 3 farklı zaman diliminde kurulmuştur ve en düşük IC<sub>50</sub> dozu 48. saatte bulunmuştur. Elde edilen veriler ile Calcsyn programı kullanılarak CI değerleri belirlenmiştir. 48. Saatte IC<sub>50</sub> dozları belirlenmiştir ve bundan sonraki deneylerde bulunan IC<sub>50</sub> dozları kullanılmıştır. Selinexor, Docetaxel ve kombine ilaç uygulamaları her iki hücre hattında da kontrolün 0. saati ile kıyaslandığında özellikle 24. saatte hücre migrasyonunun baskılandığı bulunmuştur.

Elde edilen sonuçların doğrulanması için ilerleyen çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun için ise apoptoz ve belirlenen genlerde ekspresyon çalışmaları gerçekleştirilecektir.

#### Referanslar:

1. Xu S. Selinexor Improves the Anti-Cancer Effect of Tucidinostat on TP53 Wild-type Breast Cancer. 2021
2. Iwao-Koizumi K, Matoba R, Ueno N, Kim SJ, Ando A, Miyoshi Y, et al. Prediction of docetaxel response in human breast cancer by gene expression profiling. J Clin Oncol. 2005;23(3):422–31.
3. De S, Cipriano R, Jackson MW, Stark GR. Overexpression of kinesins mediates docetaxel resistance in breast cancer cells. Cancer Res. 2009;69(20):8035–42.
4. Arango NP, Yuca E, Zhao M, Evans KW, Scott S, Kim C, et al. Selinexor (KPT-330) demonstrates anti-tumor efficacy in preclinical models of triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res 2017 191.

## S8- İNVAZİV MEME KANSERLİ HASTALARDA PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN SAĞKALIMA ETKİSİ

**Mustafa Özgür Arıcı<sup>1</sup>, Murat Koçer<sup>1</sup>, Banu Öztürk<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>SBÜ, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Antalya

**Amaç:** Meme kanseri, kadınlarda en sık rastlanan ve en sık ölüm sebebi olan kanserdir (1). Tümörün doğal seyrini belirlemek, progresyonsuz sağkalım (PS) ve genel sağkalım (GS) süresini öngörmek ve uygulanacak tedavilere yol göstermek amacıyla prognostik ve prediktif faktörler kullanılmaktadır (2). Çalışmamızın amacı invaziv meme kanserli hastalardaki prognostik faktörlerin sağkalıma etkisini saptamaktır.

**Yöntem:** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıbbi Onkoloji ünitesine Ekim 2002-Ekim 2013 arasında başvuran meme kanseri tanısı almış 1014 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. De novo metastatik hastalar, in situ kanser tanısı almış ve dosya ve takip bilgilerine ulaşılamayan hastalar dışlanarak invaziv meme kanserli 717 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik bilgileri, tümörün histopatolojik özellikleri, varsa ilk progresyon tarihi, hasta yaşıyor ise son kontrol zamanı ve eksitus ise eksitus zamanı kaydedildi. PS ve GS'yi etkileyen faktörler SPSS 15,0 programı kullanılarak tek ve çok değişkenli sağkalım analizleri ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastalara ait temel demografik ve klinikopatolojik veriler Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların 714'ü kadın, 3'ü erkekti. Ortalama yaş 53,1 (24-85) idi. Tüm hastaların ortalama takip süresi 53,5 ay (0,8-295) idi. Takipte 125 hastada (%17,4) progresyon gelişirken progresyona kadar geçen ortalama süre 44,3 ay (5,6-167,2), ortalama PS süresi 49,2 ay (0,8-295) idi. Beş ve on yıllık PS oranları sırasıyla %78 ve %61 olarak belirlendi. Hastalardan 107 tanesinin (%14,9) meme kanserine bağlı öldüğü saptandı. Ortalama GS süresi 67,1 ay (2,1-380,6); 5 ve 10 yıllık GS oranları sırasıyla %86 ve %70 olarak belirlendi. Tek değişkenli analizlerde; PS'ye, aksiller lenf nodu (ALN) tutulumu, tümör çapı, evre, histolojik grad, ER, Cerb-B2 ve lenfovasküler invazyonun (LVI); GS'ye ise ALN tutulumu, tümör çapı, evre, histolojik grad, histolojik alt tip, ER, Cerb-B2, LVI ve perinöral invazyonun istatistiksel olarak anlamlı etki ettiği saptandı (p <0.05). Çok değişkenli analizlerde; PS'ye, ALN tutulumu, tümör çapı ve histolojik gradın; GS'ye ise ALN tutulumu, tümör çapı, histolojik grad ve Cerb-B2'nin istatistiksel olarak anlamlı etki ettiği belirlendi (p <0.05) (Tablo 2).

**Sonuç:** Meme kanseri hastadan hastaya seyri değişebilen heterojen bir hastalık olduğu için tanı sonrası prognostik faktörler belirlenerek hastalar tedavi öncesi bireysel olarak ele alınmalıdır. Eskiden beri bilinen güçlü bağımsız prognostik faktörlerden ALN tutulumu, tümör çapı ve histolojik gradın prognostik önemi bizim çalışmamızda da ortaya konmuştur. Ayrıca Cerb-B2'nin de prognoza etkisi vurgulanmıştır. Ülkemizdeki meme kanseri demografik verilerine katkıda bulunmak ve prognostik faktörlerin önemini vurgulamak için benzer çalışmaların yaygınlaşması gerekmektedir.

### Referanslar:

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(3):209-49.
2. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. Oncologist. 2004;9(6):606-16.

Tablo 1: Demografik ve klinikopatolojik özellikler

Özellikler (n=717)	No. (%)	Özellikler (n=717)	No. (%)
Yaş grupları		Hormon profili*	
<35	42 (5.9)	ER/PR pozitif ve HER2 negatif	394 (54.9)
35-50	289 (40.3)	ER/PR pozitif ve HER2 pozitif	88 (12.2)
>50	386 (53.8)	ER ve PR negatif ve HER2 pozitif	37 (5.1)
Menapoz durumu		Triple negatif	53 (7.3)
Premenapozal	282 (39.5)	Grade	
Postmenapozal	394 (55.2)	I	129 (18)
Perimenapozal	24 (3.3)	II	303 (42.3)
Belirlenmemiş	14 (2)	III	195 (27.2)
Histoloji		Belirlenmemiş	90 (12.6)
İnvaziv duktal karsinom	538 (75)	Tanıda evre†	
İnvaziv lobuler karsinom	69 (9.6)	I	111 (15.5)
Mixt (İDK+İLK)	54 (7.5)	II	358 (49.9)
Diğer	56 (7.8)	III	234 (32.6)

\*Kalan 145 hastanın hormon reseptör durumu patoloji raporlarından değerlendirilemedi

†Kayıtlarda 14 hastanın tümör boyutu/lenf nodu durumu yoktu ancak nonmetastatik oldukları biliniyordu

Tablo 2: Çok değişkenli analizlerde sağkalımı istatistiksel anlamlı şekilde etkileyen faktörler

	Progresyonsuz Sağkalım			Genel Sağkalım		
	HR	CI (95%)	P	HR	CI (95%)	P
ALN tutulumu (ref. N0)	1			1		
N1	1.01	(0.60-1.72)	0.09	1.14	(0.66-1.98)	0.62
N2	1.65	(0.93-2.91)	0.08	1.67	(1.02-2.97)	0.01
N3	3.41	(2.02-5.75)	<0.0001	2.95	(1.69-5.13)	<0.0001
T evresi (ref. T1)	1			1		
T2	1.95	(1.09-3.51)	0.02	1.5	(0.86-2.78)	0.14
T3	2.51	(1.28-4.93)	0.007	1.74	(1.01-3.53)	0.04
T4	6.4	(3.19-12)	<0.0001	4.21	(2.05-8.67)	0.002
Grade (ref. I)	1			1		
II	2.95	(1.32-6.59)	0.008	2.59	(1.08-6.18)	0.03
III	3.86	(1.70-8.72)	0.01	3.84	(1.60-9.22)	0.01
HER2 (ref. Pozitif)	-	-	-	0.64	(0.49-0.83)	0.004

HR=Hazard ratio; CI=Confidence interval; ref=referans; ALN=Aksiller lenf nodu

## S9- ANASTAZIN İNDÜKLENDİĞİ BEYİN KANSERİ KÖK HÜCRELERİNDE RİBOZOMAL PESUDOGEN EKSPRESYONU

**Bakiye Göker Bağca<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

**Amaç:** Beyin kanserleri merkezi sinir sistemi tümörlerinin en yaygın sınıfını oluşturmaktadır. Farklı alt tiplerinin sağ kalım süreleri değişmekle birlikte tüm kanserler arasında ölüm oranı en yüksek olan kanserlerdir. Kanser kök hücrelerinin varlığı zamanla tedaviye karşı dirence ve nükse neden olmaktadır. Bu süreçte rol oynayan mekanizmalardan birinin de anastaz mekanizması olduğu önerilmektedir. Anastaz, programlı ölümü indükleyen etmenin uzaklaştırılmasının ardından hücrelerin apoptotik karakterden uzaklaşmasını tanımlamaktadır. Bu sürecin farklı kanser ve kanser kök hücrelerinde onkojenik fenotipi destekleyen genlerin ekspresyon düzeyleri ile ilişkili olduğu önceki çalışmalarımızda gösterilmiştir. Pseudogenler daha önce fonksiyonel olmayan genomik bölgeler olarak tanımlanmış olmakla birlikte güncel çalışmalar bu bölgelerin gen ifadesini farklı aşamalarda kontrol eden düzenleyiciler olarak görev yaptığını göstermektedir. Çalışmamızda da farklı beyin kanser dokularında ekspresyon artışı olduğu biyoinformatik olarak belirlenmiş olan RPL3P4, RPS5P8, RPL6P29, RPL12P16 ve RPS26P25 pseudogenlerinin ekspresyon seviyeleri anastatik beyin kanseri kök hücrelerinde araştırılmıştır.

**Yöntem:** Ticari olarak temin edilen beyin kanseri kök hücresi (Brain cancer stem cell, Celprogen) ve sağlıklı beyin kök hücreleri (Brain stem cell, Celprogen) çalışmanın in vitro modelleri olarak kullanıldı. Hücreler %2 FBS ile desteklenmiş EMEM besiyeri kullanılarak, deneyler için yeterli sayıya ulaşana kadar çoğaltıldı. Hücrelerde apoptozun indüklenmesi için %4'lük etanol içeren besiyeri 38 dk boyunca uygulandı. İnkübasyonun ardından etanol içeren besiyeri uzaklaştırılarak taze besiyeri eklendi ve 6 saatlik inkübasyonun ardından elde edilen hücreler anastaz grubu olarak değerlendirildi. Herhangi bir uygulama yapılmayan hücreler kontrol grubu olarak kullanıldı. Hücre canlılık değerleri Annexin V yöntemi ile değerlendirilerek apoptoz ve anastazın indüklendiği valide edildi. Hücrelerden RNA izolasyonu Hybrid-R (GeneAll), cDNA sentezi cDNA Synthesis Kit High Capacity (ABT) kiti kullanılarak gerçekleştirildi. Gen ekspresyon değişimleri 2X qPCR SYBR-Green MasterMix (ABT) ve RPL3P4, RPS5P8, RPL6P29, RPL12P16 ve RPS26P25 pseudogenleri için tasarlanan primerler (Microsynth) kullanılarak gerçekleştirildi. Referans gen olarak U6 kullanıldı. Gen ekspresyon değişimleri 2- $\Delta\Delta C_t$  yöntemi ile hesaplandı.

**Bulgu:** Anastatik beyin kanseri kök hücrelerinde RPL3P4 geninde kontrole göre 160.90 kat anlamlı artış meydana gelmiştir ( $p = 0,000005$ ). Bu genin ekspresyon düzeyi anastatik beyin kök hücrelerinde ise 326.67 kat anlamlı azalış göstermiştir ( $p = 0,001053$ ).

**Sonuç:** Anastaz sürecinin sağlıklı hücrelerde onkojenik transformasyonu destekleyici etkisinin yanında kanser ve kanser kök hücrelerinde de malign fenotipi arttırma etkisi olduğu güncel çalışmalarla gösterilmiştir. Buradan yola çıkılarak çalışmamızda hem sağlıklı beyin kök hem de beyin kanseri kök hücrelerinde bazı pseudogenlerin ekspresyonlarının anastaz sürecindeki değişimleri değerlendirilmiştir. Anastatik beyin kanseri kök hücrelerinde en yüksek ifade değişimi "ribosomal protein L3 pseudogene 4"ü kodlayan RPL3P4 geninde belirlenmiş, ayrıca bu genin ifadesinin anastatik beyin kök hücrelerinde anlamlı şekilde azaldığı da gösterilmiştir. Ribozomal pseudogenler genomda yaygın olarak bulunmakla birlikte işlevleri net olarak tanımlanmamıştır. Benzer şekilde RPL3P4 geninin de fonksiyonu henüz bilinmemektedir. Çalışmamızda anastatik kanser kök hücrelerinde RPL3P4 geninin ekspresyon seviyesindeki değişim özellikle bu hücrelerin oluşturduğu ilaç direncinde rol oynama potansiyeli bakımından önemlidir. Bu genin ekspresyon değişiminin oluşturacağı etkinin ileri fonksiyonel çalışmalarla tanımlanması hem beyin kanserindeki hedef oluşturma potansiyeli bakımından hem de moleküler mekanizmanın tanımlanabilmesi bakımından kritik önem taşımaktadır.

## S10- KANSER TANISININ DİYABET TEDAVİSİ VE İLAÇ UYUMU ÜZERİNE ETKİLERİ

**Mustafa Çavdar<sup>1</sup>, İsmail Kırılı<sup>2</sup>, Ali Alkan<sup>3</sup>, Sait Kitaplı<sup>3</sup>, Özgür Tanrıverdi<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>2</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>3</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

**Amaç:** Diyabetes Mellitus özellikle geç dönem komplikasyonları ile önemli bir hastalıktır. Giderek artan bilgi birikimi ve yeni tedavi modaliteleri ile kanser hastalarının yaşam süreleri giderek artmaktadır. Günlük onkoloji pratiğinde de gerek ilaç yan etkileri gerekse hastalık sürecine olan olası etkiler nedeniyle hastalar oral antidiyabetiklerini aksatmaktadır. Çalışmada amaç; kanser tanısının diyabet tedavisi ve ilaç uyumu üzerine etkilerini değerlendirmektir

**Yöntem:** Tıbbi onkoloji ve İç hastalıkları poliklinikte değerlendirilen ve diyabet tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Demografik özellikler, komorbid hastalıkları, ilaç kullanırken yaşadığı çekinceler, ilaç konusunda yetersiz bilgiye sahip olduğu konular kaydedildi. İlaç uyumu ise Modifiye Morisky ilaç uyum ölçeği kullanılarak değerlendirildi. Kanser hastalarında ilaç uyumu/ motivasyonunu ve bilgi düzeyini etkileyen parametreler kanser tanısı olmayan hasta verisi ile test edildi.

**Bulgu:** Çalışmada 48 tanesi kanser tanısı olan (%24.5), toplam 196 hasta değerlendirildi. Hastaların 145'i (%74'ü) diyabet hakkında yeterli bilgiye sahip olduğunu düşünürken, kanser hastaları ve normal grup arasında fark yoktu (%72.9 vs %74.2, p=0.49) Diyabet tedavisi amacıyla kullanılan ilaçlar ve yan etkileri ile ilgili hastaların 102'si(%52.0) yeterli bilgiye sahip olduğunu bildirirken; bu oran kanser hastalarında daha fazladır (%68.8 vs %46.6, p=0.006). Kanser hastaları tedavi sürecinde; ilaç yan etkilerinden daha az endişe duymakta (%51.2 vs %69.6, p=0.02) ve diyabet ilaç yan etkileri konusunda yetersiz bilgiden daha az endişelenmektedir. (%18.8 vs %41.9, p=0.002). Kanser hastalarında ilaç yan etkileri konusunda yetersiz bilgi sahip olanlar (%35.4 vs 56.1, p=0.01) ve yan etki yönetimi bilgisi yetersiz olanlar daha azdı (%33.3 vs %49.4, p=0.038). Ancak kanser hastalarında gıdalarla olan etkileşim konusunda yetersiz bilgiye sahip olanlar daha fazla bulundu (%54.2 vs %33.1, p=0.08). Hastaların ilaç kullanım motivasyonları ve bilgi düzeyleri ölçek kullanılarak test edildi. Kanser hastaları ile olmayanlar arasında ilaç kullanım motivasyonu yüksek olanların oranı benzer bulundu (%45.8 vs %42.6, p=0.40). Sosyodemografik özellikler, diyabet medikal özelliklerinin motivasyon ilişkisinin analizinde istatistiksel anlamlı bir parametre bulunmadı.

**Sonuç:** olduğu ve gerek yan etkiler gerekse yan etki yönetimi konusunda daha yetkin oldukları bulundu. Onkoloji pratiğinde gerek primer hastalık gerekse komorbidite tedavisinde kullanılan ilaçların uyumunu daha da arttırmaya yönelik statejiler geliştirilmelidir

## S11- KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCIĞER KANSERİ HÜCRE SERİLERİNDE CİSPLATİN YANITINDA STING FONKSİYONUNUN İNCELENMESİ

**Sevim Aydemir<sup>1</sup>, Zafer Yıldırım<sup>2</sup>, Vildan Bozok Çetintaş<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilimdalı, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilimdalı, <sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilimdalı

**Özet:** Akciğer kanseri, kansere bağlı ölümler arasında ikinci sırada yer almaktadır. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK); vakaların ~%83'ünü oluşturmakta ve evresine göre cerrahi rezeksiyon, kemoradyoterapi uygulanarak tedavi edilmektedir. Platin bazlı bir ilaç olan Cisplatin, KHDAK tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Cisplatin uygulanan hastalarda, doğal bağışıklık yanıtında görevli olan cGAS-STING sinyal yolağının aktive olduğu görülmüştür. cGAS-STING yolağı enfeksiyon, hücresel stres ve doku hasarı gibi durumlarda inflamasyonun önemli bir düzenleyicisi olarak çalışmaktadır. Aynı zamanda, cGAS-STING yolağının malign transformasyon ve tümör progresyonunun kontrolü için de önemli olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan araştırmalar STING proteini ile otofaji arasında da bir etkileşim olduğuna işaret etmektedir. KHDAK'de cisplatin direnci gelişmesi sürecinde otofajinin arttığı bilinmektedir. Ancak kemoterapi yanıtının oluşmasında STING-otofaji etkileşiminin nasıl olduğu belirsizdir. Çalışmamızda; STING ifadesi olan (Calu1) ve olmayan (H2030) KHDAK hücre serilerinin cisplatin yanıtında STING-otofaji arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu doğrultuda yapılan deneyler, KHDAK hücre serilerinde otofajinin STING ifadesi ile bağlantısını ve cisplatin yanıtının oluşmasındaki etkisini ortaya koymuştur. STING aracılı otofaji mekanizması, cGAS-STING yolağının immunojenik etkileri ile tedavide yeni yollara ışık tutabilecek potansiyele sahip olabileceğini göstermekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** KHDAK, cGAS-STING, Cisplatin, Otofaji

**Giriş:** Akciğer kanseri; Küçük Hücreli Karsinoma (KHAK) ve Küçük Hücreli Dışı Karsinoma (KHDAK) olarak iki temel histolojik tipe ayrılmaktadır (Rodriguez-Canales, Parra-Cuentas, & Wistuba, 2016). KHDAK tedavisinde, tek başına ya da immünoterapi ile kombinasyon halinde cisplatin veya karboplatin kullanılmaktadır (Group, 1995). Cisplatin; etki mekanizması, DNA hasarının oluşturulması yoluyla DNA replikasyonu ve transkripsiyonunun inhibe edilmesine dayanmaktadır (Brown, Kumar, & Tchounwou, 2019). Siklik GMP-AMP sentaz (cGAS), sitoplazmik çift iplikçik DNA (dsDNA)'yı tanımada anahtar role sahiptir (Ablasser et al., 2013). cGAS'ta gerçekleşen birtakım konformasyonel değişiklikler sonrası, ATP ve GTP'yi ikinci haberci olan siklik GMP-AMP (cGAMP)'e dönüştürür. cGAMP, endoplazmik retikulum (ER) üzerinde bulunan interferon genlerinin uyarıcısını (STING) aktive eder (Du, Xu, & Cui, 2021). STING, nükleer faktör  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) ile IRF3 çekirdekte lokalize olup tip-1 interferonların salınımını gerçekleştirir (Abe & Barber, 2014; Rycenga & Long, 2018). Cisplatin kaynaklı DNA hasarı, dsDNA ve mikronükleuslar oluşumuna neden olarak cGAS aktivasyonu ile STING sinyal yolağını etkinleştirebilir (Fu et al., 2022). Son zamanlarda KHDAK bireylerde yapılan bir çalışmada, STING yolağı bileşenleri ile DNA hasarı ilişkili proteinler arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir (Della Corte et al., 2020). Otofaji; organeller, protein agregatları ve hücre içi patojenler gibi hücre içi kargoların çevresinde çift zarlı veziküllerin oluşturduğu otofagozomun, lizozom ile füzyonunu takiben degradasyonu ile sonuçlanan, yüksek oranda korunmuş ve hücre homeostazisinden sorumlu katabolik bir süreçtir. Mikrotübül ilişkili protein 1A/1B hafif zincir 3 (LC3), otofaji moleküler belirteçidir. LC3-I sitozolik bileşendir ve LC3-II'ye lipidasyonu otofaji varlığını gösterir (Tanida, Ueno, & Kominami, 2008). Kanser tedavisinde otofaji varlığı çift yönlü etki göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, ilaç direnci gelişimine destek verdiği gibi tümör boyutu küçülmesini de sağladığı görülmüştür (Kimmelman & White, 2017; Rebecca & Amaravadi, 2016). Son

yıllarda yapılan araştırmalar STING proteini ile otofaji arasında da bir etkileşim olduğuna işaret etmektedir. Yapılan bir çalışmada; STING ERGIC bölgesinde, otofagozom biyogenezi için gerekli olan LC3 proteini lipidasyonuna bir zar görevi gördüğü (Gui et al., 2019). Doğal bağışıklık yanıtında STING aktivasyonu ile indüklenen otofaji, immün yanıtın düzenlenmesi için negatif geri bildirim oluşturur ve bu şekilde aşırı inflamatuvar yanıtın engellenmesi de sağlanır (Liu et al., 2019).KHDAK'de cisplatin direnci gelişmesi sürecinde otofajinin arttığı gözlenmiştir (Bozok Cetintas et al., 2016). Ancak kemoterapi yanıtının oluşmasında STING-otofaji etkileşiminin nasıl olduğu belirsizdir. Cisplatin tedavisinin KHDAK hücre serilerinde STING ifadesinin ve otofajinin artmasına neden olduğu bilinmemektedir. Aynı zamanda yapılan çalışmalarda KHDAK hücrelerinde ve STING yolağı ile otofaji mekanizması ilişkilendirilmiştir. Ancak cisplatin etkisinde otofajinin STING'in düzenlenmesindeki rolü henüz bilinmemektedir. Amacımız, cisplatin uygulaması ile STING-otofaji düzenlenmesi arasındaki ilişkiyi netleştirebilmek ve otofaji inhibitörlerinin ve STING agonistlerinin kombine kullanılabilirliğini ortaya koymaktır.

**Yöntem:** Calu-1 ve H2030 hücre serileri; %10 Fetal Bovine Serum %1 Penisilin-Streptomisin %1 L-Glutamin ile desteklenen DMEM ortamında çoğaltıldı. Ardından, cisplatinin bu hücre serilerindeki IC<sub>25</sub>-IC<sub>50</sub>-IC<sub>75</sub> dozları belirlendi. IC<sub>25</sub>-IC<sub>50</sub>-IC<sub>75</sub> dozları iki hücre hattına da uygulandıktan 24 ve 48 saat sonra RNA ve protein izolasyonu yapıldı. Otofaji belirteçleri ve cGAS-STING yolağının aktivasyonunun araştırılması için western blot ve qRT-PCR yöntemleri kullanıldı. Otofajinin inhibisyonu için hücrelere Chloroquine uygulandı. Ayrıca Monodansylcadaverine (MDC) boyası ile hücrelerin otofagozom düzeylerinde meydana gelen değişiklikler incelendi. İstatistiksel analizler için GraphPad Prism 8 uygulaması kullanıldı.

**Bulgular:** Calu-1 hücre serisinde cisplatinin IC<sub>25</sub>-IC<sub>50</sub>-IC<sub>75</sub> dozları sırasıyla 4,5 µM; 9,0 µM; 13,5 µM olarak belirlendi. H2030 hücre serisinde ise 6,8 µM; 13,5 ve 20,2 olarak bulundu. Calu-1 hücre serisine uygulanan cisplatin dozundaki artışa bağlı olarak STING ifadesinde de artış olduğu gözlemlendi. STING ifadesindeki en yüksek artış, cisplatinin IC<sub>75</sub> dozu uygulanan Calu-1 hücrelerinde 6,29 kat olarak belirlendi. Aynı zamanda cisplatin dozuna bağlı olarak otofajinin bir belirteci olan LC3B-II oranında da artış gözlemlendi. LC3B-II miktarındaki en yüksek artış, cisplatinin IC<sub>75</sub> dozu uygulanan hücrelerde 60 kat olarak ölçüldü. H2030 hücre serisinde ise cisplatinin IC<sub>25</sub>-IC<sub>50</sub>-IC<sub>75</sub> dozları uygulandıktan sonra hiçbir grupta STING ve LC3B-II protein ifadelerinde değişiklik gözlemlenmedi. Otofagozomların miktarındaki artış, MDC boyaması yapıldıktan sonra floresan mikroskopik görüntüleme yapılarak doğrulandı. Cisplatinin IC<sub>75</sub> dozu uygulanan hücrelerde otofagozom sayısının 5,49 kat arttığı belirlendi. Calu-1 hücrelerinde, chloroquine (CQ) kullanılarak otofaji inhibe edildikten sonra cisplatinin IC<sub>25</sub>-IC<sub>50</sub>-IC<sub>75</sub> dozları kombine olarak uygulandı. Kontrol-IC<sub>25</sub>-IC<sub>50</sub>-IC<sub>75</sub> ve kontrol-IC<sub>25+cq</sub>-IC<sub>50+cq</sub>-IC<sub>75+cq</sub> grupları karşılaştırıldığında STING ifadesinin sırasıyla; 2,65; 5,36; 9,29 ve 21,87 kat azaldığı gözlemlendi.

**Sonuç:** Bulgularımız KHDAK hücre serilerinde otofajinin STING ifadesi ile bağlantısını ve cisplatin yanıtının oluşmasındaki etkisini ortaya koymuştur. STING aracılı otofaji mekanizması, cGAS-STING yolağının immunojenik etkileri ile tedavide yeni yollara ışık tutabilecek potansiyele sahiptir. Çalışmamızda; STING ifadesi olan (Calu1) ve olmayan (H2030) KHDAK hücre serilerinin cisplatin yanıtında STING-otofaji arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu doğrultuda yapılan deneyler, KHDAK hücre serilerinde otofajinin STING ifadesi ile bağlantısını ve cisplatin yanıtının oluşmasındaki etkisini ortaya koymuştur. STING aracılı otofaji mekanizması, cGAS-STING yolağının immunojenik etkileri ile tedavide yeni yollara ışık tutabilecek potansiyele sahip olabileceğini göstermektedir.

**Kaynaklar**

- Abe, T., & Barber, G. N. (2014). Cytosolic-DNA-mediated, STING-dependent proinflammatory gene induction necessitates canonical NF- $\kappa$ B activation through TBK1. *Journal of virology*, 88(10), 5328-5341.
- Ablasser, A., Schmid-Burgk, J. L., Hemmerling, I., Horvath, G. L., Schmidt, T., Latz, E., & Hornung, V. (2013). Cell intrinsic immunity spreads to bystander cells via the intercellular transfer of cGAMP. *Nature*, 503(7477), 530-534.
- Bozok Cetintas, V., Tetik Vardarli, A., Duzgun, Z., Tezcanli Kaymaz, B., Acikgoz, E., Aktug, H., . . . Eroglu, Z. (2016). miR-15a enhances the anticancer effects of cisplatin in the resistant non-small cell lung cancer cells. *Tumour Biol*, 37(2), 1739-1751. doi:10.1007/s13277-015-3950-9
- Brown, A., Kumar, S., & Tchounwou, P. B. (2019). Cisplatin-based chemotherapy of human cancers. *Journal of cancer science & therapy*, 11(4).
- Della Corte, C. M., Sen, T., Gay, C. M., Ramkumar, K., Diao, L., Cardnell, R. J., . . . Byers, L. A. (2020). STING Pathway Expression Identifies NSCLC With an Immune-Responsive Phenotype. *J Thorac Oncol*, 15(5), 777-791. doi:10.1016/j.jtho.2020.01.009
- Du, H., Xu, T., & Cui, M. (2021). cGAS-STING signaling in cancer immunity and immunotherapy. *Biomed Pharmacother*, 133, 110972. doi:10.1016/j.biopha.2020.110972
- Fu, G., Wu, Y., Zhao, G., Chen, X., Xu, Z., Sun, J., . . . Jin, B. (2022). Activation of cGAS-STING Signal to Inhibit the Proliferation of Bladder Cancer: The Immune Effect of Cisplatin. *Cells*, 11(19), 3011. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/19/3011>
- Gui, X., Yang, H., Li, T., Tan, X., Shi, P., Li, M., . . . Chen, Z. J. (2019). Autophagy induction via STING trafficking is a primordial function of the cGAS pathway. *Nature*, 567(7747), 262-266. doi:10.1038/s41586-019-1006-9
- Kimmelman, A. C., & White, E. (2017). Autophagy and Tumor Metabolism. *Cell Metab*, 25(5), 1037-1043. doi:10.1016/j.cmet.2017.04.004
- Liu, D., Wu, H., Wang, C., Li, Y., Tian, H., Siraj, S., . . . Chen, Q. (2019). STING directly activates autophagy to tune the innate immune response. *Cell Death Differ*, 26(9), 1735-1749. doi:10.1038/s41418-018-0251-z
- Rebecca, V. W., & Amaravadi, R. K. (2016). Emerging strategies to effectively target autophagy in cancer. *Oncogene*, 35(1), 1-11. doi:10.1038/onc.2015.99
- Rodriguez-Canales, J., Parra-Cuentas, E., & Wistuba, II. (2016). Diagnosis and Molecular Classification of Lung Cancer. *Cancer Treat Res*, 170, 25-46. doi:10.1007/978-3-319-40389-2\_2
- Rycenga, H. B., & Long, D. T. (2018). The evolving role of DNA inter-strand crosslinks in chemotherapy. *Current opinion in pharmacology*, 41, 20-26.
- Tanida, I., Ueno, T., & Kominami, E. (2008). LC3 and Autophagy. *Autophagosome and phagosome*, 77-88.

## S12- AKCİĞER KANSERİNDE CİSLATİN DİRENCİNDE ETKİLİ GENETİK FAKTÖRLERİN TÜM GENOM CRISPR/CAS9-TABANLI GENETİK TARAMA YÖNTEMİ İLE BELİRLENMESİ

**Eda Doğan<sup>1</sup>, Hale Güler Kara<sup>2</sup>, Vildan Bozok Çetintaş<sup>1</sup>, Şerif Şentürk<sup>3</sup>, Çağdaş Aktan<sup>4</sup>, Duygu Döndü Aygüneş Jafari<sup>1</sup>, Fatma Zuhul Eroğlu<sup>1</sup>, Kemal Sami Korkmaz<sup>5</sup>, Buket Kosova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, <sup>2</sup>Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, <sup>3</sup>İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü Genom Bilimleri ve Moleküler Biyoteknoloji AD, <sup>4</sup>Beykent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, <sup>5</sup>Mühendislik Fakültesi Biyomühendislik AD

**Özet:** Akciğer kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve kemoterapötik bir ajan olan cisplatine karşı gelişen direnç, terapötik etkinliğini sınırlamaktadır. Bu nedenle, cisplatin direnç mekanizmasının aydınlatılması ve yeni moleküler hedeflerin belirlenmesi gerekmektedir. CRISPR/Cas9-tabanlı genetik tarama yöntemi kullanılarak hücre sağ kalımı, ilaç direnci ve kanser tedavisi için aday genler de dahil olmak üzere, çeşitli hücresel süreçlerde görev alan genler tanımlanabilmektedir. Bu nedenle, çalışmamızda cisplatine duyarlı ve dirençli küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücre serisi Calu-1 hücreleri kullanılarak, bağımlı oldukları genetik faktörlerin belirlenmesi ve akciğer kanseri tedavisinde kullanılabilirliklerinin araştırılması için tüm genom CRISPR/Cas9-tabanlı genetik tarama çalışması yapılmış ve aday genlerden biri olarak *PUF60* belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer kanseri, Cisplatin, CRISPR/Cas9, *PUF60*

**Giriş:** Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK) tedavisinde kullanılan platin bazlı bir ajan olan cisplatine karşı gelişen direnç tedavide önemli bir engel teşkil etmektedir. Cisplatin direncinin daha iyi anlaşılması, klinik yanıtının daha doğru tahmin edilmesini sağlayacaktır (1). CRISPR/Cas9 yöntemi kullanılarak ilaç direncine neden olan genlerin hedeflenmesi, ilaç duyarlılığının geri kazanılması ve antikanser ilaç etkinliklerinin artırılması için umut verici bilgiler sağlamıştır (2). Bu nedenle, çalışmamızda CRISPR/Cas9-tabanlı genetik tarama yöntemiyle cisplatin direncinden sorumlu genetik faktörlerin belirlenmesi, direncin ortadan kaldırılması ve tedavi etkinliğinin artırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Calu-1 hücreleri cisplatine 6.3-kat dirençli (CR-Calu-1) hale getirildikten sonra, her iki hücre grubu bakteriyel Cas9 enzimini kodlayan gen ile transfekte edilmiştir. Ardından, 19.114 insan genini hedefleyen ve toplam 76.441 *guide* RNA (*gRNA*)'dan oluşan lentiviral 'Brunello kütüphanesi' ile transfekte edilen hücreler puromisin ile seçildikten sonra, normal kültür ortamlarında çoğaltılmaya devam edilmiş ve genomik DNA'ları izole edilmiştir. Cisplatine duyarlı ve dirençli hücre grupları arasındaki *gRNA* dağılımının belirlenmesi için yeni nesil dizi analizi (NGS) yöntemiyle derin sekanslama ve ardından biyoinformatik veri analizleri gerçekleştirilmiştir. Gruplar arasında artan ve azalan *gRNA*'lar belirlenerek, hedef gen listesi çıkartılmış ve belirlenen aday genlerden biri ile çalışmalara devam edilmiştir. XTT yöntemiyle sitotoksosite ve yara iyileşmesi yöntemiyle migrasyon çalışmaları tamamlanmıştır.

**Bulgular:** Calu-1 hücrelerinde yüksek düzeyde ifade edilen, ancak CRISPR/Cas9-tabanlı genetik tarama sonrası azalan gen listesinde bulunan *PUF60* aday gen olarak belirlenmiş ve CR-Calu-1 hücrelerinde knock-out edildikten sonra sitotoksosite ve migrasyon deneyleri gerçekleştirilmiştir. CR-Calu-1 hücreleri için cisplatin IC<sub>50</sub> değeri 356.3 µM, knock-out hücreler için de 104 µM olarak belirlendiğinden, migrasyon çalışmaları için 75 ve 100 µM cisplatin konsantrasyonları uygulanmıştır. 48. saatte açık alan oranı cisplatin uygulanmayan *PUF60* knock-out CR-Calu-1 hücrelerinde 3.6-kat, 75 µM cisplatin uygulananlarda 3.9-kat ve 100 µM cisplatin uygulananlarda 4.2-kat artmış bulunmuştur. 72. saatte CR-

Calu-1 hücrelerinde açık alan bulunmamasına karşılık, cisplatin uygulanan ve uygulanmayan *PUF60* knock-out CR-Calu-1 hücrelerinde açık alanların kapanmadığı gözlenmiştir.

**Sonuç:** *PUF60* geni, mRNA splaying görevinin yanında *MYC* gibi önemli onkogenlerin transkripsiyonel kontrolünü gerçekleştiren poli(U) splaying faktör 60 proteinini kodlamaktadır (3). *PUF60*'ın çok sayıdaki kanserin patogeneziyle ilişkisi gösterilmiştir. Çalışmamızda da *PUF60* geninin Calu-1 hücrelerinde gelişen cisplatin direncinden sorumlu önemli bir faktör olduğu, susturulduktan sonra hücrelerin cisplatin duyarlılıklarını geri kazandıkları ve migrasyon özelliklerini kaybettikleri gösterilmiştir. *PUF60*'ın beyin, özofagus, meme ve mesane kanserlerinin gelişimiyle ilişkisi daha önce gösterilmiş olmakla birlikte, KHDAK modelinde geliştirilen cisplatin direnciyle ilişkisi ilk defa bu çalışmada ortaya konulmuştur. Çalışmamızın, *in vitro* fonksiyonel ve *in vivo* fare çalışmaları devam etmektedir.

Bu çalışma Ege Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından sunulan destek ile gerçekleştirilmiştir (Proje No: TOA-2021-22673, BK).

### Kaynaklar

1. Kryczka J, Kryczka J, Czarnecka-Chrebelska KH, Brzezińska-Lasota E. Molecular mechanisms of chemoresistance induced by cisplatin in NSCLC cancer therapy. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16).
2. Vaghari-Tabari M, Hassanpour P, Sadeghsoltani F, Malakoti F, Alemi F, Qujeq D, et al. CRISPR/Cas9 gene editing: a new approach for overcoming drug resistance in cancer. *Cell Mol Biol Lett.* 2022;27(49).
3. Sun D, Lei W, Hou X, Li H, Ni W. *PUF60* accelerates the progression of breast cancer through downregulation of PTEN expression. *Cancer Manag Res.* 2019;11:821–30.

# ONKOLOJİ POSTER BİLDİRİLERİ

## P1- LOKAL TEDAVİLERE UYGUN OLMAYAN BAZAL HÜCRELİ KARSİNOM HASTASINDA HEDGEHOG İNHİBİTÖRLERİ

**Melek Özdemir<sup>1</sup>, Gamze Gököz Doğu<sup>1</sup>, Arzu Yaren<sup>1</sup>, Serkan Değirmencioğlu<sup>1</sup>, Atike Gökçen Demiray<sup>1</sup>, Burcu Yapar Taşköylü<sup>1</sup>, Burçin Çakan Demirel<sup>1</sup>, Tolga Doğan<sup>1</sup>, Taliha Güçlü Kantar<sup>1</sup>, Arif Kuş<sup>1</sup>, Semra Taş<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Pamukkale Üniversitesi

**Amaç:** Bazal hücreli karsinom (BCC), epiderminin bazal tabakasından ve eklerinden kaynaklanan yaygın bir cilt kanseridir. BCC'nin metastaz yapma potansiyeli düşük olmakla birlikte, karsinom terimi, lokal olarak invaziv, agresif ve cilt ve kemik dahil çevredeki yapıları tahrip edici oldukları için kullanılmaktadır. Bu olgu sunumunda tekrarlayan BCC öyküsü olan hastanın yönetimi ve vismodegib tedavisinin etkinliği sunulacaktır.

**Yöntem:** 60 yaşında erkek hasta kasım 2018 burun üstünde iyileşmeyen yara nedeniyle yapılan biyopsi sonucu BCC olması üzerine cerrahi eksizyon planlanmış. Tümör boyutu 3.4 cm olup cerrahi sınır pozitif olması üzerine reeksizyon yapılan hasta tedavisiz izleme alındı. Aralık 2020 yılında sol orbita duvarını medial ve inferior duvarı destrükte eden ve nasal septumu da destrükte eden 10x5.5x6.3 cm dev kitle ile tekrar başvurdu. Hasta operasyonu reddetti. Lokal tedaviye uygun olmayan hastaya hedgehog yolak inhibitörü olan vismodegib başlandı. Takiplerde kas spazmları, halsizlik, ve alopesi gözlemlendi. Tedavi yanıt değerlendirilmesi dermatolojik muayene ve sistemik tarama PET-BT ve yüz MR ile yapıldı.

**Bulgu:** Vismodegib sonrası yeni BCC lezyonu saptanmadan tedaviye yanıtı olarak takipleri devam etmektedir.

**Sonuç:** Gövde ve ekstremitelerde (genital organlar, pretibia, eller ve ayaklar hariç) çapı <20 mm olan nodüler veya yüzeysel BCC için, birinci basamak tedavi olarak cerrahi eksizyon önerilmektedir. Cerrahi aday olmayan hastalar için, düşük riskli yüzeysel lezyonlarda ikinci basamak tedaviler arasında topikal imikimod veya topikal fluorourasil ile tedavi vardır. Cerrahi veya RT ile tedaviye uygun olmayan metastatik veya lokal olarak ilerlemiş BCC'li hastalar için hedgehog yolak inhibitörleri( vismodegib or sonidegib) önerilmektedir. tedavi ilişkili grade 3 yan etki kas spazmları (%7), tat alma bozukluğu (%5), kilo kaybı (%4), alopesi (% 3), iştah azalması (% 3) ve asteni (% 3) ve kutanöz SCC (%1) yer almaktadır. Toksikite nedeni ile tedavi alamayan hastalarda vismodegib'in üç aylık aralıklarla günde 150 mg, ardından iki aylık tedavi aralarıyla dönüşümlü olarak veya gün aşırı 150 mg olarak uygulanması önerilmektedir. Bir çoğu yönetilebilir toksisite olup vismodegib etkin ve önerilen bir tedavidir. Hastamızda dabenzer şekilde 24 aylık sağkalım elde edilmiş olup takipleri onkoloji polikliniğinde devam etmektedir. KAYNAKLAR: 1. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med 2009; 361:1164. 2. LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, et al. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors. Clin Cancer Res 2011; 17:2502. 3. Herms F, Lambert J, Grob JJ, et al. Follow-Up of Patients With Complete Remission of Locally Advanced Basal Cell Carcinoma After Vismodegib Discontinuation: A Multicenter French Study of 116 Patients. J Clin Oncol 2019; 37:3275. 4. Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob JJ, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. Lancet Oncol 2015; 16:729.

## P2- KOLON KANSERİNDE PROPOLİS VE 5-FU'NUN KOMBİNASYON UYGULAMASI

**Ayşe Çekin<sup>1</sup>, Latife Merve Oktay Çelebi<sup>1</sup>, Burak Durmaz<sup>2</sup>, Hatice Kalkan Yıldırım<sup>3</sup>,  
Eser Yıldırım Sözmen<sup>2</sup>, Nur Selvi Günel<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Ege Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Teknolojisi Ana Bilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye

**Amaç:** Kolon kanserini tedavi etmeye yönelik birçok yöntem olsa da hala tam olarak onune gecilememiştir. 5-FU (5-Fluorourasil), kolon kanserinin tedavisinde kullanılan temel kemoterapotik ajandır. Yapılan çalışmalar kolon kanseri üzerine etkisini ortaya koymuştur ve terapötik dozda kullanıldığında oldukça toksiktir ancak tumore karşı seciciliği düşük olması bir problemdir. Propolisin birçok kanser turu üzerindeki etkileri yapılan çalışmalar ile desteklenmiştir. Kolay ulaşılabilir olmaları, toksik olmamaları doğal bileşenlerin kanser tedavisinde kullanılmasının önemini göstermektedir. Propolis ve 5-FU kombinasyonunun HCT116 hucre hattının üzerindeki sitotoksik ve apoptotik etkisini göstermek amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Propolis ve 5-FU etken maddelerinin hucrelerin % 50'sini olduren değer olan IC50 değeri MTT yöntemi ile belirlendi. IC50 değeri hesaplandıktan sonra kombinasyonunun sitotoksik etkisi 5'er farklı doz uygulanarak MTT yöntemi ile 24., 48. ve 72. saat olmak üzere farklı zaman dilimlerinde değerlendirildi. Apoptoz uygulaması için bu dozlar kullanılarak CI değeri belirlendi ve CI değerine göre sinerjistik etki gösteren zaman ve doz secildi. Tekli ve kombinasyon uygulamasının apoptotik etkisi Annexin V-FITC yöntemi ile belirlendi.

**Bulgular:** Propolis ve 5-FU'nun kombinasyonunun HCT116 hucre hattı için sitotoksik etkilerinin belirlenebilmesi için tekli uygulamalar sonucu elde edilen IC50 değerleri ile belirli katlarda oranlama yapılan dozların etkileri MTT yöntemi ile 24., 48. ve 72. saat olarak değerlendirildi. Farklı dozlarda uygulamalardan sonra 5-FU için 9,5 µM; propolis için 407,7 µg/mL olarak CI değerleri hesaplandı ve 72. saatte 0.443 olarak belirlendi. Apoptoz sonuçları değerlendirildiğinde etken madde uygulanmamış grup kontrol grubu olarak kabul edildi. Canlılık oranı % 96,7 olarak; apoptoz oranı ise % 3,1 olarak değerlendirildi. Yalnızca 5-FU uygulanmış HCT116 hucrelerinin canlılık oranı % 85,3; apoptoz oranı ise % 12,5 olarak bulundu. Tekli propolis uygulanmış HCT116 hucrelerinin canlılık oranı % 56,6; apoptoz oranı % 41,7 olarak değerlendirildi. Propolis + 5-FU kombinasyon uygulanan HCT116 hucrelerinin canlılık oranı % 41,4 iken apoptoz oranı % 56,5 olarak bulundu.

**Sonuç:** Propolis ve 5-FU kombinasyonunun HCT116 kolon kanseri hucre hattı üzerindeki sitotoksik ve apoptotik etkisi değerlendirildi. Kombinasyon uygulamasında kullanılacak dozu belirlemek için etken maddelerin 1/4, 1/2, IC50, 2 ve 4 kat olacak şekilde hucrelere 5 farklı konsantrasyonda doz uygulandı. Elde edilen veriler ile Calcsyn programı kullanılarak CI değerleri belirlendi. CI değerinin en sinerjik etkisi 72. Saatte IC50 dozları olarak belirlendi ve bundan sonra kombinasyon uygulamalarında bu dozlar kullanıldı. Kombinasyon uygulamasının, etken maddelerin tekli uygulamalarına kıyasla; etken maddelerin birbirlerine yapmış oldukları sinerjik etki nedeniyle gösterdiği etkiler değerlendirildiğinde apoptozu indüklediğini göstermektedir.

### P3- SKALP ORJINLI İNTRAKRANYAL İNVAZYON GÖSTEREN NADİR BİR SİNOVİYAL SARKOM OLGUSU

**Najiba Mammadova<sup>1</sup>, Mustafa Akın<sup>2</sup>, Atike Pınar Erdoğan<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>MCBÜTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi Rasyasyon Onkolojisi Kliniği, <sup>3</sup>MCBÜTF Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

**Amaç:** Sinoviyal sarkom (SS), tüm baş ve boyun sarkomlarının %2,5-3,5'ini ve tüm baş ve boyun kanserlerinin sadece %0,1'ini oluşturan yüksek dereceli malign bir tümördür. Tümörün adına rağmen, SS olgun sinoviyal hücrelerden değil, pluripotent mezenkimal hücrelerden kaynaklanır. Diğer bölgelerdeki SS ile karşılaştırıldığında, baş ve boyun SS'nin (BBSS) hem bölgesel hem de uzak metastaz için daha büyük bir potansiyele sahip olduğuna inanılmaktadır ve birincil yayılma şekli hematojenidir. BBSS'nin prognozu belirsiz olsa da, klinisyenler genellikle diğer bölgelerde primer SS'ye göre daha kötü bir prognoz varsayarlar. Tümör nadiren baş ve boyunda ortaya çıktığı için BBSS yayınları, vaka raporları veya sınırlı vaka serileri ile sınırlıdır. Bu yazıda oksipital bölgede kafa derisinden kaynaklanan ve intrakranyal invazyon göstererek kafa içi basınç artışı sendromuna (KİBAS) neden olan nadir bir monofazik SS olgusu sunulmuştur.

**Bulgu:** 54 yaş bilinen ek hastalığı ve kullandığı ilaç olmayan olgu, oksipital bölgede kafa cildinde oluşan şişlik üzerine 2018'de lipom ön tanısı ile hastaneye başvuruyor. Kitle eksizyonu yapılıyor; ancak histopatolojik inceleme yapılmıyor. 2020'de aynı bölgede yeni oluşan şişlik nedeniyle hastaneye başvuran hastanın lezyondan yapılan ilk biyopsi evre 3 monofazik sinoviyal sarkom olarak yorumlanıyor, genetik incelemede SYT8Q11 mutasyonu saptanıyor. Hasta teşhis sonrası 18 fraksiyon radyoterapi (RT) alıyor. RT'den 2 yıl sonra lezyon bölgesinde ciddi progresyon ve intrakranyal invazyon izlenmesi üzerine tekrar biyopsi yapılıyor ve yine evre 3 monofazik sarkom uyumlu olarak yorumlanıyor. Hasta lezyon bölgesinden re-opere ediliyor. Operasyon sonrası merkezimize başvuran hastanın toraks görüntülemesinde akciğerde metastaz lehine değerlendirilen 7 mm.lik nodül saptanması üzerine 2 kür İfosamid Adriamisin Mesna kemoterapisi (İMA) verildi. 2 kür sonrası görme bulanıklığı ve çift görme gelişen hastanın Kranyal MRG'de oksipital kemikte belirgin invazyona bağlı litik defekt ve bu lokalizasyondan parankime doğru lezyon uzanım ve serebellum sağ yarısında dijital ödem, nodüler en büyüğü 1 cm çapa ulaşan parankimal invazyona bağlı solid kitle lezyonları izlendi Oksipital kemik defektinden süperiora doğru devamlılık gösteren nüks kitle lezyonu süperior sagittal sinüsü infiltrate etmekte süperior sagittal sinus oklüde görünümdeydi. Oftalmolojik incelemede bilateral optic disk kabarıklık, sınırları silik, vasküler tortoisite artışı ve kıymık hemorajiler izlendi. KİBAS bulguları olan hastaya deksametazon ve diazomid başlandı. 23.11-6.12.2022 tarihlerinde beyin parankim lezyonuna + skalp lezyonuna yönelik 2. seri 30 Gy, 10 fraksiyon RT ve sonrasında 2 kür KT (İMA) uygulandı. Görme yakınmaları gerileyen hastanın kontrol görüntüleme sonuçları beklenmektedir.

**Sonuç:** SS en nadir tutulum tipi olarak baş boyun yerleşimli olup literatür gözden geçirildiğinde kranyal kemik invazyonu yaparak intrakranyal yayılım gösteren venöz sinüse yayılımla oklüzyona neden olan az sayıda olguya rastlandı. Mevcut durumda önerilen terapötik rejim farklı olmayıp diğer SS tutulumlarında olduğu gibi tümörün cerrahi rezeksiyonu ve ardından adjuvan radyoterapi ve kemoterapiyi içerir. Hastamızın özellikleri ileri yaş, başlangıç baş boyun tutulumu bulguları, intrakranyal yayılım kötü prognoz göstergeleri olup metastaz açısından yüksek riskli bir olgu olduğunu göstermektedir. Bu olgular için gelecekte moleküler hedefe dayalı bir tedavinin geliştirilmesi beklentisi mevcuttur.

## P4- METASTATİK HORMON POZİTİF MEME KANSERİNDE CDK4-6 İNHİBİTÖRÜNÜN NADİR GÖRÜLEN YAN ETKİSİ:GÖZ KURULUĞU

**Burçin Çakan Demirel<sup>1</sup>, Tolga Doğan<sup>1</sup>, Melek Özdemir<sup>1</sup>, Taliha Güçlü Kantar<sup>1</sup>, Semra Taş<sup>1</sup>, Arif Kuş<sup>1</sup>, Atike Gökçen Demiray<sup>1</sup>, Burcu Yapar Taşköylü<sup>1</sup>, Serkan Değirmencioğlu<sup>1</sup>, Arzu Yaren<sup>1</sup>, Gamze Gökoğlu<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Denizli

**Giriş:** Meme kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık teşhis edilen cilt dışı kanserdir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık ikinci nedenidir (1). Bu vaka günümüzde hormon pozitif , Her 2 negatif metastatik meme kanserinin uzamış sağkalımına sekonder kullanılan ilaçların yan etkilerine ilişkin bir sunumdur.Tedaviye ilişkin nadir yan etkileri akla getirmek hastanın morbiditesini azaltmak için önemli bir adım olduğunu hatırlatmak amacıyla olgumuzu sunmak istedik.

**Vaka Sunumu:** Premenapozal 39 yaşında kadın hastanın, sol memede kitle şikayeti olması üzerine hasta genel cerrahi tarafından tetkik edilmiştir. İstenen mamografide sol memede 4x 4cm boyutlarında opasite artışı görülmüş olup biopsi alınmıştır. Bunun üzerine yapılan biopsi sonucunda östrojen reseptör (ÖR) pozitif%60, progesteron reseptör (PR) pozitif %20, cerbB2 %30(++), ve Ki-67 %30 olarak saptanmıştır.Hastaya sol modifiye radikal mastektomi uygulanmış olup, patolojisinde; tümör çapı 9 cm,sol aksilladan 15 adet çıkarılan lenf nodlarından 8 adet pozitif olup, östrojen reseptör (ÖR) pozitif%50, progesteron reseptör (PR) pozitif %30, cerbB2 %30(++), ve Ki-67 %30 olarak raporlanmıştır.Bunun üzerine hastaya adjuvan olarak 4 kür adriamisin+siklofosomid + 4 kür docataksel tedavisi almıştır.Lenf nodu pozitifliği nedeni ile adjuvan kemoterapisinin devamında radyoterapi planlanmıştır. Radyoterapisini tamamladıktan sonra hastanın premenapoz hormon pozitif olması nedeni ile adjuvan hormonoterapisi tamoxifen +goserelin olarak planlanmıştır.Adjuvan tedavi alırken pulmoner emboli geçirmesi nedeniyle tamoxifen tedavisi kesilerek aromotaz inhibitörü tedavisi başlanmıştır.Adjuvan tedavisini bitiren hasta bir süre takipsiz kalmış olup,yaygın vücut ağrısı olması üzerine hastalığının 10.senesinde kontrol için başvurduğunda ön planda nüks düşünülerek evreleme amaçlı Pet Ct ile değerlendirilmiş ve yaygın kemik metastazları, akciğerde çoklu sayıda metastaz,batın içi lenf nodlarında metastaz ile uyumlu bulgu görülmesi üzerine hastadan re-biopsi yapılmış ve hormon pozitif olması nedeniyle ribosiklib letrozol başlanmıştır. Hasta tedavisinin 36. ayında tekrarlayan göz kuruluğu şikayeti mevcut olup,günlük yaşamını olumsuz etkilemesi üzerine göz hastalıklarına yönlendirilmiştir.Ribosiklib tedavisine ikincil düşünülmüştür.Hastanın göz kuruluğu şikayeti tedavi ile rahatlamış olup profilaktik göz damlası ile birlikte sistemik tedavisine devam etmektedir.Hasta tedavisinin 60. ayındadır.

**Tartışma:** Hormon pozitif meme kanseri ile uzun süreli sağkalımı olan bir kanser türüdür. Hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkilerini yönetebilmenin hastaların sağkalımı üzerine etkisi tahmin edilenden fazladır. Hormon pozitif hastaların tedavisinde kullanılan tamoksifenin artmış venöz tromboembolik olay oranı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. (2-4) Ribosiklib tedavisine ilişkin literatürde göz kuruluğu %4-5 oranından görülmekte olup(5), mutlaka diğer bölümlere danışılırken kullanılan ilaçlar konusunda bilgi verilmesi hastanın tedavisine ilişkin gelişecek yan etkilerin tanınmasının kolaylaştırmaktadır.

## Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021 [published correction appears in *CA Cancer J Clin*. 2021 Jul;71(4):359]. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(1):7-33. doi:10.3322/caac.21654
2. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(18):1371-1388. doi:10.1093/jnci/90.18.1371
3. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet*. 2002;360(9336):817-824. doi:10.1016/S0140-6736(02)09962-2
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771-784. doi:10.1016/S0140-6736(11)60993-8
5. US Department of Health and Human Services (NIH/NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03. [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_40\\_conversion](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40_conversion). Last accessed September 2019.

## P5- STAUPRİMİDE VE DZNep KOMBİNASYONUNUN MEME KANSER HÜCRE HATLARI ÜZERİNDEKİ APOPTOTİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

**Çağlar Çelebi<sup>1</sup>, Çağla Kayabaşı<sup>1</sup>, Besra Özmen Yelken<sup>2</sup>, Aycan Aşık<sup>3</sup>, Röya Gasımlı<sup>1</sup>, Sunde Yılmaz Süslüer<sup>1</sup>, Çığır Biray Avcı<sup>1</sup>, Cumhuri Gundüz<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD., <sup>2</sup>Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD., <sup>3</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD.

**Amaç:** Dünyada kadınlarda görülme sıklığı birinci ve kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada olan meme kanseri kompleks bir kanser türüdür. Terapötik bir hedefe yönelik olarak Stauprimide embriyonik kök hücrelerde NME / NM23 nükleosit difosfat kinaz 2 (NME2) nükleer lokalizasyonunu inhibe ederek c-MYC ekspresyonunu baskılar. DZNep, genel bir metiltransferaz inhibitörüdür. Polycomb Represif Kompleks 2 (PRC2)'nin enzimatik katalitik alt ünitesi olan Zeste Homolog 2'nin Güçlendiricisi (EZH2), histon 3 Lys-27'nin trimetilasyonu (H3K27me3) yolu ile aşağı akış hedef genlerin ekspresyonunu değiştirebilir. DZNep ajanın EZH2 üzerindeki inhibisyonunun diğer histon metiltransferazların inhibisyonundan daha önemli olduğu belirtilmektedir. Kromatin yeniden modellenmesinde yer alan EZH2, kanser tedavilerinde yeni bir terapötik hedef olarak görülmektedir. Metiltransferaz inhibitörü olan DZNep'in ve NME2 nükleer lokalizasyon inhibitörü olan Stauprimide'in 1:1 oranında kombinasyonunun lüminal A meme kanser hücre hattı (MCF-7) ve triple negatif meme kanser hücre hattı (MDA-MB-231) üzerindeki antiproliferatif ve apoptotik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışma kapsamında MCF-7 ve MDA-MB-231 hücre hatları kullanıldı. Ajanların MCF-7 ve MDA-MB-231 hücreleri üzerindeki apoptotik etkileri, Annexin-V yöntemi ile akım sitometri (BD Accury C6) cihazı kullanılarak belirlendi. Hücrelere önceki çalışmamızda Gerçek Zamanlı Hücre Analiz Sistemi-xCELLigence (RTCA-SP) yöntemi ile saptanan 72. saat IC50 ve ED50 dozları uygulanarak 72 saat sonunda ajanların apoptotik etkileri saptandı. Anlamlılık değerleri ve kat değişimleri GraphPad Prism programında tek yönlü ANOVA ve Dunnett's t test ile analiz edildi.  $p < 0.05$  olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

**Bulgu:** MCF-7 hücre hattında 72 saat sonunda, doz uygulanmamış kontrol grubunda %14,68 oranında apoptotik hücre saptandı. Stauprimide'in IC50 (2,01  $\mu$ M) dozu uygulanması ile %92,05, DZNep'in IC50 (115,0  $\mu$ M) dozu uygulanması ile %23,08 ve ED50 (1,36  $\mu$ M, CI: 0.671) 1:1 oranında kombinasyon dozunun uygulanması ile %79,08 oranında apoptotik hücre belirlendi. MDA-MB-231 hücre hattında 72 saat sonunda, doz uygulanmamış kontrol grubunda %2,71 oranında apoptotik hücre saptandı. Stauprimide'in IC50 (2,47  $\mu$ M) dozu uygulanması ile %14,13, DZNep'in IC50 (182,75  $\mu$ M) dozu uygulanması ile %3,51 ve ED50 (0,36  $\mu$ M, CI: 0.134) 1:1 oranında kombinasyon dozunun uygulanması ile %7,12 oranında apoptotik hücre belirlendi. MCF-7 hücrelerinde kombinasyon etkin dozunun (ED50), tekli doz (IC50) uygulamalarına göre Stauprimide için 1,517 kat, DZNep için 83,983 kat azaldığı saptandı. MDA-MB-231 hücrelerinde kombinasyon etkin dozunun (ED50), tekli doz (IC50) uygulamalarına göre Stauprimide için 7,556 kat, DZNep için 502,327 kat azaldığı saptandı. MCF-7 hücrelerinde apoptozu kontrole oranla, Stauprimide 6,27 kat, DZNep 1,57 kat arttırdığı analiz edildi. MDA-MB-231 hücrelerinde apoptozu kontrole oranla, Stauprimide 5,21 kat, DZNep 1,29 kat arttırdığı belirlendi. Kombinasyonunun apoptozu kontrole oranla; MCF-7'de 5,38 kat, MDA-MB-231'de 2,62 kat arttırdığı saptandı.

**Sonuç:** Meme kanser hücrelerini hedefleme potansiyeli açısından umut vericidir. In-vivo ve faz çalışmalarının ardından kullanılacak olan kombine terapötik tedavilerde fayda sağlanacağı ön görülmektedir.

## P6- ÜROTENSİN II RESEPTÖR ANTAGONİSTİ PALOSURAN'IN MEME KANSER HÜCRE HATTI MCF-7 ÜZERİNE IN VİTRO SİTOTOKSİK ETKİSİ: BİR PİLOT ÇALIŞMA

**Ezgi Olukman<sup>1</sup>, Kutay Bulut<sup>2</sup>, Melis Akbaş<sup>3</sup>, Mert Değerli<sup>3</sup>, Burcu Bölük<sup>2</sup>,  
Sunde Yılmaz Süslüer<sup>2</sup>, Ayşe Erol<sup>3</sup>, Murat Olukman<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>İzmir Amerikan Lisesi, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AbD, <sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AbD

**Amaç:** Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, 2020'de meme kanseri, kadınlarda kanserden kaynaklanan ölümlerin en yaygın nedeni ve genel olarak kanser ölümlerinin beşinci en yaygın nedenidir. Kansere yönelik çeşitli tedavi yöntemleri bulunmasına rağmen bunlar ya çok pahalıdır ya da tehlikeli yan etkilere sahiptir. Ürotensin II (U-II), birçok omurgalı türünde bulunan, insanda en güçlü vazokonstriktör etkiye sahip siklik bir peptittir. U-II 11 amino asitten oluşur ve yetim G-protein bağlı reseptör ile bağlanır. Plazmadaki U-II konsantrasyonunun diyabet, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi kronik hastalıklarda önemli ölçüde arttığı kanıtlanmıştır. Ayrıca çeşitli organ tümörlerinde, özellikle meme kanserinde, U-II reseptörü kodlayan genin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Palosuran peptid yapısında olmayan bir U-II reseptör antagonistidir. Bu çalışmada MCF-7 meme kanser hücre hattında in-vitro olarak uygulanan Palosuran'ın hücre canlılığı üzerine etkisi araştırılmıştır.

**Yöntem:** MCF-7 meme kanseri hücre hattı uygun koşullar altında yedi gün boyunca çoğaltıldı. Yedinci günün ardından hücre sayımı yapıldı ve her kuyucuğa 10.000 hücre gelecek şekilde hücre ekimi yapıldı. Çalışmada kontrol grubu dahil olmak üzere toplam 5 grup kullanıldı ve deney sayısı 5n olarak belirlendi. Palosuran stok solüsyonu  $1 \times 10^{-2}$  M olacak şekilde 5,2 miligram palosuran 1 mL besi yerinde çözdürüldü. Seri dilüsyon yöntemi ile her konsantre solüsyondan 100 µL alınıp 900 µL besi yerine eklendi. Böylelikle  $1 \times 10^{-6}$  M,  $1 \times 10^{-7}$  M,  $1 \times 10^{-8}$  M ve  $1 \times 10^{-9}$  M palosuran solüsyonları elde edildi. İnsan hücrelerinde  $1 \times 10^{-7}$  -  $1 \times 10^{-9}$  M konsantrasyon aralığında ilacın fizyolojik etkinliğini göstermesi nedeniyle bu doz aralığı seçildi. Hücreler bir gün boyunca kuyucuklarda inkübe edildikten sonra besi yerleri alındı ve yerine uygun palosuran solüsyonları eklendi. İlaç etkinliği 24, 48 ve 72 saatlik inkübasyonlarda incelendi. Hücre proliferasyonunu hesaplamak için WST-1 yöntemi kullanıldı. Her kuyucuğa 10 µL WST-1 eklendi ve bir saat boyunca karanlıkta inkübe edildi. Daha sonra spektrofotometrede 450 nm'de kolorimetrik olarak ölçüm alındı.

**Bulgu:** Grupların ortalama kolorimetrik değerleri kontrol ve  $1 \times 10^{-9}$  M'dan  $1 \times 10^{-6}$  M'a doğru sırayla 2,976, 2,437, 2,445, 2,405 ve 2,564 bulundu. One-way ANOVA testi kullanılarak alınan sonuçlarda kontrol grubu ve konsantrasyonlar karşılaştırıldığında 72. saatte alınan örneklerde  $1 \times 10^{-9}$  M için p değeri 0,041 (<0,05),  $1 \times 10^{-8}$  M için 0,046 (<0,05),  $1 \times 10^{-7}$  M için 0,028 (<0,05) ve  $1 \times 10^{-6}$  M ve kontrol için 0,168 (>0,05) olarak hesaplandı.

**Sonuç:** U-II vazokonstriktif bir peptid olduğundan, plazmada ekspresyonun artması kanserli dokulara kan akışını engelleyeceğini düşündürülebilir. Fakat U-II'nin etkileri doza bağlı olduğu için vücuttaki etkisi konsantrasyonuna göre değişebilir. Örneğin, sıçanlar üzerinde yapılan bir deneyde düşük dozlarda U-II (<30 pmol.kg-10-1) verilmesi göze çarpan değişiklikler göstermezken dozlar 30, 300 ve 3.000 pmol.kg'a yükseltildiğinde, doza bağımlı vazodilatasyon gözlenmiştir. Bununla birlikte meme kanseri olan kadınlarda U-II'nin anlamlı olarak arttığı da bildirilmiştir. Bu in-vitro pilot çalışma ile ilk kez U-II antagonisti bir madde olan Palosuran'ın MCF-7 hücre hattında hücre canlılığını anlamlı olarak azalttığı gösterildi. Bundan sonraki çalışmalarda hem bu antagonistin hem de peptid yapıda olan Urantide gibi ve peptid yapısında olmayan SB-657510 gibi antagonistlerinin sitotoksik etkileri ve olası metastaz ilişkili genler üzerine etkileri araştırılacaktır.

## P7- NEOADJUVAN TAKSAN BAZLI KEMOTERAPİYE İYİ YANITLI BİLATERAL MEME ANJİOSARKOMU

Ayşegül Can<sup>1</sup>, Murat Akyol<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Amaç:** Yumuşak doku sarkomları tüm malignitelerin %1'ini oluşturur. Anjiyosarkomlar ise tüm yumuşak doku sarkomlarının %1'ini oluşturan endotelial hücre kökenli bir tümördür. Erken evrelerde saptanıp tedavi edilmezse prognozu kötü ,uzak metastaz riski yüksek bir malignitedir. Primer veya radyasyon tedavisi gibi faktörlerle birlikte sekonder olarak ortaya çıkabilir. Literatürde radyasyona bağlı anjiyosarkom olguları ,anjiyosarkom için radyasyonun giderek artan bir risk faktörü olduğunun göstergesidir. Memenin radyasyona bağlı anjiyosarkomu genellikle radyoterapiden birkaç yıl sonra daha önce ışınlanmış cilt bölgesinde ortaya çıkar. Tanı için biyopsi gereklidir. Bu tümörler genellikle multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Ana tedavi yöntemi cerrahidir. Kemoterapi ve radyoterapi her olguda değerlendirilmelidir. Bu olguda meme koruyucu cerrahi sonrası bilateral meme anjiyosarkomu sunulmuştur.

**Bulgu:** 60 yaşında kadın hasta mart 2011'de invaziv duktal karsinom nedeniyle sağ meme parsiyel mastektomi ve aksiller diseksiyonu takiben; adjuvan kemoterapi (taksan +antrasiklin + herceptin içeren) radyoterapi ve adjuvan hormon tedavisi (5 yıl tamoksifen ardından 5 yıl letrazol) almıştır. Operasyondan 10 yıl sonra sol meme cildinde çıkan lezyonlar nedeniyle çekilen MR da sol meme cilt, ciltaltında kalınlaşma, sol ve sağ aksillada LAP saptanmıştır. Sol meme ve sağ meme aksillasından yapılan biyopside anjiyosarkom tanısı konmuştur. Onkoloji birimimize başvuran hasta cerrahi ile görüşüldü. Lokal ileri bilateral meme anjiyosarkomu kabul edilen hastaya neoadjuvan 12 hafta (haftalık 80 mg/m<sup>2</sup> gün) paklitaksel tedavisi planlandı. Olgunun 08.08.2022 tarihli bir önceki PET/BT tetkiki ile yapılan karşılaştırmalı değerlendirmede; sol meme cildinde izlenen hipermetabolik duvar kalınlaşması takipte belirgin boyutsal metabolik regresyon gösterdi. Sağ aksiller bölgede bir önceki tetkikte izlenen hipermetabolik lenf bezi takipte belirgin metabolik ve boyutsal regresyon gösterdi. Primer ve radyasyona bağlı sekonder anjiyosarkom ayırımı yapılamayan hastamız için taksan bazlı tedavinin etkili olduğu görüldü. Hasta operasyon amacı ile cerrahiye yönlendirildi. Bilateral meme anjiyosarkomunun nadir olması ve tedavisinin tartışmalı olması nedeni ile bu vakayı sunduk.

**Sonuç:** Bilateral meme anjiyosarkomları nadir olup sağkalımı belirleyen en önemli tedavi cerrahi tedavidir. Neoadjuvan, adjuvan standart kemoterapiler tartışmalı olup lokal ileri hastalarda tümör küçültülmesi ve R0 rezeksiyon oranlarını artırmak için neoadjuvan taksan bazlı tedaviler düşünülebilir.

## P8- HT29 HÜCRELERİNDE BIBR1532 VE RESVERATROL KOMBİNASYONUNUN WNT SİNYAL YOLAĞI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Yasemen Karan Başaran<sup>1</sup>, Fatma Söğütü<sup>1</sup>, Ecem Türkmen<sup>1</sup>, Çığır Biray Avcı<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

**Amaç:** Dünya çapında, kolorektal kanser insidansı yüksek olan bir kanser türüdür. Avrupa ve Kuzey Amerika'da en sık görülen kolorektal kanser; her yıl milyarlarca insan tarafından tanı alır. Wnt sinyal yolu, hücre büyümesini, çoğalmasını, hücre direncini ve hücre ölümünü düzenleyen bir sinyal yolu olarak bilinmektedir. Wnt sinyal yolağının hiperaktivasyonu, bu yolaktaki anormal bir artış nedeniyle meydana gelebilmekte ve kanser oluşumunu teşvik edebilmektedir. Wnt sinyal yolunun hiperaktivasyonu birçok farklı kanser türünde gözlemlenebilmekte ve bu kanserlerin tedavisi için önemli bir hedef olarak kabul edilmektedir. Kolorektal kanser vakaların %90'ından fazlası hiperaktif Wnt/ $\beta$ -katenin sinyali ile ilişkilendirilmektedir. Resveratrol, kırmızı şarap, üzüm, fındık ve çilek gibi çeşitli gıdalarda bulunan polifenolik bir bileşiktir. Antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser etkilere sahiptir. Çalışmalar, resveratrolün kolorektal kanser hücrelerinin büyümesini engelleyebildiğini ve bu hücrelerde programlanmış hücre ölümünü indükleyebildiğini göstermiştir. Bu bulgular, resveratrolün kolorektal kanser için önleyici veya terapötik bir ajan olarak potansiyele sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, kolorektal kanser tedavisinde resveratrolün etkinliğini değerlendirmek için daha fazla çalışma gerekmektedir. BIBR1532, özellikle kolorektal kanserde potansiyel anti-kanser özellikleri için çalışılmış sentetik bir bileşiktir. BIBR1532 ajanı kolorektal kanser de dahil olmak üzere birçok kanser türünde aşırı aktive olan Wnt sinyal yolunu inhibe ederek çalışır. Bu yolu bloke ederek, BIBR1532'nin laboratuvar ve hayvan çalışmalarında kolorektal kanser hücrelerinin büyümesini azalttığı gösterilmektedir. Bununla birlikte, klinik öncesi çalışmaların sonuçları umut verici olsa da, BIBR1532'nin kolorektal kanser üzerindeki etkilerini anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu belirtmek önemlidir. Bu bilgiler ışığında çalışmamız da BIBR1532 ve resveratrol ajanlarının kombinasyonunun HT29 kolorektal kanser hücre hattında WNT sinyal yolağında ki belirlenen genlerin etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Bu iki ajanın kolorektal kanser hücrelerindeki sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla WST-1 testi ile IC50 dozları belirlenip isobologram analiziyle kombinasyon indeksleri tespit edilmiştir. Belirlenen dozlar hücrelere uygulanıp total RNA ve cDNA analizleri gerçekleştirilmiştir. qRT-PCR analizi ile WNT sinyal yolağındaki belirlenen genlerin ekspresyon değişimleri  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir.

**Bulgu:** HT29 kolorektal kanser hücre hattındaki gen ekspresyon analiz sonuçlarında doz uygulanan grupta kontrol grubuna kıyasla CCND genin 14,55, RUVBL1'nin 10,92, FZD8'nin 9,59, WNT3'ün 4,77 kat arttığı ve AXIN2 genin 1,11, FZD4'nin 1,05, WNT7A'nın 1.74 kat azaldığı gözlemlenmiştir.

**Sonuç:** Elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda WNT sinyal yolağının BIBR1532 ve resveratrol kombinasyonu ile hedeflenmesinin yeni tedavi stratejilerinin oluşturulmasında etkin olabileceğini ve literatüre katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışma Ege Üniversitesi BAP Birimi tarafından desteklenen 23172 nolu "Kolorektal Kansere Hücrelerinde BIBR1532 ve Resveratrol Kombinasyonunun WNT Sinyal Yolağı Üzerindeki Etkileri" adlı projenin bir kısmını içermektedir. Desteklerinden ötürü teşekkürlerimizi sunarız.

## P9- AKCİĞER KANSERİNDE PI3K/AKT/MTOR YOLAĞI İNHİBİSYONU SİSPLATİNİN KEMOTERAPOTİK VE RADYOSENSİTİZER ETKİNLİĞİNİ ARTTIRIR MI?

**Roya Gasımlı<sup>1</sup>, Murat Köylü<sup>2</sup>, Emine Serra Kamer<sup>2</sup>, Ayfer Haydaroglu<sup>2</sup>, Cumhuri Gündüz<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji AD, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fak. Radyasyon Onkolojisi AD

**Amaç:** Akciğer kanseri, genotipik ve histolojik çeşitler nedeniyle en karmaşık kanser türü olarak kabul edilmiştir. Akciğer kanserinin kanser kök hücreleri, hava yolu kök hücreleri, bronşiyal-alveolar progenitör hücreleri, bazal/mukus sekreter bronşiyal progenitör hücreleri veya nöroendokrin progenitör hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücrelerden geliştiği bilinmektedir. Özellikle akciğer kanser kök hücrelerinin (AKKH) kanser hücrelerinin agresif davranışını ve kemoterapi direncini yönlendiren tümör hücreleri içinde küçük hücre alt popülasyonu olduğu bildirilmiştir. Bu alt popülasyonun hücrelerin kendini yenileme, tümör başlatma ve multipotent farklılaşmaya uğrama kapasitesi vardır. Kendini yenileme, heterojenlik ve nüksetme gibi kanser araştırmalarında ortaya çıkan kavramların çoğu tedavi sonrası ve konvansiyonel kemoterapilere direnç bu teori ile açıklanabilir. Akciğer kanseri tedavisinde kemoterapotik ve radyosensitizer olarak kullanılan sisplatin'e direnç de bu hücrelerin varlığı ve aktif olarak kullandığı PI3K/Akt/mTOR sağkalım sinyal yolağının aşırı aktivasyonu ile açıklanabilir. Bu bağlamda çalışmamızda, PI3K/Akt/ mTOR yolağı inhibitörü PKI-402'nin sisplatine additif etkisi ve radyasyona hassaslık üzerine etkilerini araştırmak için AKKH'lerinde hücre döngüsü aresti ve apoptoz süreçleri incelemeyi amaçladık.

**Yöntem:** Analizler "BD (Becton Dickinson) Cycletest Plus DNA Reagent Kit" ve "BD FITC Annexin V Apoptosis Detection Kit I" kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Protokolü takiben örnekler akım sitometrisinde BD Accuri C6 yazılımı ile analiz edilmiştir

**Bulgu:** Elde edilen verilere göre kombinasyon uygulamasının önemli ölçüde G2/M arestine neden olduğu ve özellikle 6GY dozuna hassaslığı arttırarak apoptotik hücre ölümünü indüklediği gözlenmiştir.

**Sonuç:** İlerleyen in vitro ve in vivo deneylerle kanser nüksleri ve tedavi direnci ile mücadelede etkili olabilecek tedavi yöntemleri geliştirilebilir.

## P10- SELİNEXOR İLE DOCETAXEL'İN MEME KANSERİ HÜCRE HATLARINDA NFAT GENLERİ ÜZERİNDE İFADELERİNİN İNCELENMESİ

**İbrahim Halil Çitçi<sup>1</sup>, İrem Karacan<sup>1</sup>, Buket Kosova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye

**Amaç:** Meme kanseri, gelişmiş ülkelerde kadınlarda görülen kanser kaynaklı ölüm nedenlerinin arasında birinci sırada yer almaktadır. Aktive Edilmiş T hücrelerinin Nükleer Faktörü (NFAT) transkripsiyon faktörleri, bağışıklık sistemindeki temel işlevleri düzenler ve ayrıca tümörün ilerlemesinde birden fazla rol oynar. NFAT1'in meme kanseri hücrelerinin göçünü ve invazyonu teşvik ettiği gösterilmiştir. Önceki çalışmalar, NFAT1'in, bu fenotipleri artıran genlerin spesifik indüksiyonu yoluyla meme kanseri hücre göçünün ana düzenleyicisi olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, meme kanseri vakalarında NFAT aktivasyonunun gerçekten meydana gelip gelmediği ve kalsinörin/NFAT yolunun meme tümörü oluşumu için önemli olup olmadığı bilinmemektedir. Selinexor karsinogenezde önemli olan proteinlerin taşınımını gerçekleştiren XPO1 export reseptörüne, Docetaxel ise mikrotübüllerin ana bileşenlerinden beta-tübüline bağlanarak inhibe ederler ve bu sayede kanser hücrelerini seçici olarak apoptotik yolla öldürürler. Burada, NFAT ailesinin meme kanserinde tümör ve konakçı hücreler arasındaki iletişimi modüle ettiği mekanizmayı araştırdık. Ayrıca, Selinexor gibi anti tümör etki gösteren bir ajan ile Docetaxel gibi meme kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılan kemoterapötik ilacın da NFATC1, NFATC2, NFATC3 genleri üzerinde ifade değişimlerini araştırdık.

**Yöntem:** Çalışmada MDA-MB-231 ve MCF-7 olmak üzere iki hücre hattı kullanıldı. Bu iki hücre hattına tekli ve kombine olacak şekilde Selinexor ve Docetaxel tedavisi uygulandı. Hücreler 37oC ve %5 CO2 içeren etüvlerde inkübe edildi, daha sonra ise 24, 48 ve 72. saatlerde olmak üzere farklı zaman aralıklarında sitotoksiteleri belirlendi. Elde edilen sonuçlardan IC50 değerleri belirlendi. Belirlenen IC50 dozları hücrelere uygulanarak total RNA izolasyonu yapıldı. Etken madde uygulanmayan hücreler kontrol grubu olarak kabul edildi. Elde edilen Total RNA'lar Real-Time PCR kullanılarak NFAT ailesi (NFATC1, NFATC2, NFATC3) gen ifadesi analizi yapıldı. Genlerinin ifade seviyesini belirlemek için referans gen (housekeeping gene) olarak  $\beta$ -actin kullanıldı.

**Bulgular:** Selinexor ve Docetaxel kemoterapötik ajanlarının tekli ve kombine uygulamalarının meme kanseri hücre hatları üzerinde NFAT ailesinin gen ifadesi Real-Time PCR yöntemi ile değerlendirildi. NFATC1; MDA-MB-231 hücre hattında kontrole kıyasla tüm gruplarda azalma gözlemlendi. MCF-7 hücre hattında ise Selinexor ve Docetaxel'de artarken kombinasyonda azalma gözlemlendi.

NFATC2; MDA-MB-231 hücre hattında kontrole kıyasla Selinexor ve Docetaxel'de azalırken kombinasyonda artış gözlemlendi. MCF-7 Hücre Hattında ise tüm gruplarda artış gözlemlendi. NFATC3; MDA-MB-231 hücre hattında kontrole kıyasla tüm gruplarda azalma gözlemlendi. MCF-7 hücre hattında ise Selinexor ve Docetaxel'de artarken kombinasyonda azalma gözlemlendi

Kontrol gruplarına kıyasla kat değişimlerine bakıldığı zaman; MDA-MB-231 hücre hattında Docetaxel uygulanan grupta NFATC3'ün ifadesinin yaklaşık 92 kat arttığı görülmektedir.

**Sonuç:** Deney sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, Gen ifade analiz sonuçlarına göre NFATC1, NFATC2, NFATC3 genlerinin meme kanser hücrelerinde, Selinexor, Docetaxel ve bunların kombinasyonunun uygulandığı gruplardan elde edilen kat değişimlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

## P11- PROSTAT KANSERİNDE ENZALUTAMİDE BAĞLI HUZURSUZ BACAK SENDROMU VE NÖBET

**Sait Kitaplı<sup>1</sup>, Ali Alkan<sup>1</sup>, Özgür Tanrıverdi<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi

**Amaç:** Enzalutamide bağlı huzursuz bacak sendromu(HBS) ve nöbet gibi nadir olarak karşımıza çıkan 2 farklı yan etkinin yönetimi tartışılmıştır.

**Yöntem:** Enzalutamide bağlı iki nadir yan etki yönetimi vaka olarak sunulmuştur.

**Bulgu:** 67 yaşında erkek hasta sık idrara çıkma, kesik kesik işeme şikayetiyle doktora başvurdu. Hastanın bilinen diyabet mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği öyküsü mevcuttu. Fizik muayenede prostatatta sert, ele gelen kitle mevcuttu. Laboratuvar incemelede PSA: 96 ng/mL, idi. Yapılan prostat biyopsisi; Prostatik Adenokarsinom, Gleason skoru: 4+3:7, Gleason Derece grup: 3 olarak rapor edildi. Yapılan görüntüleme sol parailiak alanda büyüklüğü 39x24 mm, sağ parailiak alanda 20x13 mm, paraaortik alanda 20x17 mm, interaortakaval alanda 23x15 mm, sağ obturatuvar 21x12 mm pararektal alanda 11x10 mm patolojik lenf nodları saptandı. Toraks BT: Mediastende 11 mm'ye ulaşan birkaç adet lenf nodu izlendi. Kemik sintigrafisinde sol iliak kemik anterior kenarda lineer tarzda aktivite tutulumu metastaz olarak yorumlandı. 09/21'de PSMA PET CT: Mediastinal alanda en büyüğü 17 mm Ga-68 psma tutulumu gösteren lenf nodları, batında en büyüğü 35x25 mm artmış PSMA tutulum gösteren yaygın lenf bezleri, artmış Ga-68 PSMA tutulumu gösteren yaklaşık 35x20 mm boyutlarında düzensiz sınırlı tümoral lezyon izlenmektedir. Hastaya Leuprolide 22.5 mg/3 ay ve bicalutamid 50 mg/2 hf tedavisi başlandı. 13/10/2021 tarihinde prostat loju, batin içi ve kemiklerde multipl tutulum olması üzerine palyatif Radyoterapi verildi. Metastatik prostat kanseri olarak değerlendirilen hastaya enzalutamid 40 mg 1x4, leuprolide 22.5/3 ay, denosumab 120 mcg/ay ve calcimax D3 efervesan tablet 1x1 tedavisi planlandı. 3 aylık takiplerine devam edildi. Hastanın tedavinin 3. ayında bacaklarda ortaya çıkan çekilme ve elektriklenme hissi gelişti. Özellikle uzun süre hareket etmediği durumlarda şikayetlerinin kötüleştiğini ve uyku öncesinde bacaklarını sürekli hareket ettirme isteği olduğunu bildirdi. Mevcut şikayetler nöroloji tarafından değerlendirildi ve klinik tablo HBS olarak yorumlandı. Medikal tedavisi pramipeksol ve mirtazapin olarak planlandı. Medikal tedavi ile semptomlar geriledi, ancak hayat ve uygu kalitesini etkilemeyen minimal semptomlar devam etti. Mevcut HBS tablosu Enzalutamid ile ilişkilendirilen hastanın medikal tedavi ile klinik fayda görmesi nedeniyle Enzalutamid tedavisi devam edildi. Metastatik prostat kanseri de klinik, biyokimyasal ve radyolojik olarak yanıtı olarak kaydedildi. PSA 0.006 ng/ml'ye kadar geriledi. Aylık kontrollerde izlenen hastanın Enzalutamid tedavisinin 9. ayında aralıklı baş dönme semptomları ortaya çıktı. Komorbidite ilişkili nedenler tetkik edildi. Öncelikli kontrolsüz diyabet ve hipoglisemi ataklarından şüphelenilen hastanın kraniyel görüntülemesi normal olarak değerlendirildi. Semptomların 1. ayında senkop atakları ile başvuran hastanın gerek kardiyolojik gerekse vestibüler sistem patolojisi saptanmadı. Nöroloji ile konsülte edilen hastanın mevcut senkop atakları jeneralize nöbet olarak yorumlandı. Hastanın enzalutamid tedavisine ara verildi ve antiepileptik tedavi planlandı. Medikal tedavi ile nöbet atakları geriledi ve kayboldu. Primer hastalığına yönelik tedavi planı için yapılan PSMA PET BT görüntüleme; Prostat bezinde tedaviye sekonder tutulum izlenmemiştir. Lenf bezi ve kemik metastazlarının metabolik aktivitelerini uygulanan tedaviye sekonder tümüyle kaybettikleri dikkat çekmiştir. Batin için yerleşimli lenf bezleri büyük ölçüde regrese olmuştur. Hastanın mevcut tedavisi Leuprolide 22.5 mg/3 ay olarak devam edildi.

**Sonuç:** Enzalutamid tedavisi alan hastalarda HBS'nin bu ilacın yan etkisi olabileceği, HBS semptomları öyküsü almalı ve semptom gelişmesi durumunda hastayı erkenden bir nöroloğa yönlendirmeliyiz. Hastamızın HBS sonrasında gelişen nöbetleri olması, enzalutamid tedavisi altında gelişebilecek nöbetin öncül semptomu olabileceğini düşündürmüştür. Nöbet veya nörolojik hastalık öyküsü olan erkeklerde enzalutamid dikkatle uygulanmalıdır.

## P12- METASTATİK RENAL HÜCRELİ KARSİNOMDA PARANEOPLASTİK SENDROM OLARAK GELİŞEN LÖKOMOID REAKSİYON

Sait Kitaplı<sup>1</sup>, Ali Alkan<sup>1</sup>, Özgür Tanrıverdi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi

**Amaç:** Paraneoplastik sendromun tedavisi, ortaya çıkan semptomların karmaşıklığının yanı sıra kanserin kendisinin ve paraneoplastik sendromun tedavisinin yönetilmesi nedeniyle birçok zorluğa sahiptir. Erken teşhis ve hastanın spesifik terapötik ihtiyacına ve klinik seyrine göre uyarlanmış uygun tedavi programlarının tasarlanması için çok önemlidir.

**Yöntem:** Burada, hematolojik paraneoplastik sendrom olan, metastatik renal hücre karsinomlu hastanın seyrinde gelişen lökomoid reaksiyonu vaka olarak sunuyoruz.

**Bulgu:** Vaka: 51 yaşında erkek hasta karın ağrısı nedeniyle dış merkeze başvuruyor. Ek hastalığı bulunmayan hastanın yapılan fizik muayenesinde ECOG:0, Bilinç açık, oryante, koopere, batın bölgesinde hassasiyet dışında patolojik bulgu yoktu. Hastanın çekilen Batın USG'de sağ böbrek alt-orta polde 93x62 mm kitle lezyonu, Batın Bilgisayarlı Tomografi (BT) 'de ise sağ böbrek orta-alt lobda non homojen içinde kalsifik dansiteler bulunan tümöral kitle lezyonu, Toraks BT'de ise sağ akciğer üst lob anteriorda yaklaşık 1 cm boyutunda, solda periferik yerleşimli parankimal nodüller mevcuttu. Manyetik Rönenas Görüntüleme 'sinde; T9 vertebrada metastaz şüphesi oluşturan 6x5 cm lezyon, T10 vertebra korpus anteriorunda litik lezyon tespit edildi. Hastaya T 9 vertebra kitle eksizyonu yapıldı. Patolojik incelemesi berrak hücreli renal karsinom metastazı olarak değerlendirildi. Hastaya interferon tedavisi, zolendronik asit 4 ve T 9 vertebra düzeyine palyatif radyoterapi verildi. İnterferon tedavisini tolere edemeyen hastaya sunitinib 50 mg tedavisi başlandı. 3 kür sonra bakılan PET CT ile progresyon olması üzerine nivolumab 240 mg( 15 gün arayla) verildi. 6 kür sonra kısmi yanıt alınarak nivolumab tedavisine devam edildi.13. kür sonrası nivolumab tedavisi altında pnömonit gelişti. Hastaya steroid tedavisi verildi. Tedaviye yanıt alındıktan sonra nivolumaba tedavisine devam edildi 16 kür nivolumab tedavisi sonrası yapılan PET CT 'de renal kitlede boyut ve metabolik progresyon izlendi. Operasyon önerildi. Nefrektomiyi kabul etmeyen hastanın tedavisine progresyon olması üzerine aksitinib 10 mg olarak devam edildi. Aksinib tedavisine kısmi yanıt alınarak devam edildi. Hastanın bakılan kan tetkiklerinde WBC:29.240 Hemogloblin:11, Platelet: :174000 idi.Hastanın hemogram takibine devam edildi. Hastanın bakılan hemogram tetkiklerinde beyaz küre artma eğiliminde olup 3 ay sonra wbc: 55.420 olarak değerlendirildi. Enfeksiyon odağı yoktu; idrar ve kan kültürü negatifti; ve hematolog tarafından yapılan inceleme olası lösemiye dışladı. Hastanın takiplerinde wbc değeri 100.000 üzerine seyretmesi üzerine bakılan periferik yayma ve kemik iliği biyopsisi lökomoid reaksiyon ile uyumlu olarak değerlendirildi. Tedavinin altıncı ayında akciğer ve vertebrada metastatik progresyon, primer kitlede boyutsal ve metabolik progresyon saptandı. Aksitinib tedavisi altında progreyon olan hastaya 6 kür sonrasında everolimus tedavisi başlandı. Hastanın takiplerinde wbc değeri 247.740 düzeylerine seviyelerine kadar yükseldi. Hiperviskosite sendromu açısından takip edildi. Hasta everolimus ve zolendronik asit tedavisi ile takip edilirken 1 ay sonra pnömoni nedeniyle servise yatırıldı. Hipoksik seyreden hastada pulmoner emboli ve dvt ekarte edildi. Tedavi yanıt alınmayan hasta non invaziv Mekanik ventilatör ihtiyacı nedeniyle yoğun bakıma alındı sonrasında exitus oldu.

**Sonuç:** PNS, renal hücreli karsinom (RCC) vakalarının yaklaşık %10-40'ı ile ilişkilidir. Bazı solid tümörlerde bildirilen paraneoplastik lökositoz ise RCC'de nadiren görülür. RCC'li hastalarda PNS açısından alert olunmalı ve hiperviskosite sendromu olan lökomoid reaksiyonun gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

## P13- MELENA İLE PREZENTE OLAN MİDE GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖR (GİST) OLGUSU

Alkım Yolcu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Acıpayam Devlet Hastanesi

**Amaç:** GİST'ler, gastrointestinal sistemin (GİS) en sık karşılaşılan mezenkimal tümörleridir. Barsak duvarındaki CD34 pozitif interstisyel Cajal hücrelerinden geliştiği düşünülmektedir. Sıklığı kesin olarak bilinmemekle birlikte her yıl, milyon nüfus başına 8-10 kişide ortaya çıkmaktadır. Erkek ve kadınlarda eşit dağılım göstermekte olup genellikle 60 yaş civarında tanı alır. Üst GİS kanama, midenin gastrointestinal stromal tümörünün başlıca belirtilerinden biridir. GİS kanamasına yol açan kitlesel lezyonların ayırıcı tanısında GİST mutlaka akılda tutulmalıdır.

**Yöntem:** 72 yaş, kadın hasta, bacaklarında aşırı halsizlik yakınması ile polikliniğine başvurdu. Regüle tip2 diyabetes mellitus dışında hastalık öyküsü yoktu. Hastanın sistem sorgulamasında üç gündür siyah renkli dışkılamasının olduğu öğrenildi. Rektal tuşe melana ile uyumluydu. Vital parametreleri stabil olup kan tahlilinde Hb: 7.9 g/dL (11.5-16), Hct: 26.1 % (36-47), RBC: 2.79 M/uL (3.8-5.8), MCV: 93.6 fL (76-96), RDW: 16,6 % (11.5-14.5), PLT: 334 K/uL (150-450), WBC 7.5 K/uL (4-11), kreatinin 0.56 mg/dL, üre 56 mg/dL saptandı. Üst GİS kanaması ön tanısıyla üst merkeze sevk edilen hastada, çekilen kontrastlı torako-abdominal bilgisayarlı tomografide (BT) mide küçük kurvatur düzeyinde santralinde kalsifikasyon seçilen 4-5cm çaplı nodüler heterojen dansite izlendi. Uzak metastaz olmaması nedeni ile radikal distal subtotal gastrektomi +loop gastroenterostomi+braun anastomozu uygulandı. Histopatolojik incelemede 7x6x4.5cm boyutlarında ortası ülser kenarları kabarık solid beyaz tümöral lezyon saptandı. C-kit reseptörü pozitif GİST rapor edildi. Tümörün 5cm üzerinde ve mitotik indeksi 5'in üzerinde olması nedeniyle hastaya yüksek risk taşıyan mide GİST tanısıyla adjuvan imatinib (400mg/gün) tedavisi başlandı.

**Bulgu:** GİST'leri en sık mide (%50) olmak üzere ince bağırsak (%25), kolorektal (%10) ve özefagusta (%5) yerleşim gösterir. Erken dönemde genellikle asemptomatiktir ve semptomlar tümörün lokalizasyonu ve büyüklüğü ile ilgilidir. Semptomatik olduklarında en sık karın ağrısı, GİS kanaması, obstrüksiyon ya da perforasyon ile ortaya çıkar. Pasaj grafisinde düzgün sınırlı dolma defekti, endoskopide polipoid kitle ya da endoskopik ultrasonografide muskularis propria kökenli hipoekoik lezyon olarak görülebilir. Abdominal BT lezyonun lokalizasyonu, çapı ve invazyonu hakkında yüksek duyarlılığa sahiptir. Tanı sıklıkla postoperatif histopatolojik inceleme ile konulur. Boyutları değişkenlik göstermekle birlikte ortalama 5 cm'dir. Genellikle mukozal bütünlüğü tamdır ancak GİS kanaması olanlarda mukozal ülserasyon sıktır. Cajal hücrelerinde hücre içi olayları düzenleyen C-kit gen proteini bulunur. GİST'lerin patogeneğinde C-kit proto-onkogenindeki mutasyon yer almaktadır. GİST'leri tanımlayan önemli özelliklerden birisi bu tümörlerin tamamına yakınında CD117 (C-kit proteini) ekspresyonunun görülüyor olmasıdır. Tümör total olarak çıkarıldığı ve mikroskopik olarak cerrahi sınırlarda tümör görülmediği halde özellikle yüksek riskli tümörlerde nüks görülebilmektedir. Tümör boyutu (cm olarak maksimum tümör çapı) ve mitotik indeks (mitoz sayısı/50 büyük büyütme alanında), en yaygın kullanılan risk parametreleridir. Metastaz varlığı ve tümörün perfore olması nüks riskini arttıran diğer faktörlerdir.

**Sonuç:** GİST tedavisinde tam rezeksiyon hala tek kür seçeneğidir. Moleküler hedefli ilaç olan imatinib GİST'lerde C-kit reseptörü tirozin kinazın özgün inhibitörüdür. Lokal ileri inoperabl hastalıkta, nüks ya da metastatik GIST tedavisinde ilk tercih imatinibtir. Post-operatif yüksek riskli hastalığı olanlarda, en az 3 yıllık adjuvan tedavinin daha yüksek rekürrensiz yaşam ömrü ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Rezeksiyon sonrası nüksler genellikle ilk yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır. Takipler 3-6 ay aralıklarla kontrastlı BT ile yapılmalıdır. Tümör çapı > 5 cm olduğunda veya ki-67 pozitif olduğunda gastrik GIST kanama riski daha yüksektir.

## P14- SENTETİK KANNABİNOİD JWH-018'İN ANAPLASTİK TİROİD KANSERİ HÜCRESİ ÜZERİNDEKİ SİTOTOKSİK ETKİSİ

Ecem Türkmen<sup>1</sup>,Fatma Söğütlü<sup>1</sup>,Yasemen Karan Başaran<sup>1</sup>,Çığır Biray Avcı<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

**Amaç:** Tiroid kanseri, boyunda bulunan ve vücudun metabolizmasını düzenleyen hormonların üretilmesinden sorumlu olan tiroid bezini etkileyen bir kanser türüdür. Farklılaşmamış karsinom olarak da bilinen anaplastik tiroid karsinomu (ATK), tüm tiroid bezi neoplazmalarının %2 ila %3'ünü oluşturan nadir, oldukça agresif bir malign tümördür. ATK'nın kötü prognozundan dolayı, tüm vakalar Amerikan Kanser Ortak Komitesi tümör nod metastazı (TNM) evreleme sistemine göre evre IV olarak sınıflandırılır. Bununla birlikte, bu kanser türü genellikle ileri bir aşamada teşhis edildiğinden ve hızlı bir büyüme oranına sahip olduğundan, prognoz tipik olarak kötüdür ve tedavinin odak noktası genellikle semptomları kontrol etmek ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Kannabinoid JWH-018, marihuananın ana psikoaktif bileşeni olan delta-9-tetrahidrokannabinolün (THC) etkilerini taklit eden ve bir endokannabinoid sistemi aktivatörüdür. Tiroid hücre kültürlerinde jwh-018'in etkileri hakkında yapılan çalışmalar, bu kanabinoidin tiroid hücrelerinin büyümesini ve hücre içi süreçlerini etkileyebileceğini göstermiştir. Aynı zamanda bazı çalışmalar, jwh-018'in tiroid hücre kültürlerinde apoptozis (programlı hücre ölümü) ve hücre bölünmesini inhibe ettiğini ve tiroid hücrelerinin proliferasyonunu azalttığını rapor etmiştir. Bu çalışmalar, jwh-018'in tiroid kanserinde kullanımının potansiyelini gösterse de daha fazla araştırma gerektiğini vurgulamaktadır. Jwh-18 ve benzeri bileşiklerin tiroid kanseri hücrelerindeki etkilerinin araştırılması, bu bileşiklerin bu hücreler üzerindeki potansiyel terapötik etkilerini belirlemek veya bu tür hastalıklardaki patolojik süreçleri anlamak için kullanılabilir. Ancak, daha önce yapılan çalışmalar, jwh-18 ve benzeri bileşiklerin tiroid kanseri hücrelerindeki etkileri hakkında henüz yeterli veri sağlamamıştır. Bu nedenle, jwh-18'in tiroid kanseri hücrelerindeki etkilerinin daha detaylı olarak incelenmesi gerektiği sonucuna varılabilir.

**Yöntem:** Anaplastik tiroid kanser hücre hattı olan SW1736 ticari olarak temin edilmiştir. SW1736 hücreleri %10 Fetal bovin serum, %1 oranında Penisilin/streptomisin ve 2 mM L -glutamin ile suplemante edilen RPMI 1640 ortamında %95 nem ve %5 CO<sub>2</sub>, 37°C sıcaklık koşullarına sahip inkübatörde çoğaltılmıştır. JWH-018'in anaplastik tiroid kanseri hücresi SW1736 üzerindeki sitotoksik etkisi, 450 nm ve 620 nm dalga boylarında bir mikro plaka okuyucuda WST-1 testi ile değerlendirilmiştir.

**Bulgu:** JWH-018 'in SW1736 anaplastik tiroid kanser hücre hattında IC<sub>50</sub> değeri 24. saatte 1.82 µM (r: 0.96), 48. Saatte 1.58 µM (r: 0.98), 72. Saatte 1,04 µM (r: 0.97) olarak bulunmuştur.

**Sonuç:** Elde ettiğimiz veriler doğrultusunda SW1736 anaplastik tiroid kanseri hücre hattında JWH-018'in sitotoksik etkisinin olduğu ve yeni tedavi stratejilerinin oluşturulmasında etkin olup, potansiyel terapötik yaklaşımların belirlenmesine yardımcı olabileceği ve literatüre katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

## P15- NADİR GÖRÜLEN BİR VAKA: RECTUM ANJİOSARKOM

**Mahmut Kara<sup>1</sup>,Sefa Öztürk<sup>1</sup>,Ferdi Arslanşen<sup>1</sup>,Bahar Demir<sup>1</sup>,Adem Ergioğuz<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Van YYÜ Tıp Merkezi

**Giriş-Amaç:** Sarkomlar erişkinde görülen kanserlerin %1 inden azını oluşturmakta olup mezenkimal kökenli tümörlerin ender bir türüdür (1)

Sarkomların kökeni ekdotermal olup histopatolojik olarak farklı yapılara sahiptir. Köken olarak düz kas, kıkırdak, yağ doku ve iskelet kası gibi gelişimler gösterebilir. 100'den fazla histolojik alt tipi vardır. (2) Bu alt tiplerden bazıları leiomyosarkom, liposarkom, rabdomyosarkom, fibrosarkom, anjiosarkom ve sinoviyal sarkom olarak mevcuttur. Bu alt tiplerinden olan anjiosarkom tüm sarkomların %1 inden azını oluşturmakta olup genellikle baş ve boyun bölgesinde görülmektedir.(3)

Anjiosarkomlar erkek cinsiyette 2 kat daha fazla görülmekte olup daha ziyade ileri yaşta ortaya çıkmaktadır. (4)

Etiyolojide en sık etmen güneş ışınına maruziyet ve radyoterapi öyküsü olmasıdır.

**Bulgular-Olgu Sunumu:** 44 yaşında erkek hasta özgeçmişinde herhangi hastalık olmamakla birlikte 1 aydır makattan aralıklı kanama olması üzerine başvurdu. Yapılan kolonoskopide rektumda anal kanal boyunca, lümeni yarım ay şeklinde saran ülserovejetan kitle olması üzerine biyopsi alındı. Biyopsi sonucu epitelioid anjiosarkom ile uyumlu geldi. Sistemik görüntüleme rektumda 17,5\*9,5\*8,5 cm boyutunda kitle, pararektal 8,5\*5,5 cm boyutunda LAP, presakral 1 cm boyutunda LAP ve sağ ingüinalde büyüğü 1,5 cm multipli LAP izlendi. Hastaya 14 gün arayla paclitaxel tedavisi başlandı eş zamanlı radyoterapiye yönlendirildi fakat hasta radyoterapi almak istemedi. 06.01.2023 te çekilen pet/ct de hem rektal kitle hem de presakral/ingüinal lap LAP'larda progresyon olması nedeni ile adriamycin eşliğinde radyoterapi başlandı.

**Sonuç:**Sarkomlar genel erişkin malignitesi arasında çok nadir görülmektedir. Sarkomlar içerisinde leiomyosarkom, rabdomyosarkom, anjiosarkom, sinoviyal sarkom, liposarkom vb. alt tipleri mevcut olup anjiosarkom alt tipi olarak nadir görülen bir tümördür. Ekseriyetle baş ve boyun bölgesinde izlenmektedir. Etiyolojisinde başlıca güneş ışığı maruziyeti ve radyoterapi öyküsü bulunmaktadır. Genellikle ileri yaşta tanı almaktadır. Vakamız da anjiosarkom tanılı olup genç yaşta olması, rektal bölgede olması, herhangi radyoterapi öyküsü olmaması gibi durumlardan ötürü çok nadir görülen bir tümör olarak değerlendirildi

**Kaynaklar:**

- 1- Miller KD, Fidler-Benaoudia M, Keegan TH, Hipp HS, Jemal A, Siegel RL Ergenler ve genç yetişkinler için kanser istatistikleri 2020;70(6):443. Epub 2020 17 Eylül
- 2- Dünya Sağlık Örgütü Tümör Sınıflandırması Yayın Kurulu. Yumuşak Doku ve Kemik Tümörleri, 5. Baskı, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, 2020. Cilt 3
- 3- Weber RS, Benjamin RS, Peters LJ, Ro JY, Achon O, Goepfert H Ergenlerde ve erişkinlerde baş ve boyun yumuşak doku sarkomları. Ben J Surg. 1986;152(4):386.
- 4- Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Henson DE, Kostun L, Hart A, Angeles-Albores D, Chablé-Montero F Kutanöz anjiyosarkom. Gözetim, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar Programından 434 vakanın analizi, 1973-2007Ann Diagn Pathol. 2011 Nis;15(2):93-7. Epub 2010 28 Aralık.

## P16- İNVAJİNASYONA NEDEN OLAN NADİR GÖRÜLEN İNCE BARSAK LEİOMYOSARKOMU: OLGU SUNUMU

**Taliha Güçlü Kantar<sup>1</sup>, Burçin Çakan Demirel<sup>1</sup>, Tolga Doğan<sup>1</sup>, Melek Özdemir<sup>1</sup>, Semra Taş<sup>1</sup>,  
Arif Kuş<sup>1</sup>, Burcu Yapar Taşköylü<sup>1</sup>, Atike Gökçen Demiray<sup>1</sup>, Serkan Değirmencioğlu<sup>1</sup>, Arzu Yaren<sup>1</sup>,  
Gamze Gököz Doğu<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

**Giriş:** İnce barsak tümörleri tüm gastrointestinal malignitelerin %5'ten azını oluşturmaktadır. Bunlarında histolojik olarak büyük bir çoğunluğunu karsinoid ve adenokarsinomlar oluşturmaktadır. İnce barsak maligniteleri arasında sarkomlar %1,2'sini oluşturmaktadır. Erken evrede sıklıkla asemptomatik olup alt ve üst gastrointestinal endoskopi ile oldukça zor tanı konulan patolojilerdir. Bu olgumuzda 44 yaşında karın ağrısı, bulantı ve kusma şikayeti olan ve yapılan tetkiklerinde intestinal obstrüksiyon nedenlerinden biri olan invajinasyon ile karakterize ince barsak leiomyosarkomuna yaklaşımlı paylaşımla istedik.

**Olgu:** Kırk dört yaşında erkek hasta karın ağrısı, bulantı ve kusma şikayetleri nedeniyle acil servise başvurmuş. Yapılan tetkiklerde ileal düzeyde invajinasyona neden olan yaklaşık 7x7 cm boyutlarında kitle lezyon izlendi. Hastaya laparotomi yapılarak mevcut kitle lezyonu segmenter ince barsak rezeksiyonu ve lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Histopatolojik olarak leiomyosarkom ile uyumlu saptandı. FNCLCC (French Federation of Cancers Center Sarcoma Group) ye göre Grade 1 olarak değerlendirildi. 10 BBA da 18 mitoz ve 11 reaktif lenf nodu saptandı. İmmünohistokimyasal olarak CD117 (C-kit) ve DOG1 negatif, Caldesmon, desmin ve SMA (smooth muscle actin) pozitif olarak geldi. Evrelemesi T2aN0M0 olarak belirlendi. Hastaya adjuvan doksorubicin-cisplatin kemoterapi rejimi 3 kür verildi. Hastanın takipleri kliniğimizde devam etmektedir.

**Sonuç:** Erişkinlerde görülen ince barsak invajinasyonlarının %20–30 nedeni maligniteler olarak karşımıza çıkmaktadır. Gastrointestinal maligniteler arasında ince barsak leiomyosarkomu oldukça nadir görülen bir durumdur. Erken evrede sıklıkla asemptomatik olup alt ve üst gastrointestinal endoskopi ile oldukça zor tanı konulan patolojilerdir. Leiomyosarkomların immünohistokimyasal tanısında düz kas hücre belirteçleri (smooth muscle cell markers) olan desmin, smooth muscle aktin ve gibi belirteçlerin pozitifliği, C-kit ve DOG-1 için negatif olmaları ayırıcıdır. İnce barsak sarkomları tanı koymada ki güçlükler nedeniyle erişkin hastalarda invajinasyona neden olan kitle lezyonlarda akılda tutulması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** leiomyosarkom, invajinasyon

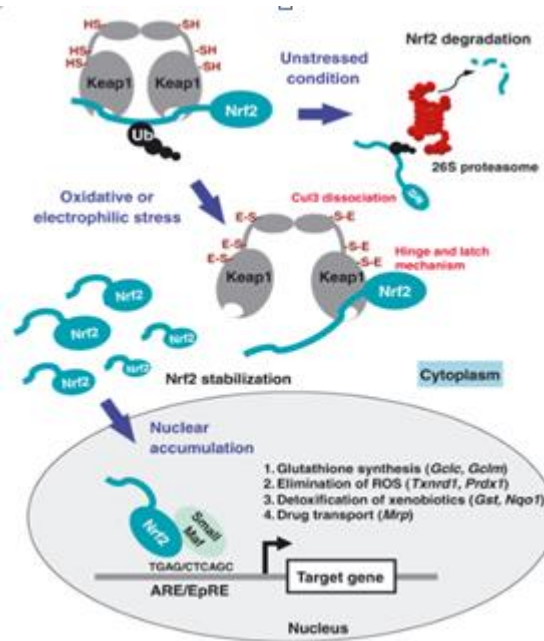
## P17- GLİOBLASTOMA TANILI OLGULARDA NRF2 PROMOTÖR BÖLGE VARYANTININ (RS35652124) DEĞERLENDİRİLMESİ

**Buşra Bara Özcan<sup>1</sup>, Gizem Akyol<sup>1</sup>, Zafer Yıldırım<sup>1</sup>, Eda Doğan<sup>1</sup>, Sevim Aydemir<sup>1</sup>, Nevhis Akıntürk<sup>2</sup>, Erkin Özgiray<sup>2</sup>, Zuhale Eroğlu<sup>1</sup>, Vildan Bozok Çetintaş<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi ABD, İzmir, Turkey

**Amaç;** Kötü prognoz ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkilendirilen glioblastoma (GBM) en yaygın malign beyin tümörüdür ve etiyojisi halen tam olarak ortaya konamamıştır. KEAP1/NRF2/ARE (Kelch-like ECH-associated protein 1/Nükleer faktör E2 ile ilişkili faktör 2/ Antioksidan Response Element) yolu, hücrel oksidatif homeostazın primer mediatörlerinden biridir. Bu yolak, detoksifikasyon enzimleri ve serbest radikal metabolizması, DNA hasarının tespit edilmesi ve proteozom işlevlerinin regülasyonunda etkili olan 100'den fazla genin ekspresyonunu düzenlemektedir. Bu bilgiler doğrultusunda NRF2 gibi hem düzenleyici antioksidan proteinleri hem de antioksidan enzimleri kodlayan genlerde bulunan genetik varyasyonlar, tümör gelişimine ve ilerlemesine yardımcı olabilir. Amacımız glioblastoma tanılı hastalarda bu genin promotör bölgesinde yer alan rs35652124 (T>C) varyantının nüks ile olan ilişkisini değerlendirmektir.



**Şekil:** Taguchi, K., Motohashi, H., & Yamamoto, M. (2011, February). Molecular mechanisms of the Keap1-Nrf2 pathway in stress response and cancer evolution. *Genes to Cells*.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2443.2010.01473.x>

**Yöntem;** Çalışmamıza 38 GBM tanısı almış hasta ve ilk cerrahi rezeksiyonu yapıldıktan sonra tekrar nüks gözlenmiş 11 hasta dâhil edilmiştir. Olgulardan kan örnekleri toplanarak DNA izolasyonları yapılmıştır. Konsantrasyonu ve saflığı uygun olan örneklerden tek nükleotid varyantı genotipleme kiti ile NRF2 geninin promotör bölgesinde yer alan rs35652124 (T>C) için genotiplendirme yapılmış ve sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular;** GBM grubundaki hastaların rs35652124 (T>C) varyantı açısından TT, TC ve CC genotip dağılımları sırasıyla %53,3; %28,9 ve %15,8 olarak saptanmıştır. Nüks GBM grubunda TT genotipine hiç

rastlanmamış, TC ve CC genotip dağılımları ise sırasıyla %72,7 ve %27,3 olarak belirlenmiştir. GBM ve nüks GBM gruplarında genotip dağılımındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.004$ ). TT genotipi referans alındığında CT ve CC genotiplerinde odds oranları (OR) sırasıyla 13,64 ve 10,50 olarak belirlenmiştir. Nüks GBM grubunda C alelinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu ( $p=0,006$ ) ve bu aleli taşıyanlarda nüks riskinin 4,03 kat arttığı saptanmıştır.

Genotypes/ Haplotypes	GBM n=38	NÜKS GBM n=11	OR	P
TT	21 (%53,3)	0	R	
TC	11 (%28,9)	8 (%72,7)	13,364	0,004
CC	6 (%15,8)	3 (%27,3)	10,5	
T	53 (%69,7)	8 (%36,4)		
C	23 (%30,3)	14 (%63,6)	4,033	0,006

**Tablo:** Hastaların rs35652124 (T>C) varyantı açısından TT, TC ve CC genotip dağılımları

**Sonuç;** Çalışmada hasta sayımız kısıtlı olmakla birlikte sonuçlarımız NRF2'nin promotör bölgesindeki rs35652124 (T>C) varyantının GBM ve nüks GBM hastalarında sıklığının farklı olduğunu göstermiştir. Bu varyantın genin promotör bölgesinde olması, ekspresyon düzeyinde meydana gelen değişikliklerin hastalığın prognozunu etkiliyor olabileceğini düşündürmektedir. Devam eden çalışmalarımızda tümör örneklerinde NRF2 mRNA düzeylerinin çalışılması ve hasta sağ kalım oranları ile ilişkinin araştırılması planlanmaktadır.

#### Kaynaklar

1. Alam, J., Stewart, D., Touchard, C., Boinapally, S., Choi, A. M., & Cook, J. L. J. J. o. B. C. (1999). Nrf2, a Cap'n'Collar transcription factor, regulates induction of the heme oxygenase-1 gene. 274(37), 26071-26078.
2. M., Vasilev, A., Sofi, R., Rahman, R., Smith, S. J., & Teschemacher, A. G. (n.d.). (2020) brain sciences Using Light for Therapy of Glioblastoma, 1–14.
3. Almeida, M., Soares, M., Ramalinho, A. C., Moutinho, J. F., & Breitenfeld, L. (2019). Prognosis of hormone-dependent breast cancer seems to be influenced by KEAP1, NRF2 and GSTM1 genetic polymorphisms. Molecular Biology Reports. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04778-8>
4. Teena, R., Dhamodharan, U., Ali, D., Rajesh, K., & Ramkumar, K. M. (2020). Genetic Polymorphism of the Nrf2 Promoter Region (rs35652124) Is Associated with the Risk of Diabetic Foot Ulcers. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/9825028>
5. Taguchi, K., Motohashi, H., & Yamamoto, M. (2011, February). Molecular mechanisms of the Keap1-Nrf2 pathway in stress response and cancer evolution. Genes to Cells. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2443.2010.01473.x>

## P18- KANSERLİ GENEL CERRAHİ HASTALARININ 2018-2019-2020 YILI ÖZÜRLÜ HEYET VERİLERİ

Günay Uluç<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İMÜ Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

**Amaç:** Kanserli genel cerrahi hastalarının sosyoekonomik kayıplarını önlemek için ;engelli kimlik kartı alma, engelli aylığı alma, özel tüketim vergisinden muaf olma, malulen emekli olma isteği ile 2018-2019-2020 yıllarında genel cerrahi heyet polikliniğine yaptıkları başvuruların sonuçları incelenip kanser kayıtlarına katkıda bulunmaktır.

**Yöntem:** Polikliniğe başvuran kanserli hastaların patoloji ve epikrizleri ellerinde olanların kayıtları yapıp, sonuçları ellerinde olmayan bir bölümünün E-nabız sistemi üzerinden, Göztepe SY Şehir hastanesinde opere olmuş bir bölümünün ise sonucunada Nucleus hasta ekranı paneli ,hasta sonuçları bölümünden ulaşılmıştır.

**Bulgu:** Toplam 138 kanser başvuru hasta olup bunların; 97'i kadın ,41 'i erkekti. Kadın 97 hastanın 65 'i meme kanseri,9 mide kanseri,9 kolorektal kanser, 6 pankreas kanseri, 5 tiroid kanseri, 2 'si FAP,1'i karaciğer transplantasyonlu idi. Erkek 41 hastadan ;18 ' kolorektal kanser,10'u mide kanseri,4'ü pankreas kanseri,2 karaciğer transplantasyonlu, 2 FAP,1 tiroid kanseri,1 meme kanseri,1 safra kesesi, 1 sürrenal adenom,1 özefagus kanseri idi. Kadınlarda meme kanseri ,erkeklerde gastrointestinal sistem ( mide,kolorektal, FAP )kanserli hastaların çoğunlukta olduğu görüldü.

**Sonuç:** Kanserinin 2018 yılında Avrupa'da maliyeti 199 milyar euro olmuştur. Avrupa kanser hastası hakları bildirgesi 2016 ' da hastaların ödenebilirliğine göre değil ihtiyaçlarına göre en iyi bakıma ulaşma hakkı mevcuttur. Sosyal yardım başvurusu yapan genel cerrahisi kanser hastalarının hepsi istediği raporu aldı ,sadece ÖTV alma isteğinde; bu raporun yani ÖTV 'den muaf olma raporu en yüksek puanı gerektirdiğinden sıkıntı yaşandı. Kanser cerrahisi ,onkoloji süreci, birde tüm bunları sonrası sosyal yardım talepleri ile maliyeti artan bir yüküdür. Bu çalışmada kanser kayıt sistemine faydası olabileceği,kanserli hastanın verimlilik kaybını gidermek sosyoekonomik kayıplarını gidermek için yaptıkları başvuruların maliyetinin hasaplanmasına katkıda bulunabileceği düşünülmüştür.

## P19- GLİOBLASTOMA HASTALARINDA NRF2 PROMOTOR BÖLGESİNDEKİ RS6706649 TEK NÜKLEOTİT VARYANTININ ARAŞTIRILMASI

**Gizem Akyol<sup>1</sup>, Buşra Bara Özcan<sup>2</sup>, Zafer Yıldırım<sup>2</sup>, Eda Doğan<sup>2</sup>, Zuhale Eroğlu<sup>2</sup>, Erkin Özgiray<sup>2</sup>, Nevhis Akıntürk<sup>2</sup>, Vildan Bozok Çetintaş<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi

**Amaç:** Glioblastoma (GBM), tüm primer beyin ve merkezi sinir sistemi neoplazmalarının %16'sını oluşturan en yaygın ve agresif malign beyin tümörüdür. Tanı anındaki mevcut tedavi seçenekleri cerrahi rezeksiyon, radyasyon ve kemoterapiyi içermektedir. GBM'nin moleküler patolojisinin ve ilişkili hücre sinyal yollarının anlaşılmasındaki önemli ilerlemeler yeni tedaviler için fırsatlar yaratmıştır. Kanser Genom Atlası projesinde gerçekleştirilen genomik profil oluşturma çalışmalarında iki yüzden fazla insan tümör örneğinden dizileme yapılarak GBM'nin genetik profili ortaya çıkartılmış ve yaygın olarak aktive olan üç temel sinyal yolağı olarak tümör proteini p53 [p53], reseptör tirozin kinaz/Ras/fosfoinositid 3-kinaz ve retinoblastoma tanımlanmıştır. Primer ve sekonder GBM'lerin çoğu, bu yollarda değişikliklere sahiptir, bu da kontrolsüz hücre çoğalmasına yol açarken aynı zamanda tümör hücrelerinin hücre döngüsü kontrol noktalarından, yaşlanmadan ve apoptozdan kaçmasına izin vermektedir. Antioksidanların ana düzenleyicisi olan Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (NRF2)'nin ise, kanserin gelişimi ve ilerlemesi için önemli olabilecek metabolik aktiviteyi ve hücre proliferasyonunu arttırdığı bildirilmiştir. Aynı zamanda NRF2 aktivasyonunun kemoterapi direncini artırarak tümör büyümesini teşvik ettiği, dolayısıyla artan NRF2 ifadesinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. NRF2 ile ilişkili yolların aktivasyonuna yol açan somatik NRF2 mutasyonları birçok kanser türünde rapor edilmiştir. Ayrıca promotor bölgeyi etkileyen tek nükleotid varyantları gibi NRF ifadesinin düzenlenmesinde rol oynayan faktörlerin de hem NRF2 transkripsiyonunda hem de aktivitesinde belirgin değişikliklere neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle çalışmamızda NRF2'nin promotor bölgesinde tanımlanan rs6706649 tek nükleotid varyantının glioblastoma nüksündeki rolü araştırılmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya dâhil edilen toplam 49 olgunun 38'i glioblastoma, 11'i nüks glioblastoma tanısı almıştır. Hastaların kan örneklerinden DNA izolasyonu yapıldıktan sonra rs6706649 için özgül olarak dizayn edilen primerler ve hibridizasyon problemleri kullanılarak varyant analizi gerçekleştirilmiştir.

**Bulgu:** GBM grubundaki hastaların rs6706649 (T>C) varyantı taşımalarına göre CC, CT ve TT genotip dağılımları sırasıyla %68,4; %23,7 ve %7,9 olarak belirlenmiştir. Nüks GBM grubunda CC ve TT genotip dağılımları ise sırasıyla %69,4 ve %27,4 olarak bulunmuştur, CT genotipine ise hiç rastlanmamıştır. GBM ve nüks GBM gruplarında genotip dağılımındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.073). CC genotipi referans alındığında TT genotipinde odds oranı (OR) 3,25 olarak belirlenmiştir. Hem GBM hem nüks GBM grubunda C veya T alellerinin hastalık oluşumu ya da nüks riskinin artışına olan etkileri anlamlı olarak saptanmamıştır (p=0,556).

**Sonuç:** Çalışmaya dâhil edilen hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle, nüks GBM grubunda homozigot TT genotipinde gözlediğimiz artıştaki anlamlılığın sınırdaki kaldığı düşünülmektedir. Devam eden çalışmalarda hasta sayısının artırılması ve NRF2'nin diğer promotor düzenleyici varyantlarının da analiz edilerek bileşik haplotiplerin etkilerinin araştırılması planlanmaktadır.

## P20- CNİCİN'İN VE DOKSORUBİSİN İLE KOMBİNASYONUNUN PANKREAS KANSERİ HÜCRELERİ ÜZERİNDEKİ ANTI-PROLİFERATİF ETKİLERİ

**Latife Merve Oktay Çelebi<sup>1</sup>, Burak Durmaz<sup>2</sup>, Çığır Biray Avcı<sup>1</sup>, Cumhuriyet Gündüz<sup>1</sup>, Şüra Baykan Öztürk<sup>3</sup>, Eser Yıldırım Sözmen<sup>2</sup>, Nur Selvi Günel<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, <sup>3</sup>Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı

**Amaç:** Pankreas kanseri tüm solid maligniteler arasında en yüksek ölüm oranlarından birine sahiptir ve 5 yıllık sağkalım %10'dan azdır. Pankreas kanserinde daha iyi tedavi seçenekleri bulmak için ilaçların anti-kanser etkilerini sinerjize eden kombinasyonları belirlemeye yönelik temel çalışmalara ve anti-kanser tedavisinin klinik sonucunu iyileştirmek için daha etkili terapötik yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Kanser tedavisi için kullanılan 121 ilaçtan 90'ı bitkisel kaynaklı olduğundan, sekonder metabolitler kategorisine ait bitki kaynaklı doğal ürünler yeni farmasötiklerin keşfi ve geliştirilmesi için önemli bir kaynak oluşturmaktadır. Anti-inflamatuar, antifungal, antibakteriyel, antiviral ve sitotoksik aktiviteleri ile bilinen bir seskiterpen lakton olan Cnicin, Türkiye'de yabancı olarak yetişen *Centaurea* cinsi bir bitkinin ana bileşiğidir. Doksorubisin bugüne kadar bilinen pek çok kanser türünde güçlü sitotoksik etkiler göstermiş olan antrasiklin türevi bir anti-kanser ajandır. Ancak Doksorubisin'in etkin dozları geri dönüşü olmayan ciddi sistemik yan etkilere neden olduğundan kullanımını kısıtlamaktadır. Bu çalışmada Cnicin ve Doksorubisin kombinasyonunun pankreas kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmada pankreas kanserini modelleyen MIA PaCa-2 ve sağlıklı kontrol grubu olarak fibroblast hücre hattı WI-38 kullanıldı. Cnicin ve Doksorubisin ticari olarak temin edildi. Hücreler, Cnicin ve Doksorubisin'in artan konsantrasyonları ile 24, 48 ve 72 saat boyunca inkübe edildi ve her bir saat diliminin sonunda MTT yöntemi ile hücre canlılığı ölçüldü. Etkin maddelerin 48. saat için belirlenen IC50 konsantrasyonları ile 1:7,87 sabit oranında farklı konsantrasyonlarının kombinasyonları uygulanarak 48. saatteki hücre canlılığı değerleri MTT yöntemi ile tespit edildi. Etkin madde eklenmeyen hücreler kontrol grubu olarak kullanıldı. Deneyler üç tekrarlı olarak gerçekleştirildi. Doz-etki ve medyan etki grafikleri ile IC50 değerleri ve kombinasyon uygulamasında sinerjistik, additif veya antagonistik etkili olma durumları (kombinasyon indeksi değeri- CI) % sitotoksosite değerleri kullanılarak CalcuSyn v2 (Biosoft) programında belirlendi.

**Bulgu:** MIA PaCa-2 hücrelerinde Cnicin'in 24, 48 ve 72. saatlerdeki IC50 değerleri sırasıyla 11,27; 3,68 ve 3,27 µM, Doksorubisin'in 24, 48 ve 72. saatlerdeki IC50 değerleri sırasıyla 7,54; 0,47 ve 0,24 µM olarak belirlendi. WI-38 hücre hattında ise Cnicin'in 24, 48 ve 72. saatlerdeki IC50 değerleri sırasıyla 49,5; 38,47 ve 38,38 µM, Doksorubisin'in 24, 48 ve 72. saatlerdeki IC50 değerleri sırasıyla 88,8; 2,51 ve 0,17 µM olarak tespit edildi. MIA PaCa-2 hücrelerinde 48. saatteki IC50 konsantrasyonları ile uygulanan kombinasyon deneyi sonucunda CI değeri 0,508 olarak bulundu ve sinerjistik etkili oldukları görüldü. ED50 ve DRI değerleri Cnicin için 0,88 µM ve 3,601; Doksorubisin için 0,11 µM ve 4,334 olarak belirlendi.

**Sonuç:** Çalışmamızda Cnicin'in pankreas kanseri hücrelerinde güçlü sitotoksik etkilerinin olduğu, bununla birlikte sağlıklı hücre hatlarında çok daha düşük sitotoksik etkisinin olduğu bulunmuştur. Cnicin'in tek başına veya Doksorubisin ile kombinasyon halinde uygulamasının hücre proliferasyonunu önemli ölçüde baskıladığı görüldü. Standart kemoterapilerin en büyük kısıtlılığı etkin dozlarının sağlıklı hücrelere de zarar vererek ciddi yan etkilere yol açmasıdır. Bu noktada Cnicin'in oldukça düşük dozlarda pankreas kanseri hücrelerinin proliferasyonunu baskımlarken sağlıklı hücrelerde bu etkinin görülmemesi pankreas kanseri tedavisi için önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Cnicin'in pankreas kanseri tedavisinde yeni bir terapötik yaklaşım oluşturabilecek umut verici bir molekül olduğunu, bitkisel kaynaklı terapötik moleküllerin sentetik olanlara göre daha güvenli olduğu kabul edildiğinden kombinasyon uygulamasının, geleneksel kemoterapötik ajanların etkin dozlarının azaltılmasına ve böylece ilaç toksisite risklerinin indirgenmesine etkisinin olabileceğini düşünmekteyiz.

## P21- BRAF V 600 E MUTANT İZOLE BEYİN METASTAZLI MALİGN MELANOM OLGUSUNDA İPİLİMUMAB + NİVOLUMAB TEDAVİSİ İLE GELİŞEN VE ANTİ IL-6(TOCİLİZUMAB ) TEDAVİSİNE YANIT VEREN FULMİNAN OTOİMMUN HEPATİT

Oğuzcan Özkan<sup>1</sup>,Aslı Turgut<sup>1</sup>,Fatma Pınar Açar<sup>1</sup>,Burçak Karaca Yayla<sup>1</sup>

<sup>1</sup>EÜTF Tıbbi Onkoloji BD

**Amaç:** 47 yaşında erkek hasta Kasım 2015'de sol göğüs öndüvarında uzun yıllardır olan,ancak travma sonrası kanama olması,lezyonun büyümesi,kenarlarının düzensiz hal alması nedeniyle dermatoloji tarafından değerlendirilmiş ve ekzilyonel biyopsi patolojisi,Spindle hücreli malign melanom olarak raporlanmış.Tümör clarklevel3,Breslow3mm,lefositik cevap var,ülserasyon yok.Dikkati çeken nöral,vasküler invazyon yok.Mitoz sayısı 3-4/m<sup>2</sup> de olarak raporlanmış.BRAFV600E mutasyonu saptanmış.PET-CT,kranial MR'da metastaz bulgusu yokmuş.Evre 2B kabul edilmiş ve adjuvan INF tedavisi önerilmiş,hasta tedaviyi reddetmiş.Sürveyansa alınmış.Ocak 2020'de tanıdan yaklaşık 4yıl sonra görüntülemelerde sağ akciğer orta lobda progresyon gösteren bir lenf nodu ve kranial mr da sağ kaudat lobda 13.9\*11mm ve sağ frontal 7 mm iki lezyon saptanmış.Kranial lezyonlar melanom metastazı olarak değerlendirilmiş,cyberknife uygulanmış.Hastaya nivolumab önerilmiş ancak maddiyatı yüzünden hasta alamamış.BRAF mutant olan hastaya Dabrafenib+ Trametinib tedavisi başlanmış.Eylül 2020 de kontrol PET BT de mediastende sağ hiler alanda büyüğü1,4\*1,2cm,SUVmax9,6 ve sağaltparatrakeal SUVmax3,8 lenf bezleri izlenmiş.Hastanın gelişen paratrakeal LAP'lardan Suat Seren GHH'de EBUSla biyopsi yapılmış ve patolojisi granülomatoz inflamasyon ile uyumlu gelmesi üzerine tüberküloz açısından da değerlendirilmiş. IGRA pozitif saptanan olgunun balgam kültüründe ve bronkoskobik yıkamasında ARB ye rastlanmamış ve üreme olmamış.Kranial MR takiplerinde Nisan 2021'de Sağ temporalde öncekine göre hafifçe büyüyen kortikal ayrı bir lezyon görülmüş.SRS açısından değerlendirilmiş,BRAF/MEK inhibitörü tedavisine devam edilmiş.Ekim 2022'de Kranial MR'da metastazların öncekilere kıyasla boyut ve kontrastlanma artışı gösterdiği gözlenmiş.İpilimumab+nivolumab verilmesi kararlaştırılmış.4kür İpilimumab+nivolumab sorunsuz şekilde tamamlayan hasta son kürden iki hafta sonra başlayan karın ağrısı ve sarılık şikayeti ile acil servise başvurmuş.

Acil servis tetkiklerinde AST1660, ALT1282, ALP216, GGT88, TotalBilirubin11,58, DirekBilirubin,10,9, LDH551,PLT103000,INR1,26 saptanmış,çekilen batınBT'de hepatomegali, hepatosteatoz. periportal ödem ve safra kesesinde ödem bulguları görülmüş,akut hepatit lehine değerlendirilmiş.Çalışılan viral seroloji ve otoimmün karaciğer markerları negatif saptanmış.İpilimumab+ Nivolumab ilişkili fulminan hepatit olarak değerlendirilen olgu kliniğimize yatırıldı,N-asetilsistein infüzyonu,1mg/kg metilprednisolon başlandı.İzlemde tedavinin ikinci günü görülen transaminaz,bilirubin değerleri progresse olan olguya Tocilizumab 162 mg subkutan olarak uygulandı.Hemen ertesi gün klinik ve laboratuar yanıt alındı,4.gününde T.bilirubin4,2,AST410,ALT320 değerlerine regrese olmuş,INR,trombosit normalizasyonu sağlandı. steroid tedavisine de devam edilen olgunun 1.haftada yeniden tocilizumab için değerlendirilmesi planlandı.

## P22- FUSOBACTERIUM NUCLEATUM' UN KOLOREKTAL KANSERDE TNF-A EKSPRESYON SEVİYESİNE ETKİSİ

**Bilge Şenyüz<sup>1</sup>, Burcu Bölük<sup>1</sup>, Hilal Başyeğit<sup>1</sup>, Kutay Bulut<sup>1</sup>, Sunde Yılmaz Süslüer<sup>1</sup>,  
Nalan Gülşen Ünal<sup>2</sup>, Ataç Uzel<sup>3</sup>, Cumhuriyet Gündüz<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>3</sup>Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, Temel Ve Endüstriyel Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**Amaç:** Kolorektal kanserin (KRK) 2018 yılında erkeklerde en sık görülen üçüncü ve kadınlarda en sık görülen ikinci kanser olduğu bildirilmiştir. Metastaz sonrası yıllık sağkalım oranı %10'dan azdır ve etiyojisi çok karmaşıktır. KRK'nin patogeneğinde bir dizi farklı çevresel ve genetik faktör önemli bir rol oynamaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, Fusobakterium nukleatum, Akkermansia muciniphila, Parvimonas micra, Peptostreptococcus stomatis ve Bacteroides fragilis gibi bağırsak bakterilerinin de KRK insidansındaki artışla ilişkili olabileceği bulunmuştur. Bağırsak içerisinde yer alan ve mikrobiyal dengeyi sağlayan bakteri varlığındaki değişimlerin, söz konusu hastalıkların ortaya çıkmasında önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Anaerobik ve gram-negatif bakteriyel türlerden biri olan F. nucleatum, insan ağız ve bağırsağının ortak bir bakteri grubunu oluşturur. KRK hastalarında F. nucleatum bolluğunun normal dokulardakinden önemli ölçüde daha yüksek olduğu ve kolon kanserinin metastazında rol oynadığı gösterilmiştir. KRK dokularındaki F. nucleatum miktarı, ilerlemiş hastalık, kemoterapi direnci, metastaz ve kötü prognoz ile daha kısa sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular, F. nucleatumun KRK için önemli bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Yüksek fusobakteriyel RNA seviyelerine sahip insan kolon tümörlerinin transkriptomik analizi, kolorektal karsinogenez ile ilişkili NF-κB kaynaklı bir proinflamatuar yanıtı gösteren Fusobakterium kaynaklı genleri (PTGS2 (COX-2), IL1β, IL6, IL8, and TNF (TNF-α)) ortaya çıkarmıştır. TNF, programlı inflamasyonun meydana gelmesinde görev alan bir hücre sinyal proteindir ve birincil rolü bağışıklık hücrelerinin düzenlenmesidir. Endojen bir pirojen olan TNF, ateş, apoptotik hücre ölümü, kaşeksi, inflamasyonu indükleyebilir ve tümörögenез ve viral replikasyonu inhibe edebilir ve IL-1 ve IL-6 üreten hücreler yoluyla sepsise yanıt verebilir. TNF üretiminin düzensizliğinin, Alzheimer hastalığı, kanser, majör depresyon, sedef hastalığı ve İBH gibi çeşitli hastalıklarda rol aldığı düşünülmektedir. Bağırsak bağışıklık hücreleri tarafından kolon ve rektumdaki lokalize enflamasyon sırasında veya bunlara yanıt olarak üretilen birçok sitokin, bağırsak ortamındaki farklı hücre tipleri arasındaki karmaşık etkileşimleri uyararak akut enflamasyona neden olduğu bilinmektedir. Kronik inflamasyonun, genetik ve epigenetik değişikliklerle birlikte, KRK'nin gelişmesine ve ilerlemesine yol açtığı gösterilmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda KRK hücre hattı olan HCT-116' da F. nucleatum'a bağlı TNF-α ekspresyon seviyeleri incelenmiştir.

**Yöntem:** Araştırmamızda, kolon hücre hattında (HCT-116) F.nukleatum ilavesi sonucu enfekte edilmiş (2h-3h-4h-5h) ve edilmemiş hücre grupları çalışılmıştır. Enfekte edilen ve edilmeyen kolon kanseri hücre hattından total RNA izolasyonları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen RNA' lardan cDNA sentezlenmiş ve gerçek zamanlı PCR ile TNF-α ekspresyon seviyeleri analiz edilmiş ve elde edilen veriler değerlendirilmiştir.

**Bulgu :** Çalışma sonucunda F. nukleatum ile enfekte hücre hattından elde edilen değerlere göre 2. Saatte TNF-α seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir.

**Sonuç:** Ekspresyon analizi sonucunda 2.saatte TNF-α seviyesinde akut cevap oluşmuştur. Üç, dört ve beşinci saatlerde TNF- α seviyelerinin kademeli olarak azaldığı gözlemlenmiştir. İkinci saatte mRNA seviyelerine bakıldığında hücrenin yeteri kadar TNF eksprese ettiği, sonraki saatlerde mRNA düzeylerinin kademeli olarak azaldığı görülmektedir. Bunun nedeni olarak feed-back mekanizmasının etkili olduğu düşünülmektedir.

## P23- İDRAR KAÇIRMA ŞİKAYETİ İLE TANI ALAN MEME KANSERİ VAKASI

**Emir Gökhan Kahraman<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>İzmir Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

**Amaç:** Meme kanseri, kadınlar arasında neredeyse dört kanser vakasından birini oluşturan en yaygın kanser türüdür. Artan farkındalığa, tarama programlarına ve tedavideki ilerlemelere rağmen, meme kanseri kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir. Meme kanserine bağlı ölümlerin çoğu metastaz nedeniyle oluşmuş komplikasyonlardır. Meme kanserinin mesane metastazı nadir görülse de literatürde bu şekilde vakalar bildirilmiştir.

**Yöntem:** İdrar kaçırma ve karın ağrısı şikayeti ile başvuran ve meme kanseri tanısı alan hastamızın vaka sunumunu yapmaktayız.

**Bulgu:** Bilinen bir ek hastalığı olmayan evli ve 2 çocuk sahibi premenapozal 43 yaşında kadın hasta son 3 ay içerisinde yeni başlayan ve giderek artan karın ağrısı ve idrar kaçırma şikayeti ile üroloji polikliniğine başvurmuş. Hastanın üroloji polikliniğinde yapılan ultrason görüntülemesinde mesanede kitle görülmesi üzerine sistoskopi eşliğinde (TUR-M) yapılan biyopsisinde meme invaziv duktal karsinom mesane metastazı tanısı almış. Bunun üzerine yapılan mamografisinde ve meme ultrasonunda sol meme alt iç kadranda 18mm kitle ve sol aksillada 8mm lenf nodu tespit edilmiş. Meme trucut biyopsisi ve aksilla ince iğne aspirasyon biyopsisinde ER(+) PR(+) HER2(-) invaziv duktal karsinom tanısı almış. Hastanın patoloji preparatları tekrar patolojiye konsulte edildi ve tanı tekrar doğrulandı. Başka bir olası metastaz odaklarının tespiti için çekilen PET-CT'de femur, lomber vertebra ve sakrumda kemik metastazları görüldü. Evre-4 luminal A meme kanseri tanısı alan hastaya tedavi letrozol, goreselin, ribosiklib ve denosumab başlandı. Kemik metastazları için radyasyon onkolojisine yönlendirildi ve metastazlarına yönelik radyoterapisi başlandı. Hasta halen kliniğimizde aktif tedavi programında olup takiptedir.

**Sonuç:** Meme kanseri genellikle lenf düğümlerine, akciğerlere, karaciğere, kemiklere ve beyne metastaz yapar. Adrenal bez, dalak, tiroid, kalp ve mesanede metastatik lezyonlar nadirdir. Genel olarak, meme kanseri dışında diğer kanser türlerinin de mesane metastazı nadirdir, fakat kolorektal, prostat ve rahim ağzı kanseri gibi çevre organlardaki kanserden doğrudan infiltrasyon daha sık görülür. Bu vakamızla meme kanserinin nadir görülen metastazı olan mesane metastazına dikkat çekmeyi amaçladık.

## P24- SOLİTER FİBRÖZ TÜMÖRÜN FARKLI YÜZÜ: NADİR BİR OLGU

**Ahmet Burak Ağaoğlu, Tugay Avcı, Mustafa Şahbazlar, Atike Pınar Erdoğan<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

**Giriş:** Soliter fibröz tümör (SFT), nadiren metastaz yapan fibroblastik mezenkimal neoplazmların histolojik spektrumunu içerir. Genellikle intratorasik tümörler olarak düşünölmelerine rağmen, SFT'lerin % 60'ı toraks dışında ortaya çıkar. Genellikle serozal membranlarda, meninkslerin durasında ve derin yumuşak dokularda ortaya çıkmaya meyillidir. Hastaların çoğunda öksürük, nefes darlığı veya göğüs ağrısı gibi nonspesifik semptomlar görülür. Ancak hastaların üçte biri başka bir nedenle yapılan görüntöleme sırasında tesadüfen tespit edilebilir. Bu tümörlerin çoğunluğunda nüks ve metastaz oranı düşüktür. Bununla birlikte, agresif davranış ve hızlı ilerleme gösteren anaplastik SFT'de ise %15 nüks beklenir. SFT'ler nadiren paraneoplastik sendromlarla ilişkilendirilmiştir. Malign SFT nadir görülmesi, hem radyolojik hem de morfolojik açıdan tanı sürecinde zorluklar yaşanması ve eşlik eden paraneoplastik sendrom olması nedeniyle bu olgu sunulmuştur.

**Olgu:** 61 yaşında erkek hasta, tiroidektomi operasyon hazırlığında akciğerde kitle farkedilmesi üzerine yapılan tru-cut biyopsi benign olarak sonuçlandı. Bilgisayarlı tomografide sağ akciğer alt lob kostal plevral yüzde, sağ akciğer infiltrasyonu olmayan kitleye, 18.02.2016'da wedge rezeksiyon yapıldı. Patolojisi benign sonuçlanan hastada, 2019'da operasyon yerinde ağrı nedeniyle çekilen tomografide sağ akciğer üst-orta-alt lob kostal büyüğü 100x65 mm olan multipl kitle lezyonları tespit edildi ve histopatolojik örnekleme tekrar benign raporlandı. 2021 yılında çarpıntıyla başvurup Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle yatarken çekilen BT'de, diyafram üstü aynı lokasyonlarda nüksle birlikte subdiyaframatik en büyüğü 70x48 mm kistik multipl kitlesel lezyonlar gözlemlendi. PET/BT'de aynı lokalizasyonlarda hafif hipermetabolik lezyonlar izlendi. Akciğer ve karaciğerden kitle ekzisyonu, diyafram rezeksiyonu, omektomi ile intraoperatif komplikasyon nedeniyle sağ nefrektomi yapıldı. Uygulanan İHK incelemede bcl-2, CD34 ve STAT 6 pozitif izlendi. Yüksek mitoz oranına sahip materyal malign soliter fibröz tümör olarak değerlendirildi. Hemoptizi şikayetiyle yapılan görüntölemede sağ hemitoraksta akciğere bası oluşturan, kalbi sola iten gross malign kitle, perikardiyal efüzyon, mediastinal yaygın lenfadenopatiler, sol akciğer parankiminde metastatik nodül ve subdiyaframatik çok sayıda kitlesel lezyon izlendi. Üç kür doksorubisin ve dakarbazin kemoterapisi sonrası progresyon izlenen hastaya pazopanib başlandı. Hipoglisemi atakları nedeniyle endokrinoloji tarafından değerlendirildi ve paraneoplastik hipoglisemi tanısı aldı. İki aydır pazopanib alan hasta, kliniği stabil olarak onkoloji poliklinik takiplerine devam etmektedir.

**Tartışma:** Cerrahi ile etkin tedavi sağlanan yumuşak doku tümörlerinden olan SFT'nin nadir de olsa metastaz yapabileceği ve paraneoplastik sendroma yol açabileceği akılda tutulmalıdır.

# KONUŞMA METİNLERİ

# BAŞ BOYUN KANSERLERİ OTURUMU

## LOKAL İLERİ/SİSTEMİK HASTALIĞIN SİSTEMİK TEDAVİSİNDE İMMUNOTERAPİ

Ahmet Özveren

Özel İzmir Kent Hastanesi, Tıbbi Onkoloji

**Giriş:** Baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu (HNSCC), artan sayıda viral ilişkili kanserlere (HPV ve EBV) ek olarak tütünle ilişkili tümörleri içeren çeşitli bir malignite grubunu içerir. Sebepden bağımsız olarak, HNSCC'nin moleküler patobiyolojisine immün sisteminin HNSCC onkogeneğinde çok önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Viral ilişkili baş ve boyun kanserleri, immünsupresyona bağlı olabilir ve viral antijenleri ekspres edebilir ve bu nedenle immünoterapi seçenekleri bu ortamda etkindir.

Tümörü infiltrate eden CD4+ ve CD8+ T hücreleri, hem HPV+ hem de HPV- tümörlerinde görülen CD8+ T hücre infiltrasyonu, azalmış miyeloid hücre infiltrasyonu, Langerhans hücre infiltrasyonu iyi prognostik faktörlerken; Treg infiltrasyonu, tumor ilişkili makrofaj varlığı, primer tümörün Makrofaj infiltrasyonu metastaz ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Tüm HNSCC hastalarının 1/3'ünde T hücresi inflame fenotip görülür. Tümör inflamasyonu yüksek fenotipte tümör ve enflamatuar çevrede artmış CD8 infiltrasyonu ve PD-L1 ekspresyonu ile görülür.

### Rekürren lokal ileri/metastatik hastalıkta immünoterapi

HNSCC'li hastalar için tedavi kararları, hastalık yükü, semptomlar, komorbiditeler ve hasta tercihlerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesine dayalı olarak bireyselleştirilmelidir. Birinci basamakta, bulky hastalığı veya organ krizi gibi önemli semptomları olan hastalarda hızlı tümör yanıtına ihtiyaç duyulabilir. Pembrolizumab ile kemoterapi veya cetuximab ile kemoterapi bu ortamda iyi seçeneklerdir ve PD-L1 ekspresyon seviyesinden bağımsız olarak hızlı tümör kontrolü sağlayabilir. PD-L1, bir tümör oran skoru (TPS) HNSCC tümör hücrelerinin yaklaşık %50 ila %60'ında ekspres edilir. PD-L1'in doğruluğu, immün hücreler ve tümör hücreleri birlikte değerlendirildiğinde artar (kombine pozitif skor [CPS]). PD-L1 ekspresyonu tipik olarak immünohistokimya (IHC) ile değerlendirilir ve rekürren hastalığı olan hastalarda ilk tümörlerden alınan arşiv dokusu üzerinde gerçekleştirilebilir. Tercih edilen test yöntemi olarak CPS'yi önerilir ve PD-L1 pozitifliğini  $\geq 1$  TPS veya  $\geq 1$  CPS olarak tanımlar. İmmün check point inhibisyonu ile tedavi edilen HNSCC'li 1088 hastanın yakın tarihli bir meta-analizinde, PD-L1 pozitifliği, objektif yanıtla önemli ölçüde ilişkiliydi (%18,9'a karşılık %8,8;  $P=0.009$ ) ve 6 ayda OS (%61 - %49;  $P = .04$ ). PD-L1, immün kontrol noktası inhibitörü tedavisinden potansiyel fayda için öngörücü bir biyobelirteç olsa da, HNSCC'li hastalarda prognostik değildir. Oral SCC'li 1014 hasta dahil olmak üzere HNSCC'li 1729 hastanın bir meta-analizi, PD-L1 ekspresyonunun prognostik rolünü inceledi. Genel HNSCC popülasyonunda (HR 0.81;  $P=0.267$ ) veya oral SCC popülasyonunda (HR 0.89;  $P = 0.800$ ) PD-L1 durumu ile OS arasında ilişki yoktu. Oral SCC'li 3200'den fazla hastanın ikinci bir meta-analizi de PD-L1 pozitifliği ile OS arasında bir korelasyon göstermedi (HR 1.00;  $P = .284$ ). PD-L1 inhibitörü nivolumab, ilerlemiş HNSCC'li hastalarda da etkinlik göstermiştir. Faz 3 CheckMate 141 çalışması, tekrarlayan veya metastatik HNSCC'li hastalarda nivolumab monoterapisini araştırmacının seçtiği tedaviyle (metotreksat, dosetaksel veya setuksimab) karşılaştırdı. Nivolumab, 12 aylık OS'yi (%39,2 vs %15,4) ve medyan OS'yi (7,7 vs 3,3 ay, HR 0,56) iyileştirmiştir. Derece 3/4 AE'lerin insidansı 2 tedavi kolu arasında benzerdi (%27,5 vs %32,0).

Nivolumab alan hastalarda medyan OS 7,5 ay vs 5,1 ay, HR 0,70;  $P = ,01$ ). 2.Yıl güncellemesinde, nivolumabın devam eden OS faydasını doğruladı (HR 0,68) ve nivolumab, 24 ayda OS oranını neredeyse üç katına çıkardı (%16,9'a karşı %6,0). Biyobelirteç durumuna göre tanımlanan hasta alt gruplarının

analizleri, nivolumabın yararının, tümör PD-L1 ekspresyonu veya HPV durumundan bağımsız olarak tutarlı olduğunu göstermiştir.

Pembrolizumab medyan OS 8,4'e vs 6,9 ay, HR 0,80; P = ,0161).Medyan PFS'de anlamlı fark yok Pembrolizumab için ORR %14,6 VS%10,1, PD-L1-pozitif hastalığı olan hastalarda HR 0.74; P = .0049 idi. 2016 yılında FDA, platin içeren kemoterapi sırasında veya sonrasında hastalık progresyonu olan tekrarlayan veya metastatik HNSCC'li hastaların tedavisi için anti-PD-1 pembrolizumab ve nivolumab'ı onayladı.

KEYNOTE-048 nükseden/metastatik HNSCC'de kemoterapiyle veya tek ajan 1.hat pembrolizumab tedavisinin etkinliği araştırıldı.Hastaların toplam %85'inin CPS'si  $\geq 1$  ve %43'ünün CPS'si  $\geq 20$ 'dir.Pembrolizumab artı kemoterapi kullanımının, EXTREME rejimi (setuksimab + platin + 5-FU) ile standart kemoterapiye kıyasla OS'yi önemli ölçüde iyileştirdiği ve karşılaştırılabilir güvenlik sağladığı sonucuna varılmıştır. PD-L1-pozitif hastalığı (CPS  $\geq 1$ ) olan hastalarda, PD-L1-pozitif alt gruplarda setuksimab artı kemoterapi ile karşılaştırıldığında her ikisi de önemli bir OS yararı sağladığından, tek başına pembrolizumab veya kemoterapi ile kombinasyon halinde pembrolizumab düşünülmelidir. Hastalar 6 kür pembrolizumab artı kemoterapiyi tamamladıktan sonra, gereksiz AE'lerden kaçınmak için kemoterapi durdurulmalıdır. Semptomları düzelen ve hastalık ilerlemesi belirtisi olmayan klinik olarak stabil hastalar, hastalığın tekrarlama riskini azaltmak için immünoterapiye devam etmelidir. Pembrolizumab monoterapisi için, KEYNOTE-048'in ikinci ara analizi, PD-L1 CPS skoru  $\geq 20$  ve  $\geq 1$  olan hastalarda EXTREME rejimi ile karşılaştırıldığında medyan OS'de anlamlı iyileşme gösterdi, ancak PD-L1 bakılmaksızın genel hasta popülasyonunda sağkalım 2 tedavi kolu arasında benzerdi. EXTREME rejimi koluna kıyasla önemli bir PFS yararı gözlenmedi ancak yanıt süresi (DoR) pembrolizumab alan hastalarda önemli ölçüde daha uzundu (22,6'ya karşı 4,5 ay). Pembrolizumab ve kemoterapi kombinasyonu, genel hasta popülasyonunda EXTREME rejimi ile karşılaştırıldığında 2,3 aylık anlamlı bir OS faydası gösterdi. Son sağkalım analizi ayrıca her iki PD-L1-pozitif hasta alt grubunda (CPS  $\geq 20$  ve CPS  $\geq 1$ ) EXTREME rejimine göre pembrolizumab artı kemoterapinin anlamlı bir faydasını ortaya koydu. PFS, pembrolizumab artı kemoterapi ile sayısal olarak düzeldi, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. 2019'da FDA, KEYNOTE-048 çalışmasıyla pembrolizumab'ı, PD-L1 + metastatik veya rekurren, inoperabl HNSCC'li hastalarda tek ajan olarak veya sisplatin veya karboplatin artı fluorourasil ile kombinasyon halinde PD-L1 den bağımsız olarak birinci basamak tedavi olarak onayladı.

### **Lokal ileri (LA) hastalık**

ASCO 2017'de LA HNSCC için pembrolizumabın sisplatin bazlı CRT ile toleransını değerlendiren bir faz Ib çalışmasının sonuçları(n=59 hasta, 34 HPV-pozitif ve 25 HPV-negatif dahil) (Powell ve ark.) tarafından sunuldu. Tedavi, CRT'den 7 gün önce bir yükleme dozu pembrolizumab, CRT sırasında eşzamanlı iki doz (15 ve 36. günlerde) ve CRT'nin tamamlanmasından sonra 5 doz (57, 78, 99, 120 ve 141. günlerde) içermiştir. Hemen tüm hastalar (%98,3) planlanmış tüm pembrolizumab ve RT (70Gy) dozlarını tamamladı Hastaların %88,1'i eş zamanlı olarak tam doz sisplatin aldı, Yalnızca beş hasta (%8,8) immun ilişkili advers olaylar (irAE'ler) nedeniyle pembrolizumabın kesilmesini gerektirdi. Çalışmanın en son sonuçları ASCO 2021'de sunuldu. Hastaların %44'ünde tümör yatağında %50 den fazla tümör nekrozu tespit edildi. %4'ünde patolojik tam yanıt (pCR) görüldü. Nivolumab ile de benzer veriler elde edilmiştir. Faz I/II (CheckMate 358) çalışması,52 hasta (26 HPV-pozitif ve 26 HPV-negatif) iki kür preoperatif neoadjuvan nivolumab sonrasında, 1(%5,9) majör patolojik yanıt, 3(%17,6) kısmi patolojik yanıt (pPR) elde etmiştir.

Durvalumab + tremelimumab,phase II trial Checkpoint Inhibitors Assessment in Oropharynx cancer (CIAO) (AACR 2020) (n = 29 patients, stage II-IVA OSCC). Tremelimumabtan bağımsız ORR %43, Rezeke

edilebilir HNSCC için preoperatif ortamda durvalumab ve tremelimumab kombinasyonundan elde edilen erken veriler ESMO 2021'de sunuldu, durvalumab ile radyolojik yanıt 33.3% vs durvalumab+tremelimumab 29.2% olarak bulundu. 23.8% hastada durvalumab ile down-stage vs kombinasyon kolunda 37.5% olarak görüldü.

IMCISION, faz Ib/II, lokal ileri/rekurren lokal HNSCC cerrahi inoperabl olan hastalarda, CIAO çalışmasına benzer olarak, neoadjuvant nivolumab (n = 6) vs nivolumab+ipilimumab (n = 26) etkinliği araştırıldı. Major patolojik yanıt kombinasyon kolunda 35%, bu hastaların hiçbirinde 24 aylık takip periyodunda nüks görülmemiştir.

Pembrolizumab ayrıca sisplatin için uygun olmayan LA HNSCC hastalarında tek kollu, faz II çalışmasında (NCT02609503) tek başına RT ile kombine olarak test edilmiştir. 2020 Multidisipliner baş boyun kanserleri Sempozyumunda (MHNCS) sunulan sonuçlara göre 1 yıllık PFS ve OS oranlarını sırasıyla %76 ve %86 olarak görüldü, 21 aylık takipte medyan PFS'ye ulaşılmadığını gösterdiler.

Faz II GORTEC 2015–01 PembroRad; unrezektabl stage III-IVa-b yüksek doz sisplatin için uygun olmayan LA HNSCC pembrolizumab-RT vs SoC cetuximab-RT in 133 hasta. (IMRT) 69.9 Gy (33 fr) her iki kol da alabildi ve uyum oranları 86% vs 88%, Pembrolizumab-RT daha tolerabl, mukozit  $\geq$ G3 setuksimab kolunda %57 vs %24 (p=0,004) ve radyasyon alanı dermatiti %49 vs %17 (p=0,003) pembro lehine görüldü. 131 hastadan alınan verilerle ESMO 2020'de güncellemesi sunuldu: setuksimab-RT kolunda 65 hasta ve pembrolizumab-RT kolunda 66 hasta 15.ay lokal kontrol oranları cetuximab-RT 59% vs pembrolizumab-RT 60% Hem PFS hem de OS için kollar arasında anlamlı bir fark yoktu. LA HNSCC CRT fit hastada, pembrolizumabın PFS açısından etkinliğini değerlendiren KEYNOTE-412 çalışmasının nihai sonuçları bekleniyor.

Faz III randomize GORTEC 2017-01 (REACH) çalışmasında platin eligible hastalar için SOC yüksek doz sisplatin artı 70Gy RT vs platin uygun olmayanlar avelumab+setuksimab+RT vs cetuximab artı RT değerlendirildi. GORTEC-REACH çalışmasının en son sonuçları ESMO 2021'de sunuldu ve sisplatine uygun olmayan hasta kohortu için avelumab+setuksimab için 2 yılda %44 ve setuksimab grubunda %31 PFS oranı gösterdi (HR 0,84, p=0.14). İkincil sonlanım noktası 2. yılda OS, setuksimab kolu %54 vs kombinasyon %58 (HR 1.08, p=0.69) olarak gösterildi.

## TRANSPLANT SONRASI REİMMÜNİZASYON: AŞILAR

Müzeyyen Aslaner Ak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği, Zonguldak

Hematolojik hastalıkların tedavisinde yeni tedavi modaliteleri ve hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) enfeksiyon riskini de beraberinde getirmekle beraber enfeksiyon, HKHN ilişkili mortalitenin önemli bir nedenidir(1). Bu hastalarda hem toplum kaynaklı hem de tedavi ilişkili enfeksiyonlar gözlenmektedir. Bu enfeksiyonların bazıları aşılama ile önlenemediğinden, enfeksiyonlara karşı korunmada etkili yöntemlerden biri olan aşılama dikkat edilmesi gereklidir. Aşılama programı, enfeksiyöz komplikasyonları önlemeye yönelik uluslararası konsensüs kılavuzlarına dayanmaktadır. Hem otolog hem de allojenik HKHN alıcıları için önerilmektedir(1,2). Allojenik HKHN'den sonra alıcının bağışıklık sistemi vericinin bağışıklık sistemi ile değiştirilir. Hastanın immün baskılanma durumuna katkıda bulunan faktörler; HKHN öncesinde uygulanan hazırlık rejimi, greft-versus-host hastalığı (GvHH) varlığı ve HKHN sonrası uygulanan immünoşüpresif ilaçlar. HKHN öncesinde altta yatan malign hastalığın tedavisinde kullanılan rituksimab ve fludarabin gibi ilaçlar da bu immün baskılanmaya katkıda bulunmaktadır. HKHN, alıcının tüm hayatı boyunca kazandığı immüniteyi (doğal immünite, pasif immünite (aşılama)) yok eder. Donörden transfer edilen immün hafızanın korunması transplantasyondan hemen sonra antijenik stimülasyon ile mümkündür. Aşılama yapılmaz ise otolog ve allojenik nakilden 1-5 yıl arasında antijen spesifik antikor titreleri progresif azalır ve kaybolur. Uzun süreli korunma sağlanması açısından tekrar immünizasyon önerilmektedir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalar, HKHN sonrası aşılama uygulamalarının çok değişken olduğunu göstermektedir(3,4). Bu alanda mevcut ilk rehber 2000'de Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) tarafından yayımlanmıştır(5). Bunu takiben 2005'te Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Grubu (European Group for Blood and Marrow Transplantation-EBMT) önerileri yayımlanmıştır(6). Allojenik HKHN sonrası enfeksiyonların önlenmesine yönelik ilk uluslararası rehber 2009'da EBMT, Amerikan Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği (American Society of Blood and Marrow Transplantation-ASBMT), Kanada Kan ve Kemik İliği Nakli Grubu (Canadian Blood and Marrow Transplant Group), Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America- IDSA) ve CDC'yi içine alan Avrupa ve kuzey Amerika'dan çeşitli kuruluşların iş birliği sonucunda yayımlanmıştır(7). Allojenik HKHN alıcıları, immün-rekonstitüsyon döneminde bulaşıcı komplikasyonlar açısından risk altındadır. Başlangıçta mevcut olan derin humoral ve hücre aracılı immün yetmezlik zaman içinde B ve T hücre işlevlerinde düzelmeye birlikte yavaş yavaş azalmaktadır(7) CD4 sayımının düzelmesi bağışıklık sisteminin iyileşmesini gösteren önemli bir belirteçdir(8). Henüz bağışıklık sistemi baskılanmamış olan HKHN adayları, yaş, aşılama ve maruziyet öykülerine göre immünkompetan bireyler için önerilen aşıları allojenik HKHN öncesinde yaptırmalıdır(9) HKHN adaylarına, hazırlık rejimine başlamadan  $\geq 4$  hafta önce canlı virüs aşıları,  $\geq 2$  hafta önce inaktive aşılar yapılabilir(9). Bağışıklığı olmayan ve  $\geq 12$  aylık HKHN adaylarına, immün baskılanmaları yoksa ve hazırlık rejimi başlanana kadar  $\geq 4$  hafta süre mevcutsa kızamık aşısı yapılmalıdır. Eğer yeterli süre varsa, 1-12 yaş arası bireylere dozlar arası en az üç ay,  $\geq 13$  yaş bireylere dozlar arası en az dört hafta olacak şekilde iki doz kızamık aşısı yapılmalıdır. Allojenik HKHN sonrasında bu hastalar, bağışıklık yanıtı oluşturmaya hazır hale gelir gelmez, pnömokok, Haemophilus influenzae, tetanoz ve diğer birtakım patojenlere karşı aşılanmalıdır. Allojenik HKHN'yi takiben ilk 24 ay boyunca canlı virüs aşılarından kaçınılmalıdır. Bazı canlı aşılar (örneğin; kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısı) aktif GvHH bulunmayan ve immünoşüpresif tedavi almayan hastalarda HKHN'den 24 ay sonra yapılmalıdır. Özellikle canlı virüs aşıları ve/veya etkinlik verileri bulunmayan bazı aşılar, güvenlik endişeleri nedeniyle HKHN sonrasında kontrendikedir. Bacillus Calmette-Guérin (BCG), oral poliovirüs

aşısı, intranazal grip aşısı, kolera aşısı, oral tifo aşısı, zoster aşısı ve rotavirüs aşısı HKHN alıcılarında kullanılmamalıdır(7,9).HKHN'den sonra uygulanması önerilen canlı virüs aşıları (örneğin; MMR ve varisella)sadece zamanlama ve/veya bağışıklık işlevleri açısından uygun özellikleri taşıyan hastalara uygulanmalıdır. HKHN alıcılarında kızamık ve varisella aşılması öncesinde serolojik test yapılması ve sadece seronegatif kişilerin bu virüslere karşı aşılama önerilmektedir(7). 2009 kılavuzunda ayrıca bir açıklama bulunmamasıyla birlikte kızamıkçık için de aynı yaklaşım uygulanmalıdır. Yeterli bağışıklık yanıtının ortaya çıktığının gösterilmesi açısından pnömokok ve hepatit B aşılama sonrasında da seroloji testlerin yapılması önerilmektedir. Antikor yanıtının sürdürüldüğünün tesbiti açısından HKHN alıcılarında periyodik testler yapılması da önerilmektedir(6). Hepatit B, kızamık, tetanoz, difteri ve poliovirüse karşı bağışıklığı değerlendirmek için yaklaşık 4-5 bir testler tekrar edilmelidir. Pnömonoklara karşı bağışıklık, HKHN'den sonraki ilk dört yıl için her iki yılda bir tekrar değerlendirilmelidir. Aşılama ile HKHN alıcısında yeterli bir immün yanıt oluşana kadar geçecek süre boyunca alıcıyı aşılama ile önlenebilir hastalıklardan korumanın olası bir diğer yolu, vericinin kök hücre toplanmasından önce aşılama aşılama. Özellikle tetanoz toksoidi, konjüge pnömokok aşısı ve konjüge Hib aşısı ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir(4).Ancak, pratik ve etik zorlukları nedeniyle 2009 kılavuzunda vericilerin aşılama ile ilgili herhangi bir öneride bulunulmamıştır(7)2013 IDSA kılavuzunda ise sadece HKHN alıcısının yararına olacak şekilde vericilerin aşılama uygun bulunmamıştır(9). Ev halkına rutin olarak önerilen aşılama uygulanmalıdır. Canlı aşılama, uygulanması gerektiğinde mümkünse HKHN adayına nakil yapılmadan önce uygulanmalıdır. Tüm ev halkı bireylerinin, HKHN alıcısı ile teması devam ettiği sürece HKHN öncesindeki aşılama sezonundan başlayarak her yıl düzenli olarak trivalan inaktive grip aşısı yaptırılmaları özellikle önerilmektedir(7).

#### **Kaynaklar:**

1-Cordonnier C., Einarsdottir S., Cesaro S, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7),The Lancet Infectious Diseases,2019; 19(6): e200-e21

2-EKMUD -ERİŞKİN BAĞIŞIKLAMA REHBERİ 2019.

3- Ljungman P, Cordonnier C, de Bock R, et al. Immunisations after bone marrow transplantation: results of a European survey and recommendations from the infectious diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant 1995;15(3):455-60.

4- Henning KJ, White MH, Sepkowitz KA, Armstrong D. A national survey of immunization practices following allogeneic bone marrow transplantation. JAMA 1997;277(14):1148- 51.

5- Centers for Disease C, Prevention, Infectious Disease Society of A, American Society of B, Marrow T. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. MMWR Recomm Rep 2000;49(RR-10):1-125, CE1-7.

6-Ljungman P, Engelhard D, de la Camara R, et al. Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant 2005;35(8):737-46.

7-Tomblyn M, Chiller T, Einsele H,et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation 2009;15(10):1143-238.

8-Berger M, Figari O, Bruno B, Raiola A, Dominiotto A, Fiorone M, et al. Lymphocyte subsets recovery following allogeneic bone marrow transplantation (BMT): CD4+ cell count and transplant-related mortality. Bone Marrow Transplant 2008;41(1):55-62

9- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014;58(3):309-18.

## PEMETREXED TEDAVİSİ ALTINDA PROGRESYON GÖSTEREN İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Eda Eylemer Mocan

**Giriş:** Akciğer kanseri dünyada kanserden ölümün en sık nedenidir. En sık küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) görülür. Tedavi planı; tümörün tipi, evrelemesi, KHDAK ise EGFR, ALK, ROS1 durumlarına ve hastanın fonksiyonel kapasitesine göre yapılır.

**Materyal Metod:** Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2010-2017 arasında onkoloji polikliniğinde takip edilen, pemetreksed tedavisi altında progresyon gösteren, ileri evre KHDAK 96 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmada hastaların tanı yaşı ve cinsiyetleri, metastaz durumları, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru, aldığı kemoterapileri, progresyona kadar geçen süre (PFS), sağkalım (3. kemoterapi başlangıcından ölüme kadar geçen süre - OS) incelendi. Sağkalım ve radyolojik progresyona kadar geçen süre için yapılan univaryans analizlerde log-rank testi ve Kaplan-Maier analizi kullanıldı. P değeri 0,05'ten küçük olan değişkenler anlamlı olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Hastaların 81'i (%84,4) erkek, 15'i (%15,6) ise kadındı. Median yaşı 55,3'tü. ECOG PS genel olarak 2-3 arasındaydı. Tanı anında veya takipleri sırasında hastaların çok büyük kısmı metastatikti. 95'ine (%99) 1. basamakta platin bazlı kemoterapi (KT) verildi. Sadece 1 hastaya diğer başlığı altında ele aldığımız dosetaksel kemoterapisi verildi. 2. basamakta yine 95 hastaya pemetreksed tekli veya başka bir ajanla kombine olarak başlandı. 3. basamakta TKIs en fazla verilen tedavi rejimi olarak saptandı. 48 hastaya Erlotinib verildi. Toplamda 52 hastaya (%54,1) TKIs, 13 hastaya (%13,5) taksan grubu, 19 hastaya (%19,7) antimetabolit, 12 hastaya da (%12,7) diğer başlığı altında ele aldığımız vinka alkaloidleri, immünoterapi, platin bazlı kemoterapilerden biri verildi.

Hastalardan 78'i (%81,2) ex oldu. Üçüncü basamak KT sonrasında PFS ortalama 16,7 (14-19,3) hafta olarak hesaplandı. 89 hastada 3. basamak KT sonrası progresyon gelişti. PFS'de cinsiyet, ECOG PS, metastazlar anlamlı bulunmadı. Üçüncü basamak KT alan hastaların PFS'yi arttığı saptandı (p=0,022). TKIs alan 50 hasta progresse oldu, PFS 18,1 hafta (14,5-21,7) olarak hesaplandı (p=0,014). Cinsiyetin OS etkisi anlamlı bulundu (p=0,044). Kadınların sağkalım süresinin median değeri 30 hafta (20,4-39,5) iken erkeklerinki 53,4 (42-64,8) hafta olarak saptandı. ECOG PS 0, 1 ve 2 olan hastalar ile 3 ve 4 olan hastalar karşılaştırıldığında skoru düşük olan hastaların sağkalımlarının anlamlı derecede daha uzun olduğu görüldü (p=0,003). Metastaz lokalizasyonuna göre incelendiğinde kranial metastazı olan hastaların sağkalımlarının daha kısa olduğu saptandı (p=0,023). Üçüncü basamak KT'nin OS'yi arttığı gösterildi (p=0,015). TKIs alan 52 adet hastanın sağkalımı 37,2 hafta (26,8-47,7) olarak hesaplandı ancak kalan üç grup ve alt gruplar ile kıyaslandığında tek başına anlamlı istatistiksel sonuç alınamadı (p=0,617). 2. en sıklıkta antimetabolit grubu verildi. Sağkalımı 61,8 hafta (37,5-86,1) olarak bulundu. Taksan grubu alan 13 adet hastanın sağkalımı 21,5 hafta (17-26) olarak bulundu. Diğer başlığı altındaki tedavilerden alan 12 adet hastanın sağkalım süreleri de 21,7 hafta (0-48,1) olarak bulundu.

**Sonuç, Tartışma:** Çalışmada metastatik ileri evre KHDAK hastalarında üçüncü basamak KT'nin PFS ve OS'yi arttırdığını bulduk. Erlotinib, diğer TKIs tedavilerine ve sitotoksik ajanlara göre üstün bulunmasa da literatürde, üçüncü seçimde hasta eğer daha önce almadıysa Erlotinib tedavisi önerilmektedir. Çalışmanın en büyük kısıtlıklarından biri de, çalışmanın yapıldı dönemin şartları gereği hastaların driver mutasyon durumunun bilinmemesidir.

## AKUT LÖSEMİLERDE MOLEKÜLER YÖNTEMLERİN PATOLOJİDEKİ YERİ

Derya Demir

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Moleküler yöntemler akut lösemi tanısı ve tedavisinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Moleküler teknikler, farklı akut lösemi tipleriyle ilişkili genetik anormallikleri tanımlamaya yardımcı olmaya olanak sağlar. Örneğin, lösemik blastların moleküler profilinin belirlenmesi akut myeloid lösemi (AML) ile akut lenfoblastik lösemi (ALL) arasındaki farkı belirleyebilir ve AML ve ALL için ayrı prognostik ve terapötik sonuçları olan alt tipleri tanımlayabilir. Moleküler yöntemler ayrıca, ilaç direncine yol açan gen mutasyonlarının saptanmasına da yardımcı olabilir, bu da en olası başarıyı sağlayacak tedavi rejimlerinin seçiminde rol oynar. Günümüzde, moleküler teknikler tedavi yanıtını izlemek ve minimal rezidüel hastalığı tespit etmek için de kullanılmaktadır. Ayrıca tanı ve prognozda kullanılan moleküler yöntemlerin hedefe yönelik tedavi uygulanmasında da önemli bir rol oynamaya başladığını görmekteyiz.

Akut lösemi tanısı ve tedavisinde kullanılan moleküler yöntemler arasında floresan in situ hibridizasyon (FISH), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve yeni nesil dizi analizi (NGS) yöntemleri bulunmaktadır. FISH, kromozom translokasyonları, delesyonları vb değişiklikleri tespit etmek için kullanılabilir. Özellikle akut promyelositik lösemi (APL) ile ilişkili t(15;17) translokasyonunu saptamak için kullanılacak bir moleküler tekniktir. Ayrıca ALL'de t(12;21), t(1;19) vb translokasyonlarının varlığını tespit etmek için kullanılmaktadır. PCR ve RT-PCR ilaç direnci ile ilişkili gen mutasyonlarını tespit etmek için kullanılabilir, örneğin Philadelphia kromozomu pozitif ALL'de *BCR-ABL1* füzyonu gösterilebilir. Ayrıca PCR ve RT-PCR, normal karyotip olan AML'de *FLT3-ITD* mutasyonunu tespit etmek için kullanılabilirken; NGS, belirli bir lösemiyle ilişkili multipl gen mutasyonlarını veya yeniden düzenlemelerini aynı anda tanımlayabilir. Örneğin; NGS, farklı akut lösemi alt tipleri ile ilişkili *NPM1*, *CEBPA* ve *FLT3* genlerindeki mutasyonları saptamak için kullanılabilir.

Son yıllarda yeniden tanımlanan 2022 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Uluslararası Konsensüs Sınıflandırmasına (ICC) göre akut lösemilerde de önemli değişiklikler bildirilmiştir. Hastalığın patogenezinde rol oynayan ve morfolojik korelasyon gerektiren genetik değişikliklerin önemine vurgu yapılmıştır. 2017 DSÖ'de "rekürren genetik anomaliler ile birlikte olan AML", 2022 DSÖ'de "tanımlı genetik anomaliler ile birlikte olan AML" olarak değiştirilmiştir. Tanı için gerekli blast oranı bu grupta %10'a kadar düşürülmüş; %20 blast oranı ise bu grupta sadece *BCR::ABL1* füzyon ve *CEBPA* mutasyonu gösteren AML'de uygulanması gerekliliği vurgulanmıştır. Daha önceki tanımlamada yer alan *biyalitik CEBPA* ise artık *inframe bZIP CEBPA* mutasyonu olarak değiştirilmiştir. Ayrıca sınıflamaya "tanımlı diğer genetik değişikliklere sahip AML" grubu eklenmiştir.

Sekonder AML ise artık altta yatan MDS, MDS/MPN, tedavi öyküsü ve altta yatan germline hastalığı içerir. Genellikle MDS ilişkili AML'ler de en az bir seride displazi ile karakterli ve kötü prognozla ilişkilidir ancak *NPM1* mutasyonu ve *CEBPA* mutasyonu olduğunda daha iyi seyreder. Ayrıca *TP53* mutasyonu AML alt sınıfı tanımlanmıştır. Myelodisplazi ilişkili değişiklikler gösteren AML'de "değişiklikler" sözcüğü atılarak "Myelodisplazi ilişkili AML" olarak tanımlanmıştır. Myelodisplazi ilişkili gen mutasyonlarından (*ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1* ve *ZRSR2*) "*RUNX1*" çıkarılmıştır. ICC ise bu grubu MDS/AML olarak tanımlamıştır.

Akut lenfoblastik lösemi/lenfomalarda morfoloji ve immunhistokimya tanıda önemli yer tutarken son sınıflandırmada tanımlı sitogenetik ve/veya moleküler anormalliklerin önemi vurgulanmış, ayrı alt tip

olarak tanımlanmayan genetik alt tipler ise “tanımlı diğer genetik değişiklikler ile birlikte B-ALL” grubu içerisinde sınıflandırılmıştır.

Sonuç olarak, moleküler yöntemler akut lösemi tanısı, prognozu ve tedavisinde giderek daha önemli bir rol oynamaya başlamıştır. Moleküler tekniklerin kullanımıyla, patoloğların hastaya özgü moleküler hedefleri tanımlayabilmesi ve bunun sonucunda tedavi rejimlerinin hastaya özel olarak düzenlenebilmesini mümkün kılmıştır. Hastalığın patogenezinde ve biyolojisinde yer alan ve morfolojik korelasyon gerektiren bu genetik değişikliklerin en doğru şekilde tanımlanması çok önemlidir. Moleküler yöntemler daha yaygın hale geldiğinde, akut lösemnin gelecekteki yönetiminde daha da aktif bir rol oynaması söz konusudur.

#### KAYNAKLAR

1. Müller-Tidow, C., & Berdel, W. E. (2016). Molecular pathology of acute leukemias. *Annals of Hematology*, 95(7), 981-996.
2. Beck, R.,C., & Ewalt, M.D. (2020). Molecular/Cytogenetic Education for Hematopathology Fellows. *Am J Clin Pathol*, 154(2):149-177.
3. Gale, R. P., & Orkin, S. H. (2008). Acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 359(9), 909-922.
4. Racadio, J. M., & Jeha, S. (2016). Molecular diagnostics in acute lymphoblastic leukemia. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*, 14(12), 881-892.
5. Arber DA, Orazi A, & Tefferi A. (2022). International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*, 140(11), 1200-1228.
6. Campo E, Jaffe ES, & Zelenetz AD. (2022). The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*, 140(11), 1229-1253.
7. WHO (2022). Tumour classification. Retrieved from <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63>

## AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİ VE KÖK HÜCRE NAKLİ: VAKA SERİSİ, TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Kemal Fidan<sup>1</sup>,Mustafa Baydar<sup>1</sup>,Nesibe Taşer Kanat<sup>1</sup>,Neslihan Mandacı Şanlı<sup>1</sup>,  
Gülşah Akyol<sup>1</sup>,Muzaffer Keklik<sup>1</sup>,Ali Ünal<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri/Türkiye

**Giriş:** Yeni tanı konulmuş akut promyelositik lösemi (APL, AML-M3) hastalarında modern tedavi yaklaşımı; all trans retinoik asidin (ATRA) arsenik trioksit (ATO), kemoterapi veya her ikisi ile kombinasyon tedavisidir. Bu tedaviler ile %90-95 tam remisyon (CR) izlenir ve %85-90 uzun süreli sağ kalım gösterir. Bu bağlamda, hepatopoetik kök hücre nakli (HPKHN) neredeyse APL tedavisinde (CR1'de) rol oynamayı bırakmıştır. Kök hücre nakli relaps/refrakter APL 'de kurtarma tedavisinden sonra CR2 veya ötesindeki hastalar için düşünülebilir. Yapılan retrospektif çalışmalardaki kanıtlara göre otolog kök hücre nakli CR2'de;allojenik kök hücre nakli ise erken nüks ve CR2 ötesindeki hastalar için bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

Biz de burada kliniğimizde daha önce APL tanısı konulan ve HPKHN yapılan hastaları retrospektif olarak sunacağız.

**Vaka serisi:** 1.vaka;55 yaşında erkek hasta, Ocak 2018'te AML M3 tanısıyla ATRA+7/3 kemoterapisi verilmiş. Tedaviye refrakter olan hastaya 2 kür FLAG verildikten sonra 10/10 full match erkek kardeşten haziran 2018'te busulfan+siklofosfamid protokolü ile allojenik kök hücre nakli (AKHN) yapılmış. Graft versus host hastalığı (GVHD) profilaksisi açısından metotreksat+siklosporin verilmiş.1.ay ve 3.ay kontrollerinde kimerizm %99.En son kasım 2018'de kliniğimizde tetkik edilen hasta remisyonda olarak değerlendirilmiş olup sonrasında hasta takiplerini başka bir merkezde yaptırmakta olup halen remisyondadır (tablo 1).

2.vaka;19 yaşında erkek hasta, Eylül 2008'de AML M3 tanısıyla ATRA+7/3 kemoterapisi almış. Kontrol kemik iliği biyopsisinde >%5 myeloblast olması üzerine sonrasında 2 kür 7/3,1 kür FLAG kemoterapisi verilmiş. Hastaya haziran 2009'da busulfan+siklofosfamid protokolü ile 9/10 erkek kardeşinden AKHN yapıldı. GVHD profilaksisi için metotreksat+siklosporin verildi.Takiplerinde 1.2.3.ay sonrasında kimerizm %100.Takiplerinde steroid ile düzelen grade 2 cilt (oral kavite) ve grade 1 gastrointestinal GVHD gelişti. Halen remisyonda olup takibi devam etmektedir(tablo 1).

3.vaka;2006 yılında 43 yaşında olan kadın hastaya dış merkezde AML M3 tanısı konulmuş. O dönemde verilen kemoterapi sonrası remisyonda olan hastaya Ocak 2013'te 50 yaşında iken nüks AML M3 tanısı konulmuş. ATRA+ATO tedavisi alan hastaya mart 2013'te busulfan+siklofosfamid protokolü ile OKHN yapılmış. Mayıs 2017'ye kadar remisyonda takip edilen hasta sonradan takiplerine gelmemiş. Ağustos 2018'te hasta bilinmeyen bir nedenden dolayı ex olmuştur(tablo 1).

4.vaka;54 yaşında erkek hasta;2012'de AML M3 tanısıyla ATRA+7/3,sonrasında idame ATRA tedavisi almış. Mart 2013'te nüks (kemik iliği+santral sinir sistemi tutulumu) gelişen hastaya mitoksantron+ATO ve intratekal metotreksat+ARA-C verilmiş. Remisyon sağlanamayan hastaya sırasıyla FLAG ve ADE kemoterapileri verildi. Kasım 2013'te busulfan+fludarabin protokolü ile hastaya OKHN yapıldı. Temmuz 2014'te hasta hastalık nüksü, sepsis, akciğer mantar ve CMV enfeksiyonu nedeniyle ex oldu(tablo 1).

**Tablo 1:Hastaların genel özellikleri**

vaka	Tanı anı yaş	cinsiyet	Tanı yılı	Nüks öncesi tedavi	Tedavi yanıtı	Nüks sonrası tedavi	Nakil tipi	Nakil protokolü	Nakil tarihi	Takip süresi	sonuç
1.	55	erkek	2018	ATRA+7/3	refrakter	FLAG	AKHN	BU+CY	2018	4 yıl	remisyon
2.	19	erkek	2008	ATRA+7/3	refrakter	FLAG	AKHN	BU+CY	2009	13 yıl	remisyon
3.	43	kadın	2006	?	Nüks (2013)	ATRA+ATO	OKHN	BU+CY	2013	5 yıl	exitus
4.	54	erkek	2012	ATRA+7/3	Nüks (2013)	MİTOK SANTRON +ATO, FLAG, ADE	OKHN	BU+FLU	2013	8.ay	exitus

**Tartışma ve sonuç:** ATO öncesi dönemde, nüks eden hastalar genellikle ATRA ve yüksek doz ARA-C,antrasiklin gibi salvage kemoterapi; sonrasında ise post remisyon kemoterapi ya da HPKHN ile izlenirdi. Şu an için nüks vakalarda ATO tabanlı rejimler ilk seçenek olarak kabul edilmektedir. Retrospektif çalışmalara dayanan orta düzeyde kanıtlarla otolog HKKHN;CR2 'de konsolidasyon için bir seçenektir. Ayrıca allojenik HPKHN erken nüks ya da CR2'nin ötesindeki hastalar için düşünülebilir. R/R APL tedavisinde yapılan çalışmalarda otolog kök hücre naklinin allojenik kök hücre nakline üstünlüğü gösterilmiştir.

Bizim vakalarımızın hepsi nüks vaka olup özellikle 1.2.ve 4.vakamız standart kemoterapilere de refrakterdi.1. ve 2.vakamıza CR2'de AKHN;3.vakamıza CR1'de,4.vakamıza ise CR3'te otolog kök hücre nakli (OKHN) yaptık. OKHN nakli yapılan 3.vakamız naklin 5.yılında nedenini bilmediğimiz bir durumdan dolayı, 4.vakamız ise naklin 8.ayında sepsis ve hastalık nüksü nedeniyle ex olmuştur.

Tüm yapılan retrospektif çalışmalar da göz önüne alındığında AML M3'te HPKHN halen tartışmalıdır ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## BCL-2 İNHİBİSYONUNUN KLL TEDAVİSİNDEKİ YERİ VE ÖNEMİ

Fatoş Dilan Köseoğlu

İzmir Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Kronik lenfositik lösemi (KLL) batı dünyasında, erişkinde en sık görülen lösemi tipidir. Hastalığın patogeneğinde intrensek veya ekstrensek apoptoz sinyallerinin bozulması sonucu morfolojik olarak matür görünümlü B hücrelerinin kontrolsüz klonal artışı rol alır. Son yıllarda hastalığın tedavisinde hedefe yönelik ajanlarla çok belirgin avantaj elde edilmiştir. KLL halen kür edilemeyen bir hastalık olarak kabul edilse de yeni ajanlarla kalıcı hastalık kontrolü, uzun süreli remisyonlar ve genel sağkalımda iyileşme elde edilmeye başlanmıştır.

Hücrede intensek apoptoz BCL-2 (B-cell leukemia/lymphoma-2 ) aile proteinleri tarafından kontrol edilmektedir. Bu proteinler; anti-apoptotik proteinler, pro-apoptotik proteinler ve düzenleyici proteinler olarak 3 ana kategoride özetlenebilir. Düzenleyici proteinler sadece BH3 domain içerirler ve anti-apoptotik protein olan BCL-2'ye bağlanırlarsa, BCL-2 de proapoptotik proteinler olan BAX/BAK proteinlerine bağlanamaz. Böylelikle BCL-2 proapoptotik yolağı bloke etmiş olur. Bu düzenleyici proteinler BAX/BAK proteinlerine bağlanırlarsa BAX/BAK oligomerizasyonu ile mitokondriyal membranda permeabilite artar (mitochondrial outer membrane permeabilization/MOMP) ve bunun sonucunda porlar oluşur ve sitokrom c üzerinden proteoliz ve apoptoz gerçekleşir<sup>1,2</sup>.

KLL ve bazı diğer hematolojik malignitelerde BCL-2 protein artışı ve bunun sonucunda pro-apoptotik proteinlerin sekestrasyonu sonrası malign klonun apoptozdan korunduğu ve kemoterapi direnci oluşturduğu gösterilmiştir<sup>3</sup>. KLL'de sağkalımın fonksiyonel olarak BCL-2'ye bağlı olduğu da yine gösterilmiştir<sup>4</sup>. BCL-2 ailesi proteinleri kanser tedavisinde uzun süredir ve geniş çaplı araştırılmaktadır. BCL-2 inhibisyonunda geliştirilen ilk ajanlar ( Obatoclast, Navitoclast gibi ) spesifitesinin düşüklüğü ve buna bağlı ciddi yan etkiler nedeniyle kullanıma girememiştir<sup>5,6</sup>. Biyoloji mühendisliği kullanılarak navitoclast'ın geliştirilmesi ile yeni ve spesifik BH3-mimetik molekül olan ABT-199 (venetoclast) kullanıma girmiş ve tedavideki etkinliğinin gösterilmesi ile uluslararası kılavuzlarda artık KLL'de ilk sıra tedavilerde yerini almıştır. Venetoclast oldukça potent ve selektif bir BCL-2 inhibitörüdür<sup>7</sup>. Mitokondri üzerinden etki eden bu ajan, alt sinyal yollarından birçok anahtar sağkalım proteinlerini aktive ettiği için TP53 mutasyonundan bağımsız etkinlik göstermiştir<sup>8</sup>. Öncelikle relaps ve refrakter hastalarda etkinliğini gösteren ve onay alan venetoclast, hemen sonrasında yapılan randomize kontrollü çalışmalar ile ilk sıra tedavide oldukça etkin bir ajan olarak başarılı bulunmuş, hem monoterapi hem kombinasyon tedavilerinde kullanılmak üzere onay almıştır.

### Kaynaklar

- 1- M. Paez-Ribes, E. Gonzalez-Gualda, G.J. Doherty and D. Munoz-Espin EMBO Molecular Medicine, 11 (2019), Article e10234.
- 2- H. Kalkavan and D.R. Green. Cell Death and Differentiation. 2018; 25: 46-55.
- 3- Robertson LE, Plunkett W, McConnell K, et al. BCL-2 expression in chronic lymphocytic leukemia and its correlation with the induction of apoptosis and clinical outcome. Leukemia. 1996;10:456–459.
- 4- Del Gaizo Moore V, Brown JR, Certo M, et al. Chronic lymphocytic leukemia requires BCL2 to sequester prodeath BIM, explaining sensitivity to BCL2 antagonist ABT-737. J Clin Invest. 2007;117:112–121.

- 5- Nguyen M, Marcellus RC, Roulston A, et al. Small molecule obatoclax (GX15-070) antagonizes MCL-1 and overcomes MCL-1–mediated resistance to apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104:19512–19517.
- 6- Wilson WH, O'Connor OA, Czuczman MS, et al. Navitoclax, a targeted high-affinity inhibitor of BCL-2, in lymphoid malignancies: a phase 1 dose-escalation study of safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and antitumour activity. *Lancet Oncol*. 2010;11:1149–1159.
- 7- Anderson MA, Deng J, Seymour JF, et al. The BCL2 selective inhibitor venetoclax induces rapid onset apoptosis of CLL cells in patients via a TP53-independent mechanism. *Blood*. 2016; 127: 3215–3224.

# MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLER'DE GEN MUTASYONLARININ SEKANS ANALİZİYLE BELİRLENMESİ

## Burcu Bölük

Periferik kanda bir veya daha fazla terminal miyeloid hücre hattının anormal proliferasyonu, Miyeloproliferatif Neoplaziler (MPN) adı verilen heterojen bir hastalık grubuna yol açar. Kronik Miyeloid Lösemi (KML), Polistemia Vera (PV), Esansiyel Trombositemi (ET) ve Primer Miyelofibrozis (PMF) MPN'lerin klasik dört tipidir. KML'nin sitogenetiği, kromozom 22 ve 9'un uzun kolları arasında karşılıklı bir translokasyon ile karakterize edilir ve BCR-ABL1 füzyon geni ile sonuçlanır. KML dışındaki MPN'lerde BCR-ABL1 füzyon geni yani Philadelphia kromozomu bulunmamaktadır bu gruptakiler BCR-ABL1 negatif MPN olarak adlandırılmaktadır.

BCR-ABL1 Negatif MPN'ler bir grup klonal miyeloid kök hücre bozukluğudur. Bu bozukluklar, aşırı kırmızı hücre üretiminin baskın olduğu PV, aşırı trombosit üretiminin baskın olduğu ET ve aşırı kemik skarlaşması ve fibrozisin görüldüğü PMF olarak adlandırılır. Bu bozukluklar, birbirini dışlayan JAK2, CALR ve MPL mutasyonları (sürücü mutasyonları) ile kök hücre kaynaklı klonal miyeloproliferasyon ile karakterize edilir.

MPN'de sürücü mutasyonların dışında meydana gelen mutasyonların patojenik rolü tam olarak anlaşılmamıştır. Hastalığın ilerlemesini kolaylaştırmada sürücü mutasyonlarla iş birliği içerisinde olabilirler. Bu bakımdan etkilenen spesifik genler arasında epigenetik (örn: ASXL1, TET2, EZH2, IDH1, IDH2), RNA eklemesi (örn: SRSF2, U2AF1, SF3B1), transkripsiyonel düzenleme (TP53, IKZF1, NF-E2, CUX1) ile ilgili olanlar yer alır.

**Amaç:** Bu çalışmada Miyeloproliferatif Neoplaziler (MPN) başlığı altında incelenen Polistemia Vera (PV), Esansiyel Trombositemi (ET) ve Primer Miyelofibrozis (PMF) hastalık gruplarında JAK2 gen mutasyonu negatif olan olgularda gen mutasyonlarının yeni nesil dizileme yöntemiyle mutasyon profillenmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Polikliniğine başvuran MPN ön tanısı almış JAK2 gen mutasyonu negatif olan 30 olgu dahil edildi. 30 hastanın 10'u Polistemia Vera, 10'u Esansiyel Trombositemi ve 10'u Primer Miyelofibrozis'tir.

- Periferik Kandan DNA İzolasyonunun Gerçekleştirilmesi
- İzole Edilen DNA Örneklerinin Konsantrasyon ve Saflığının Belirlenmesi
- Kütüphane Hazırlanması
- Yeni Nesil Sekanslama İşlemi
- Sekans Verilerinin Biyoinformatik Analizi

**Bulgular:** Bu çalışmanın hipotezi JAK2 gen mutasyonu negatif olan olgular üzerine olmasına rağmen yeni nesil dizileme sonucunda 4 hastada (2 ET/2 MF) JAK2 ekzon14'de p.Val617Phe değişimi tespit edildi. Bu durum hastalarda sitokin aşırı duyarlılığını destekleyen yapısal tirozin fosforilasyon aktivitesine yol açar.

Bu çalışmada MPN ön tanılı olguların hepsinde PTPN11 geninin 3. ekzonunda daha önce herhangi bir veri tabanında yayınlanmamış olan yanlış anlamlı mutasyon p.Glu110Val değişimini tespit edildi. PTPN11 geni hematolojik malignitelerde tedavilere yönelik aday gen olarak kullanılabilir.

GNAS geninde 18 olguda daha önce tanımlanmamış olan ekzon 8'de hem p.Arg199Pro değişimi hem de p.Asp196Ser değişimi bulundu. Değişimlerin her ikisi de fonksiyonel olarak yanlış anlamlı ve patojeniktir.

RUNX3 geninde 12 olguda ekzon 1 bölgesinde p.R12Lfs\*103 değişimi olan çerçeve kayması mutasyonu bulunmuş olup olası patojeniktir.

ROBO3 geninin ekzon 13 bölgesinde p.R656Gfs\*24 değişimi olup yeni bir çerçeve kayması mutasyonu tanımlandı. Bu mutasyon olası patojenik olup 10 olguda gözlemlendi ve proteinin bozuk alanında yer almaktadır.

**Sonuçlar:** Çalışmaya MPN ön tanısı almış ve gerçek zamanlı PCR analizi sonucunda JAK2 gen mutasyonu negatif olduğu belirlenen 30 olgu dahil edildi. Dizileme sonucunda 4 olguda JAK2 gen mutasyonu pozitif bulunduğu için 26 olgu üzerinden analiz yapıldı. Bu durum bize dizileme çalışmalarının daha hassas sonuç verdiğini gösterir.

Sonuçlar değerlendirildiğinde PTPN11 ve GNAS geni hastalık prognozu için aday genler olarak değerlendirilebilir.

MPN'lerin tanısında yer alan sürücü mutasyonları (JAK2, MPL ve CALR) hastalığın heterojenliğini tam olarak açıklayamamaktadır. Olgularda bu mutasyonlara ek olarak DNA metilasyonu (DNMT3A, TET2), kromatin modifikasyonu (EZH2, ASXL1) ve kohezin mutasyonları (SMC3, RAD21, STAG2) ile ilişkili mutasyonlar da bulundu. Yeni nesil dizileme çalışmalarının kullanımı hematolojik hastalıklarda mekanizmaların aydınlatılması için yaygınlaştırılmalıdır.

## **MEME KANSERİ TANILI OLGULARDA İMMUN KONTROL NOKTASI GENLERİNİ REGÜLE EDEN MİRNA'LARIN EKSPRESYON PROFİLLERİNİN BELİRLENMESİ**

**Fazilet Esra Düzdağ, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı**

Mustafa Barış Zeytinli, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Onkoloji Anabilim Dalı  
Gürcan Günaydın, Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı  
Hüseyin Esin, SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı  
Burçin Tezcanlı Kaymaz, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda en yüksek insidansa sahip olan kanser türüdür ve kadınlardaki ölüm oranı akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır

Heterojen bir yapıya sahip meme tümörleri, gen ekspresyon profillerine göre hormon reseptörleri, HER2 amplifikasyonu varlığı veya yokluğuna göre 4 ana gruba ayrılmakta ve tedavi planlamaları bu alt tiplere göre yapılmaktadır.

MK tedavisinde immunoterapi, immun kontrol noktası inhibitörleri ile tümör mikroçevresinde (TMÇ) immun mikroçevrenin kanser hücreleri üzerindeki aktivitesinin artırılması ile tümör hücrelerinin eliminasyonu amaçlanmaktadır.

Kanser hücreleri kendine özgü bağışıklık döngüleri vardır. Bu döngüde, antijen sunan hücreler tarafından, tümör hücrelerinin oluşturduğu neoantijenler yakalanır, işlenir ve T hücrelerine sunulur. T hücresi etkin hale gelir ve IL-2 gibi proliferatif sitokinlerin üretiminin sağlanması ile otokrin olarak klonal çoğalır. Efektör T hücreleri, tümör bölgesine göç ederek bu bölgedeki tümör hücrelerine infiltre olarak kanser hücrelerini tanır, perforin ve granzim enzimlerinin etkisiyle bu hücrelerin apoptozuna neden olur. Ölü tümör hücreleri yeni neoantijenler salgılanır, yakalanır, işlenir ve T hücrelerine tekrar sunulur kanser bağışıklık döngüsünün devam etmesi sağlanır.

T hücresi aktivasyonunun negatif düzenleyicileri olarak bilinen bağışıklık kontrol noktaları, bağışıklık tepkisinin düzenlenmesi ve immun hiperaktivitenin önlenmesini sağlamaktadır. Kanser hücreleri de bu noktaları ele geçirerek vücudun bağışıklık tepkisinden kaçabilmektedir. Bu noktalarda görev alan en iyi bilinen protein PD-1/PD-L1 etkileşimidir. Kanser hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilen Programlı Ölüm Ligandı-1 (PD-L1) T hücreleri üzerinde bulunan Programlı ölüm-1 (PD-1) reseptörüne bağlanarak ve T hücre sinyalinin azaltarak sitotoksik T hücrelerinin proliferasyonunu ve fonksiyonunu inhibe etmektedir. Bu etkileşimi bozacak immunoterapötik antikolar tedavide kullanılmaktadır.

İmmunoterapi etkinliğini belirleyen en önemli etkenlerden biri, immun kontrol noktası moleküllerinin, kanser immun mikroçevresine göre değişen ekspresyon profilleridir. Bu nedenle immun kontrol noktası inhibitörlerinin duyarlılığını artırmak ve bu noktalarda görevli genlerin ekspresyon profillerinin belirlenmesi ve moleküler patogenezinin aydınlatılarak hedefe yönelik tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi önem taşımaktadır.

miRNA lar 20-22nt uzunluğunda olan hedef genlerin post transkripsiyonel süreçte regülasyonuna neden olan küçük kodlanmayan RNA molekülleridir. Düzenledikleri genlere göre kanser gelişimde, invazyonunda, metastazında ve ilaç direncinde önemli roller oynamaktadır. miRNA profillemesinin, hastalıkların altında yatan moleküler patogenezin aydınlatılmasında ve yeni hedef tedavi modellerinin geliştirilmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. MikroRNA'lar ile immun kontrol noktalarında rol alan ko-inhibitör moleküllerin prognostik rolleri veya bu molekülleri hedef alan antikolarının terapötik etkileri arasındaki korelasyon hakkında çok az şey bilinmektedir.

Bu amaçla çalışmamızda, meme kanseri tanılı olgular ile sağlıklı kontrol grubunda, immün kontrol noktalarında görevli olan PD-1,PDL-1,CTLA-4,LAG- 3 genlerinin mRNA ekspresyon seviyeleri ile, genleri regüle edebileceği in silico analize belirlenen 21 adet miRNA' nın ekspresyon profillemesi gerçekleştirildi. Böylece, immün kontrol noktalarında görev alan genlerin ekspresyonunun altında yatan moleküler mekanizmaların aydınlatılması ile yeni hedef tedavi modellerinin geliştirilmesine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli etik kurulu onayı alındıktan sonra, 18 yaş ve üstü, unilateral veya bilateral MK hikayesi olan, cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi de dahil olmak üzere herhangi bir tedavi almış veya almamış gönüllü kadın hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Olgularda evre ve/veya grade farkı gözetilmemiştir. Kontrol grubu ise, son 1 yıl içerisinde mamografi çekilmiş ve memesinde kitle bulunmayan sağlıklı gönüllü kişilerden oluşmaktadır. 50 hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubu ile çalışıldı.

Her bireyden 5 ml periferik kan toplandı ve 10 dakika 3000x g'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası genetik materyali içeren yaklaşık 2 ml serum, ileri analizler için -80°C'de saklandı.

Örneklerden total RNA izolasyonu için **Hybrid-R Mini** kiti, miRNA izolasyonu için ise **Hybrid-R miRNA mini 5** kiti kullanıldı. Elde edilen RNA örneklerinin konsantrasyon ve saflık kontrolleri için Nanodrop cihazı ile absorbansları ölçüldü. Uygun miktar ve saflıkta olan kalıp RNA'lardan **cDNA Synthesis** kiti kullanılarak cDNA sentezi gerçekleştirildi. cDNA sentezini takiben, ekspresyon analizi için mRNA ve miRNA hedef bölgelerine özgü primer dizileri kullanılarak mRNA ve miRNA seviyesindeki transkript miktarı uygun termal profilde, LightCycler 480 cihazı ile belirlendi. Referans miRNA olarak U6 small nuklear primeri, referans mRNA olarak da beta aktin kullanıldı. Sonuçlarının analizi  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  metodu kullanılarak gerçekleştirildi. RT-qPCR ile tespit edilen hedef genlerin mRNA ve miRNA ekspresyon seviyeleri, olgu ve kontrol grupları karşılaştırılarak değerlendirildi.

Hasta grubunun yaş ortalaması 53,68 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 47,9 idi. Hastaların %82 si invazif duktal karsinoma, %2 si invazif lobuler karsinoma ve %16 sı ise meme ucu+aerola karsinomali olup 23 (%46) hastada hormon reseptörü pozitifliği mevcutken 27 (%54) hastada ise hormon reseptörü negatifti. Hasta ve kontrol grubundan elde edilen örneklerde PDCD1, CTLA4, PDCD1LG1 ve LAG3 gen ifadelerinin RT-qPCR yöntemi ile belirlendi. PDCD1 geninin kat değişimi hasta grubunda 5,4395, kontrol grubunda 12,595, CTLA4 geninin kat değişimi hasta grubunda 2,3954, kontrol grubunda 4,5652, PDCD1LG1 geninin kat değişimi hasta grubunda 6,7422, kontrol grubunda 8,0841ve LAG3 geninin kat değişimi hasta grubunda 4,2709, kontrol grubunda 3,9493 olarak belirlendi ve hasta ile kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Daha sonrasında, miRNA'nın ekspresyon analizleri ile 21 miRNA'dan 11 tanesinin ifadelerinde hasta grubunun, kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı düzeylerde artış veya azalış olduğu belirlendi. Buna göre, en çok ekspresyon farkı, mir 6838-5p ve mir 195-5p seviyelerinde sırasıyla 6,42 ve 3,09 kat artış, mir\_15b-5p seviyesinde ise 3,06 kat azalış olarak saptandı. Sonuç olarak, hücre proliferasyonu, invazyon ve metastaz süreçlerinde rol oynadığı bilinen miRNAların anlamlı ekspresyon değişimlerinin saptanması, meme kanserinde diagnostik ve prognostik bir belirteç olarak kullanımına katkı sağlayabilir. Bunun yanında, çalışma örneğimizi oluşturan periferik kan hücrelerinde İKN moleküllerinin sağlıklı kontrollere göre farklı olmamasının nedeni bu bölgede bulunan kanser hücrelerinden oluşturulan kronik immunojenik uyarıların az olmasından dolayı inhibitör sinyallerin oluşmaması olabilir. Daha ileri çalışmalar için tümör dokusunda da ekspresyon analizlerinin yapılması ile immün temelli tedavilerin oluşturulmasına katkıda bulunacak önemli yaklaşımlar geliştirilecektir.

## TANI MEVSİMİ HODGKIN LENFOMA SAĞKALIMI İLE İLİŞKİLİ MİDİR?

**Firdevs Pelin Eskin<sup>1</sup>, Püsem Patır<sup>2</sup>, Volkan Karakuş<sup>2</sup>, Erdal Kurtoğlu<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Antalya

<sup>2</sup>Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya

**Giriş:** Hodgkin lenfoma (HL) en iyi prognoza sahip hematolojik maligniteler arasındadır. Buna rağmen, HL'nin patogenezi tam olarak anlaşılammıştır ve HL insidansını ve mortalitesini etkileyebilecek potansiyel bilinmeyen risk faktörleri araştırılmaya devam edilmektedir. Mevsimsel paternin insidans ve mortalite üzerine etkisini incelemek; hem hastalığın patogenezinin hem de mevsimsel varyasyonun bir risk faktörü olarak insidans ve mortalite üzerine etkisinin anlaşılmasında yardımcı olabilir. Biz bu çalışmada bölgemizdeki HL insidansı ve mortalitesinde tanı mevsiminin etkisini analiz etmeyi amaçladık.

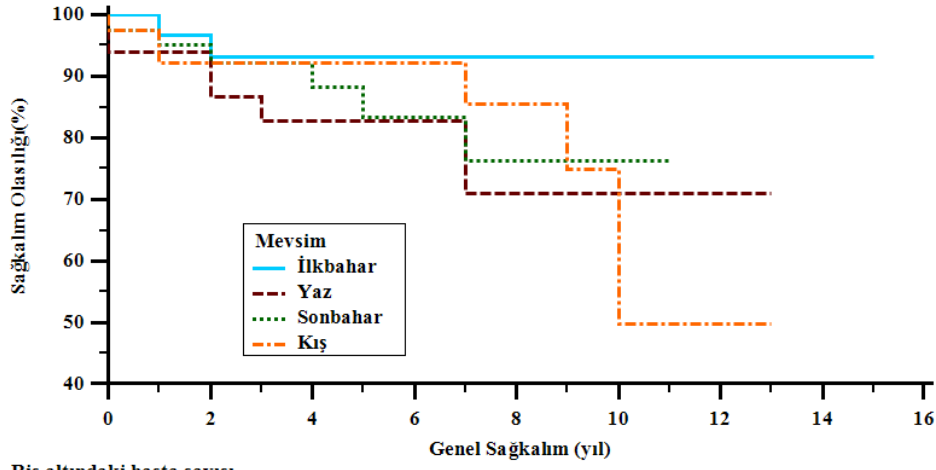
**Metod:** Bu retrospektif çalışmaya, 2007-2022 yılları arasında Türkiye'nin Akdeniz bölgesinde yer alan Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi hematoloji kliniğinde HL tanısı olarak tedavi edilen 148 hasta dahil edildi. Demografik veriler, tanı tarihi, tedaviye yanıt durumu ve sağkalım kaydedildi. Tanı tarihi patoloji raporunda yer alan biyopsi materyalinin patoloji laboratuvarına kabul tarihi olarak kabul edildi. Hastalar tanı tarihinin mevsimine göre kategorize edildi. Ayrıca 1.basamak tedaviye yanıt durumları, otolog ve allojenik kök hücre nakli tedavileri kayıt altına alınarak dirençli HL olguları belirlendi. Ayrıca mevsimler ile genel sağkalım arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. Çalışmanın etik izni S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 16/02/2023 tarihinde onaylandı ve 3/24 sayı numarası verildi.

**Bulgular:** Çalışma kapsamında değerlendirmeye %56.1'i (83 kişi) erkek, %43.9'u (65 kişi) kadın olmak üzere toplam 148 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaşları 14 ila 88 arasında değişmekte olup medyan yaş 36 idi. En fazla tanı konulan biyopsi bölgesi supradiyafragmatik bölge (%69.6) ve en fazla raporlanan HL alt tipi nodüler sklerozan tip (%44.6) olarak görüldü. Mevsimlere göre tanı konulan hasta oranları ise şu şekildeydi: %27 sonbahar, %27 kış, %23.7 ilkbahar, yaz %22.3. Aylara göre vakaların büyük çoğunluğu Kasım ayında meydana geldi (%11.5). Hastaların %27.7'si relaps/refrakter idi.

Mevsimlere göre cinsiyetler arasında farklılık görülmedi ( $p=0.317$ ). Ayrıca hastaları yaşlarına göre <65 ( $n=136$ ) ve  $\geq 65$  ( $n=12$ ) olarak 2 gruba ayırdığımızda; 2 yaş grubunda mevsimlere göre tanı da farklılık görülmedi ( $p=0.318$ ). Relaps/refrakter hastalar çoğunlukla kışın teşhis edildi. Oranlar şu şekildeydi: %34.2 kış, %29.3 sonbahar, %19.5 yaz, %17 ilkbahar ( $p=0.493$ ).

Hastaların medyan takip süresi 50.5 (0-189) ay olarak hesaplandı. Mevsimlere göre medyan takip süresi şu şekildeydi: 60 ay kış, 51 ay sonbahar, 44 ay ilkbahar, 41 ay yaz ( $p=0.414$ ). Mevsimlere göre genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi ( $p=0.516$ ) (Tablo 3). Ayrıca tanı mevsiminin ek bir ölüm riskine neden olmadığı saptandı (Figür 1).

**Sonuç:** HL insidansı ve mortalitesindeki mevsimsel varyasyonlar, daha önce kısmen çelişkili sonuçlarla küçük serilerde tanımlanmıştır. İlginç bir şekilde, bunu inceleyen yayınlanmış tüm çalışmalar Norveç, İsveç ve İngiltere veya İskoçya'nın kuzey bölgeleri gibi oldukça kuzey ülkelerinde yapılmıştır. Kuzey enlem ülkelerinde kışın HL tanısı konulan hastalarda ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir. Kuzey yarım kürenin orta enlem bölgesinde yer alan ilimizde ( $36^{\circ} 07' - 37^{\circ} 29'$  kuzey enlemleri) HL'de bir mevsimsel insidans ve mortalite paterni bulamadık. Mevsimsel kalıpların nedenlerini daha iyi anlamak için tropikal kuşak bölgelerini içeren daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.



Ris altındaki hasta sayısı

Grup: İlkbahar

30	25	10	9	5	2	1	1	0
----	----	----	---	---	---	---	---	---

Grup: Yaz

27	22	12	7	3	1	1	0	0
----	----	----	---	---	---	---	---	---

Grup: Sonbahar

39	31	18	12	6	3	0	0	0
----	----	----	----	---	---	---	---	---

Grup: Kış

36	29	21	14	8	4	1	0	0
----	----	----	----	---	---	---	---	---

Figür 1. Tanı mevsimine göre genel sağkalım

## ADJUVAN ENDOKRİN TEDAVİ. NE DEĞİŞTİ? NE DEĞİŞMEDİ?

Sernaz Topaloğlu

En sık moleküler tip olan Luminal tip erken evre meme kanserinin, adjuvan tedavisinin altın standartını endokrin tedaviler oluşturmaktadır. Ancak endokrin tedavilerin kişiselleştirilmesinde halen tartışmalar sürmektedir. En uygun tedavi stratejisinin saptanması için tanı esnasında hastanın menopozal durumu ile birlikte hastalığa ait nüks riskleri de mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

### Premenopozal Evre

Tamoxifen ile en az 5 yıl monoterapi, düşük riskli pre\perimenopozal erken evre meme kanseri tedavisinde potansiyel opsiyonlardan biridir. Endokrin tedavi kullanmayan hastalarla karşılaştırıldığında 5 yıl tamoxifen kullanımı nüks riskini yaklaşık %40 azaltmakta ve hastalık mortalitesinde üçte bir oranında azalma sağlamak ve 10 yıldan sonrası için de 'carry over' etkisinin olduğunu bilmekteyiz (1).

Premenopozal hastalarda over supresyonun hangi endokrin tedaviye eklenmesi, eklenmesinin gerekli olup olmadığının araştırıldığı Faz III çalışmaların sonuçlarının açıklanması neticesinde birçok tartışmalı konuya nokta konulmuştur.

SOFT çalışmasında, 3066 premenopoz hastası; TMX tek başına, TMX +OFS veya Exemestane +OFS kollarına randomize edilmiştir. Yaklaşık 12 yıllık takip sonrası, TMX + OFS kolu tek başına TMX koluna göre absolute uzak metastaz nüksünde %1,4'lük azalma, ölümlerde de absolut %2.3'lük azalma sağlamıştır. AI + OFS kolu ise tek başına TMX koluna göre uzak metastaz ve ölüm riskinde absolut %3 ve %2.6'lık azalma sağlamıştır. Bu çalışmanın subgrup analizinde klinik ve patolojik düşük riskli ve kemoterapi almamış (LN negatif, tm  $\leq$ 2cm, G I-II) premenopozal kadınların her üç kolda da sağ kalımları %95'in üzerindeydi. Diğer taraftan kemoterapi alan hastalarda TMX+OFS kolu, TMX koluna göre 12 yıllık uzak met nüksü ve ölümden absolut %2.6\%4.7 lük bir azalma sağlamış ve OS %78.9 'dan %83.6'a çıkmıştır. Bununla birlikte 35 yaş altı ve neoadjuvan KT alan hastalarda da ET+OFS kolu tek başına TMX koluna göre yaklaşık %10 aralığında net OS katkısı göstermiştir (2).

ASTRRA çalışması adj\neoadj KT almış premenopozal hastaları 5 yıl TMX  $\pm$ 2 YIL OFS kollarına randomize eden bir çalışmaydı. Beş yıllık takipte TMX + OFS kolu, hem DFS ( %91.1& %87.5, p:0.033) hem de OS'de tek başına TMX koluna kıyasla (%99.4 & %97.8, p:0.029) istatistiksel fayda sağlamıştır. Sağ kalımda sağlanan bu katkıda, özellikle sadece kemoterapi alan ve yüksek riskli hasta popülasyonunun dahil edilmesinin rol oynadığı vurgulanmıştır.

TEXT çalışmasında AI+OFS kolu ile TMX + OFS kolları karşılaştırılmıştı. Bu iki kolun karşılaştırılması SOFT çalışmasının bu kollarındaki hastalar da dahil edilerek kombine olarak yapıldı. Sekiz yıllık takip sonrası yapılan analizde DFS ( %86.8 82.8;p <0.001) uzak nüksüz sağ kalım(%91.8 & % 89.7;p:0.02) AI+OFS kolunda daha üstün olarak görüldü. 2021 San Antonio meme kanser sempozyumunda açıklanan 12-13 yıllık takip sonucunda meme kanser nüks riskinde azalma OFS + ET kolu lehine devam etmekteydi.

Premenopozal hastalarda ovariyal supresyonun AI ile mi yoksa TMX ile mi daha etkin olup olmadığı, SOFT ve TEXT hastalarının multifaktöriyel risk faktörleri dahil edilerek oluşturulan 'composite risk skor sistemi ve STEPP analizi uygulanarak karşılaştırılmıştır. En yüksek composite skora sahip hasta grubu, en fazla AI+ OFS den fayda gören grup olarak saptanmıştır. Böylece, klinik ve patolojik yüksek risk faktörlerine sahip hasta grubunda AI + OFS 'nin en iyi tedavi opsiyonu olabileceğini söyleyebiliriz. Tabii bu opsiyonu hastalarımıza sunarken mutlaka ET yan etkileri ve hasta tercihleri mutlaka birlikte değerlendirilmeli ve göz önünde bulundurulmalıdır (3).

Özellikle optimal ET süresinin araştırıldığı ATLAS ve aTToM çalışmaları neticesinde 10 yıllık tedavi 5 yıllık tedaviye göre meme kanser nüks riskinde istatistiksel anlamlı azalma sağlamış ve bu faydanın özellikle 10 yıldan sonra çok daha belirgin hale geldiği görülmüştür. Bu nedenle 5 yıl TMX tedavisini tamamlamış özellikle yüksek risk faktörlerine sahip premenopozal hastalarda mutlaka uzatılmış ET düşünülmelidir. Ancak TMX tedavisini tamamlamış ve halen premenopoz olan hastalarda OFS tedavisinin süresinin uzatılması konusu ile ilgili data yeterli değildir (4,5).

### Postmenopozal Evre

2015 yılında yayınlanan EBCTCG metaanalizi ve FATA-GIM3 çalışmasının (2018) sonuçları analiz edildiğinde, postmenopozal hastalarda upfront 5 yıl AI (exemestan, anastrozol, letrozol) kullanım stratejisi ile 2 yıl TMX sonrası 3 yıl AI 'ne switch yapılması stratejisi arasında DFS veya OS açısında istatistiksel bir fark olmadığı belirtilmiştir.

Postmenopozal hastalarda optimal ET süresi birçok çalışmada araştırılmıştır.

### 5 yıl ve 7-8 yıl karşılaştıran çalışmalar

Çalışma	Popülasyon	Adjuvan ET Randomizasyon Önce	Tedavi	Hasta Sayısı	İzlem Süresi Ay	IDFS	OS	Adherans
<b>DATA (6)</b>	Postmenopausal, stage I-III	2-3 years of TAM	6 years of ANA vs. 3 years of ANA	1,860	49.2	0.79; 0.62-1.02*	0.91; 0.65-1.29*	67.2%, 6 years; 78.6%, 3 years
<b>GIM-4 (7)</b>	Postmenopausal, stage I-III	2-3 years of TAM	2-3 years of LET vs. 5 years of LET	2,056	140.4	0.78; 0.65-0.93	0.77; 0.60-0.98	63%, 5 years; 80%, 2-3 years

### 5 yıllık tedavi ile 10 yıllık tedavinin karşılaştırılması

Çalışma	Popülasyon	Adjuvan HT randomizasyon önce	Tedavi	Hasta sayısı	izlem süresi ay	IDFS	OS	Adherans
<b>NSAPB B-42 (8)</b>	Postmenopausal, stage I-III	5 years of ET (AIs or TAM + AIs)	5 years of LET vs. placebo	3,923	82.8	0.85; 0.73-0.999; p = .048	1.15; 0.92-1.44	62.5%
<b>AERAS(9)</b>	Postmenopausal, stage I-III	5 years of ET (ANA or TAM + ANA)	5 years of ANA vs. observation	1,697	58.8	0.548; p = .0004	1.389; p = .665	78%

## 7 yıllık tedavi ile 10 yıllık tedavinin karşılaştırılması

Çalışma	Popülasyon	Adjuvan HT randomizasyon önce	Tedavi	Hasta sayısı	İzlem süresi ay	IDFS	OS	Adherans
IDEAL (10)	Postmenopausal, stage I-III	5 years of any ET	2.5 years of LET vs. 5 years of LET	1,824	79.2	0.92; 0.74-1.16	1.04; 0.78-1.38	59.9%, 5 years; 78%, 2.5 years
ABCSG 16(11)	Postmenopausal, stage I-III	4-6 years of ET (AIs, TAM, or TAM + AIs)	2 years of ANA vs. 5 years of ANA	3,484	118.0	0.99; 0.85-1.15**	1.02; 0.83-1.25**	80%, 2 years; 67%, 5 years

Tüm bu çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda postmenopozal hastalar upfront mutlaka AI ile tedaviye başlamalıdır. Uzatılmış strateji **yüksek riskli hastalarda** düşünülmelidir.

Ancak kişisel yan etki profilleri göz önünde tutularak uygulanmalıdır. Yedi ya da on yıllık kullanım (uzatılmış strateji mutlaka en az 5 yıl AI kullanımını içerecek şekilde olmalı) uzatılmış tedavi stratejisinde en uygun yol olarak gözükmektedir.

### Hangi hastalara uzatılmış tedavi yapalım?

Uzatılmış tedavi stratejisinin yararını predikte edebilen tek multi genomik testin "Breast Cancer Index" olduğu IDEAL çalışmasıyla ortaya konulmuştur.

Uzak rekürrens riskini dört parametreyi (T, N G ve yaş) değerlendiren CTS5 (The Clinical Treatment Score post 5 years) skorum sistemi de uzatılmış endokrin tedavisini düşüneneğimiz hasta popülasyonunu seçmek için alternatif bir skorum sistemi olabilir.

### CDK4-6 inhibitörlerinin adjuvan hormon tedavisindeki yeri?

Adjuvan palbosiklib rolü ne yazık ki adjuvan hormon tedavisine eklendiğinde sağ kalım faydası sağlayamamıştır (12).

Pozitif sonuçlar abemasiklibin araştırıldığı Monarch-E çalışmasında gösterilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunu (%91); dört ya da daha fazla pozitif lenf nodu olan, veya 1-3 lenf nodu pozitif ve G3 veya  $pt \geq 5$  cm hastalar oluşturuyordu. Bu hasta grubu cohort 1 hasta grubunu oluşturuyordu. Cohort 2 hasta grubunu ise 1-3 lenf nodu pozitif ve  $Ki67 \geq 20$ , G1 veya G2 ve  $T < 5$ cm hastalar oluşturmaktaydı. Her iki kohorta da invaziv hastalısız sağ kalım(IDFS); ET ve abemasiklib kombinasyon kolunda tek başına ET koluna göre istatistiksel daha iyi olarak saptandı. Bu fayda hem pre hem de post menopozal hastalarda saptandı. Ve bu fayda  $Ki67$  düzeyinden bağımsızdı.  $Ki67$  düzeyinin prediktif değerinden ziyade prognostik bir değeri olduğu vurgulandı (13).

### PARP inhibitörleri

BRCA1 ve BRCA2 germline mutasyonu saptanan erken evre 1836 hasta ile yapılan OlympiA çalışmasında yaklaşık %18 hasta luminal tip meme kanseri idi. Bir kola adjuvan olarib bir kola da plasebo uygulandı. Tüm hastalar en az 6 kür KT almıştı. Ve luminal tip meme kanserli hastaların ET almalarına da izin verildi. Üç yıllık invaziv hastalısız sağ kalım %85.9 & %77.1 olarib kolu lehine saptandı. Bu fayda tüm subgruplarda gözlendi. Dört yıllık genel sağ kalım faydası da 2022 yılında olarib lehine ESMO'da sunuldu. Yüksek riskli BRCA1-2 pozitif HER2 negatif erken evre meme kanserinde adjuvan olarib kullanımını FDA onayı aldı (14).

## Referanslar

- 1.Davies C et al. Lancet 2011; 378:771-84.
- 2.Francis PA et al. N Eng J Med 2018; 379:122-137
- 3.Regan MM et al. J Clin Oncol 2016; 34(19):2221-2231
- 4.Davies C et al. Lancet 2013;381:805-816
- 5.Gray RG et al. J Clin Oncol; 2013;31:18 suppl 5
- 6.Tjan-Heijnen VCG et al. Lancet Oncol 2017;18(11):1502-1511 (DATA)
7. Del Mastro L et al. ESMO Congr 2021 (GIM4)
- 8.Mamounas EP et al. Cancer Research;2020, pGS4-01(NSABP B-42)
- 9.Ohtani S et al. ASCO2019, p.GS3-04 (AERAS trial)
10. Blok EJ et al. J Natl Cancer Ins 2018;110:40-48 (IDEAL trial)
11. Gnant M et al. N Eng J Med 2021;385(5):395-405
- 12.Mayer EL et al. Lancet Oncol 2021;22:212-222
- 13.Johnston SRD et al. J Clin Oncol 2020;38(34):3987-98
- 14.Tutt ANJ et al. N Eng J Med 2021;384(25):2394-405

## BTK İNHİBİSYONUNUN KLL TEDAVİSİNDEKİ YERİ VE ÖNEMİ

Aysun Şentürk Yıkılmaz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Denizli Devlet Hastanesi Hematoloji Kliniği, Denizli, Türkiye

Kronik lenfositik lösemi (KLL) ve küçük lenfositik lenfoma (SLL); periferik kan, kemik iliği ve lenfoid dokularda lösemik hücrelerin artışı ile karakterizedir. Son dekadlarda KLL tedavisinde hedefe yönelik ajanların; hem ilk sıra hem de çoklu sıra tedavilerde kemoimmünoterapinin yerini aldığı randomize, kontrolü çok sayıda çalışma ile kanıtlanmıştır. 2000'li yıllarda itibaren KLL/SLL tedavisinde geleneksel alkilleyici+purin analogları ile elde edilen toplam yanıt oranları %75'lerden %90'lara, tam yanıt oranları ise %35'ten , %40-70'lere çıkmıştır. Bruton trozin kinaz (BTK) inhibitörleri 2023 NCCN rehberinde 'diğer seçenek' yerine 'tercih edilen seçenek' olarak yerini almıştır (1). BTK inhibitörleri; B hücre reseptör sinyal yolağında BTK enzimini inhibe ederek; hem malign hem de normal B hücrelerinin çoğalma, farklılaşma ve hayatta kalmasını önleyerek etki eder. BTK inhibitörleri kovalent, non-kovalent ve dual etki mekanizmasına sahip olmalarına göre sınıflandırılabilir.

Burada kovalent etki mekanizmasına sahip, Faz 3 çalışmalarla etkinliği onaylanmış, ibrutinib, acalabrutinib ve zanubrutinib çalışmalarından bahsedilecektir. KLL/SLL olgularında birinci basamakta en iyi tedavi seçeneği olarak tek seçenek olmamakla birlikte; hastanın uyumu, ilacın ulaşılabilirliği, eşlik eden komorbidite ve toksisite profili ile birlikte hastalığa özgü genetik (TP53 mutasyonu-immün globulin ağır zincir mutasyonu gibi genetik faktörler) ve biyolojik belirteçler tedavi ajanını belirlemede etkili olmaktadır. Birinci basamakta ibrutinib için; ileri yaş olgularda faz 3 A041202: ALLIANCE ÇALIŞMASI ile 70 aylık izlemde fludarabin-siklofosfomid-rituksimaba karşı ve 70 yaş altı olgularda Faz III ECOG1912 çalışması ile 55 aylık medyan takip süresinde; bendamustin ve rituksimab üstünlüğü gösterilmiştir (2,3). Acalabrutinib için birinci basamakta; 65 yaş üstü eşlik eden komorbiditesi olan olgularda obinutuzamab+klorambusile karşı PFS üstünlüğü gösterilmiştir (4). 2022'de yapılan SEQUOIA çalışması ile 17p delesyonu olmayan, FCR için uygun olmayan grupta yapılan zanubrutinib ve bendamustin-rituksimab karşılaştırmasında; ileri yaş olgularda medyan 26 aylık izlemde PFS zanubrutinib kolunda daha üstün bulunmuştur (5).

NCCN klavuzunda 17 delesyonu ya da TP53 mutasyonu olan KLL olguları için kemoimmünoterapi önerilmemektedir; bu grup için hem ilk sıra tedavide hem de ikinci ve ardışık sıra tedavi seçenekleri arasında BTK inhibitörü acalabrutinib ve zanubrutinib; BCL-2 inhibitörü venetoklaks; tercih edilen rejimler kategorisinde yer almaktadır (1). İbrutinib alan hastalar arasında TP53 mutasyonu olan ve olmayan 1069 olgunun dahil edildiği retrospektif bir gerçek yaşam verisinde; 17p delesyonunun hem toplam sağkalım hem de bir sonraki tedaviye kadar geçen sürelerinin kısa olduğu kanıtlandı (6). Halihazırda henüz sonuçları yayınlanmamış olan ClinicalTrials.gov NCT01500733 kodlu çalışma ile 17 p delesyonu olan olmayan olgularda ibrutinib etkinliğinin karşılaştırılması hakkında daha fazla bilgi sahibi olmayı umuyoruz (7).

Ardışık tedavi ihtiyacı olan hastalar için relaps/refrakter olma durumu ve daha önce BTK inhibitörü ya da BCL 2 kullanım öyküsü olma durumuna göre tedavi seçenekleri değişmektedir. Faz 3 RESONATE çalışması ile daha önce purin analoguna maruziyeti olan olgularda ibrutinib etkinliği gösterildi (8). Ayrıca Faz 3 ASCEND çalışması ile de acalabrutinib; idelalisib+rituximab ya da bendamustine+rituximab PFS açısından üstünlüğü ve güvenli yan etki profile olduğu gösterildi (9). BTK inhibitörü intoleransı olanlar için tedavi seçenekleri arasında intolerans gelişen BTK inhibitöründen farklı bir BTK inhibitörüne geçmek, PI3Ki, venetoclax (± CD20 Ab) olabilir. Bu konuda Faz I/II ACE-CL-001 çalışması ile medyan 4 sıra tedavi almış 33 ibrutinib intoleransı olan olgu acalabrutinib ile %76 toplam yanıt oranı ve %83,4 1 yıllık PFS ye ulaşırken;

%72 olguda ibrutinibde maruz kalınan yan etkilerin olmadığı gösterildi. Yine ibrutinib intoleransı olan 60 olgu için ACE-CL-208 çalışması ile %73 toplam yanıt oranı ve güvenilirlik tespit edildi (10,11). Acalabrutinib ve ibrutinib intolereansı olan 67 olgunun dahil edildiği olgularda zanubrutinibin; faz 2 çalışmada medyan 12 ayda %64 toplam yanıt ve yüksek dereceli yan etkinin de olmadığı gösterildi. Eğer 17 p delesyonu varlığında; BTK inhibitörüne direnç ya da intolerans söz konusu ise venetoklaks ( $\pm$  CD20 mAb), PI3Ki, CAR T-hücre tedavisi ve allogeneic kök hücre nakli alternatifler olabilir. Btk inhibitörlerinin alternative trozin kinaz hedefleri nedeniyle başta kardiyak aritmi, hipertansiyon, kanama problemleri olmak üzere potansiyel yan etkileri bulunmaktadır bu nedenle tedavi takibi sırasında bu yan etkiler göz önüne alınmalıdır.

### Referanslar

- 1) [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cll.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf)
- 2) Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517-2528. doi:10.1056/NEJMoa1812836
- 3) Shanafelt, TH, et al. Long-term Outcomes for Ibrutinib-Rituximab and Chemoimmunotherapy in CLL: Updated Results of the E1912 Trial. *Blood*. 2022;blood.2021014960
- 4) Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2022;36(4):1171-1175. doi:10.1038/s41375-021-01485-x
- 5) Tam CS ,et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Aug;23(8):1031-1043.
- 6) Mato AR, Tang B, Azmi S, et al. A clinical practice comparison of patients with chronic lymphocytic leukemia with and without deletion 17p receiving first-line treatment with ibrutinib. *Haematologica*. 2022;107(11):2630-2640. Published 2022 Nov 1. doi:10.3324/haematol.2021.280376
- 7) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01500733
- 8) Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 213–223.
- 9) Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2020; 28: 2849–2861.
- 10) Awan FT, Schuh A, Brown JR, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood Adv*. 2019;3(9):1553-1562. doi:10.1182/bloodadvances.2018030007
- 11) Rogers KA, Thompson PA, Allan JN, et al. Phase II study of acalabrutinib in ibrutinib-intolerant patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2021;106(9):2364-2373. Published 2021 Sep 1. doi:10.3324/haematol.2020.272500

## HİPERLÖKOSİTOZLU AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA LÖKOFEREZ SONUÇLARI

Tuğcan Alp Kırkızlar

**Giriş:** Hiperlökositoz akut myeloid lösemilerde (AML) %5-13, akut lenfoid lösemilerde (ALL) %10-30 oranında karşılaşılabilen periferik kandaki lökosit sayısının  $>100\ 000/\text{mm}^3$  seviyelerine ulaştığı ciddi klinik bir tablodur. Kötü bir prognostik faktör olup lökositoz ve indüksiyon tedavilerine bağlı gelişebilen tümör lizis sendromu, yaygın damar içi pıhtılaşma gibi ek komplikasyonlarla erken ölüm oranı %30'lara varabilir. Hiperlökositoz yaklaşımında lökoferez bir seçenek olup lösemide kullanımının sonuçları tartışmalıdır. Biz de merkezimizde hiperlökositozlu akut lösemi hastalarında lökoferez etkinliğini ve hastalığın sonlanım durumunu incelemeyi hedefledik.

**Materyal-Metod:** Temmuz 2015-Aralık 2022 tarihleri arasında AML ve ALL tanısı alan hiperlökositoz nedeniyle lökoferez işlemi uygulanmış ardışık 34 erişkin hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların hastane yatış süreçleri elektronik kayıtları incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı, Charlson komorbidite indeksi, lökoferez işlem sayısı, lökoferez işlemi öncesi ve sonrası hemogram parametreleri (lökosit, hemoglobin, trombosit sayıları), hastalığın sonlanımı, lökoferez işlemi esnasındaki komplikasyonları incelendi. Bunun yanında hastaların lökoferez işlemi ile ilgili olarak işlem esnasında gelişen komplikasyonları gözden geçirildi. Lökoferez etkinliği ise % olarak lökosit sayısı düşüşü/lökoferez öncesi lökosit sayısı X 100 formülüyle hesaplandı. Lökoferez işlemi Haemonetics® MCS (USA&Canada) cihazı ile yapılmıştı.

**Sonuçlar:** Lökoferez işlemi lökosit sayısının  $>100\ 000/\text{mm}^3$  olan veya lökosit sayısından bağımsız olarak solunum sistemi (dispne, hipoksi, solunum yetersizliği), nörolojik sistem (konfüzyon, somnolans, sersemlik hissi, deliryum, koma, fokal nörolojik semptom), görmede bozukluk, retinal hemoraji, kulak çınlaması gibi bulguları olan ve işlem için kontrendikasyonu olmayan ardışık 34 akut lösemi hastasına uygulanmıştı. Lökoferezi sonlandırma kararı klinik ve laboratuvar bulgularına göre hekimi tarafından verilmişti. Hastaların %58.8'i erkek, %41.2'si kadın olup %88.2'si AML, %11.8'i ALL tanılıydı. Hastaların median yaşı 66.5 idi. Toplam 69 lökoferez uygulaması yapılmış olup ortalama işlem sayısı 2.03'tü. 23 hasta ile en çok semptomatoloji solunum sisteminde görülmüştü ve onu nörolojik semptomlar ve görme bozukluğu izlemişti. İşlem süresince komplikasyon olarak 1 hastada katater tıkanıklığı gelişti. Lökoferez öncesi ortalama lökosit, hemoglobin, trombosit sayıları sırasıyla  $153.112/\text{mm}^3$ , 8g/dL,  $77.882/\text{mm}^3$  iken lökoferez sonu değerler  $100.161/\text{mm}^3$ , 7.9g/dL,  $54.515/\text{mm}^3$  şeklindeydi. Lökoferez ile ortalama lökosit sayı düşüşü  $69.112/\text{mm}^3$  ve lökoferez etkinliği %40.9 idi. Hastalar ortalama 21.8 gün takip edilmiş olup hastaların %70.5 (24 hasta) lökoferez öncesi veya sırasında akut lösemi tedavisi başlanmıştı. Takip süresince hastaların %76.5'i hayatını kaybetti.

İşlem öncesi ve sonrası lökosit, hemoglobin ve trombosit sayılarının karşılaştırılmasında lökosit ve trombosit sayılarının düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değerleri 0.000, 0.010). Eş zamanlı lösemi tedavisi alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında lökosit düşüşü ve lökoferez etkinliği açısından fark bulunmadı (p değerleri 0.857, 0.562).

Ortalama sağkalım süresi 24.9 gündü. Eş zamanlı lösemi tedavisi alan ve almayan hastalar sağkalım açısından karşılaştırıldığında farklılık bulunmadı (p değeri 0.553).

**Tartışma:** Hiperlökositoz, akut lösemi hastalarında yaklaşık %20 oranında görülen mortalitesi yüksek acil bir tablodur. Hasta grubumuzda önceki çalışmalarla benzer şekilde lökoferez ile anlamlı lökosit sayı düşüşü sağlanmış ve %40 düzeyinde etkinlik gösterilmiş olsa da aynı zamanda komplikasyon riskini artıracak anlamlı trombosit sayısı düşüklüğü görülmüştür. Mortalite oranı %76.5 ile yüksek oranda olup 30. gün sağkalım %35.29 ile düşük bulundu. Çalışmalara bakıldığında lökoferezin erken mortalite

üzerine etkisi tartışmalıdır. Ancak çalışmamızdaki yüksek mortalite oranı yaş grubunun ileri olması ve ek lösemi tedavisiyle komplikasyonun artırılmış olma ihtimalini düşündürebilir. Genellikle lökoferezin akut lösemi tedavisini geciktirmemesi önerilmekte olup eş zamanlı akut lösemi tedavisi başlanan ve sonrasında başlanan hastalar karşılaştırıldığında çalışmamızda mortalite oranlarında fark bulunmamıştır.

## DEMİR ŞELASYONUNDA TEDAVİ KARARINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Atakan Turgutkaya

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Kliniği

Normal vücut demir içeriği 3-4 gr olup plazma demir düzeyleri, dar bir aralıkta sürdürülür (10 to 30 µM). Demir emilimi, depolanması ve resirkülasyonu için vücudumuzda düzenleyici bir sistem olmasına rağmen, aşırı demir atılımını sağlayacak bir mekanizma yoktur. Labil plazma demiri toksiktir ve serbest oksijen radikali (SOR) üreterek Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonları aracılığıyla doku hasarı yaratır. Transfüzyona bağlı durumlarda her bir eritrosit süspansiyonu (ES) 200-250 mg demir içerdiği için, transfüzyona bağımlı olmayan durumlarda ise inefektif eritropoez ve hepsidin üretiminin baskılanması, sonuçta barsaktan demir emiliminin orantısız artması yoluyla vücutta demir birikimi gerçekleşmiş olur. Bu durumların çoğunda anemi eşlik ettiği için flebotomi, vücuttan demiri uzaklaştırmak için kullanılamaz ve şelatör ajanların kullanımına ihtiyaç duyulur. Bu ajanlar deferoksamin, deferasiroks ve deferiprondur. Vücuttaki demir yükünü azaltmak, böylece reaktif SOR üretimini azaltıp ön planda karaciğer, kalp ve endokrin organlarda oluşan hasarı azaltmak, şelasyondaki temel hedeftir.

Ferritin <1000 mcg/L, karaciğer demir konsantrasyonu (LIC) 3-7 mg/g kuru ağırlık ve kardiyak yıldız MR T2 > 20 ms ise başarılı bir şelasyondan bahsedilir. Şelasyon, ferritin 300-500 mcg/L düzeylerine ve/veya LIC <3 mg/g kuru ağırlık düzeyine düşüncü sonlandırılmalıdır. LIC >15 mg/g, ferritin >2500 mcg/L, kardiyak T2\*MR<15 ms veya kardiyak siderozis veya aritmi-kalp yetmezliğine'ye bağlı sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düşme gözlenmesi; yetersiz şelasyonu ve tedavinin yoğunlaştırılması gerektiğini işaret eder. Kurtarma tedavisi, doku demirinin toksik etkisini ve oluşabilecek irreversibl hasarı yok etmeyi amaçlayan daha agresif bir tedavidir. Ancak unutulmamalıdır ki rejimin yoğunlaştırılması bile demir depolarını hızlıca azaltmaz. Ayrıca, karaciğer demir yükünün azaltılmasına kıyasla kalp ve endokrin organlardan uzaklaştırılması ağır ilerleyen bir süreçtir.

Şelasyon alan veya almayan hastalar arasında genel sağkalım farkı, hem talasemi major gibi demir birikimi ile giden konjenital hemoglobinopatilerde, hem myelodisplastik sendrom (MDS) gibi sonradan kazanılan hastalıklarda, hem de allojenik kemik iliği nakli (HSCT) alıcılarında gösterilmiştir (1,2,3). MDS'de serum ferritin>1000 mcg/L ve/veya 20 üniteden fazla transfüzyon alan hastalarda şelasyona başlanılmalıdır (4). Talasemi major gibi konjenital hemoglobinopatilerde ise 10 üniteden daha fazla ES veya 100 cc/kg/yıl üzeri transfüzyon yapılmışsa, ferritin düzeyi >1000ug/L ise ve/veya MR'da LIC>3mg/gr/kuru ağırlık veya kardiyak MR'da T2 < 20 msn ise şelasyon tedavisi uygulanmalıdır (5). Vücutta demir yükü kontrolü tekli ajanlarla sağlanamıyorsa kombine veya alterne ikili ajan kullanımı düşünülmelidir.

Demir birikiminin, HSCT alıcılarında da olumsuz sonuçları olduğu gösterilmiştir. HSCT alıcılarında zaten disfonksiyonel olan kemik iliği mikroçevresi, daha da bozulabilir. Kemik iliğinde artmış demir düzeyleri, kök hücre ve progenitor hücre sayısını ve ayrıca klonojenik potansiyelini baskılayabilir, mezenkimal kök hücre farklılaşmasını etkileyebilir, hematopoezle ilişkili kemokin ve adezyon molekül ekspresyonunu inhibe edebilir. Ayrıca, engraftmanı geciktirebilir. Hematopoetik kök hücrelerde oksidatif ve genotoksik stresi arttırıp relapsı indükleyebilir (6). Fırsatçı fungal enfeksiyonla başta olmak üzere birçok enfeksiyona yatkınlık sağlayabilir ve nakil başarısı üzerinde olumsuz sonuçları mevcuttur (7). Bu nedenle demir şelasyonu, HSCT alıcılarında çok önemli bir yere sahiptir ve gözden kaçırılmamalıdır.

## Kaynaklar

- 1- Emanuele Angelucci, Junmin Li, Peter Greenberg, et al. Iron Chelation in Transfusion-Dependent Patients With Low- to Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Randomized Trial *Ann Intern Med* 2020 Apr 21;172(8):513-522
- 2- Aurelio Maggio, Antonis Kattamis, Mariagrazia Felisi, et al. Evaluation of the efficacy and safety of deferiprone compared with deferasirox in paediatric patients with transfusion-dependent haemoglobinopathies (DEEP-2): a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2020 Jun;7(6):e469-e478.
- 3- Annekathrin Hilken, Claudia Langebrake, Christine Wolschke, et al. Impact of non-transferrin-bound iron (NTBI) in comparison to serum ferritin on outcome after allogeneic stem cell transplantation (ASCT). *Ann Hematol* 2017 Aug;96(8):1379-1388.
- 4- NCCN Guidelines, Myelodysplastic Sendrome, Version 1.2023 — September 12, 2022
- 5- Yesim Aydinok, Antonis Kattamis, Vip Viprakasit. Current approach to iron chelation in children. *Br J Haematol* 2014 Jun;165(6):745-55.
- 6- Alessandro Isidori, Federica Loscocco, Giuseppe Visani, et al. Iron Toxicity and Chelation Therapy in Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Transplant Cell Ther.* 2021 May;27(5):371-379.
- 7- Toni Valković , Marija Stanić Damić. Role of Iron and Iron Overload in the Pathogenesis of Invasive Fungal Infections in Patients with Hematological Malignancies. *J Clin Med* 2022 Jul 30;11(15):4457.

## METASTATİK HASTALIK TEDAVİSİ; HER2 VE ÖTESİ

**Mükremin Uysal**

Antalya Bilim Üniversitesi

Mide kanseri, dünya genelinde kanserle ilişkili ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. HER2 gen amplifikasyonunun HER2 overekspresyonu, mide kanserlerinin %20'sinde mevcuttur ve anti-HER2 tedavilere uygun subgrup oluşturur. ToGA çalışması, HER2 pozitif mide kanserleri için standart tedavi olarak platin-fluoropirimidin birinci basamak kemoterapisiyle birlikte trastuzumab'ın rutin kullanımını sağladı. ToGA'dan sonraki on yılda sınırlı ilerleme kaydedildi, ancak son birkaç yılda anti-Her2 yolağı üzerinden yeni terapötik ajanlar ve kombine yütüyen yığınla çalışmalar olduğunu görmekteyiz. Bu çalışmalardan gelen yeni veriler, kemorefrakter hastalarda antikor-ilaç konjugatı trastuzumab derukstekanın etkinliğini (Destin-Gastric01) ve birinci basamak immün kontrol noktası blokörü pembrolizumabın trastuzumab ve kemoterapiye eklenmesiyle artan yanıtları (Keynote 811) gösterdiler ve FDA tarafından onaylandılar. Yığınla devam eden yeni nesil anti-Her2 ilaçların erken faz çalışmaları umut vaat etmekte olup ilerleyen yıllarda klinik pratiğe olumlu katkıları görüyor olacağını düşünüyorum.

Trastuzumab Deruxtecan 2019'da Lancet'de yayınlanan faz I çalışmasında anti her2 dahil en az 2 sıra kemoterapi almış hastalarda 12.7 aylık iyi bir sağkalım ve %80'lik hastalık kontrolü sağladığı gösterdikten sonra, 2020'de faz II Destiny-Gastric01 çalışmasında anti-her3 içeren çoklu tedavi almış hastalarda karşı kemoterapi koluna göre 8.4 aya karşılık 12.5 aylık genel sağkalım avantajı ve %0'a karşılık %8 tam yanıt, %14'e karşı %51 cevap oranı gösterdi. Bu çalışmayla daha önce tedavi edilmiş mide kanserinin tedavisi için 2021'de FDA onayı aldı.

Faz 3, Keynote 811 çalışmasında, Her2 pozitif mide kanserinin birinci basamak tedavisinde FOLFOX/CAPOX + Trastuzumab tedavisine Pertuzumab vs Plasebo eklenmesi araştırıldı. Pembrolizumabı kolda yanıt oranının %51.9'a karşılık %74.4 olduğu görüldü. Yanıt oranında %22'lik bir iyileşme sağladı. Bu çalışma baz alınarak FDA tarafından Mayıs 2021'de FDA tarafından onaylandı.

Bunların dışında margetuximab, zanidatamab, disitamab vedotin, rastuzumab duocarmazine ve birçok ilacın klinik çalışmaları devam ediyor. Henüz onay almasalar da devam eden faz II ve Faz III çalışmaları neticesinde umut vaat eden sonuçlara ulaşmaları beklenmektedir.

### Kaynaklar:

Bang, Y.-J.; Van Cutsem, E.; Feyereislova, A.; Chung, H.C.; Shen, L.; Sawaki, A.; Lordick, F.; Ohtsu, A.; Omuro, Y.; Satoh, T.; et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* **2010**, 376, 687–697

Yamaguchi, K.; Bang, Y.-J.; Iwasa, S.; Sugimoto, N.; Ryu, M.-H.; Sakai, D.; Chung, H.; Kawakami, H.; Yabusaki, H.; Lee, J.; et al. 1422MO Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-low, advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: Results of the exploratory cohorts in the phase II, multicenter, open-label DESTINY Gastric01 study. *Ann. Oncol.* **2020**, 31, S899–S900

Janjigian, Y.Y.; Kawazoe, A.; Yañez, P.; Li, N.; Lonardi, S.; Kolesnik, O.; Barajas, O.; Bai, Y.; Shen, L.; Tang, Y.; et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature* **2021**, 600, 727–730.

## KML' DE TKİ TEDAVİSİNDE GEÇEN 20 YIL: NE ÖĞRENDİK?

### Ayşe Hilal Eroğlu Küçükçiler

Kronik miyeloid lösemi (KML), myeloid öncül hücrelerin anormal klonal çoğalması ile karakterize bir kök hücre hastalığı olup, erişkin lösemilerin %15-20'sini oluşturur.<sup>1</sup> Dünya çapında yıllık insidansı 1-2/100.000 olup hafif bir erkek baskınlığı vardır (E/K: 1.3/1).<sup>2</sup>

KML'nin moleküler temellerinin anlaşılması, BCR-ABL tirozin kinaz aktivitesini inhibe eden yüksek etkinlikteli hedeflenmiş tedavilerin gelişmesine yol açmıştır. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) KML'nin başta sağkalım olmak üzere doğal seyrini değiştirmiştir. İmatinib, KML tedavisinde ilk geliştirilmiş TKİ olup, klinik çalışmalarla etkinlik ve güvenlik verileri elde edilmiştir. Hastaların büyük kısmı ilk sıra imatinib tedavisine cevap vermesine rağmen, KML hastalarının üçte birinde imatinib intoleransı, yanıtızlık veya ileri faz hastalığa ilerleme nedeniyle alternatif tedavilere ihtiyaç duyulmuştur. Yapılan çalışmalarla direnç mekanizmaları, 2. ve 3. Kuşak TKİ'lar ile ilgili bilgiler de elde edilmiştir. Tablo 1, 2 ve 3'te önemli çalışmalar ve sonuçları özetlenmiştir.

Tablo-1: Birinci basamak KML tedavisinde TKİ'lar: Önemli Faz III çalışmalar

Çalışma	Tedavi	CCyR(%)	MMR(%)	BCR:ABL<%10 (3. ay %)	EFS/PFS	OS	Takip süresi(yıl)
IRIS <sup>3</sup> (10yıl)	imatinib(553)	%83	-	-	%92	%83	11yıl
	IFN+ARA-C(553)	-	-	-	-	%79	
DASISION <sup>4</sup> (5 yıl)	Dasatinib(259)	%86	%76	%84	%85	%91	5 yıl
	İmatinib(260)	%82	%64	%64	%86	%90	
ENESTnd <sup>5</sup>	Nilotinib 300mg(282)	%87	%78	%91	%86	%88	10 yıl
	Nilotinib 400mg(281)	%85	%80	%89	%90	%90	
	İmatinib(283)	%77	%63	%67	%87	%88	
BFORE <sup>6</sup>	Bosutinib 400mg(268)	%83	%74	%81	%93	%95	5 yıl
	İmatinib 400mg(268)	%77	%65	%61	%91	%95	

Tablo-2: Kronik faz KML'de birinci basamak TKİ yan etkileri

Toksite	DASISION <sup>4</sup>		ENESTnd <sup>5</sup>		BFORE <sup>6</sup>	
	Dasatinib	İmatinib	Nilotinib	İmatinib	Bosutinib	İmatinib
Evre 3-4 Hematolojik yan etkiler						
Anemi	%13	%9	%6	%7	%3	%5
Nötropeni	%29	%24	%12	%15	%7	%12
Trombositopeni	%22	%14	%10	%9	%14	%6
Evre 3-4 Biyokimyasal anomaliler						
Lipaz artışı	-	-	%10	%4	%13	%6
Glukoz artışı	-	-	%9	<%1	%2	%2
Fosfat düşüklüğü	%7	%38	%9	%13	%5	%17
ALT artışı	-	-	%4	%3	%23	%3
AST artışı	-	-	-	-	%12	%3
Hematolojik olmayan yan etkiler(herhangi bir evre)						
Raş	%13	%18	%39	%21	%20	%13

Baş ağrısı	%13	%11	%34	%25	%19	%13
Yorgunluk	%9	%11	%25	%20	%19	%18
Kas spazmı	%23	%41	%14	%35	%2	%26
Periferik ödem	%13	%37	%12	%23	%4	%14
Plevral effüzyon	%28	<%1	-	-	-	-
Hipertansiyon	-	-	%16	%6	-	-
PHT	%5	<%1	-	-	-	-
İshal	%21	%22	%21	%48	%70	%34
Kabızlık	-	-	%23	%9	-	-
Bulantı	%10	%24	%22	%42	%35	%39
Kusma	%5	%11	%17	%28	%18	%16

Tablo-3: TKİ tedavi kesme çalışmaları

Çalışma	Tedavi kesilmeden önceki tedavi	Hasta sayısı	Kesme öncesi MR derinlik ve süresi şartı	Tedaviye devam etme şartı	Medyan izlem	Tedavisiz remisyon oranı(TFR)
STIM1 <sup>7</sup>	imatinib±İFN	100	En az 2 yıl MR 5.0	MR 5.0 yanıt kaybı	77 ay	60. ayda %38
TWISTER <sup>8</sup>	imatinib±İFN	40	En az 2 yıl MR 4.5	MR 5.0 yanıt kaybı	103 ay	%45
A-STIM <sup>9</sup>	imatinib±İFN	80	En az 2 yıl MR 5.0	MMR kaybı	31 ay	36. ayda %61
Stop 2G-TKI <sup>10</sup>	Dasatinib/Nilotinib (1. / 2. Basamak)	60	En az 2 yıl MR 4.5	MMR kaybı	47 ay	48. ayda %54
DASFREE <sup>11</sup>	Dasatinib (1. / 2. Basamak)	84	12 ay MR 4.5	MMR kaybı	24 ay	24. ayda %46
ENESTFreedom <sup>12</sup>	Nilotinib(1.)	190	12 ay MR 4.5	MMR kaybı	5 yıl	5. yılda %43
ENESTop study <sup>13</sup>	Nilotinib(2.)	126	12 ay MR 4.5	MMR kaybı	5 yıl	5. yılda %43
DADI <sup>14</sup>	Dasatinib(1.)	68	En az 2 yıl MR 4.5	MMR kaybı	23 ay	6. ayda %55
DADI <sup>15</sup>	Dasatinib(2.)	63	En az 12 ay MR 4.0	MR 4.0 kaybı	44 ay	36. ayda %44
EURO-SKI <sup>16</sup>	Herhangi bir TKİ	758	En az 1 yıl MR4.0	MMR kaybı	27 ay	24. ayda %50

KML, belirli bir malignite ile bağlantılı kromozomal anormalliğin tanımlandığı ilk örnek hastalık olup, bu hedefe yönelik TKİ'lar ile etkili bir şekilde tedavi edilen benzersiz bir hastalıktır. Etkin tedavi seçenekleri sayesinde tedavisiz izlem çalışmalarına rağmen hastalıkta kür elde edilmesi bir sorun olmaya devam etmektedir. Daha yeni ajanlar ve tedavi stratejileri geliştirildikçe, yaşam kalitesi ve remisyonda tedavisiz izlem dahil olmak üzere uzun vadeli sonuçlar iyileşmeye devam edecektir.

#### Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017;67(1):7.
2. Chen Y, Wang H, Kantarjian H, Cortes J. Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975 to 2009. Leuk Lymphoma. 2013 Jul;54(7):1411-7. Epub 2012 Dec 5.

3. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2017;376:917-927.
4. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naive chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2333-2340.
5. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia* 2021;35:440-453.
6. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:231-237.
7. Etienne G, Guilhot J, Rea D, et al. Long-term follow-up of the french stop imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2017;35:298-305.
8. Ross DM, Pagani IS, Shanmuganathan N, et al. Long-term treatment-free remission of chronic myeloid leukemia with falling levels of residual leukemic cells. *Leukemia* 2018;32:2572-2579.
9. Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *J Clin Oncol* 2014;32:424-430.
10. Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood* 2017;129:846-854.
11. Shah NP, Garcia-Gutierrez V, Jimenez-Velasco A, et al. Dasatinib discontinuation in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia and stable deep molecular response: the DASFREE study. *Leuk Lymphoma* 2020;61:650-659.
12. Radich JP, Hochhaus A, Masszi T, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: 5-year update of the ENESTfreedom trial. *Leukemia* 2021;35:1344-1355.
13. Hughes TP, Clementino NCD, Fominykh M, et al. Long-term treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia after second-line nilotinib: ENESTop 5-year update. *Leukemia* 2021;35:1631-1642.
14. Kimura S, Imagawa J, Murai K, et al. Treatment-free remission after first-line dasatinib discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (first-line DADI trial): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2020;7:e218-e225.
15. Okada M, Imagawa J, Tanaka H, et al. Final 3-year Results of the Dasatinib Discontinuation Trial in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Received Dasatinib as a Second-line Treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;18:353-360 e351.
16. Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol* 2018;19:747-757.

# AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA VENETOKLAKS VE HİPOMETİLE EDİCİ AJANLAR İLE TEDAVİ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Emrah Kılıçaslan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SBÜ Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul

**Amaç:** Akut miyeloid lösemi (AML) için standart tedavi, nükleozid analogu ile kombinasyon halinde bir antiasiklin ajanı ile indüksiyon kemoterapisinden ve ardından yüksek doz sitarabin rejimleri veya allogeneik kök hücre nakli ile konsolidasyon tedavisinden oluşur. Yaşlı AML hastaları komorbiditeler, bozulmuş organ fonksiyonu ve düşük performans durumu nedeniyle genellikle yoğun indüksiyon kemoterapileri için uygun değildir. Geçmişte bu hastalara düşük doz sitarabin, hipometile edici ajanlar (azasitidin ve desitabin) (HMA) gibi düşük yoğunluklu tedaviler uygulanıyordu. Bu tedavilerin yanıt oranları ve yanıt süreleri yüz güldürücü değildir.

Venetoklaks, antiapoptotik protein B-cell lymphoma 2'nin (BCL2) bir BH3 mimetik ve küçük molekülü inhibitörüdür. BCL2, birçok miyeloid ve lenfoid malignitede aşırı eksprese edilir. Preklinik çalışmalar, AML hücrelerinin, özellikle lösemik kök hücrelerin, hayatta kalmak için BCL2'ye bağımlı olduğunu ve venetoklaks tarafından inhibisyonun, apoptotik AML hücre ölümünün hızlı bir şekilde başlamasına yol açabileceğini göstermiştir [1]. Venetoklaksın HMA'lar veya düşük doz sitarabin kombinasyonu ile bu hastalarda umut verici yanıtlar elde edilmeye başlanmıştır [2, 3]. Bu çalışmadaki amacımız kliniğimizde AML tanısıyla azasitidin/desitabin + venetoklaks tedavisi alan hastalarımızı değerlendirmektir.

**Yöntem:** 2021-2023 yılları arasında kliniğimizde AML tanısıyla venetoklaks + HMA uygulanan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Tedavide azasitidin (75mg/m<sup>2</sup>/gün (1-7. günler)) /desitabin (20 mg/m<sup>2</sup>/gün (1-5. günler)) + venetoklaks 400 mg/gün (1-28. günler) olarak uygulandı. Venetoklaks ilk siklusta 1. gün 100 mg/gün, 2. gün 200 mg/gün, 3. gün ve diğer günler 400 mg/gün olarak verildi. Posakonazol profilaksisi verilen hastalarda venetoklaks dozu arttırılmadı (100 mg/gün olarak devam edildi). Her siklus 28 günde bir tekrarlandı.

**Bulgular:** Venetoklaks + HMA tedavisi alan toplam 15 hastanın verileri incelendi. Hastaların 10 tanesi erkek, 5 tanesi kadınlardan oluşmaktaydı. Tüm popülasyonun ortalama yaşı 69 yıl idi. Üç hasta desitabin + venetoklaks tedavisi alırken, 12 hasta azasitidin + venetoklaks tedavisi aldı. Beş hasta venetoklaks tedavisinden önce AML'e yönelik tedaviler almışken, 10 hasta venetoklaks bazlı tedaviyi ilk sıra olarak aldı. Yedi hastaya posakonazol profilaksisi verilirken 8 hastaya verilmedi. Hiçbir hastada invazif fungal enfeksiyon gelişmedi. Venetoklaks bazlı tedavi ile 12 hastada (%80) kompozit tam yanıt alındı ( 5 hastada CR, 7 hastada CRİ), 2 hastada refrakter hastalık, bir hastada ise yanıt değerlendirmesi yapılamadı (birinci siklus tedavi esnasında pnömoni nedeniyle eksitus oldu). Daha öncesinde tedavi almamış ilk sıra venetoklaks + HMA alan 10 hastanın 9 tanesinde kompozit tam yanıt gözlemlendi (CR+CRİ), bir hastada yanıt değerlendirmesi yapılamadı. Dört hasta dışında diğer hastalarda sitopeniler nedeniyle venetoklaks süresinde ve/veya dozunda azaltma ihtiyacı oldu. Birinci siklus tedaviyi 13 hasta hastanede yatırılarak alırken 2 hasta ayaktan aldı. Hiçbir hastada tümör lizis sendromu gelişmedi. Sadece bir hastada azasitidine bağlı nefrotoksisite gelişti. Yanıt alınan 12 hastada takip süresi içinde 1 hastada AML nüksü gelişti. Hastaların ortalama takip süresi 6,3 ay olarak saptandı. Çalışma sonlandığında hastaların 8 tanesi (%53) hayatta iken, 7 tanesi (%47) eksitus idi.

**Sonuç:** AML genellikle yaşlı popülasyonda daha sık gözükmeyle birlikte tanı anında medyan yaş 67'dir [4]. AML'li yaşlı hastalar (≥65 yaş), advers genomik özelliklerin daha sık görülmesi ve tedavilere karşı artan direncin bir sonucu olarak genellikle indüksiyon kemoterapisine zayıf yanıt verirler [5]. Ayrıca,

komorbiditeler, bozulmuş organ fonksiyonu ve düşük performans durumu nedeniyle, yaşlı hastalar geleneksel sitotoksik indüksiyon tedavileri için uygun olmayabilirler. Bu hastalar için düşük yoğunluklu rejimler, ağırlıklı olarak azasitidin veya desitabin veya düşük doz sitarabinden oluşur. Azasitidin veya desitabin monoterapisi küratif olmamakla beraber düşük yanıt oranları sunmaktadır (hematolojik yanıt %10-%50), yanıt elde etmek için 3,5 ila 4,3 ay gerekir ve ortalama genel sağkalım 1 yıldan azdır [6]. Bu nedenle, AML'li yaşlı hastalar için daha iyi tolere edilebilir ve yüksek oranda klinik yanıtı hızla indükleyebilen hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine ihtiyaç doğmuştur. Bu zorlu hasta popülasyonunda venetoklaks + HMA kombinasyonu, kompozit tam yanıt ve genel sağkalım insidansında önemli gelişmelere yol açan etkili bir tedavi rejimidir. Venetoklaksın HMA ajanlarla kombinasyonu ile %73'lere varan CR ve CRi elde edilmiş ve bu yanıt medyan 11,3 ay kadar sürmüştür. Medyan genel sağkalımın ise 17,5 ay kadar olduğu gösterilmiştir. Tek başına HMA tedavisine kıyasla, venetoklaksli kombinasyonların daha sık ve derin miyelosüpresyon yapmasından dolayı bu hastaların daha yakın takibi gerekmektedir.

**Kaynaklar:**

1. Pan, R., et al., Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia. *Cancer Discov*, 2014. 4(3): p. 362-75.
2. DiNardo, C.D., et al., Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*, 2019. 133(1): p. 7-17.
3. Wei, A., et al., Venetoclax with Low-Dose Cytarabine Induces Rapid, Deep, and Durable Responses in Previously Untreated Older Adults with AML Ineligible for Intensive Chemotherapy. *Blood*, 2018. 132(Supplement 1): p. 284-284.
4. Almeida, A.M. and F. Ramos, Acute myeloid leukemia in the older adults. *Leuk Res Rep*, 2016. 6: p. 1-7.
5. Krug, U., et al., The treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Dtsch Arztebl Int*, 2011. 108(51-52): p. 863-70.
6. Al-Ali, H.K., et al., Azacitidine in patients with acute myeloid leukemia medically unfit for or resistant to chemotherapy: a multicenter phase I/II study. *Leuk Lymphoma*, 2012. 53(1): p. 110-7.

## MF VE PV'DE SORULARLA JAKAVI

Nur Soyer

Polisitemia Vera (PV) ve Myelofibrozis (MF), klonal, neoplastik bcr-abl negatif kronik myeloproliferatif neoplaziler içinde yer alırlar. MF, pimer olabileceği gibi sekonder olarak esansiyel trombositemi (ET) veya PV sonrası da gelişebilir.

JAK mutasyonu PV vakalarının > % 95'inde, primer MF (PMF) vakalarının % 50-55'inde saptanır. JAK mutasyonu STAT yolağının sürekli uyarılmasına ve hücre proliferasyonuna neden olur. Ruksolitinib ise STAT'ın JAK tarafından sürekli uyarılmasını engelleyerek hücre proliferasyonunu önler. MF'te çeşitli risk skorları aracılığıyla düşük ve yüksek riskli hastalar ayırt edilmeye çalışılmaktadır. Ruksolitinibin MF'te yapılan COMFORT-I ve II çalışmaları, orta-2 ve yüksek riskli hastalarda hem dalak volümünde hem de total semptom skorunda azalma yaptığını göstermiştir. Ayrıca bu çalışmalarda hem 3. hem de 5.yıllarda kontrol koluna göre ölüm riskinde azalma ve sağ kalımda artış sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmaların birleştirilmiş analizinde ruksolitinib kolunda ortanca sağ kalım 5.3 yıl iken kontrol kolunda 3.8 yıl saptanmıştır. JUMP çalışması faz 3b, çok merkezli, tek kollu, açık etiketli bir çalışmadır. Bu çalışmaya MF tanılı orta-1, orta-2 ve yüksek riskli 1144 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmada COMFORT çalışmalarından farklı olarak orta-1 riskli hastalar da bulunmaktadır. Orta -1 riskli 163 hastanın analizinde 48. Hafta dalak boyutunda başlangıca göre  $\geq$ %50 azalma olan hasta oranı %61 ve %25- 50 azalma olan hasta oranı %21 bulunmuştur. Hastaların %21'inde splenomegali tamamen ortadan kalkmıştır. Ruksolitinibe yanıtı belirleyen faktörlerin değerlendirildiği bir çalışmada ruksolitinib tedavisine erken dönem başlamanın daha iyi dalak yanıtı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Orta-1 riskli 70 hastalık gerçek yaşam analizinde 2.yılda % 100 yanıt oranı, % 34.3 hastada splenomegalide tam düzelme elde edilmiştir. Total semptom skoru düzelmesi % 60 hastada saptanmış olup 2 yıllık toplam sağ kalım % 80.1 ve ortanca sağ kalım süresi 56.7 aydır. Bu çalışmaların yan etkileri orta-2 ve yüksek riskli hastaların olduğu çalışmalarla karşılaştırıldığında yan etki sıklığının daha düşük olduğu görülmüştür. Gerçek yaşam verileri ve çalışmalarda sağ kalım verileri uyumludur. MF'te gerçek yaşam verisinin değerlendirildiği bir çalışmada 5.2 yıllık izlem süresinde ortanca toplam sağ kalım 6.2 yıldır. Alt gruplara göre değerlendirme yapıldığında orta-1 riskli hastalarda 7.7 yıl, orta-2 riskli hastalarda 5 yıl ve yüksek riskli hastalarda 2.8 yıl ( $P<0.0001$ ) ile anlamlı farklılık saptanmıştır. Ruksolitinib kullanımında yan etkiler yönetilebilirdir. En sık hematolojik yan etkiler görülür. Özellikle MF'te anemi sık görülen bir semptomdur ve ruksolitinib tedavisi ile anemi ilk haftada derinleşmeye başlar bu dönem 8-12 hafta kadar sürer ve sonra toparlar. Bu dönemde destek tedavi olarak eritrosit süspanسیونu ve eritropoezi stimule eden ajanlar kullanılabilir. Trombositopeni genelde ilk 4-12 haftada derinleşir. Bu dönemde yakın takip ve doz azaltımı uygulanabilir. Doz ayarlaması temelde trombosit değeri üzerinden yapılmaktadır. Doz artışları ilk 4 haftada yapılmamalı sonrasında 2 haftada bir yapılan değerlendirmelerle artış yapılmalıdır.

PV tedavisinde ilk basamakta genellikle hidroksiüre (HU) kullanılmaktadır. Fakat gerçek yaşam verileri analiz edildiğinde aslında HU direncine yeterince dikkat edilmediği gösterilmiştir. PV hastalarında HU'ye direnç/intoleransın Avrupa Lösemi ağına göre tanımı aşağıdaki gibidir.

- $\geq 2$  g/gün HU ile 3 aylık tedavi sonrası HCT  $<$ %45 olması için flebotomi ihtiyacı ya da kontrolsüz miyeloproliferasyon varlığı (lökosit sayısı  $>10 \times 10^9/l$ ; trombosit sayısı  $>400 \times 10^9/l$ ) ya da masif splenomegalinin azalmaması (%50 azalma) ay da splenomegali semptomlarının tamamen düzelmemesi
- Tam ya da kısmi klinik ve hematolojik yanıtın sağlanması için gerekli en düşük dozda mutlak nötrofil sayısı  $<1.0 \times 10^9/l$  ya da trombosit sayısı  $<100 \times 10^9/l$  ya da hemoglobin  $<10$  g/dl

c) Herhangi bir HU dozunda, bacak ülserleri ya da mukokutanöz belirtiler, deri kanseri, gastrointestinal semptomlar, pnömoni veya ateş gibi HU ile ilişkili hematolojik olmayan toksisitelerin varlığı  
Bu bulguların varlığında 2.basamakta ruksolitinib tedavisi önerilmektedir. RESPONSE-2 çalışmasında splenomegalisi olmayan PV hastalarında ruksolitinib iyi tolere edilmiştir ve flebotomisiz hematokrit kontrolü, tam hematolojik yanıt sağlaması ve PV ile ilişkili semptomlarda düzelme açısından en iyi mevcut tedaviden (BAT) üstün bulunmuştur. Bulgular splenomegalisi olan hastalarda yürütülen faz 3 RESPONSE çalışması ile uyumludur. RESPONSE ve RESPONSE-2 çalışmasında, ruksolitinib ile tedavi edilen hastalarda BAT ile karşılaştırıldığında daha az tromboembolik olay ortaya çıkmıştır.

Ruksolitinib hem MF'te hem de PV'da uygun hastalarda güvenli ve etkin bir tedavidir. Yan etkiler yönetilebilirdir.

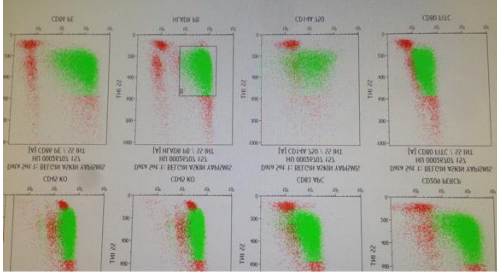
## MULTİPL MİYELOM'DA; HÜCRESEL TEDAVİLER VE CAR-T-CELL

Ali Ünal

Multipl Miyelom'da; Hücresel Tedavi seçenekleri:

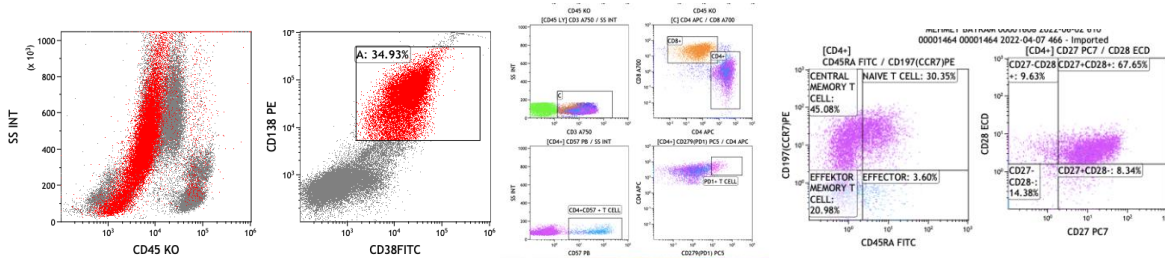
- 1. Antijen sunan hücreler (Dendritik Hücre) temelli tedaviler
- 2. T Hücre Temelli Tedaviler:
  - T hücre Bağlayıcı Antikorlar: BCMA Hedefli Monoklonal antikorlar
  - Tümöre Yönelmiş T Hücreler ile tedavi
- 3. Kimerik Antijen Yüklü T Hücreler ile Tedavi (CAR-T-Cell)

Dendritik Hücre temelli tedaviler, Kanser Aşısı olarak yıllardır tüm kanserlerde denenmiş, bazı kanser türlerinde geçici yanıtlar alınmıştır. Multipl Myelom Hastalarında da Dendritik Hücre tedavisi uygulanmış, ancak, yanıt süresi çok uzun olmamıştır. Özellikle minimal kalıntı hastalıkta yararlı olabileceği kanaatine varılmıştır.



T Hücre Temelli Tedaviler; T Hücre bağlayıcı tedaviler; özellikle BCMA hedefli olarak tasarlanan bir kolu ile BCMA'ya bağlanan, diğer kolu ile T Hücrelerine bağlanan ve Monoklonal antikorlardan daha etkili, çift kollu bispesifik antikorlardır. Sitokin salınım sendromu (CRS) ve Nöropati yan etkileri mevcut, ancak yönetilebilir yan etkilerdir. Multipl Miyelom tedavisinde etkili bir yöntemdir.

Tümöre yönelmiş T Hücreler ile tedavi: Tümör mikroçevresinde toplanan ve bu alana yönelmiş T hücreleri izole edip çoğaltarak tekrar hastaya verilmesi şeklinde uygulanan tedavi, bir çok kanser türünde olduğu gibi Multipl Myelom tedavisinde de uygulanan bir yöntemdir. Tedaviye kısmi yanıt alındığı gösterilmiştir. Özellikle hastalara tedavi sonrası uygulandığında minimal kalıntı hastalığı ortadan kaldırmada yardımcı olabilir.



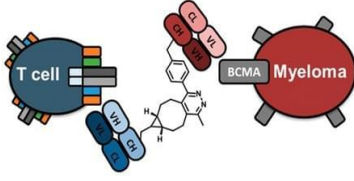
Kimerik Antijen Yüklü T Hücreler ile Tedavi (CAR-T-Cell): Yüksek Tam Cevap oranları ve yüksek MRD negatiflik oranları nedeniyle, M: Myelom tedavisinde umut verici bir tedavi seçeneğidir. Yan etkileri, CRS ve Nörotoksinite şiddetli olabilir, ancak yönetilebilir yan etkilerdir ve ölüm oranı < %1 altındadır.

CAR-T hücre tedavisi halen deneysel bir tedavidir. Etkinlik ve güvenliği artırmak için akademik araştırma programlarına ihtiyaç vardır. Biyoteknoloji şirketleriyle ya da büyük ilaç firmalarıyla birlikte çalışılmaktadır.

CAR-T hücrelerinin kalıcılığını iyileştirmek, antijen kaybını önlemek ve CRS/nörotoksisiteyi azaltmak en birinci hedef olmalıdır.

Multipl Miyelomda, Avrupa Myelom Grubunun yakın işbirliği, tedavi sonuçlarında bir iyileşmeye yol açmıştır.

CAR-T-Hücre tedavisi, özellikle B hücreli malignitelerde çığır açan bir tedavi yöntemi olmuştur. CAR-T mühendisliği ile ilgili sunumlar, Yeni nesil CAR T hücreleri, Lenfoid malignitelere karşı geliştirilmiş CAR-T yaklaşımları, Hedeflenen genomik yerleştirme, Virüssüz gen transferi ve genom düzenlemesi, Adaptör/uni-CAR'lar, Dünyadaki mevcut yeni CAR-T denemeleri, tedavide daha etkili yöntemler olacaktır.



Multipl miyelom için kimerik antijen reseptörü T-hücresi tedavisi ile ilgili Avrupa Myelom Ağı'nda bir fikir birliği vardır. Kimerik antijen reseptörü T-hücresi (CAR-T) tedavisinin kullanıldığı adaptif hücresel tedavi şu anda nüks etmiş / refrakter multipl miyelomlu (MM) hastalarda değerlendirilmektedir. Şu anda klinik deneylerde test edilen CAR-T hücre programlarının çoğu, B hücreli olgunlaşma antijenini (BCMA) hedefliyor.

Birkaç yeni faz I / II denemesi, proteazom inhibitörleri, immünomodülatör ilaçlar ve CD38'i hedefleyen monoklonal antikör tedavisine rağmen ilerleyen MM'li hastalarda umut verici ön sonuçlar göstermektedir.

CAR-T hücre tedavisi, yalnızca deneyimli merkezlerde uygulanabilen, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir tedavi çeşididir. Şu anda, MM için CAR-T hücre tedavisi hala deneyseldir, ancak bu tedavi yöntemi, tekrarlayan/dirençli MM'de onaylandıktan sonra,

Avrupa'da ve dünya çapında bu tedavinin en önemli endikasyonlarından biri haline gelecektir.

CAR-T hücre tedavisinin MM'de daha geniş kullanımı için pratik uygulamaların ve deneyimlerin artmasına ihtiyaç vardır.

## İLERİ EVRE KHDAK SİSTEMİK TEDAVİSİNDE TRK HEDEFLİ TEDAVİLER

**Atike Pınar Erdoğan\***

\*Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

NTRK ve füzyon partnerleri olarak işlev gören ve çeşitli genleri içeren füzyonlar onkogeniktir ve MAPK-ERK yolu gibi iyi bilinen sinyal iletim yollarını aktive eder. NTRK füzyonlarının patognomonik olduğu sekretuar meme kanseri ve konjenital fibrosarkom gibi birkaç tümör vardır. Aynı zamanda, NTRK füzyonlarının nadiren meydana geldiği çok sayıda tümör vardır ve akciğer kanseri bunun bir örneğidir. [1] TRK inhibitörleri, NTRK füzyonunu, temel histolojiden bağımsız olarak tümör agnostik tarzda antitümörjenik hedefler olarak kullanma imkanı sunar.

Nadir olmasına rağmen, füzyonlar, etkili TRK inhibitörleri olan yeni tedavi seçenekleri nedeniyle oldukça önemlidir.

NTRK füzyonları 1982'den beri bilinmektedir. NTRK füzyonlarında 3' bölgesi bir başka füzyon partnerinin 5' bölgesi ile birleşir ve bu da dimerize bir kimerik reseptör proteini oluşturur. Bunu bir TRK kinaz bölgesinin kontrolsüz aktivasyonu takip eder. Bu onkogenik füzyonlar hem intrakromozomal hem de interkromozomal ortaya çıkabilir. Üç NTRK geninin tümü potansiyel olarak etkilenir. NTRK1'de on üç, NTRK2'de sekiz ve NTRK3'te dört olmak üzere toplam 25 farklı füzyonu bildirilmiştir.

TRK füzyonları akciğer kanserinde çok nadirdir (sıklığı %1'in altında). [4] Metastatik NTRK pozitif küçük hücreli dışı akciğer kanserinde Larotrectinib ve entrectinib FDA onaylı TRK inhibitörleridir. Larotrectinib'in etkinliği erken dönem klinik çalışmalarda gösterilmiştir [2] TRK füzyon pozitif maligniteleri olan 159 hastayı içeren üç faz I/II çalışmasının analizinde, bağımsız incelemeye göre genel yanıt oranı % 79'dur. 12 aylık takipte yanıt verenlerin yüzde 80'inin hala tedavide olmasıyla kalıcı yanıtlar alınmıştır. Akciğer tümörü olan 12 hastadan dokuzu tedaviye yanıt verdi (yanıt oranı yüzde 75). Entrectinib için FDA onayı, birkaç erken faz denemesinin birleşik sonuçlarına dayanmaktadır [3] NTRK-pozitif, rezeke edilemeyen veya önceki tedavide ilerleyici ilerlemiş tümörleri olan 54 hasta arasında, genel yanıt oranı % 57, tam yanıt oranı % 7.4'di. NSCLC'li 10 hasta arasında yanıt oranı % 70'di. Entrectinib ve larotrectinib kafa kafaya karşılaştırılmamıştır. Küçük, randomize olmayan çalışmalarda yanıt oranları benzerdir. Doğrudan karşılaştırmaların yokluğunda, NTRK-pozitif NSCLC'si olanlar için her iki seçenek de uygundur.

### Kaynaklar

- 1- Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. ESMO Open 2016; 1: e000023.
- 2- Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol. 2020 Apr;21(4):531-540. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32105622; PMCID: PMC7497841.
- 3- Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol. 2020 Feb;21(2):271-282. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6. Epub 2019 Dec 11. Erratum in: Lancet Oncol. 2020 Feb;21(2):e70. Erratum in: Lancet Oncol. 2020 Jul;21(7):e341. Erratum in: Lancet Oncol. 2020

Aug;21(8):e372. Erratum in: Lancet Oncol. 2021 Oct;22(10):e428. PMID: 31838007; PMCID: PMC7461630.

4- Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R. Analysis of NTRK alterations in pan-cancer adult and pediatric malignancies: implications for NTRK-targeted therapeutics. JCO Precis Oncol 2018; published online Nov 15. DOI: 10.1200/PO.18.00183

## PAUSED İLE MULTİPLE MİYELOMU DURDURMAK: YENİ TANI MULTİPLE MİYELOMDA İDAME TEDAVİSİ

**Onur Hakkı Kırkırlar**

Yeni tanı multiple miyelomda (MM) yenilikçi tedavilerin kullanıma girmesi ile beklenen 5 yıllık sağ kalım oranlarında son 20 yıl içerisinde belirgin bir artış olsa da halen MM kür sağlanamayan bir hastalıktır.

Yenilikçi tedavilerin yeni tanı MM'da (NDMM) ilk sıra tedaviye eklenmelerinin yanı sıra hastaların idame tedavilerinde kullanılmaları da hem progresyonsuz sağ kalım hem de toplam sağ kalım üzerinde anlamlı artışlara yol açmıştır. Ancak idame tedavisinin de amacının kür sağlamak değil, nüksü geciktirmek ve yaşam süresi ile kalitesini arttırmak olduğu unutulmamalıdır.

İdame tedavisi başlanmadan önce; hastanın genel durumu, performansı, kırılgenlik durumu ve eşlik eden ek hastalıkları ile birlikte hastalığın risk durumu da idame tedavisinin seçiminde klinisyenlere yol göstermektedir. İdame tedavisi seçenekleri ile ilgili immunmodülatör (IMiD) ilaçlar (talidomid ve lenalidomide) proteozom inhibitörleri (PI) (bortezomib, ixazomib ve karfilzomib) ve monoklonal antikoları (daratumumab, isatuksimab ve elotuzumab) tekli kullanımları ya da kombine kullanımlarının etkinliğini araştıran birçok klinik çalışma bulunmaktadır.

İdamede ilk kullanılan IMiD türevi talidomide yan etkileri nedeni ile günümüzde idamede pek tercih edilmemektedir. Lenalidomide ise nakil uygun olan ya da olmayan standart risk hastada idame tedavisinde en sık tercih edilen ilaçtır. Yüksek riskli hastalarda ise bortezomib tek başına ya da lenalidomid ile kombine kullanımı tercih edilebilir.

İdamede bir önemli tartışma konusu da idamenin süresidir. Sabit süreli idame tedavisi ile progresyona kadar sürekli kullanımı halen tartışılmaktadır. Genel olarak standart risk hastalarda bir komplikasyon gelişmemesi halinde en az 3 yıllık kullanım önerilmektedir. Yüksek riskli hastalarda ise hastalık progresyonuna kadar sürekli kullanım daha öne çıkmaktadır. Ayrıca birçok çalışmada elde edilen tedavinin derinliği ve minimal tespit edilebilen hastalık düzeyine (MRD) göre yanıt ilişkili idame süresinin her hasta özelinde ayrı bir şekilde değerlendirilmesi de gelecekte tedavi süresinin planlanmasında önemli bir yol olacağı öngörülmektedir. Birçok klinik çalışmada ilk sıra tedavi sonrası elde edilen yanıtın da idame tedavisi altında derinleşebileceğinin gösterilmesi de idame tedavisinin ne kadar önemli olduğunun bir başka göstergesidir.

Sonuç olarak; günümüzde yeni tanı konulmuş her hastada ilk sıra tedavi sonrasında idame tedavisine aday olarak değerlendirmek gereklidir. Yakın bir gelecekte yeni nesil tedavi ajanlarının daha etkin kombinasyonları ve ardından başarılı bir idame tedavisi ile derin ve sürdürülebilir yanıtlar elde etmek NDMM hastalarında tedavi hedefi olacaktır. Tüm bu kombinasyonlarda lenalidomide önemli bir tedavi seçeneğidir.

## ADJUVAN TEDAVİDE İMMUNOTERAPİ VE TKİ ÇALIŞMALARI UMUT VERİYOR MU?

Elanur Karaman

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Tüm yetişkin malignitelerinin %3-5'ini kapsayan böbrek kansinomlarının %80'ini renal hücreli kansinom (RCC) oluşturmaktadır. Hastaların %16'sı lokorejyonel evrede olup bu hastaların %40'a varan kısmında cerrahi sonrası 1-3 yıl içinde nüks görülmektedir. RCC'de cerrahi sonrası yüksek riskli hastalarda nüks gelişimini azaltmak amaçlı metastatik RCC tedavisinde etkinliği gösterilen sitokin tedavileri, interferon- $\alpha$ , IL-2, grentuximab, otolog aşular ve radyoterapi kullanılmıştır, ancak sağkalım yararı gösterilememiştir (1). VEGF hedefli tirozin kinaz inhibitörlerinin ve immünoterapilerin RCC tedavisinde etkinliği gösterildikten sonra, bu moleküllerin adjuvan tedavide etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlı çalışmalar yapılmıştır.

**Adjuvan VEGF hedefli tirozin kinaz inhibitörü (TKI) çalışmaları; Sunitinib;** Assure çalışmasında, 1943 opere RCC hastasına adjuvan sunitinib, sorafenib ve plasebo uygulanmıştı. Medyan 5.8 yıllık takip sonrası çalışma birincil sonlanım noktası hastalıksız sağkalımı (DFS) karşılayamadı. Çalışmanın 2017 yılında yüksek riskli şeffaf hücreli RCC'lerde yapılan alt grup analizinde de DFS farkı saptanmadı. İlaç doz yoğunlukları ile DFS arası ilişki gösterilemedi. STRACT çalışmasında ise yüksek riskli şeffaf hücreli RCC'lerde adjuvan 1 yıl sunitinib değerlendirildi. 615 hastanın değerlendirildiği çalışmada medyan DFS sunitinib kolunda 6.8 yıl iken plasebo kolunda 5.6 yıl saptandı (HR:0.76 p=0.03). Grad 3-4 yan etkiler sunitinib kolunda daha fazlaydı. Bu çalışma adjuvan sunitinibin etkinliğini gösteren ilk çalışmaydı (2). **Pazopanib:** adjuvan 1 yıl pazopanib (600mg-800mg) tedavisinin değerlendirildiği PROTECT çalışması da birincil sonlanım noktasını karşılayamadı (DFS<sub>ITT600mg</sub> HR:0.86 p=0.165). Hastaların yarısından fazlasına pazopanib kolunda doz azaltımı uygulandı ve %35-39 hastanın tedavisi kesildi. En sık gözlenen yan etki ALT ve AST artışı idi. Genel sağkalımda gruplar arası fark gözlenmedi. **Aksitinib:** adjuvan 1-3 yıllık aksitinib 10mg ile plasebonun karşılaştırıldığı ATLAS çalışmasında ise aksitinib ve plasebo arasında DFS arasından fark saptanmadı (HR:0.87 p=0.321). **Everolimus:** EVEREST çalışmasında orta-yüksek veya çok yüksek risk riskinde tamamen rezeke edilmiş RCC'de adjuvan everolimus nüksüz sağkalımı (RFS) plaseboya göre arttırmaktaydı (HR:0.85 p=0.0246) ancak önceden belirlenmiş, tek taraflı anlamlılık düzeyi olan 0.022'yi karşılayamadı. Grad 3-4 yan etkiler everolimus kolunda fazlaydı (%46 vs %11). **Sorafenib:** SORCE çalışmasında 1-3 yıl adjuvan sorafenib Leibovich orta ve yüksek risk skoru olan 1711 hastaya uygulandı. DFS ve OS açısından 1-3 yıllık sorafenib tedavisi plasebodan üstün bulunmadı. Raş, el-ayak sendromu ve hipertansiyon gibi yan etkiler sorafenib kolunda fazlaydı.

**Adjuvan İmmünoterapi Çalışmaları; Keynote 546;** orta ve yüksek riskli şeffaf hücreli RCC'lerde adjuvan 1 yıl pembrolizumab 24.1 aylık takip sonunda pembrolizumab alan hastalarda DFS faydası gösterildi (HR:0.68 p=0.001). Medyan 30.1 aylık takipte DFS ve OS faydası devam ediyordu. %18.9 hastada grad 3-4 yan etki, %8.6 hastada immün ilişkili grad 3-4 yan etki gözlendi (3). **IMmotion010;** adjuvan 1 yıl atezolizumabın opere RCC'lerdeki DFS üzerine etkisi değerlendirildi, ancak medyan 44.7 aylık takip sonrası DFS faydası gösterilemedi (HR:0.93 p=0.5). **Check Mate 914;** opere RCC'lerde adjuvan nivolumab+ipilimumab, nivolumab ve plasebo (1:1:2) değerlendirilmişti. Çalışmanın A kolu nivolumab<sub>12kür</sub>+ipilimumab<sub>4kür</sub> 37 aylık takip sonucu ESMO 2022 kongresinde sunulmuştu. Çalışmanın nivolumab+ipilimumab kolu DFS avantajı sağlayamamış (HR:0.92 p=0.534) olup %28.5 hastada ilaç ile ilişkili grad 3-4 yan etkiler gelişti ve %33 hastanın ilaç toksisitesi nedeniyle tedavisi kesildi. Çalışmanın diğer kolları devam etmektedir. **PROSPER;** perioperatif bir kür nivolumab ardından opere olan hastalarda adjuvan 9 kür nivolumab tedavisinin etkinliğini değerlendiren çalışmada medyan 16 aylık takip sonunda

RFS açısından kollar arasında fark bulunmadı (HR: 0.92, p=0.43). Tedavi ilişkili grad 3 ve üzeri yan etkiler %15 hastada görüldü, %13 hastanın tedavisi kesildi (4).

Adjuvan durvalumab ve tremelimumabın opere olmuş ve metastazektomi yapılmış hastalarda DFS ve OS üzerine etkisinin değerlendirildiği RAMPART çalışmasının sonuçları beklenmektedir.

RCC heterojen bir hastalık olup risk grupları incelendiğinde, düşük risk taşıyan hastalara nefrektomi sonrası aktif sürveyans önerilmelidir. Nefrektomiye takiben veya nefrektomi ve metastatik lezyonların rezeksiyonu sonrasında orta-yüksek veya yüksek nüks riski taşıyan hastalarda adjuvan 1 yıl pembrolizumab önerilebilir. Adjuvan sunitinib, STRACT çalışmasında yüksek riskli hastalığı olan seçilmiş hastalarda DFS'yi iyileştirmesine rağmen, genel sağkalım katkısı gösterilememiştir ve toksisiteyi artırmaktadır. Orta-yüksek ve yüksek riskli seçilmiş hastalarda maliyet, toksisite ve ulaşılabilirlik göz önünde bulundurularak adjuvan tedavi önerilmelidir.

#### **Kaynaklar:**

1. Janowitz T, Welsh SJ, Zaki K, Mulders P, Eisen T. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma-past, present, and future. *Semin Oncol* 2013;40:482-91
2. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *New england journal of medicine*. 2016;375(23):2246-54.
3. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. KEYNOTE-564 Investigators. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;385(8):683-694.
4. Harshman LC, Puligandla M, Haas NB, et al. A phase III randomized study comparing perioperative nivolumab vs. observation in patients with localized renal cell carcinoma undergoing nephrectomy (PROSPER RCC).

## HPV STATUSUNUN BAŞ-BOYUN KANSERLERİNDE ETKİSİ

Seval Akay

Baş boyun kanserleri kafa tabanından klavikula arasındaki heterojen bir tümör grubudur.

Kanser Genom Atlası (TCGA), çoğunlukla ağır sigara içicisi erkeklerden oluşan bir kohortta 279 primer BBK-SCC'nin moleküler profilini analiz etti.

Tümörler çoğunlukla ağız boşluğundan (%62), ardından larinks (%26) ve orofarinksten (%12) kaynaklanmış olup, büyük çoğunluğu HPV-negatif ve yalnızca %13'ü HPV-pozitif olarak sınıflandırılmıştır.\*

HPV-negatif BBK-SCC'ler farklı anatomik bölgelere dağılmış olup, orofarenkste odaklanan HPV-pozitif tümörlere kıyasla yoğun alkol ve/veya tütün kullanımı bağlamında ortaya çıkmaktadır.

En sık cinsel yolla bulaşır. HPV DNA'sı plasental hücrelerde, üreme hücrelerinde ve kanda, ayrıca çocuklarda, bebeklerde ve hiç cinsel ilişkiye girmemiş bireylerde de tespit edilmiştir. \*

Bebeklerde HPV'ye bağlı lezyonlar tanımlanmış (anogenital ve laringeal lezyonlar) ve intrauterin HPV geçişinden şüphelenilmiştir. Plasenta, amniyotik sıvı ve göbek kordonunda HPV DNA'sı tespit edilmiştir. \*\* Doğum sırasında bebeğe vertikal geçiş

HPV; zarfsız çift sarmallı DNA virüsüdür.

HPV'ler ister düşük riskli ister yüksek riskli olsunlar **epitelyotropiktirler**.

Epitelin alt tabakalarında E6 ve E7 ekspresyonu hücreleri S-fazına sokarak viral genom replikasyonu için elverişli ortam oluşturur.\*

HPV replikasyonu devam ederken DNA tamir yanıtı (DDR) da aktive olur.\*\*

HPV enfeksiyonunun yol açtığı onkogenез sürecine **E6 ve E7** denilen iki onkogenin **sürekli ekspresyonu** sebep olur.

Bu ekspresyon sadece tümör süpresör genler olan p53 ve Rb'yi inhibe etmekle kalmaz, aynı zamanda transformasyon için aynı derecede önemli olabilecek ek sinyal yollarını da değiştirir.

Bu yollar arasında, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K)/Akt/mammalian target of rapamycin (mTOR) sinyal kaskadı, çok önemli bir rol oynamaktadır.

PI3K-AKT-mTOR yolağındaki mutasyonlar, kanser hücresi çoğalması, tümörigenez ve metastazda santral düzenleyiciler olarak çalışır.

### **Özellikle HPV ilişkili BBK'de**

Bu yolun aktivasyonu genetik instabiliteye, proliferasyonun düzensizleşmesine, apoptoza dirence ve metabolizma değişikliklerine ve böylece enfekte hücrelerin **malign transformasyonuna** yol açar.\*

PIK3CA mutant kanser hastaları, wild tip hastalara göre PIK3CA-mTOR inhibitörleriyle tedaviye daha iyi yanıt verir.

Rapamisin ile mTOR inhibisyonu, PI3K/AKT/mTOR yolağını inhibe ederek OSCC'nin prelinik çalışmalarında etkinlik göstermiştir.\*

BBK-SCC yüksek düzeyde somatik mutasyonlar barındırır. 3p ve 18q'de kaybı ve 3q ve 8q'de artış ; CDKN2A, TP53, CCND1, HRAS, EGFR, PIK3CA, PTEN, NOTCH1, NSD1, FAT1, AJUBA ve KMT2D mutasyonları.

Hücre döngüsü kontrolünde yer alan p53 ve RB yolları genellikle kaybolur → HPV negatif

HPV skuamöz epitelin bazal hücrelerini enfekte eder.

Yüksek riskli suşlar: HPV16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 59

HPV 16 pozitif (% 86) olan tümörlerde OF-Ca gelişme riski 22 kat fazladır. → predominant suş

Diğer suşlar HPV 18'den sonra HPV31,33,45,52,59 nadir. *HPV 16 ile koenfeksiyon da olabilir.*

Karsinogenez safhasında HPV enfeksiyonu, p53 ve pRb inhibisyonuna ek olarak 4 majör yolla (GFR, NOTCH-R, Ras ve PI3KCA) etkileşime girerek konak hücrede yaşamını ve proliferasyonunu sağlar.

HPV (+) OF-SCC için 5 yıllık OS değerlendirildiğinde; Sağkalımda T4a veya T4b tümörlü hastalar arasında veya N0; N1, N2 veya N2a; veya N2b nodal alt kümeleri olan hastalar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Ancak, **N3** nodal hastalığı olan hastalar arasında sağkalım azalmıştır. OC-SCC için evrensel bir HPV test yöntemi mevcut değildir.

HPV E6/E7 mRNA ekspresyonunun ölçülmesi transkripsiyonel olarak aktif HPV için altın standart olarak kabul edilir.

Fresh frozen materyal gerektirir

Teknik açıdan gerçekleştirilmesi zor

Pahalıdır

WHO **p16 immunhistokimya** boyamayı OF-SCC'de HR-HPV insidansı için güvenilir bir belirteç olarak kabul eder, ancak yöntem yalnızca OF-SCC için doğrulanmıştır ve OC-SCC için geçerli değildir!!!\*

Amerikan Patologlar Birliği'ne göre p16 over ekspresyonu **≥%70** tümör hücresi boyanması durumunda **pozitif** olarak tanımlamıştır. Boyanma sınırını >%75, >%50 ve >%10 olarak belirleyen çalışmalar vardır.#

Yüksek riskli HPV16 subtipi ve immün marker (TILs, PD-1 ve PDL1) pozitifliğini araştıran bu çalışmada IHC ve PCR ile değerlendirildiğinde **HPV+ grupta immün markerlar anlamlı derecede yüksek** ve bu grupta **prognoz oldukça iyi** bulunmuş.

Tümör dokusunda **tersiyer lenfoid yapıların** (TLS) varlığı, daha iyi **prognoz ve ICI tedavisine yanıt** ile ilişkilidir. TLS oluşumunun indüklenmesinin **HPV (-)** BBK-SCC fare modelinde PD-1 blokaj tedavisine yanıtı artırdığı gösterildi. --> tm mikroçevresindeki dendritik hücreler ve progenitor CD8+ T lenfositler sayesinde.

HPV-pozitif durum, gizli tümörler için yaygın bir bölge olan orofarenkse lokalize edebilir.

# BAŞ BOYUN KANSERLERİNDE METASTATİK HASTALIKTA EGFR HEDEFLİ TEDAVİLER

Çiğdem Dinçkal

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Baş-boyun kanserleri 2023 kanser istatistiklerine göre ölüme yol açan kanserler içerisinde sekizinci en sık görülen kanserdir (1). Baş boyun kanserleri içerisinde skuamöz hücreli karsinomlar en sık görülen histolojik alt tiptir. Erken evre baş boyun kanserleri, cerrahi veya radyoterapi ile nispeten iyi tedavi edilir. Bununla birlikte, hastaların yaklaşık %66'sı ilerlemiş hastalıkla (evre III ve IV) başvurur ve bu hastaların %30'dan azı iyileşir. İlerlemiş baş boyun kanserli hastaların yönetimi; cerrahi, radyasyon ve kemoterapi gibi çoklu tedavi modalitelerinden oluşmaktadır (2).

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) baş boyun kanserleri biyolojisinde önemli bir rol oynar ve prelinik ve klinik çalışmalarla kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. EGFR'nin aşırı ekspresyonu ile klinik olarak agresif malign hastalık arasındaki ilişkinin ışığında EGFR, baş boyun kanserli hastaların tedavisi için umut verici bir hedef olarak ortaya çıkmıştır. HER-1/EGFR'nin insan tümörlerinin patogeneğinde önemli bir reseptör olarak tanımlanması, özellikle HER ailesi sinyal yolağına odaklanan önemli araştırmaların yolunu açmıştır(3)

Reseptör tirozin kinazlar (RTK), büyüme faktörü ligandlarını bağlayan ve hücrel sinyali başlatan hücre yüzeyi reseptörleridir. 20 adet RTK sınıfından 7 sınıf, I-V, VIII ve X, baş ve boyun kanserleri ile bağlantılıdır. EGFR, reseptör tirozin kinazlar ErbB ailesine ait transmembran protein reseptörüdür. Epitelde kritik fizyolojik fonksiyonlar sergileyen normal hücreler dört farklı ErbB reseptörleri karakterize edilmiştir: EGFR (ErbB 1 veya Her-1), Her-2, Her-3 ve Her-4. EGFR; çözümlü ligandlar (örneğin, EGF veya TGF- $\alpha$ ), homodimerizasyon veya diğer HER ailesi reseptörleri ile heterodimerizasyon (özellikle ErbB 2) şeklinde aktive edilebilir. EGFR aktivasyonu ile proliferatif ve mitojenik uyarılarla hücre içi sinyal yolları protein kinaz (MAPK'ler) kaskadı, PI3K/ AKT/mTOR ve JAK/STAT yolu aktive hale gelebilir. Setuksimab EGFR'yi hücre dışı alanında bağlayan ve bloke eden kimerik bir fare-insan monoklonal IgG1 antikordur. Setuksimabın tedavide kullanılmaya başlanması ile baş boyun kanserlerinde ilerleme kaydedilmesine rağmen tekrarlayan ve metastatik hastalığı olan hastalar hızla setuksimaba karşı direnç geliştirir. Hedefe yönelik tedaviye direnç primer olabilir ya da hastalar tedaviye yanıt verir ancak sonunda sekonder olarak direnç geliştirebilir. Anti-EGFR hedefli tedaviye direncin nedeni şunlar olabilir: EGFR'nin primer aktivasyonu, EGFR sinyal yolağı aktivasyonu veya hepatosit büyüme faktörü (HGF) reseptörü gibi başka bir RTK aktivasyonu. Bu nedenle antikor ilaç konjugatları ve immünoestimülatör monoklonal antikorlar gibi EGFR hedefleyen yeni tedavi yaklaşımları araştırılmaktadır. Hücre içi tirozin kinazlar, PI3K ve STAT3 dahil olmak üzere reseptör sinyal kaskadlarını inhibe etmek için küçük moleküller ve oligonükleotidler denenmektedir. Baş boyun kanserlerinde sonuçları iyileştirme girişimindeki

araştırmaların çoğu, karsinogenezde yer alan seçilmiş yolların moleküler biyolojisine odaklanmaktadır. Anti-EGFR hedefli ajan setuksimab, bugüne kadar onaylanmış hedefli tedaviyi temsil eden tek ilaç iken, immün kontrol noktası inhibitörlerinin geliştirilmesi son zamanlarda mevcut tedavi seçeneklerini değiştirmiştir(3,4) EGFR direncinin üstesinden gelip gelemeyeceğini belirlemek için immünoterapi ve EGFR monoklonal antikörlerin kombine tedavisine yönelik çalışmalar devam etmektedir(5). Baş boyun kanserleri oturumunda anti-EGFR tedavilerinin baş boyun kanserlerindeki rolünü, direnç mekanizmalarını ve devam etmekte olan hedefe yönelik tedavi modalitelerini güncel veriler ışığında özetlemeye çalışacağız.

**Kaynaklar:**

1. Rebecca L. Siegel, Kimberly D. Miller, Nikita Sandeep Wagle, Ahmedin Jemal, Cancer statistics, 2023, CA Cancer J Clin. 2023;1–32.
2. Nakano K. Progress of molecular targeted therapy for head and neck cancer in clinical aspects, Mol Biomed. 2021 May 30. 2 (1):15.
3. Hammerman PS, Hayes DN, Grandis JR. Therapeutic insights from genomic studies of head and neck squamous cell carcinomas. Cancer Discov. 2015 Mar. 5 (3):239-44.
4. Rieke DT, Klinghammer K, Keilholz U. Targeted Therapy of Head and Neck Cancer. Oncol Res Treat. 2016. 39 (12):780-6
5. Morena Fasano , Carminia Maria Della Corte, Giuseppe Viscardi , Raimondo Di Liello, Fernando Paragliola, Francesca Sparano, Maria Lucia Iacovino, Anna Castrichino, Francesca Doria, Antonello Sica, Floriana Morgillo, Giuseppe Colella, Giampaolo Tartaro, Salvatore Cappabianca, Domenico Testa, Gaetano Motta and Fortunato Ciardiello, Head and neck cancer: the role of anti-EGFR agents in the era of immunotherapy, Ther Adv Med Oncol 2021, Vol. 13: 1 –15

## GLUTAMINOLİZ VE GLİKOLİZİN İNHİBİSYONLARININ MEME KANSERİ HÜCRE MODELİNDE ANTİKANSER ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Zeynep Özileri<sup>1</sup>, Besra Özmen Yelken<sup>2</sup>, Cumhur Gündüz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, <sup>2</sup>İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Kanser, kontrolsüz hücre büyümesi ve proliferasyon ile karakterize, karmaşık ve heterojen özellikler gösteren çok aşamalı bir hastalıktır. Kanser hücreleri, farklılaşmış metabolik gereksinimler gösterirler ve metabolizmalarındaki değişiklikler proliferasyona ve makro moleküllerin biyosentezine katkıda bulunmaktadır. Kanser hücrelerinin metabolizmasında anahtar rolü olan glikoliz ve glutaminolizin, glutaminoliz inhibitörü BPTES ve glikoliz inhibitörü PFK15 etken maddelerinin kombinasyonu aracılı baskılanmasıyla, meme kanseri hücre modelinde proliferasyonun inhibisyonu ve apoptozun indüklenmesi amaçlandı. Bu amaç doğrultusunda; meme kanseri hücre modelinde BPTES ve PFK15'in sitotoksitesisi belirlendi, BPTES+PFK15 kombinasyonunun sitotoksitesisi ve apoptoz üzerine etkileri araştırıldı. Ayrıca, glikoliz ve glutaminoliz ile ilişkilendirilen bazı genlerin ekspresyon seviyeleri mRNA düzeyinde belirlendi. BPTES ve PFK15 kombinasyonunun meme kanseri ve daha sonrasında diğer solid kanser türlerinde de mevcut tedavilere katkıda bulunması hususunda ileri araştırmaların yapılmasına olarak sağlanması hedeflendi.

BPTES, PFK15 ve BPTES+PFK15 kombinasyonunun MCF-7 ve MDA-MB-231 kanser hücre hatlarında canlılığı üzerine sitotoksik etkileri RTCA-SP cihazı ile gerçek zamanlı olarak belirlenmiştir. Elde edilen sitotoksikite sonuçlarından CalcuSyn v2.0 yazılımında izobologram analizi ile KI ve doz-etki eğrileri elde edilmiştir. BPTES, PFK15 ve BPTES+PFK15 kombinasyonunun MCF-7 ve MDA-MB-231 hücre hatları üzerinde apoptotik etkileri FITC Annexin V/PI protokolüne uygun olacak şekilde BD Accuri akım sitometrisi cihazı ile analiz edilmiştir. BPTES, PFK15 ve BPTES+PFK15 kombinasyonunun MCF-7 ve MDA-MB-231 hücre hatlarına uygulanması PFKFB3, GATA3, MYC, MYCN ve GLS2 ekspresyonları RT-PCR LightCycler 480 II cihazında incelenmiştir.

BPTES'in MCF-7 hücre hattı üzerindeki IC<sub>50</sub> değeri 23 µM, MDA-MB-231 hücre hattı üzerinde ise 15 µM olarak belirlendi. PFK15'in ise MCF-7 hücre hattı üzerindeki IC<sub>50</sub> değeri 17.8 µM, MDA-MB-231 hücre hattı üzerinde ise 3.4 µM olarak belirlendi.

BPTES+PFK15 kombinasyonu farklı dozlarda uygulanmış olup, MCF-7 hücre hattında hesaplanan 48. saat için en yüksek doz hariç bütün dozlar sinerjik etkiye sahip olup (KI=0.25, 0.17, 0.31 ve 0.58) ve en yüksek doz additif etkiye sahip olarak hesaplandı (KI=1). MDA-MB-231 hücre hattında hesaplanan 48. saat için en yüksek doz hariç bütün dozlar antagonist etkiye sahip olup (KI=10.7, 20.6, 12.2 ve 2.5), en yüksek doz additif etkiye sahip olarak hesaplandı (KI=1).

Apoptotik etkilerin araştırılmasında MCF-7 hücre hattı üzerinde BPTES uygulamasının 2,7 kat, PFK15 uygulamasının 2 kat, kombinasyonun IC<sub>50</sub> dozunun 3,7 kat, daha düşük kombinasyon dozunun 3,4 kat ve en düşük kombinasyon dozunun 3,2 kat apoptozu indüklediğini bulduk. MDA-MB-231 hücre hattı apoptoz analizine göre BPTES uygulamasının 1,2 kat, PFK15 uygulamasının 0,7 kat, kombinasyonun IC<sub>50</sub> dozunun 1,5 kat, daha yüksek kombinasyon dozunun 2,2 kat ve en yüksek kombinasyon dozunun 2,25 kat apoptozu indüklediğini bulduk.

BPTES ve PFK15 kombinasyonunun glutaminoliz ve glikoliz yolları üzerine etkilerini aydınlatmak amacıyla gerçekleştirilen mRNA düzeyinde ekspresyon analizinde ise incelenen genler PFKFB3, GATA3, MYC, MYCN ve GLS2'dir. Ekspresyon analizi sonucunda MCF-7 hücre hattında PFKFB3 ekspresyonu PFK15

uygulamasında 9 kat artmış, GATA3 ekspresyonu PFK15 uygulamasında 25 kat artmış ve MYC ekspresyonu PFK15 uygulamasında 18 kat artmış olarak bulundu. MDA-MB-231 hücre hattında ise PFKB3 ekspresyonu PFK15 uygulamasında 3,6 kat artmış ve GLS2 ekspresyonu ise BPTES uygulamasında 2,5 kat artmış olarak bulundu.

BPTES ve PFK15 etken maddelerinin ve kombinasyonunun meme kanseri hücre hatları üzerindeki antikanser etkilerinin belirlenmesi üzerine yapılan çalışmalarda hem sitotoksisite hem de apoptoz sonuçları ele alındığında tutarlı sonuçlar elde edilmiş olup, glikoliz ve glutaminoliz mekanizmalarının eş zamanlı inhibisyonu ile proliferasyonun inhibisyonu ve apoptozu indüklenmesi gözlemlenmiştir. BPTES+PFK15 kombinasyonu Luminal A tipi meme kanseri araştırmalarında ileri aşama çalışmalar için elverişlidir.